

# Çocukluk çağında ilaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı gelişen hepatotoksisite

Hepatotoxicity due to drugs and herbal products in childhood

## Öz

Çocukluk çağında karaciğer ilaçlardan, bitkisel içerikli karışımlardan, hastalıklardan ve birçok durumdan etkilenmektedir. Bu etkilenme çoğu zaman basit karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği şeklinde olmakta, bazen de olay akut karaciğer yetmezliği, siroz ve karaciğer kanserine kadar ilerlemektedir. İlaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı karaciğer hasarı toksik ve akut mekanizmalarla gerçekleşmekte; hepatotoksik zedelenmenin sonucunda klinikte hepatoselüler hasar, kolestaz ve her ikisinin bir arada olduğu karmaşık formlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kullanılan maddenin hepatotoksik olma potansiyeli, varsa diğer ilaçların etkileşimi, genetik ve çevresel faktörler karaciğerde ortaya çıkacak hasarı belirlemektedir. Hepatotoksisite hakkında yapılan çalışmalar daha çok ilaçlar hakkında olup bitkisel ürünler ve diğer maddeler konusunda bilgiler sınırlı miktardadır. Biz bu yazımızda günlük pratikte sık karşılaşılan, buna rağmen az bilinen ve aynı zamanda çok geniş bir konu olan çocukluk çağında ilaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı gelişen hepatotoksisite konusunu literatür tarayarak değerlendirdik.

**Anahtar kelimeler:** Bitkisel ürünler, çocukluk çağı, hepatotoksisite, ilaçlar

## Abstract

In childhood, the liver may be affected by medications, herbal preparations, diseases and many other events. The effects are mostly in the form of raised simple liver function test levels, but may sometimes progress to acute liver failure, cirrhosis and even to liver cancer. Liver damage associated with medications and herbal products occurs through intrinsic and idiosyncratic mechanisms. As a result of hepatotoxic damage, hepatocellular damage, cholestasis or both of these together in a mixed form may clinically occur. The hepatotoxic potential of the substance used, interaction with other medications, genetic and environmental factors define the damage which will occur in the liver. Previous studies on hepatotoxicity have been more about medications and there are very few studies on the subject of herbal products and other substances.

In this paper, an evaluation was made through a literature review on the subject of hepatotoxicity which developed due to medications and herbal products in childhood, which is an extensive subject often encountered in daily practice but about which little is known.

**Keywords:** Herbal products, childhood, hepatotoxicity, drugs

Selim Dereci  
Mustata Akçam

Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme  
Bölümü, Isparta, Türkiye

Yazışma Adresi:  
Dr. Selim Dereci  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bölümü,  
Isparta, Türkiye  
Tel: 0 246 2119355  
e-mail: dereciselim@gmail.com

## Giriş

Karaciğer ilaçlardan, bazı bitki, çay, meyvelerden, enfeksiyonlardan, otoimmün hastalıklardan, toksik maddelerden ve bazen de radyasyondan olumsuz olarak etkilenmektedir (1-4). Bunların etkisiyle karaciğerde hücrel, yapısal ve fonksiyonel düzeyde zararlar ortaya çıkmaktadır. Zararlı etkilerin düzeyi hafif hasardan karaciğer yetmezliğine, siroza, karaciğer kanserine kadar gelişebilmektedir (5).

Karaciğer hasarı yaptığı bilinen ilaçlar, karaciğeri etkileyen kimyasal ve bitkisel maddeler bilinmesine ve bu alanda yoğun çalışmalar devam etmesine rağmen, şu an için hangi ilacın veya hangi maddenin ne zaman karaciğer hasarı yapacağı ve karaciğeri hangi düzeyde etkileyeceği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır(6). Dünya'da ilaca bağlı karaciğer hasarı (IBKH) sıklığı 10000 ile 100000' de 1 olarak görülmekte ve yaklaşık 1100'den fazla madde veya türevleri sorumlu tutulmaktadır (7-9). Amerika birleşik devletlerinde akut karaciğer nakli gereken hastaların önemli bir kısmını IBKH oluşturmaktadır (10) . Fransa'da yapılan prospektif bir çalışmada insidans 100.000'de 1 (11), İsviçre ve İngiltere'de ise insidans 100.000'de 2-3 olarak rapor edilmiştir (12,13). Ülkemizde ise bu konuda şu an için sağlıklı bir veri bulunmamaktadır. Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada hepatotoksisitenin en sık nedeni steroid dışı anti-enflamatuarlar ve antibiyotikler ve bitkisel ürünler olduğu rapor edilmiştir (5).

## Patogenez

Bir çocukta bir maddeye karşı karaciğer hasarının ortaya çıkmasını etkileyen metabolik, genetik, immünolojik, beslenme, yaş, cinsiyet, daha önceki ilaç reaksiyonları ve mevcut hastalığı gibi birçok faktör bulunmaktadır (14-18).

## Karaciğer hasarının klinikteki görülme şekilleri

İlaçlara ve diğer maddelere bağlı karaciğer hasarı çoğu zaman kendi kendine sınırlanmakta ve olay hafif seyretmektedir. IBKH biyokimyasal olarak serum alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfat (ALP) ve bilirübin değerlerinin normal düzeyden en az iki kat kadar yükselmesi gerekmektedir (19). Bazen olay ilerlemekte ve klinikte karşımıza hepatoselüler hasar, kolestaz veya karmaşık tip şeklinde çıkmaktadır. Bununla birlikte IBKH %90'ı hepatoselüler hasar şeklinde görülmektedir. Akut

hepatotoksik hasarda olay kısa sürede sonlanmakta ve kalıcı lezyon bırakmamaktadır. Kronik hepatotoksisite de ise lezyonlara bağlı fibrozis veya siroz, kronik kolestaz, kronik steatoz, vasküler değişiklikler, fosfolipidozis ve neoplazi gelişebilmektedir (20-22).

İlaça ve diğer nedenlere bağlı karaciğer hasarının mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak mekanizma toksik ve akut olarak iki ana gruba ayrılarak tanımlanmaktadır.

1- Toksik nedenleri çoğu zaman tahmin edilebilmekte, doza bağlı olarak ilacın direkt veya ara ürünlerinin etkisiyle ortaya çıkmaktadır.

2- Akut yol ise önceden tahmin edilemeyen, çoğu zaman doza bağlı olmadan ve aniden ortaya çıkan reaksiyon tipidir. En sık antibiyotiklere bağlı olarak görülmektedir (14,23). Doza bağlı olmayan akut tip kendi arasında iki sınıfa ayrılmıştır.

Birincisi immünolojik (hipersensitivite sendromu) tip olup immünoalerjik bulgu ve belirtiler olan ateş, cilt reaksiyonları, eozinofili, otoantikörlerin varlığı ve hassasiyetiyle ortaya çıkar. Tekrar karşılaşıldığında benzer bulgular tekrarlayabilir.

İkincisi immünolojik olmayan tıp olup muhtemelen kişisel metabolik yatkınlık bulunmaktadır.

Akut immünolojik olmayan mekanizmadaki hipotez karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimi yoluyla, immün yanıt oluşturamayacak kadar küçük olan ilaçlar değişime uğrayarak ve hapten veya adjuvan gibi görev yaparak hücre içinde moleküllere bağlanarak olayın gerçekleşmesini sağlarlar. CYP enzim sisteminin otuzdan fazla şeklinin bulunması herkeste olayın farklı farklı gerçekleşmesini yol açmaktadır (24,25).

Karaciğer hasarından şüphelenildiği zaman ayırıcı tanıda daha önceden var olan hastalık öyküsü, karaciğere ait risk faktörleri, kalp yetmezliği gibi ilaç tedavisi gerektiren durumlar, şok, sepsis ve öncesinde parenteral beslenmeye bağlı karaciğer hasarı araştırılmalıdır. Çocuklarda özellikle bir yaş altında biliyer atrezi, Alagille sendromu, ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz, glikojen depo hastalıkları, alfa-1 antitripsin eksikliği, metabolik hastalıklar, neonatal hemokramatoz, konjenital safra asit sentez bozukluğu, iskemik karaciğer hasarı mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hepatit A, B, C ve E virüs, CMV ve EBV gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlar için serolojik araştırmalar yapılmalıdır. Otoimmün karaciğer hasarı, alkolik olmayan karaciğer hasarı akla gelmeli ve Wilson hastalığı unutulmamalıdır (7).

Hepatotoksisite yapan bütün ilaçlar, toksik maddeler ve bitkileri sunmak mümkün olmadığından en sık görülen ve tehlikeli olanların yaptığı klinik özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir (26).

Tablo 1. Hepatoksiste yapan bazı ilaç-çevresel toksinlerin klinik ve patolojik bulguları

Akut hepatit	a-Metildopa, izoniazid, halotan, fenitoin	Granülo-matozis	Sülfonamidler, fenilbutazon, karbamazepin
Zonal hücre nekrozu	Asetaminofen	Peliozis	Östrojen, androjen
Hepatit-kolestaz	Eritromisin, klorpromazin, azotiyoprin, nitrofrantoin, simetidin	Siklorozan kolanjit	Floksuridin (hepatik a. yoluyla verilirse)
Kolestaz	Östrojen/oral kontraseptifler, siklosporin, haloperidol	Safra taşı	Sefriakson, dipirdamol
Fosfolipidozis	Amiadaron	Hepatik v. trombozu	Östrojen/oral kontraseptifler
Mikroveziküler steatozis	Valproik asit, tetrasiklin	Veno-okluzif hastalık	Tioguanin, busulfan, pirolizidin alkaloidleri
Makroveziküler yağlanma+ fibrozis	Metotreksat	Nonsirotik PHT	Vinil klorid, arsenik, azotiyopirin
Karaciğer adenomu	Östrojen/oral kontraseptifler, anabolik steroidler	Malin tümörler	Östrojen/oral kontraseptifler, anabolik steroidler, vinil klorid
Porfiri	Tetraklorodibenzo-p-dioksin, kloroquine	Biliyer siroz	Proktalol, klorpropamid

a. arter, v. ven

benzoquinone imin’e (NAPQI) dönüşür ve bu madde de hepatik glutasyon ile konjuge edilip toksik olmayan sistine dönüştürülerek idrar ile atılır. Toksik dozda asetaminofen alındığında sülfat ve glukuronid saturasyon kapasitesi aşılır, kapasite fazlası olan NAPQI ortaya çıkar ve karaciğerde direkt toksik etki ile zonal hücre nekrozu oluşturur (27).

## Bazı İlaçların Yaptığı Hepatotoksisite

### 1- Ağrı kesici, ateş düşürücü ilaçlar

#### **Asetaminofen**

Asetaminofene bağlı karaciğere toksisitesi sık görülmektedir (26). Akut ve kronik toksisitesi vardır. Akut toksisitesi tek seferde çocuklarda 150 mg/kg, erişkinlerde ise 7,5 gr üzerinde alındığında ortaya çıkar. Asetaminofen toksisitesi evreleri tablo 2’de özetlenmiştir (26,27).

Asetaminofen büyük çoğunlukla sülfat ve glukuronid ile konjüge edilerek atılır. Çok az bir kısmı sitokrom P450 (CYP) sistemi ile okside edilerek toksik olan N-acetyl-p-

Tablo 2. Asetaminofen toksisitesi evreleri

Evre	Alım sonrası süre	Özellik
I	30 dakika- 24 saat	Bulantı, kusma, yorgunluk
II	24-48 saat	Evre I kaybolur, sağ üst kadran ağrısı, karaciğer enzim ve bilirubin seviyelerinde yükselme, PTZ uzama, oligüri
III	72-96 saat	Karaciğer enzim artışı devam eder. Bulantı-kusma tekrar edebilir
IV	4 gün- 2 hafta	Ya düzelme ya da karaciğer yetmezliği tablosu gelişir

Akut toksisitede kullanılan en etkili antidot N-asetilsistein'dir. Kronik asetaminofen zehirlenmesinde 60 mg/kg/gün dozunda bir haftadan fazla alımlarda ortaya çıkar (28,29). Asetaminofenin rektal formu çocuklarda kullanılmaktadır. Rektal supozituar formu ile ağır karaciğer yetmezliği gelişebilir (30).

### Salisilat

Salisilata bağlı hepatotoksisite ilaç yüksek dozda alındığında ortaya çıkmaktadır. Salisilat hepatotoksisitesi geliştiği düşünülen hastalara kan düzeyi bakılarak takip edilmeli ve toksisite açısından yakından izlenmelidir (31).

Salisilat toksisitesi daha çok bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve serum aminotransferaz enzim seviyesinde yükseklik şeklinde ortaya çıkar. Hepatomegali genellikle vardır. İlerleyici karaciğer yetmezliği, sarılık ve kanama bozukluğu nadiren gelişmektedir (32,33). Bazı vakalarda ensefalopati bildirilmiştir (34,35). Karaciğerde histolojik olarak akut, fokal hepatoselüler nekroz gelişmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgular görüldüğünde ilacın kesilmesi ile tablo düzelmektedir (26,27).

### 2- Amiodaron

Tiroit fonksiyon bozukluğu ve pulmoner fibrozis en iyi bilinen yan etkileridir. Bazı hastalarda fosfolipidozis tarzında ilerleyici karaciğer hasarı yapmaktadır. Bazı hastalarda ise alkolik hepatite benzer tablo ortaya çıkabilmektedir (36).

### 3- Antibiyotik grubu

IBKH'nın yaklaşık %45'den antimikrobial ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Çocukluk çağında en sık kullanılan antibiyotikler amoksisilin, seftriakson, azitromisin ve makroliderdir. Komplike enfeksiyonlar da ise İV oksasilin, karbapenem, vankomisin ve linezolid sıklıkla kullanılmaktadır. Antibiyotik grubu çok geniş olmasından dolayı tablo 3'te kısaca özetlenmiştir (7).

Tablo 3. Karaciğer hasarı yapan antibiyotikler ve klinik özellikleri

Antibiyotik	Görülme sıklığı	Karaciğer hasarı şekli	Başlama zamanı
Beta laktamaz			
• Ampisilin	Aşırı nadir	Kolestatik	Bilinmiyor
• Amoksisilin	0,3/10 bin	Kolestatik	Bilinmiyor
• Seftriakson	Bilinmiyor	Kolestatik Hepatoselüler	Bilinmiyor
Makrolider			
• Eritromisin	2.2/1 milyon	Kolestatik	Ortalama 3 hafta
• Azitromisin	Bilinmiyor	Aseptomatik enzim yüksekliği	3-10 gün
• levofloksasilin	1/1 milyon	Kolestatik	2 gün- 3 hafta
Sülfonamidler (Kotrimaksazol)	1/11-45 bin	Kolestatik Hepatoselüler	10 gün içinde
Minoksilin	Bilinmiyor	Mikroveziküler yağlanma Otoimmün hepatit	365-730 gün
Klindamisin	Aşırı nadir	Enzim yüksekliği Kolestatik hepatit	Bilinmiyor
Linezolid	Bilinmiyor	Mikroveziküler yağlanma	50 gün

### 4- Antiepileptik ilaçlar

#### Fenitoin

Hepatotoksisite insidansı 2-4/100 000 olup, klinikte karşımıza hipersensitivite sendromu olarak çıkmaktadır. Histopatolojik olarak ise spotty nekrozis yapmaktadır (26,37).

#### Karbamazepin

Çocuklarda klinik olarak hepatit, bazen de fenitoine benzer hipersensitivite tablosuna yol açar. Çocuklarda lenfadenopati, hepatosplenomegali, rash ve nötropeni şeklinde mononükleozis benzeri tablo yaptığı tespit edilmiştir (38,39). Literatürde bir çocuğun karbamazepine bağlı ilerleyici karaciğer hasarından öldüğü bildirilmiştir (40).

### Valproik asit

Hafif transaminaz yüksekliği veya Reye sendromuna benzer şekilde ilerleyici karaciğer yetmezliği olarak görülmektedir. Mikroveziküler steatoz en sık görülen şekli olup bazen hücre nekrozu şeklinde seyretmektedir. Hepatoselüler hasarı hücre içi mitokondride  $\beta$ -oksidasyonu inhibe ederek yapmaktadır. Bu mekanizma tek başına hepatotoksititeyi açıklamamaktadır. IBKH gelişen hastalarda karnitin seviyelerinde düşüklük bulunmuş ve bazı hastalara erken safhalarda karnitin verilerek tedavi edilmesi önerilmiştir (41,42).

### 5- Antineoplastik ilaçlar

Çocukluk döneminde kanser tedavisinde kullanılan birçok ilaç farklı şekillerde hepatotoksitite tablosuna neden olmaktadır (43,44). Hepatotoksitite sıklıkla aminotrasferaz enzim yüksekliği şeklinde olup bazen de ağır karaciğer yetmezliği şeklinde görülebilmektedir. En sık hepatotoksik etkisi olanlar; 6-merkaptopürin, sitozin arabinozid, cis-platinum, dakarbazin ve nitrozüre olarak sıralanmaktadır. Siklofosamide doza bağlı hepatotoksitite yapmaktadır (45). Karmustin ve 6-merkaptopürin kolestaza neden olmaktadır (46). Radyasyon daktinomisine bağlı hepatotoksititeyi artırmaktadır (26).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocuklarda farklı neoplastik tedavilerle yapılan çalışmalarda steatoz ve portal hipertansiyon geliştiği görülmüştür (47).

L-asparaginaz tedavisi verilenlerde tedavi kesildiğinde geri dönüşümü olan ağır steatoz, hepatoselüler nekroz ve fibrozis tablosu geliştiği görülmüştür (48).

Metotreksat yüksek dozda diğer antineoplastik ilaçlarla beraber kullanıldığında akut hepatit tablosuna neden olmaktadır. Metotreksatin kronik kullanıldığı durumlarda steatozun eşlik ettiği karaciğer fibrozisi ortaya çıkmaktadır (49).

### 6- Antitüberküloz ilaçlar

#### İsoniazid

En sık görülen yan etkisi asemptomatik aminotrasferaz yüksekliğidir. İsoniazid (INH) toksisitesi histolojik olarak akut viral hepatite benzer (50). INH bağlı bulguların eşlik ettiği IBKH ise %0,1-7,1 olarak tespit edilmiştir. INH sitokrom P450 enzimini potent olarak inhibe etmektedir. INH kullanan bir hasta aynı anda fenitoin, fenobarbital

veya rifampisin gibi sitokrom P450 indükleyen ilaçla beraber kullandığında IBKH riski artmaktadır. IBKH geliştiğinde ilacın kesilmesiyle tablo da düzelmektedir (26).

### 7- Bitkisel ürünler

Bitkisel tedavi amacıyla kullanılan ilaçların aktif maddeleri, metabolizmaları ve potansiyel etkileşimleri tam olarak bilinmemektedir. Bazen kullanılan ilaçlarla etkileşime girebilmekte, ilacın etkisinin artmasına ya da azalmasına yol açabilmektedir (5).

“Kava kava” rahatlamak için ve anksiyete tedavisinde kullanılan, fakat ağır hepatotoksititeye yol açtığı için bazı ülkelerde satışı yasaklanan bir maddedir (51). Literatürde 14 yaşında bir kız çocuğunun kava kava kullanımına bağlı olarak karaciğer nakli olduğu rapor edilmiştir (52). Bu madde sitokrom P450 enzimini inhibe ederek hepatotoksik etki göstermektedir (53).

Diğer bitkisel içerikli hepatotoksik olarak bilinenler chaparal leaf, jin bu huan, germaner ve ma huang (ephedra)’dır (54,55). Ekinezya’nın potansiyel hepatotoksik olduğu açıkça bilinmektedir. St John’s wort CYP3A mikrozomal enzimini indükleyici etki göstermekte ve sonucunda klaritromisin, benzodiazepinler, siklosporin, diltizem, atvostatin, estradiol, sildenafil gibi metabolizması bu enzim üzerinden gerçekleşen ilaçların plazma düzeyi düşürmektedir (53). Karaciğerde hücre içi mikrozomal enzim fonksiyonları üzerine etki gösteren bitkisel ürünler ve etkileri Tablo 4’te özetlenmiştir (26).

Tablo 4. Karaciğer mikrozomal enzim fonksiyonları üzerine etki gösteren bitkisel ürünler ve etkileri

Bitkisel ürün	Karaciğer mikrozomal enzimleri üzerine olan etkileri
Camellia sinesis (yeşil çay)	CYP 3A4↓
Citrus paradise (Greyfurt)	CYP 3A4↓↓
Cassia spp (sena)	CYP 3A4↓↓
Echinacea spp (echinacea)	CYP 1A2↓
Ginjo bilabo (ginko)	CYP 2C19↑↑, CYP 3A4↑
Hypericum perforatum (st John’s wort)	CYP 3A4↑↑, CYP 2E1↑↑

**Mantar**

Bitkilere bağlı hepatotoksisitenin en önemli nedenlerinden biri olan mantarların yeryüzünde yaklaşık 5000 türü bulunmaktadır. Ancak bu mantar türlerinden zehirli olanların sayısı yüzü geçmez. Erken dönemde görülen kusma, düşük toksisitesi olan mantarları düşündürürken altı saatten sonra kusma olması ölümcül olabilecek mantarlar zehirlenmelerini akla getirmelidir. Özellikle *Amanita phalloides*'in ürettiği amatoksin ağır karaciğer, böbrek ve beyin zedelenmesi yapar ve ölümlerin %90'ından sorumludur.

Erken tedavi özellikle *amanita* toksini saptanan hastalarda bazen hayat kurtarıcıdır. Tedavide asıl amaç toksinin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Mantar yeme öyküsü olan hastalar, sindirim sistemi yakınmaları hangi saatte başlarsa başlasın hastaneye yatırılmalı ve serum alfa amanitin düzeyine bakılmalıdır (56).

**8- Östrojen: Oral kantraseptifler**

Kolestaz tablosu en iyi bilinen şeklidir. Östrojene bağlı etkiler sonucunda safra taşları ortaya çıkmakta ve safra kesesi fonksiyonlarında azalma görülmektedir. Hepatik ven trombozu geliştiği bildirilmiştir. Peliozis hepatitis olarak adlandırılan hepatik parankimde küçük, kan dolu kavite oluşumu diğer bir yan etkisidir. Hepatoselüler adenom sonucunda hepatoselüler karsinom gelişen vakalar bildirilmiştir (26,57).

**Sonuç**

Çocukluk çağında kullanılan bitkisel ürünler, ilaçlar ve birçok farklı maddeye bağlı olarak karaciğer olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu maddelerin çoğu ya bizzat kendisi ya da ara ürünleriyle ile karaciğer üzerinde sitotoksik etki göstermektedirler. Çocukluk çağında hepatotoksisite ile karşılaşıldığında yaşa uygun hastalıklar düşünülerek ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tablo hafif bir transaminaz yüksekliğinden akut karaciğer yetmezliğine kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir.

Kullanıldığında hepatotoksik etkiye neden olan maddenin alımı sonlandırılmalıdır. Bazı hepatotoksik olan ilaçların antidotu bulunmaktadır. Örneğin asetaminofen zehirlenmesinde N-asetil sistein kullanılmaktadır. Bazı ilaçların toksik dozu ve hangi kullanım süresine sonunda yan etkilerinin gelişebileceği hakkında bilgiler bulunmaktadır. Fakat birçok ilaç ve bitki hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Aynı bilgi eksikliği iyileşme süreciyle ilgilde geçerlidir. Çoğu zaman ilacın

kesilmesiyle tablo düzelmekte, bazen olay ilerleyerek fulminan hepatit gelişmekte, siroz ortaya çıkmakta veya karaciğer nakli gerekmektedir. Kullanılan ilaçlara ve/veya bitkilere bağlı gelişen hepatotoksisite kişisel hassasiyet, mevcut bir hastalığın eşlik etmesi veya kullanılan başka ilaç/bitki gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Karaciğere toksik etki eden ve daha çok tedavi amacıyla kullanılan bitkisel ürünlerin içeriği, kullanılması gereken miktarları ve muhtemel yan etkileri mutlaka bilinmelidir. Sonuç olarak bitkisel veya tıbbi bir ilacı kullanırken uzmanların görüşleri doğrultusunda hareket edilmeli ve herhangi bir sorunla karşılaşıldığında yine alanında uzman doktorlardan gerekli tıbbi destek alınmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, Morales-González Á, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol* 2014;20:14787-804.
2. Casafont-Morencos F, Puente A, Pons-Romero F. Infecciones bacterianas y parasitarias del hígado. *Medicine* 2008;10:563-9.
3. Amengual-Guedan MJ, Rodríguez Sánchez JL. Autoinmunidad en las enfermedades del hígado. *Inmunología* 2000;19:90-102.
4. Rösler P, Christiansen H, Kortmann RD, Martini C, Matuschek C, Meyer F, et al. Hepatotoxicity after liver irradiation in children and adolescents: Results from the RiSK. *Strahlenther Onkol* 2014;11:9.
5. Dağ MS, Aydın M, Öztürk ZA, Türkbeyler IH, Koruk I, Savaş MC, et al. Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:41-5.
6. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730-42.
7. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013;25:255-72.
8. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77-88.
9. Bunes A, Roth A, Herrmann A, Schmitz O, Kamp H, Busch K, et al. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity. *PLoS One* 2014;9:97249.
10. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol*

- 2005;33:155-64.
11. 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;36(2):451-5.
  12. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187-95.
  13. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
  14. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014;15:6990-7003.
  15. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:202-11.
  16. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *Hepatol* 2011;55:683-91.
  17. Teoh NC, Chitturi S, farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ, eds. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (9th ed) Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010;1443-46.
  18. Roberts EA. Drug induced hepatotoxicity in children. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Miele-Vergani G, Sandersen IR, Sherman PM, Shneider BL, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease* (5th ed) USA. Medical Publishing House. 2008;849-909.
  19. Lee WM. Drug-induced hepatoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:474-85
  20. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:4819
  21. Geubel AP, Sempoux CL. Drug and toxin-induced bile duct disorder. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1232-8.
  22. Tolosa L, Donato MT, Pérez-Cataldo G, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Upgrading cytochrome P450 activity in HepG2 cells co-transfected with adenoviral vectors for drug hepatotoxicity assessment. *Toxicol In Vitro* 2012;26:1272-7.
  23. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16:3041-53.
  24. Pachkoria K, Lucena MI, Ruiz-Cabello F, Crespo E, Cabello MR, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 are not related to drug-induced idiosyncratic liver injury (DILI). *Br J Pharmacol* 2007;150:808-15.
  25. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008;47:2003-9.
  26. Roberts EA. Drug-induced liver disease. In: Suchy JF, Sokol JR, Balistreri FW. *Liver Disease in Children* (3th ed), New York, Cambridge University Press, 2007;478-512.
  27. Eren M. İlaça Bağlı Hepatotoksisite. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel İN, Demier H. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme* (2. Baskı), İstanbul, Kültür Sanat Basım Evi, 2013;339-50.
  28. LoGuidice A, Boelsterli UA. Acetaminophen overdose-induced liver injury in mice is mediated by peroxynitrite independently of the cyclophilin D-regulated permeability transition. *Hepatology*.2011;54:969-78.
  29. Yang X, Salminen WF, Shi Q, Greenhaw J, Gill PS, Bhattacharyya S, et al. Potential of extracellular microRNAs as biomarkers of acetaminophen toxicity in children. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;284:180-7.
  30. Bruun LS, Elkjaer S, Bitsch-Larsen D, Andersen O. Hepatic failure in a child after acetaminophen and sevoflurane exposure. *Anesth Analg* 2001;92:1446-8.
  31. Fukumoto M. Analytic role in clinical toxicology--impact on the diagnosis and treatment of a poisoned patient. *Rinsho Byori* 2008;56:330-4.
  32. Chen TC, Ng KF, Jeng LB, Yeh TS, Chen CM. Aspirin-related hepatotoxicity in a child after liver transplant. *Dig Dis Sci* 2001;46:486-8.
  33. Li X, Zhu Y, He H, Lou L, Ye W, Chen Y, et al. Synergistically killing activity of aspirin and histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) on hepatocellular cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;43:259-64.
  34. Selves A, Ruiz S, Crognier L, Conil JM, Bonneville F, Georges B, et al. Aspirin and its danger: Reye syndrome in young adult. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(11):814-6.
  35. Link A, Kaplan BT, Böhm M. 21-year-old woman with Reye's syndrome after influenza. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1853-6.
  36. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol* 2015;16.
  37. Björnsson E. Hepatototoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118:281-90.
  38. Lewis IJ, Rosenbloom L. Glandular fever-like syndrome, pulmonary eosinophilia and asthma associated with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1982;58:100-1.
  39. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006;40:1190-5.
  40. Zucker P, Daum F, Cohen MI. Fatal carbamazepine hepatitis. *J Pediatr* 1977;667-8.
  41. Hamed SA, Abdella MM. The risk of asymptomatic

- hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status. *Epilepsy Res* 2009;86:32-41.
42. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405-9.
43. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:938-48.
44. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin* 2001;17:483-502.
45. Mahmoud AM. Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR $\gamma$  and abrogation of oxidative stress and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2014;92:717-24.
46. Umrethia M, Ghosh PK, Majithya R, Murthy RS. 6-mercaptopurine (6-MP) entrapped stealth liposomes for improvement of leukemic treatment without hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Cancer Invest* 2007;25:117-23.
47. Kubota M, Nakata R, Adachi S, Watanabe K, Heike T, Takeshita Y, Shima M. Plasma homocysteine, methionine and S-adenosylhomocysteine levels following high-dose methotrexate treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia or Burkitt lymphoma: association with hepatotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1591-5.
48. Bodmer M, Sulz M, Stadlmann S, Droll A, Terracciano L, Krähenbühl S. Fatal liver failure in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia following treatment with L-asparaginase. *Digestion* 2006;74:28-32.
49. Schmitt J, Singh JA. Methotrexate use and liver disease--a causal relationship? *Br J Dermatol* 2014;171:6-7.
50. Negri L, Le Grusse J, Séraissol P, Lavit M, Houin G, Gandia P. Tuberculosis: relevance of isoniazid dosage in prevention of liver side effects. *Therapie* 2014;6:509-16.
51. Clouatre DL. Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicol Lett* 2004;150:85-96.
52. Campo JV, McNabb J, Perel JM, et al. Kava-induced fulminant hepatic failure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41: 631-2.
53. Karadağ MG, Türközü D , Kapucu DP. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;2:164-170.
54. Kauma H, Koskela R, Mäkisalo H, Autio-Harmainen H, Lehtola J, Höckerstedt K. Toxic acute hepatitis and hepatic fibrosis after consumption of chaparral tablets. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1168-71.
55. Skoulidis F, Alexander GJ, Davies SE. Ma huang associated acute liver failure requiring liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:581-4.
56. Unluoglu I, Tayfur M. Mushroom poisoning: an analysis of the data between 1996-2000. *Eur J Emerg Med* 2003;10:23-26.
57. Wolski H. Selected aspects of oral contraception side effects. *Ginekol Pol* 2014;85:944-9.