**TOKSİK HEPATİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM**

**Ramazan İdilman.**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara**

**TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ**

Toksik hepatit; her geçen gün yeni ilaçların, bitkisel ürünleri ve besin takviyelerinin kullanıma girmesi ile nedeni bilinmeyen akut ve kronik karaciğer hasarının önemli bir nedeni haline gelmiştir. Fundamental olarak, her ilaç değişik mekanizmalarla karaciğer hasarına yol açtığı kabul edilmektedir. İlaca bağlı karaciğer hasarı asemptomatik, minimal değişikliklerle sınırlı olabileceği gibi akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit veya siroz gibi ciddi klinik tablolara da neden olabilmektedir. Toksik hepatit; akut hepatitlerin yaklaşık %10’unu, fulminan hepatitlerin %10-20’sini oluştururken kronik hepatit ve sirozun ancak %1’inden sorumludur (1).

İlaca bağlı hepatotoksisite hekimler tarafından rapor edildiğinden dolayı hastalık sıklığı mevcut sıklıktan daha az çıkmaktadır. Yıllık insidans reçeteli ilaç kullananlarda 10-15/10.000-100.000 olarak bildirilmektedir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) akut karaciğer yetmezliği olgularının büyük kısmını ilaca (asetaminofen) bağlı hepatotoksisite oluşturmaktadır (4). Kullanımı onaylanmış bir ilacın piyasadan toplatılmasında en sık neden ilaca bağlı oluşan karaciğer toksisitesidir. İlaca bağlı hepatotoksisite görülme sıklığı düşük olmasına rağmen, hastalık seyri ağır olabilmektedir. Bugüne kadar 1000’den fazla ilaç ve bitkisel ürün karaciğer toksisitesiyle ilişkilendirilmiştir ve bu liste giderek büyümektedir. Bu ilaçların çoğunda bilgiler olgu raporlarına dayanmaktadır. Sık kullanılan bazı ilaçlarla ilgili epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur. Örneğin steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanımında hepatotoksisite gelişimi 1-10/100.000 saptanmışken, amoksisilin klavulanik asit ile 1-2/100.000 oranında bildirilmiştir (5). Kliniğimizin yaptığı tek merkezli bir çalışmada, 2001 – 2007 yılları arasında Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği’ne başvuran 5471 hasta arasında, ilaca bağlı karaciğer hasarı gelişen 170 hasta değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre karaciğer hasarı en sık antibiyotiklerle (%49.4) ilişkili bulunmuş, bunu sırasıyla NSAİİ, antineoplastik ilaçlar, statinler, antipsikotikler ve antitüberküloz ilaçlar izlemiştir. Antibiyotiklerden de penisilin türevleri (amoksisilin klavulanik asit) önde gelmektedir (6).

**PATOGENEZ:**

İlaçların toksik etkisini daha iyi anlayabilmek adına öncelikle normal mekanizmalarından bahsetmek gerekmektedir. Karaciğer vücutta yabancı maddelerin metabolize edildiği başlıca yerdir. Çoğu ilaç lipofiliktir ve intestinal hücre membranlarından kolaylıkla geçebilmektedir. İlaçlar hepatositlerde biyotransformasyon ile daha hidrofilik hale gelerek idrar veya safrayla atılmaktadır. Hepatik transformasyon sürecinde faz-1 ve faz-2 reaksiyonlar ile bu olay gerekmektedir. Faz-1; ana molekülün oksidasyon, redüksiyon ve hidrolitik reaksiyonlarla değiştirilmesidir. Bu süreç genellikle sitokrom p450 aracılı oksidatif yolaklarla gerçekleşmektedir. Takiben aminoasit, sülfat veya glutatyon ile faz-2 konjugasyon süreçleri olmaktadır. Bu süreçler sonunda daha hidrofilik hale gelen ilaç hepatosit membranındaki transport proteinleri aracılığıyla plazma ya da safraya geçirilmekte, barsak veya böbrekten atılmaktadır. Tüm bu süreçler nükleer reseptörler ve transkripsiyon düzenleyiciler tarafından kontrol edilmektedir.

Bir çok ilaç için karaciğer hasarının patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Ayrıca bir ilacın birden fazla mekanizmayla karaciğere toksik etki yapabildiği de bilinmektedir. İlaç hasarında öne sürülen çeşitli mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

1. *Hücre içi iyon dengesinin bozulması ve apoptozis;* Sitokrom p-450 enzimleri faz-1 reaksiyonlarında görev alan önemli bir enzimdir. Bu enzimlerin hepatik ekspresyonu genetik polimorfizmler nedeni ile farklılık gösterebilir. Enzimler aracılığıyla gerçekleşen yüksek enerjili reaksiyonlar ilacın intrasellüler proteinlere bağlanmasına neden olur. Bu durum iyonik gradiyent farkının kaybolmasına, hücre içi ATP kaybına, aktin proteinlerinin bozulmasına, hücre şişmesine ve hücre lizisine neden olabilmektedir.
2. *Safra kanal hasarı;* Kanaliküler membrandaki taşıyıcı proteinleri etkileyen ilaçlar safra akışını bozabilir. Safra tuzlarına bağlanan veya onların transportunu engelleyen ilaçlar veya taşıyıcı proteinlerindeki genetik defektler kolestaza neden olabilir.
3. *İmmun mekanizma;*İlaçlar genelde küçük moleküller oldukları için immün cevaba neden olmazlar. Fakat biyotransformasyon sürecinde ilaçlar enzimlere veya diğer moleküllere bağlandıklarında, hepatosit yüzeyine ulaşıp immün hedef haline gelebilirler. Bu durum antikor aracılı sitotoksisiteyi veya direk sitolitik T hücre cevabını indükleyebilir. Ayrıca immün aracılı hasar, programlı hücre ölümüne de (apoptozis) neden olabilmektedir.
4. *Mitokondriyal disfonksiyon;* Bazı ilaçlar mitokondrial DNA’ya ve/veya solunum zincirindeki enzimlere bağlanıp oksidatif stres oluşturmaktadır. Bu olay hücrede anaerobik metabolizmayla sonuçlanmakta, laktik asidoz ve trigliserit birikimine yol açmakta ve hücre içinde mikroveziküler yağ birikimine neden olmaktadır. Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri, valproik asit, tetrasiklin ve aspirin bu mekanizmayla toksik etki gösteren ilaçlardır.

**TANI, KLİNİK TABLO VE RİSK FAKTÖRLERİ:**

Klinik olarak değerlendirilecek olunursa ilaca bağlı karaciğer hasarının semptom ve bulguları tipik değildir. Hastalarda sadece aminotransferazlar ve alkalen fosfataz düzeylerindeki hafif artışlar genelde herhangi semptoma neden olmamakta, süreç geçici ve ilerleyici olmayan bir seyir izlemektedir. Az bir hasta grubunda ise ilaç kullanımına bağlı ağır karaciğer yetmezliği bulguları gelişmekte ve süreç mortal olabilir veya karaciğer nakliyle sonlanmaktadır. Bu iki spekturum arasındaki hastalarda gelişen semptom ve bulgular ise diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarının semptom ve bulgularıyla benzerdir. Bazı durumlarda hastalarda nadiren ateş, döküntü ve periferal eozinofili gibi ilaç alerjisine dair bulgular görülebilir. Bu hasta grubunda tanıya ulaşmak çoğu zaman zordur. Öncelikle karaciğer testlerinde bozulma olan her hastada ilaç reaksiyonu olasılığı hekimin aklına gelmesi gerekir.

Dikkatli bir ilaç öyküsü alınmalı, kullanılan ilaçların toksik hepatit yapması için taşıdığı riskler iyi bilinmelidir (Tablo-1)(7). İlaç anamnezinde hastanın kullandığı tüm reçeteli ilaçların yanı sıra herbal ürünler ve alternatif tıp ilaçlarının kullanımı da sorgulanmalıdır. Genellikle son 3 ay içerisinde kullandığı ajanlar irdelenirken bu süre son 6 aya kadar gidebilir. Karaciğer hasarı yaptığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı karaciğer testlerinin yükselmesi ve ilacın kesilmesini takiben karaciğer hasar testlerinin düzelmeye başlaması tanıda güçlü bir bulgudur.

Laboratuvar olarak, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin 2 katından fazla veya serum ALT/alkalen fostataz (AP) oranı ≥5 ise hepatosellüler hasar, serum ALT düzeyi normalin 2 katından fazla ve bu oranın 2 ila 5 arasında olması ise mikst tip hasar diye tanımlanır. Kolestatik tip karaciğer hasarında, serum ALP seviyesinin normalin 2 katından fazla olması veya ALT/ALP oranının ≤2 olması olarak tanımlanır. Serum bilirubin seviyesinin normalin 2 katından fazla olması ve serum aminotransferaz seviyesinin normalinin 3 katından fazla artması kötü prognoz göstergesidir (8).

Hepatosellüler hasarı olan hastalarda ilacın kesilmesini takiben ilk hafta içinde karaciğer enzimlerinde en az %50 düşüş olması ilaca bağlı hepatotoksisite tanısını desteklemektedir. Ancak, unutulamamalıdır ki; kolestatik tipte hasarı olan olgularda iyileşme süreci daha geç olur. Şüphe duyulan ilacı hastaya yeniden vererek test etmek (rechallenge) tanıya ulaşmada nadiren kullanılan bir yöntemdir. İlaç kesildikten aylar sonra dahi ortaya çıkan hepatoksisite de ilaç kullanım öyküsü mutlaka dikkate alınmalıdır.

Hastalarda mutlaka karaciğer testlerinde bozukluk yapabilecek diğer olası nedenler (viral hepatitler, alkol, otoimmün hastalıklar, safra yolu hastalıkları, çeşitli sistemik hastalıklar vs) dışlanmalıdır. Viral seroloji (antiHAV IgM, HBsAg, HBeAg antiHBc IgM, antiHCV, HCVRNA, antiCMV-IgM, antiEBV-IgM, herpes virüs gibi), ateş ve/veya diyaresi olan olgularda bakteriyel seroloji (salmonella, campylobacter, listerya, coxiella), şüpheli olgularda sifiliz serolojisi, Ig G, A, M seviyesi, otoantikorlar (ANA, ANCA, AMA, ASMA, Anti-LKM-1 gibi), seruloplazmin, idrar bakırı, alfa-1 antitripsin, transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri çalışılmalıdır. Erken dönemlerde tam kan sayımında eozinofili varlığı tanıyı destekler. Hastalara abdominal USG mutlaka yapılmalı ve gerekli durumlarda abdomen BT, MRCP gibi karaciğer ve safra yolları görüntülemelerinden faydalanılmalıdır. Enzim düzeylerinin çok yükseldiği ve LDH yüksekliğinin de eşlik ettiği durumda iskemik hepatit ihtimali dikkate alınmalıdır. Şüpheli ilaç ilişkili hepatotoksisitenin yönetim algoritması Tablo-2’de gösterilmiştir (9).

Genel olarak, ilaca bağlı karaciğer hasarı için artmış risk yaratan faktörler şu şekilde sıralanabilir;

* *Yaş:* ileri yaşlarda hepatotoksisite çoklu ilaç kullanımı ve ileri yaşa bağlı birlikte olan diğer sistemik problemler nedeniyle daha sık görülmektedir.
* *Kadın cinsiyet:* Genel olarak ilaca bağlı karaciğer hasarına daha yatkındırlar ancak nedeni net olarak bilinmemektedir.
* *Irk:* Afrika-Amerikalıların bazı antikonvülzan ve antibiyotik grubu ilaçlara artmış toksisite riski olduğu bilinmektedir.
* *Genetik faktörler:* Kalıtımsal mitokondrial hastalıklar valproik asit ve fenitoine bağlı hepatik ilaç reaksiyonlarını tetikleyebildiği bilinmektedir.
* *Nutrisyonel durum:* Uzun süreli açlık ve yoğun alkol alımı olgularında glutatyon azalmakta ve bu durum ilaç metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Aynı zamanda greyfurt ve yeşil sebzelerin bazı ilaç metabolizmalarını etkilediği bilinmektedir.
* *Altta yatan karaciğer hastalığı:* İdiosenkratik reaksiyonlara karşı koruyucu olabilirken doz bağımlı toksisite riskini artırdığı bilinmektedir.

Histopatolojik inceleme karaciğer hasarının spesifik olarak hangi ilaçtan kaynaklandığını göstermez, fakat karaciğerde ne tip bir hasarın olduğunu, hasarın ne derecede olduğu ve hastalık seyri hakkında klinisyene önemli bilgi verir. Bu nedenle ilaca bağlı hepatotoksisite düşünülen olgularda karaciğer biyopsisi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak, altta yatan bir karaciğer hastalığı durumunda, klinik tablo ilaca bağlı hasarla tam olarak açıklanamıyorsa karaciğer biyopsisi planlanabilir. Ayrıca ciddi ve rezidüel lezyonu (fibrozis) olan hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları karaciğer hasarının ciddiyetini tam olarak göstermeyebilir bu olgularda prognostik önemi nedeniyle biyopsi planlanabilir. Kliniğimizde ilaç bağlı akut karaciğer hasar düşünülen orta ve ağır olgularda, tanının doğrulanması ve hastalık seyri açısından mutlaka karaciğer biyopsisi yapılmaktadır.

**Hepatosellüler Tip Hasar:** Akut hepatosellüler (sitolitik, sitotoksik) hasar en sık görülen ilaç ilişkili karaciğer hasarıdır. Hepatosellüler hasar apoptozis ya da hücre nekrozuyla sonuçlanabilir. Hasar noktasal (spotty) ya da birleşik (confluent) nekroz şeklinde olabilir. Bu tip karaciğer hasarı gelişen ve yaygın confluent nekroz alanları olan hastalarda akut karaciğer yetmezliği gelişme riski artmıştır. Bir çok akut hepatosellüler hasar anlamlı fibrozis gelişmeden iyileşir.

Hepatosellüler hasarda zonal nekroz ya da nonzonal nekroz gelişebilir. Zonal nekroz; genellikle halotan (zon 3), karbon tetrahidroklorür (zon 3), asetominofen (zon 3), berilyum (zon 2), kokain (zon 1) ya da demir sülfat (zon 1) gibi doz bağımlı intrensek toksisite yapan ilaçlarla görülür. İzole zon 1 ve zon 2 nerozu oldukça nadirdir. Sentrilobuler nekroz (zon 3); zonal nekrozun en sık görülen tipidir, inflamatuar yanıt oldukça yoğun görülür. Non-zonal nekroz viral hepatit benzeri paternlerde ortaya çıkar ve genellikle ön görülemeyen idiosenkratik hasara yol açan ilaçlar ile gelişir (aspirin, fenitoin, metildopa, izoniazid, diklofenek vb.).

Hyman Zimmermann tarafından ortaya konulan bir gözleme göre (Hy’s rule) ilaca bağlı akut hepatosellüler hasarı olan hastalarda sarılık (total bilirubin düzeyi ≥2.5 mg/dl) gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalarda ortalama %10 civarında mortalite olduğu ileri sürülmüştür (10). Bu gözlem FDA gibi kuruluşlarca da geniş bir kabul görmüştür ve klinik çalışmaları devam eden ilaçların hepatotoksisite potansiyelini değerlendirmekte kullanılmaktadır. Yapılan çalışmaların meta-analizlerin değerlendirilmesinde, hepatosellüler tipte hasar ve bilirubin yüksekliği ile birlikte ileri yaş, kadın cinsiyet ve serum AST düzeylerinde yükseklik de bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (10).

**Kolestatik Tip Hasar:** Hastalar sıklıkla sarılık ve kaşıntı yakınmasıyla kliniğe başvururlar. Safra yollarında hasar oluşturan ilaçlar karşımıza akut kolanjit, kronik kolanjit şeklinde çıkabilir. Kolestaz ile birlikte inflamasyonlu veya inflamasyonsuz safra duktus harabiyeti izlenir. Amoksisilin/kalvulonik asit, fenotiazinler, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar gibi bazı ilaçlar akut kolanjite neden olurlar. Histopatolojide fokal destrüktif safra yolu hasarı ile nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Kronik kolanjit şeklinde lezyon yapan ilaçlar genelde primer biliyer kolanjit benzeri değişiklikler yaparlar. Bu şekilde hasar yapan bazı ilaçlara örnek fenotiyazinler, tetrasiklin, makrolidler verilebilir.

Kolestaz hasarı dört tip olarak tanımlanmıştır. *Kanaliküler (püre, bland veya noninflamatuar) tipte;* serum ALP, konjuge bilirubin ve GGT düzeylerinde artış olur. Aminotransferaz düzeyleri ise minimal artabilir. Karaciğer biyopsisinde kolestaz, dilate safra kanalları ve safra tıkaçları görülür. Minimal inflamasyon ve nekroz da saptanabilir. Bu tip hasar sıklıkla anabolik steroidler veya oral kontraseptiflerle görülmektedir.

*Hepatokanaliküler (kolanjiyolitik, kolestatik veya inflamatuar) tipte* ise klinik biraz daha ağırdır. Hastalar akut biliyer obstrüksiyonu düşündürebilecek şekilde ateş ve karın ağrısı ve bazı durumlarda hipersensistivite reaksiyonu bulguları ile başvurur. Karaciğer biyopsisinde belirgin sentrilobülar kolestaza ek olarak değişik derecelerde portal inflamasyon, kolestaz zonlarında lokalize hepatosit nekrozu görülebilir. Amoksisilin klavulanik asit, makrolid grubu antibiyotikler, azathioprin ve karbamazepin hepatokanaliküler tip hasar oluştururlar (10).

İlaca bağlı kolestazın diğer tipleri *duktopenik kolestaz* ve *sklerozan kolanjit* tipi olup oldukça nadir olarak gözlenirler.

**Miks Tip Hasar:** Hepatosellüler ve kolestatik hasara ait klinik ve laboratuar bulguları saptanabilir. Hipersensitivite reaksiyonları daha sık görülür. Mikst tipte biyokimyasal değişiklik saptanan bir olguda olası hasarın nedenin büyük ihtimalle ilaç toksisitesi olabileceği düşünülmelidir. Kolestatik hasar yapan tüm ilaçlar mikst tipte hasar da yapabilir.

Kolestatik ve mikst tipte hasarlar hepatosellüler tipe göre nadiren akut karaciğer yetmezliğine ilerler. Kolestatik ve mikst tipte ilaç hasarında düzelme periyodu daha uzundur.

Akut ilaç reaksiyonlarının %5-10’unda kronikleşme gelişir. Kliniğimizin yaptığı çalışmada, ilaca bağlı hepatotoksisite tanısı alan 170 hastanın %11’inde kronikleşme gözlenmiştir (6). Genel olarak kronikleşme kolestatik-mikst tipte daha sık görülmektedir. Histolojik olarak kanıtlanmış ilaç ilişkili karaciğer fibrozisi nadir görülür. Bazı ilaçlar serolojik ve morfolojik olarak de novo otoimmün hepatitten ayırt edilemeyen bir kronik hepatit kliniğine neden olabilir. Örneğin akne tedavisinde kullanılan minosiklin lupus benzeri bir hepatite neden olabilir. İlaca bağlı otoimmün hepatit tablosu ilacın kullanılmasını takiben günler içinde gelişir, yüksek ANA titreleri saptanır, anti-Sm ve diğer antikorlar negatif olarak saptanır. Bu hastalarda inflamatuvar aktivite minimal olabilir. Belirgin fibrozis ve siroz nadir görülür ve genelde ilaç kesildikten sonra düzelme görülür. Nitrofurantoin kullanımına bağlı olarak ANA ve SMA ile ilişkili otoimmün hepatit kliniği görülebilir. Nitrofurantoine bağlı siroz veya ciddi fibrozis daha sık görülür.

Amoksisilin klavulanik asit, terbinafin ve amiodaron gibi bazı ilaçlar uzamış kolestaz (>3 ay) yapabilirler. Uzamış kolestaz safra kanallarının kaybına ve belirgin duktopeniye yol açabilir ve ‘kayıp safra yolu sendromuna’ (vanishing bile duct syndrome) neden olabilir. Nadiren siroza ilerleyebilir. Karbamazepin, klorpromazin, ibuprofen, amoksisilin, klindamisin ve trimetoprim-sulfametaksazol gibi bazı ilaçlar kayıp safra yolu sendromunu tetikleyebilir. Histolojik görünüm primer biliyer kolanjit veya obstrüktif safra yolları hasarına benzeyebilir. Serum ANA negatifliği ve normal safra yolu görüntülemesi ilaca bağlı hasar tanısını destekler.

Bazı ilaçlar *granulomatöz hepatite* neden olabilir. İnterferon tedavisinde, çeşitli antibiyotikler (izoniazid, penisilin, sulfanamid), antikonvülzanlar (fenitoin, diazem, karbamazepin) ve ağır metal toksisitesinde granülomatöz hepatit görülebilmektedir. Bu hastalar genelde nedeni bilinmeyen ateş yakınması ile kliniğe başvururlar ve steroid tedavisine iyi yanıt verirler.

*Makroveziküler steatoz* (steroid, nitrofurantain, metotreksat, NSAİİ, metoprolol, 5-FU, tamoksifen gibi ajanlar), *mikroveziküler steatoz* (kokain, tetrasiklin, valproik asit ve zidovudin gibi ilaçlar) ve steatohepatit (amiodaron, irinotekan) ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilen diğer patolojik tablolardır.

İlaca bağlı *sinuzal obstrüksiyon sendromu (veno-oklüzif hastalık), peliozis hepatis* ve *hepatik ven trombozu* gibi vasküler patolojiler de gelişebilir. Sinuzoidal obstrüksiyon sendromunda sinüzoidlerde ve hepatik venüllerde endotel hasarı vardır. Bu durum endotel şişmesine ve tromboza neden olur. Takiben venöz çıkış obstrüksiyonu ve buna bağlı konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, hepatosellüler nekroz ve fibrozis gelişebilir. Bu duruma neden olan ilaçlar genelde sitotoksik kematerapiklerdir. Peliozis hepatit karaciğer parankimi içinde kanla dolu kavitelerin olmasıdır. Sıklıkla androjen ve oral kontraseptif kullanımıyla görülebilmektedir. Hepatik ven trombozu, oral kontraseptif ve dakarbazin gibi ilaçların nadir bir komplikasyonu olup Budd-Chiari sendromu benzeri bir klinik tabloya neden olmaktadır (11,12). Bununla birlikte oral kontraseptifler gibi çeşitli hormon tedavileri hepatosit dediferansiyonuna neden olarak benign adenomlara, nadiren de karsinomlara neden olabilmektedirler (4,5).

 **KARACİĞER TOKSİSİTE MEKANİZMASINA GÖRE SINIFLANDIRMA**

İlaca bağlı karaciğer hasarı, oluşum mekanizması (Doz bağımlı, İdiyosenkratik) ve klinikopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

1. **Doz bağımlı (İntrinsik) hepatotoksisite:**

Doz bağımlı toksisitede ilaç dozu belli bir eşik değeri aşarsa hepatotoksisite gelişmektedir. Deneysel çalışmalar ile tespit edilebildiği için öngörülebilir bir hepatotoksisitedir. Hücre ve organellerde hasar yaratarak direk ya da metabolik yollarla hepatotoksik hasar ortaya çıkabilir. Asetaminofen, amiodaron, siklofosfamit, siklosporin, metotreksat, tetrasiklin gibi ilaçlar doz bağımlı hepatotoksisite yapmaktadır.

1. **Doz bağımlı olmayan (İdiyosenkratik) hepatotoksisite:**

Bu tip ilaç reaksiyonunda normalde tolere edebilebilen ilaçlara karşı hastaya özgü nedenlerle toksik reaksiyon gelişmesidir. Nadir görülen bir durumdur. Bu hastalarda ilaç toksisistesinin nedeni aydınlatılamamış olup genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (13).

İdiyosenkratik ilaç reaksiyonları allerjik ve non-allerjik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Allerjik reaksiyonlarda adaptif immün sistem devreye girmektedir. Bu tip ilaç reaksiyonlarında karakteristik olarak ateş, raş ve eozinofili görülmektedir. Otoantikorlar (örneğin ANA) gelişebilmektedir. Latent peryod genelde kısadır (bir ay veya daha kısa süre). İlaca yeniden maruz kalındığında hızlı bir şekilde hepatotoksisite gelişmektedir. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının genelde dozdan bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Fakat herhangi bir ilacın <10 mg/gün kullanımında alerjik reaksiyonlar çok nadiren gelişmektedir (14). Allopurinol, diklofenak, halotan, metildopa, minosiklin, fenitoin, propiltiyourasil, ACE inhibitörleri, amoksisilin klavulonik asit, eritromisin, sulindak ve trisiklik antidepresanlar idiyosenkratik alerjik hepatotoksisiteye yol açarlar.

Non-allerjik idiosenkratik ilaç reaksiyonlarında hipersensitivite bulguları genelde görülmez. Fakat bazı durumlarda alerjik mekanizmalar olaya katılıp ayırımı zorlaştırabilir. Bu tip ilaç reaksiyonlarının en dikkat çekici yanı uzun latent dönemidir. Örneğin hastanın karaciğer testleri 6 ay normal sınırlarda seyreder ve sonrasında aniden hepatotoksisite gelişir. Bu durum ilacın karaciğerde birikimine bağlı olabilir. Karaciğer testleri normale döndükten sonra bu ilaçlar yeniden kullanıldıklarında karaciğer hasarı gelişmemektedir (13). Akarboz, amiodaron, bosentan, izoniazid, izoretinoin, ketokanazol, labetolol, valproik asit ve terbinafin non-allerjik hepatotoksisiteye yol açarlar (13).

**SIK KULLANILAN İLAÇLARDA KARACİĞER TOKSİSİTESİ**

**Asetaminofen:** Asetaminofen metabolizmasında faz 2 reaksiyonlar baskındır. Asetaminofen miktarı faz 2 kapasitesini aştığı anda bol miktarda toksik metabolit birikmeye başlar ve CYP2E1 aracılığıyla N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI) üretilir. NAPQI hücredeki makromoleküllere kovalent bağlarla bağlanarak mitokondrial ve nükleer fonksiyonları bozar. Normal şartlarda konjugasyonla (glutatyon-S-transferaz aracılığıyla) suda çözünen, vücut için zararsız ve böbrekten atılan merkaptürik asit oluşturularak NAPQI’nın hücre içi moleküllere bağlanması engellenir. Glutatyonun tükenmesiyle NAPQI ilişkili intraselüler bileşikler oluşur. Bunu takiben hücre içi sitozolik kalsiyum miktarının artmasıyla hücre ölümüyle sonlanacak olan bir süreç başlamaktadır (15). p450 enzimleri perivenüler hepatositlerde bulunduğu için asetaminofen toksisitesi de bu bölgelerden başlamakta, takiben parankime ve tüm hepatik lobüle yayılmaktadır. Asetaminofen düşük dozlarda alındığında oldukça güvenilir bir ilaçtır (≤4 gr/gün). Minimal hepatotoksik doz 7.5 gr/gün’dür. 15 gr/gün dozun üzerine çıkıldığında ise ağır karaciğer hasarı yapabilmektedir (5). 2 haftalık süre boyunca 4 gr/gün asetaminofen alan hastaların 3’te birinde ALT seviyelerinde normalin 3 katı artış görülür (16). Ağır fulminan hepatit 25 gram üstü dozlarda ortaya çıkar (17). Malnütrisyon, alkol kullanımı (kronik alkol kullanan, uzun süreli açlık(glutatyon miktarında düşüş) ve bazı ilaçlar(izoniazid, zidovudin, fenitoin vb) toksik eşik değeri düşürerek toksisite riskini artırabilmektedir (18). Asetaminofen zon 3’de hepatik nekroz yapmaktadır ve inflamasyon minimaldir. İyileşme genellikle fibrozis gelişmeden tam rezolüsyonla olmaktadır (5).

Asetaminofen zehirlenmesinde başlangıç bulguları genellikle hafiftir ve spesifik değildir. İlk 24 saatte hastalarda genellikle bulantı, kusma, yorgunluk, halsizlik, solukluk ve letarji gibi semptomlar gelişmeye başlar. Bu dönemde merkezi sinir sistemi depresyonu ve artmış anyon açığı ile birlikte olan metabolik asidoz nadiren gelişir (19). 24. saatten sonra karaciğer toksisitesinin klinik ve laboratuvar bulguları belirginleşmeye başlar. İlk 24 saatteki klinik bulgular düzelmeye başlarken serum aminotransferaz düzeyleri artmaya başlar. Bazı hastalarda sağ üst kadran ağrısı, hassasiyet ve hepatomegali olabilir. Protrombin zamanı uzamaya, total bilirubin düzeyi artmaya başlar, oligüri ve renal yetmezlik gelişebilir. 72. saatten sonra ilk dönemdeki sistemik semptomlar yeniden ortaya çıkar. Bu semptomlara sarılık, şuur bulanıklığı (hepatik ensefalopati), karaciğer testlerindeki belirgin yükseklik, amonyak yüksekliği ve kanama diyatezi eklenir. Serum ALT-AST düzeyleri 10.000 U/L’yi bulabilir. Hipoglisemi ve laktik asidoz gelişebilir. Ölüm 4-18. günler arasında beyin ödemi ya da sepsis nedeniyle olur.

İlk 4 saatte gelen hastalarda mide gastrik tüp ile yıkanmalıdır. Ozmotik katartik ajanların tedavideki etkinliği net değildir. Serum asetaminofen düzeyi ölçülebilir. Serum asetaminofen düzeyi ilk 4 saatte düşük sonuç verebilmektedir. Bu nedenle ölçüm 4. saatten sonra yapılmalıdır. Güvenilir bir öykü varsa (>10 gr alım) veya serum asetaminofen düzeyi Prescott nomogramına göre orta-yüksek risk grubundaysa bu hastalara mutlaka antidot tedavi verilmelidir (20,21). N-asetil sistein (NAC) sıklıkla tercih edilen antidot olup genelde oral yolla uygulamaktadır. Oral doz, 140 mg/kg yükleme ardından 72 saat süresince her 4 saatte bir 70 mg/kg şeklindedir (toplam 17 doz). Belirgin bulantı-kusma durumunda IV uygulama tercih edilmektedir. IV yolla hipersensitivite reaksiyonları sık görülmektedir. NAC tedavisine bağlı ciddi yan etkiler gelişebileceği unutulmamalı, bu tedaviyi alan hastalar dikkatli takip edilmelidir. NAC tedavisi asetaminofen toksisiteine maruz kalan hastalarda en kısa zamanda başlanmalıdır, ilk 16. saatten sonraki uygulamalarda NAC tedavisinin etkinliği düşüktür (5).

Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezliği gelişmiş ve kötü prognoz bulguları olan hastalarda (evre 4 hepatik ensefalopati, kanama diyatezi, böbrek yetmezliği olan ve PTZ’nin uzadığı hastalar) etkin tedavi seçeneğidir.

**İzoniazid (INH):** Yaklaşık 50 yıldır tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. INH’a bağlı toksisitede toksik metabolik ürünler suçlanmaktadır. Bunlar non-allerjik (metabolik) idiyosenkrazi tipinde ilaç reaksiyonu yapmaktadır. INH başlanan hastaların %10-36’sında ilk 10 hafta içinde aminotransferaz düzeylerinde artış olur. Bu artışlar genellikle çok hafif olup semptom ve bulgu vermezler. Hepatit gelişen hastalarda latent periyod (ilacın alımından karaciğer testlerinin yükseldiği döneme kadar geçen zaman) 1 hafta ile 6 ay arasında değişmekte olup ortanca 8 haftadır. Halsizlik, yorgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma gibi prodromal semptomlar hastaların 1/3’ünde görülür. Hastaların %10’ında günler içinde sarılık gelişir. Karaciğer testleri hepatosellüler hasarı göstermektedir. Olguların yarısında serum AST değeri ALT’den daha yüksek seyretmektedir (5). Çoğu hastada (hafif ve orta derece hasar) ilaca devam etmek güvenlidir. Hastaların büyük kısmında aminotransferaz düzeyleri zamanla normale gerilemektedir. Karaciğer testlerindeki yükselme görüldüğü anda ilaç bırakılırsa genelde 1-4 haftada aminotransferaz düzeyleri normal sınırlara gerilemektedir. Çok az hastada INH’a bağlı klinik hepatit veya karaciğer yetmezliği görülebilmektedir (%0.1 - 2).

Olguların %70’i kadın olup, kadınlar ve 50 yaş üstü hastalarda INH’a bağlı karaciğer toksisitesi riski artmıştır (22). Kronik alkol alımı, eş zamanlı pirazinamid ve asetaminofen kullanımı hepatotoksisitesinin sıklığını ve şiddetini artırmaktadır. Malnütrisyonun da INH toksisitesini artırdığı gösterilmiştir (5). INH hepatotoksisitesini önlemede en uygun yaklaşım karaciğer testlerinin düzenli takibidir. İlaç başlanırken başlangıç serum ALT ve AST düzeyleri önemlilik taşır. İlaç altında iken takiplerde aminotransferaz düzeyleri başlangıca göre 3 kat yükselme olursa hastalar daha yakın izlenmelidir, 5 kat yükselmede tüm ilaçlar kesilmelidir. Karaciğer testleri normale gelmeden yeniden tedaviye başlanmamalıdır.

Diğer bir antitüberküloz ilaç olan pirazinamid doz bağımlı hepatotoksisite yapmaktadır. Bu ilaç günümüzde düşük dozlarda kullanılmaktadır. İzoniazid ile kombine kullanımda INH toksisitesini arttırmaktadır (5).

**Statinler:** Günümüzde milyonlarca insan hiperkolesterolemi tedavisi için HMG CoA redüktaz inhibitörü (statin grubu) ilaçları kullanmaktadır. Aminotransferaz düzeylerinde asemptomatik artış (sıklıkla üst sınırın 3 katından daha fazla artış) tedaviyi kullananların %1-3’ünde gerçekleşmektedir (22). Serum ALT düzeyindeki hafif artış ilacın kullanılmına devam edilmesine rağmen genellikle düzelmektedir. Başlangıçta ALT yüksekliği olan hastalarda statine bağlı karaciğer toksisitesi riskinin artmadığı gösterilmiştir (23). Statin kullanan hastalarda karaciğer testlerinde izlem gerekli değildir ve asemptomatik aminotransferaz yüksekliklerinde ilacın kesilmesi önerilmemektedir. Kronik hepatit C, hepatik yağlanma ve diğer karaciğer hastalıklarında statin ilişkili hepatotoksisite artmamaktadır ve bu hastalarda statin tedavisi güvenle kullanılabilmektedir (24).

**Metotreksat:** Metotreksat (MTX) birçok inflamatuvar ve malign hastalıkta kullanılan bir folat antagonistidir. Doz bağımlı bir toxindir. MTX’in sebep olduğu hepatotoksisiteden genellikle reaktif oksijen türleri (ROT)’nin meydana getirdiği oksidatif hasar sorumlu tutulmuştur. Yüksek dozlarda kemik iliği süpresyonu, mukokütanöz reaksiyonlar, pnömoni ve hepatotoksisiteye neden olabilmektedir. Ağır alkol kullanımı, altta yatan karaciğer hastalığı olması ve yükleme tedavileri hasarı artırmakta, karaciğer fibrozisine neden olmaktadır. Hastaların %20-50’sinde karaciğer enzimlerinde hafif yükselme görülebilir. Histolojik bulgular hafif yağlı değişiklik, hafif portal inflamasyon ve fokal nekrozdan daha ağır hepatosellüler nekroz, fibrozis ve siroza kadar değişebilir. Obezite ve diyabet gibi tetikleyici faktörlerin olduğu hastalarda steatohepatit gelişimini tetikleyebilir. Uzun dönem metotreksat tedavisi alan hastaların yakın takibi gerekmektedir. Total doz, giderek artan dozlar ve metotreksat tedavi süresi hepatik fibrozis riskini belirleyen önemli faktörlerdir. Total 3 gr doz alan hastalarda histolojik progresyon riski %20’lerdedir. Hastaların sadece %3’ünde ileri hepatik fibrozis saptanmaktadır (5).

Eğer mümkünse riskli hastalarda MTX tedavisinden kaçınılmalıdır. Alkol bağımlılarında (özellikle haftada 100 gr’dan fazla etanol alanlarda) metotreksat tedavisi başlanılmamalıdır. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3,5-4 g kümülatif MTX dozuna ulaşılınca karaciğer biyopsisi yapılması, tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi seçeneklerdendir (25). Bir ya da daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda ise öncelikle diğer sistemik ajanların kullanılabilirliği değerlendirilmeli ancak uzun süreli MTX kullanım gerekliliği varsa risk faktörü olanlarda başlangıç karaciğer biyopsisi yapılması ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsinin tekrarlanması önerilir (26).

**Amiodaron:** Amiodaron sık kullanılan potent bir antiaritmik ajandır. Bu ilacı kullanan hastaların yaklaşık %30’unda karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenirken, %1-2 hastada steatohepatit gelişir. Oral kullanımda kümülatif doz steatohepatiti tetikleyebilmektedir. Sarılıkla başvuran olgularda genellikle hepatosellüler nekroz ve fibrozis gelişmiş olup prognoz kötüdür. Amiodarona bağlı steatohepatitte özellikle zon 1’de belirgin Mallory hyalinleri ve fosfolipidozise bağlı genişlemiş lizozomlar (myoloid body) görülmektedir. Bulgular alkole bağlı steatohepatit bulgularına benzemektedir (22). Amiodaron karaciğerde yüksek oranda konsantre olmaktadır. Birkaç haftalık kullanımdan sonra karaciğerde biriken amiodaron miktarı karaciğer ağırlığının yaklaşık %1’i kadardır (5). Karaciğer enzimlerinde normalin 2 katından fazla artışda ilaç kesilmedilir. Hafif olgularda ilacın kesilmesini takiben bulgular 2 hafta ile 4 ay arasında düzelebilir. Fakat ilaç karaciğerde yüksek konsantrasyonda uzun süre durduğu için amiodaronun kesilmesiyle her hastada klinik düzelme sağlanamaz. İlaç kullanımında ise rutin 6 ayda bir karaciğer testlerinin monitörize edilemesi önerilir (27).

**Amoksisilin klavulanik asit:** Amoksisilin klavulanik asit oldukça sık kullanılan bir antibiyotiktir ve antibiyotikle ilişkili ilaca bağlı toksik hepatitin de en sık nedenidir (6,28). Erkek cinsiyet, ileri yaş (>55) ve ilacın uzun süre kullanımı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (5). Genel olarak ilaç başladıktan sonraki 6 hafta içinde semptomlar çıkmaya başlar. İspanya’da yapılan prospektif bir çalışmada ilaca bağlı karaciğer toksisitesi vakalarında %14’üne amoksisilin klavulanat neden olduğu saptanmıştır (29). Kısa süre amoksisilin klavulanat kullanan genç hastalarda daha çok hepatosellüler tipte hasar görüldüğü ve bu hastaların daha iyi seyrettiği gözlemlenirken, kolestatik ve mikst tipte hasar daha çok yaşlılarda ve ilacı uzun süre kullananlarda saptanmıştır (29). Çoğu hasta ilacın kesilmesini takiben 4-16 hafta içinde tamamen düzelir. Ölümcül toksisite son derece nadir görülür.

**Non-steroidal anti inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):** NSAİİ nadiren karaciğer toksisitesi yapmaktadır. Toksisite paterni değişik derecelerde immüno-allerjik özelikler gösterebilir. Hepatotoksik ve kolestatik paternde hasar değişik oranlarda görülebilir. Diklofenak en sık kullanılan NSAİİ’dan biridir. Diklofenak ilişkili hepatotoksisite ilaca maruz kalan 100.000 hastadan 1-5’inde görülmektedir. Bugüne kadar diklofenak ilişkili 200’den fazla hepatit olgusu raporlanmış olup bunlarda 4’ü fatal seyretmiştir. Diklofenak toksisitesiyle ilgili genetik yatkınlık sorumlu tutulmuştur. Toksisite riski kadınlarda ve ileri yaşta artmaktadır. Ateş ve döküntü olguların %25’inde görülmektedir. İlacın kesilmesini takiben prognoz genelde iyidir (5).

**Azathioprin:** Azathioprin çeşitli inflamatuar hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Romatoid artrit hastalarında hepatotoksik reaksiyonlar yaklaşık %2 oranında görülmektedir. Azathioprine bağlı hepatotoksisite vasküler sendromları içermekte olup nodüler rejeneratif hiperplazi ve hepatik venookluzif hastalık gelişimi şeklinde olabilir. Doz ve tedavi süresinin toksisiteyle ilişkisi yoktur. Akut karaciğer hasarı ilaca başladıktan sonra erken dönemde (yaklaşık 2 hafta) ya da geç dönemde (30 ay) görülebilir (30). Özellikle de vasküler toksisite çok geç dönemde tanı alabilir. İlaç kesildikten sonra genelde karaciğer hasarı düzelir fakat kalıcı hasar bildirilen olgular da bulunmaktadır.

**HERBAL VE BİTKİSEL DESTEK TEDAVİLERİNE BAĞLI KARACİĞER TOKSİSİTESİ**

Günümüzde konvansiyonel tıp, tamamlayıcı tıp ya da alternatif tıp ürünü gibi isimlerle adlandırılan ajanların kullanımının her geçen gün artması, hekimleri hastalık tanı ve tedavisi açısından oldukça zor durumda bırakmaktadır. Bunlara bağlı hepatotoksisite, hepatit ve kolestaz tablolarından fulminan yetmezlik, veno-oklüziv hastalık ve hatta kansere kadar oldukça geniş bir spektrumda karşımıza gelebilir. İnsanların bir kısmı bu bitkisel ürünlerin tamamen güvenilir olduğunu düşündüğü için bu ajanları doktorlarına söylememektedir. Bu nedenle bu ilaçlara karaciğer toksisitesi sıklığı net bilinmemektedir. Asya ülkelerinde bu tip tedaviler daha sıklıkla tercih edilmektedir. Karaciğer hasarıyla başvuran hastalarda herbal ürün kullanımı varsa bu durum olası etiyolojik faktör olarak dikkate alınmalıdır. Tanı kronolojik ve klinik kriterlere göre konulmaktadır. İlaç kullanımından önce bilinen karaciğer hastalığı yoksa ve klinik-biyokimyasal anormallikler ilacın kullanımıyla başlamışsa ve ilaç kesildiğinde düzelme olduğu görülmüşse herbal ajana bağlı toksisite düşünülmelidir. Bu tip ürünleri test etmek oldukça masraflıdır ve test edecek uzman kişileri ve laboratuvarları bulmak her zaman da mümkün değildir. Tedavide temel yaklaşım şüphenilen toksik maddenin alımının sonlandırılması ve destek tedavidir.

**MANTAR ZEHİRLENMESİ:**

Mantar zehirlenmesi özellikle ülkemizde ve doğu Avrupa’da sıklıkla karşılaşılmaktadır. Mantar zehirlenmesi yılda yaklaşık 50-100 kişinin ölümüne neden olmaktadır. Ölümcül zehirlenmelerin %90’ından fazlasında Amanita phylloides ve Amanita verna sorumludur. Amanita türlerine bağlı mantar zehirlenmesi bir medikal acil durumdur. Amanita phylloides iki çeşit toksin içermektedir. Phallotoxin enterosit membranlarını etkilemekte ve ilk dönemdeki bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlardan sorumludur. Amatoksinler ise ısıya dayanıklıdır. Isıtma ya da soğutucuların içinde bozulmadan uzun süre kalabilmektedir. Letal dozu çok düşüktür. 0.1 mg/kg doz yetişkinler için ölümcül kabul edilmektedir. Amanitinler intestinal epitelden abzorbe edilmekte ve serum proteinlerine çok zayıf bağlanmaktadır. Abzorbsiyon sonrası ilk gittiği organ karaciğerdir. Hepatositlerin içine girerek ciddi sentrilobüler nekroza neden olur. Böbrek ve santral sinir sistemi bu ajanın toksisitesine açık olan diğer organlardır. Amanitin RNA polimeraz II enzimiyle direk etkileşime girerek, transkripsiyonu inhibe ederek etki gösterir. Gastrointestinal semptomların ortaya çıkmasını takiben 24-48 saat içinde hepatosellüler sarılık ve böbrek yetmezliği gelişir. 72. saatte konfüzyon, deliryum, konvülziyonlar ve koma gelişir.

Aktif kömür ile nazogastrik lavaj, intravenöz penisilin G, NAC tedavisi uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. NAC tedavisi asetaminofen toksisitesindeki benzer şekilde uygulanabilir. Silibilin hepatosit membranından geçişte amatoksinle yarışırak amatoksinin hücre içine girişini engeller. Penisilin G de benzer şekilde etki gösterir. Amatininin plazma proteinine bağlandığı yerden ayırır, renal klerensini artırır. Penisilin G intravenöz olarak yüksek dozlarda uygulanır. Plazmaferez veya hemoperfüzyon işlemleri gibi karaciğer destek sistemleri önerilmektedir. Destek sistemlerinin hasta yaşam süresine etkinliği henüz netlik kazanmamıştır (31,32). Karaciğer nakli fulminan hepatit tablosu için etkin tedavi yaklaşımıdır.

**TEDAVİ:**

Erken tanınması ve şüphenilen ilacın sonlandırılması, ilaca bağlı karaciğer toksisitesinde uygulanan en temel yaklaşımlardır. Orta ve ağır olgularda karaciğer destek tedavileri ve karaciğer yetmezliği gelişenlerde karaciğer nakli mevcut tedavi yaklaşımlarıdır. Steroid tedavisi veya ursodeoksikolik asitin ilaca bağlı ciddi karaciğer hasarı gelişen hastalarda güvenilir olduğu ve biyokimyasal değerleri hızlı bir şekilde düşürdüğü ile ilişkili bulgular mevcuttur, ancak tedavideki yerleriyle ilgili yeterli miktarda veri bulunmamaktadır (33). Özgün antidot kullanımı ne yazık ki çok az durumda olasıdır. Bu açıdan en etkin antidot asetaminofen toksisitesinde kullanılan N-asetil sisteindir. Valproat toksisitesinde ilaca bağlı karnitin yetersizliği nedeni ile L-karnitin kullanımı büyük yarar sağlamaktadır. (34,35[). Akut fulminan hepatit tablosunda ise canlı ya da kadavradan karaciğer nakli oldukça önemli ve yaşam kurtarıcı bir tedavi yöntemidir.](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/abstract/82)

**KAYNAKLAR**

1. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004; 833–61.
2. [Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin Liver Dis 2009; 29:337.](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/abstract/10)
3. [Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013; 144:1419.](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/abstract/11)
4. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:5;474-485.
5. Teoh NC, Chitturi S, Farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th edition, Saunders (Elsevier), 2010, pp 1413-1446.
6. Idilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single center experience. J Clin Gastroenterol 2010;44:128-132.
7. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment, Gut 2017;66:1154-1164
8. Yu Y, Mao Y, Chen C et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury, Hepatol Int (2017) 11:221–241
9. Chalasani NP, Hayashi PH, Bankovsky HL, ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury, Am J Gastroenterol 2014; 109:950–966.
10. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologist. World J Gastroenterol 2007;13:329-340
11. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. J Clin Pathol 2009;62:481-492.
12. Farmer AD, Brind A. Drug-induced liver injury. Medicine 2011;39:536-540.
13. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-499
14. Seguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:235-242.
15. Kaplowitz N: [Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next?.](http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/ob/linkTo?type=journalArticle&isbn=978-1-4160-6189-2&title=Acetaminophen+hepatotoxicity%3A+What+do+we+know%2C+what+don%27t+we+know%2C+and+what+do+we+do+next%3F&author=Kaplowitz%C2%A0N&date=2004&volume=40&issue=&firstPage=23&shortTitle=Hepatol) Hepatol 2004;40:23-26.
16. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:87-93
17. Dienstag JL, Toxic and Drug-Induced Hepatitis , [Dennis L. Kasper M.D.](https://www.amazon.com/s/ref%3Ddp_byline_sr_book_1?ie=UTF8&text=Dennis+L.+Kasper+M.D.&search-alias=books&field-author=Dennis+L.+Kasper+M.D.&sort=relevancerank) , [Anthony S. Fauci](https://www.amazon.com/s/ref%3Ddp_byline_sr_book_2?ie=UTF8&text=Anthony+S.+Fauci&search-alias=books&field-author=Anthony+S.+Fauci&sort=relevancerank), [Stephen L. Hauser M.D.](https://www.amazon.com/s/ref%3Ddp_byline_sr_book_3?ie=UTF8&text=Stephen+L.+Hauser+M.D.&search-alias=books&field-author=Stephen+L.+Hauser+M.D.&sort=relevancerank), Harrison's Principles of Internal Medicine , 19th Edition, New York:Mc graw-Hill, 2015,2023-2030
18. Zimmerman HJ, Maddrey WC. [Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instance of therapeutic misadventure.](http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/ob/linkTo?type=journalArticle&isbn=978-1-4160-6189-2&title=Acetaminophen+%28paracetamol%29+hepatotoxicity+with+regular+intake+of+alcohol%3A+Analysis+of+instance+of+therapeutic+misadventure&author=Zimmerman%C2%A0HJ+Maddrey%C2%A0WC&date=1995&volume=22&issue=&firstPage=767&shortTitle=Hepatology) Hepatology 1995;22:767-773.
19. Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. Hum Toxicol 1986;5:179-182
20. Prescott LF, Critchley JA. [The treatment of acetaminophen poisoning.](http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/ob/linkTo?type=journalArticle&isbn=978-1-4160-6189-2&title=The+treatment+of+acetaminophen+poisoning&author=Prescott%C2%A0LF+Critchley%C2%A0JA&date=1983&volume=23&issue=&firstPage=87&shortTitle=Ann%20Rev%20Pharmacol%20Toxicol) Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:87-101.
21. Patel SJ, Milwid JM, King KR, et al. Gap junction inhibition prevents drug-induced liver toxicity and fulminant hepatic failure Nat Biotechnol 2012;30:179-183
22. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity. J Clin Gastroenterol 2005;39:83-89.
23. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004;126:1287-1292.
24. Björnsson E, Jacobsen El,Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol 2012;56:374-380.
25. Thomas JA, Aithal GP: Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? Am J Clin Dermatol 2005;6:357-63
26. MacDonald A, Burden AD: Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. Br J Dermatol 2005;152:405-8
27. [Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch Intern Med 2000; 160:1741](https://www.uptodate.com/contents/monitoring-and-management-of-amiodarone-side-effects/abstract/3)
28. Ibanez L, Perez E, Vidal X, et al: [Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features and exposure to drugs.](http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/ob/linkTo?type=journalArticle&isbn=978-1-4160-6189-2&title=Prospective+surveillance+of+acute+serious+liver+disease+unrelated+to+infectious%2C+obstructive%2C+or+metabolic+diseases%3A+Epidemiological+and+clinical+features+and+exposure+to+drugs&author=Ibanez%C2%A0L+Perez%C2%A0E+Vidal%C2%A0X&date=2002&volume=37&issue=&firstPage=592&shortTitle=J%20Hepatol) J Hepatol 2002; 37:592-600.
29. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC et al. Determinants of clinical expression of amoxicillin clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. Hepatology 2006;44:850-856.
30. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. Ther Drug Monit 2012;34:622-628.
31. Levis JH. Liver disease caused by anesthetics, toxins, and herbal products. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th edition, Saunders (Elsevier), 2010, pp 1413-1446.
32. Santi L, Maggioli C, Mastroroberto M, et al. Acute liver failure caused by Amanita phalloides poisoning. Inter J Hepatol 2012;487-490.
33. Wree A, Dechene A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion 2011;84:54-59.
34. [Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005; 41:1179.](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/abstract/81)
35. [Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology 2001; 56:1405](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/abstract/82).

Tablo 1 İlaç ilişkili karaciğer hasarı ayrıcı tanısında laboratuvar tetkikleri etkileyen faktörler

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Faktör**  | **Alternatif Tanı** | **Tanısal değerlendirme** |
| **Yaş** |  |  |
| <40 yaş | Wilson hastalığı | Seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır, ABCB7 genetik testi |
| >60 yaş (İlaç aracılı karaciğer hasarı ilaçtan bağımsız olarak en sık kolestatiktir) | Benign ve malign biliyer obstrüksiyon | MR ve/veya ERCPEğer kesinse ve hasar sürüyorsa karaciğer biyopsisi planla |
| **Elik Eden Hastalıklar** |  |  |
| 1. Kardiyovasküler hastalık (sağ/konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı)
 | İskemik hepatit | Yükselen ALT/ASTDaha önceki hipotansif epizodları sorgulaEkokardiyografi |
| 1. Hipertiroidizm (tedavisiz)
 | Tirotoksik hepatit | T3, T4, TSH |
| 1. Tip 1 DM (kötü kontrollü)
 | Glikojenik hepatopati | Karaciğer biyopsisi planla |
| 1. Öncesinde var olan karaciğer hastalığı (Otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, non – alkolik steatohepatit, kronik hepatit B ve C)
 | Altta yatan hastalığın alevlenmesi | Karaciğer biyopsisi planla |
| **Maruziyet Anamnezi ve Enfeksiyöz Hastalığın Alevlenmesi**  |  |  |
| 1. Tropikal ve gelişmekte olan alanlar (+/- altta yatan HIV enfeksiyonu)
 | Malariya, tüberküloz, tifoid ateş, leptospiroz ve diğerleri | Spesifik seroloji |
| 1. Hepatit E (çiftlik hayvanlarına maruziyet, az pişmiş domuz eti tüketimi)
 | İlaca bağlı karaciğer hasarı şüphesinde akut hepatit ayırıcı tanısı | Spesifik seroloji (Anti–HEV IgM ve IgG, HEV RNA) |

 Tablo 2:Şüpheli ilaç ilişkili hepatotoksisitenin yönetim algoritması

Anormal karaciğer enzimleri

Anamnez ve fizik muayene

ilaç, bitkisel ve diyetsel destekleri öğren

R değerini\* hesapla

R değeri = Serum (ALT/ALP ULN) / (ALP/ALP ULN)

R değeri ≤ 2

(Kolestatik)

2<R değeri<5

(Mikst)

R değeri ≥5

(Hepatoselüler)

1. Basamak testler:, Görüntüleme yöntemleri (Abdominal usg)
2. Basamak testler olgu bazında: kolanjiografi (endoskopik veya MR aracılı), otoimmün karaciğer hastalığı serolojisi, karaciğer biyopsisi
3. Basamak testler: Akut viral hepatit serolojisi, HCV RNA ve otoimmün hepatit serolojisi, görüntüleme yöntemleri
4. Basamak testler olgu bazında: seruloplazmin, daha az yaygın virüs serolojileri (HEV, CMV ve EBV), karaciğer biyopsisi
5. Basamak testler: Akut viral hepatit serolojisi, HCV RNA ve otoimmün hepatit serolojisi, görüntüleme yöntemleri
6. Basamak testler olgu bazında: seruloplazmin, daha az yaygın virüs serolojileri (HEV, CMV ve EBV), karaciğer biyopsisi

Verilerin değerlendirilmesi, nedensellik ve tanı:

1. Verilerin değerlendirilmesi:
	1. İlaç-aracılı olmayan karaciğer hasarı etiyolojileri dışlanması
2. İlaç-aracılı karaciğer hasarı tanısının klinik değerlendirilmesi
3. Şüphe varsa uzmanı ile konsultasyonu