

İlaçlar ve Kimyasal Ajanların Neden Olduğu Karaciğer Hastalıkları

Liver Diseases Caused by Drugs and Chemical Agents

Dr. A. Melih Özel / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Gastroenteroloji)

Dr. Oya Uygur Bayramiçli / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Gastroenteroloji)

ÖZET

İnsan vücudunda ilaç ve toksik maddelerin elimine ve metabolize edildikleri en önemli organın karaciğer olması, ilaçların ve diğer kimyasal ajanların neden olduğu karaciğer hasarının mevcut neredeyse bütün ilaçların olası bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Vücuda alındıktan sonra intestinal mukozadan ve hepatosit membranından geçen bu toksik maddeler karaciğerde biyotransformasyona uğrararak suda eriyen ve böylelikle idrar ya da safra yolu ile atılabilen bileşikler haline çevrilirler. Bu sırada karaciğer, toksik potansiyele sahip çok çeşitli kimyasal ajanlara ve metabolitlere maruz kalmaktadır. Bu makalede karaciğerin maruz kaldığı ilaçlar ve toksik ajanların neden olduğu karaciğer hasarının fizyopatolojik mekanizmaları, bu hastalıkların epidemiyolojik özellikleri ve rol oynayan bireysel ve çevresel faktörler üzerinde durulmakta ve karakteristik klinik özellikleri ile bazı tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer hasarı, ilaçlar, kimyasal ajanlar, toksik hepatit,

ABSTRACT

Because liver is the most important organ in the human body where drugs and toxic materials are metabolized and eliminated, liver injury caused by drugs and other chemical agents is eventually seen as a possible complication of almost all prescribed medications. These toxic materials which pass through intestinal mucosa and hepatocyte membrane, after being ingested in the body, are transformed into compounds that are excreted either by urine or bile. During this transformation liver is exposed to several chemical agents and metabolites that are potentially toxic. In this manuscript, pathophysiological mechanisms of liver injury caused by drugs and toxic agents which liver was exposed to, is being presented as well as the epidemiological features and individual and environmental factors that play a role in these diseases. Characteristic clinical features and some treatment implications are also discussed.

Key words: Liver injury, drugs, chemical agents, toxic hepatitis

GİRİŞ

Karaciğer, organizmaya çeşitli yollarla ve özellikle sindirim yolu ile giren ilaç ve toksik maddelerin elimine ve metabolize edildikleri en önemli organdır. Bu nedenle ilaçların neden olduğu karaciğer hasarı, reçete edilen neredeyse bütün ilaçların olası bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hepatotoksisite, ilaçlar ve diğer kimyasal maddelerin neden olduğu karaciğer hasarını tanımlamakta kullanılan terimdir.

İntestinal mukozadan ve hepatosit membranından geçen bu maddeler karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak suda eriyen ve böylelikle idrar ya da safra yolu ile atılabilen bileşikler haline çevrilirler. Bu fonksiyonların yürütül-

mesi sırasında karaciğer, toksik potansiyele sahip çok çeşitli kimyasal ajanlara ve metabolitlere maruz kalmaktadır.

Bu makalede karaciğerin maruz kaldığı ilaçlar ve toksik ajanların neden olduğu karaciğer hasarlarının fizyopatolojik mekanizmaları ile, karakteristik klinik özellikleri ve bazı tedavi yaklaşımları üzerinde kısaca durulacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar, piyasada olan ilaçlara bağlı toksik karaciğer hasarının oldukça nadir olduğunu göstermektedir. Örneğin NSAİİ kullanımına bağlı karaciğer hasarı, ilaca maruz kalan 100.000 bireyde 1-10 arasında, klavulanik asit + amoksisilin kombinasyonunda ise karaciğer hasarı her bir milyon birey için 1-5 arasında değişmektedir.

Metabolik tipte karaciğer hasarı oluşturan ajanlar için sıklık biraz daha yüksek olabilir. Örneğin izoniyazid'e bağlı karaciğer hasarı sıklığı ilacı alan bireylerin yaş, cins ve birlikte aldıkları diğer ajanların özelliklerine bağlı olarak % 2 civarındadır. Hepatotoksite, toplumda sarılık ve akut hepatit olgularının % 5'inin, kronik karaciğer hastalıklarının ise daha da azının nedeni olarak ortaya çıkmaktadır(1,2).

BİREYSEL RİSK FAKTÖRLERİ

İlaçlara bağlı karaciğer hastalığı riskini etkileyen bir çok faktör vardır: İlacın dozu, kan düzeyi, ve ilacın kullanıma süresi [doza bağlı hepatotoksinler (asetaminofen, metotreksat vb..) ve bazı idyosinkratik reaksiyonlar için (tetrasiklinler, dantrolen, oksipenisilinler vb..) için] gibi. Ancak konakçıya ait belirleyiciler daha büyük önem taşımaktadır. Yaş ve Cinsiyet, Genetik faktörler, Eski ilaç reaksiyonu anamnezi, Beraberinde başka ilaç kullanımı, Alkol, Beslenme Durumu, Mevcut karaciğer hastalığı gibi (Tablo-1)(1,3).

Tablo-1: İlaç Toksisitesi Riskini Etkileyen Faktörler

İlaça ait	Doz
	Kan düzeyi
Konakçıya ait	Kullanılma süresi
	Yaş
	Cinsiyet,
	Genetik faktörler
	Eski ilaç reaksiyonu anamnezi
	Beraberinde başka ilaç kullanımı
	Alkol
	Beslenme Durumu
Mevcut karaciğer hastalığı	

İlaç metabolizma bozukluğu hepatosellüler yetmezliğin boyutu ile orantılıdır ve sirozda en fazladır. İlaç metabolizma bozukluğunun nedenleri çeşitlidir. Azalmış kan akımı özellikle yüksek ilk geçiş hızına sahip ilaçların metabolizmalarında bozulmaya neden olur. Barbitüratlar ve klordiazepoksit kullanımı oksidatif metabolizmayı bozar. Kronik karaciğer hastalığında glukuronidasyon mekanizması bozulmamıştır, öyle ki esasen bu şekilde inaktive edilen yüksek klirensli bir ilaç olan morfin, bu hastalarda normal şekilde elimine edilir. Ancak karaciğer hastalarında bazı başka ilaçların glukuronidasyonunda bozukluk görülebilir.

Hepatik albumin sentezinin yetmezliğine bağlı olarak plazma proteinlerine bağlanma azalır. Benzodiazepinler esasen yalnızca hepatik biyotransformasyon ile elimine edilirler, proteinler bağlanmaları fazladır. Hepatosellüler hastalıkta ilacın plazma klirensi azalmış ve dağılım hacmi artmıştır. Bu durum azalmış protein düzeyinden kaynaklanabilir.

Mevcut karaciğer hastalığı, metotreksata bağlı hepatik fibrozis riski için önemli bir belirleyicidir. Ancak alkolik siroz,

kronik viral hepatit ve kolestaz gibi sık görülen karaciğer hastalıklarının idyosinkratik tiplerine bir predispozisyon kuralı değildir(4,5).

PATOFİZYOLOJİ

Toksik karaciğer hastalıkları, karaciğer fonksiyon testlerinde gözlenebilen asemptomatik çok hafif bozulmalardan, ölümcül seyredabilen masif karaciğer nekrozlarına kadar değişebilen tablolar halinde ortaya çıkabilmektedirler. Çeşitli hepatotoksik ilaç reaksiyonları viral hepatitleri, biliyer obstrüksiyon tablolarını aynen taklit edebilmekte hatta başka bazı ajanların etkileri ile de kronik hepatitler, karaciğer sirozu, hatta karaciğer tümörleri bile gelişebilmektedir.

Ağız yolu ile alınan ilaçların hepatik klirenslerinde etkili dört faktör vardır: İlacı metabolize eden enzimlerin etkinliği; karaciğerin intrinsek klirensi, karaciğerin kan akımı ve plazma proteinlerinin bağlayıcı kapasitesi. Bu farklı farmakokinetik unsurların relatif önemine bağlı olarak ilaçların farmakolojik etkilerinde de farklılıklar olmaktadır.

Yüksek intrinsek klirensi olan, yani karaciğer tarafından hızlı bir şekilde alınabilen ilaçlar yüksek bir **İlk Geçiş** (first-pass) metabolizmasına sahiptirler, yani metabolizmaları hızlıdır. Bu tür ilaçların hepatik uptake'lerinde hızı belirleyen faktör karaciğer kan akımıdır ve esasen bu tür ilaçların klirensleri karaciğer kan akımının ölçülmesi maksadı ile kullanılabilir (örneğin indosyanin yeşili). Bu tür ilaçların yağda çözünürlükleri fazladır.

Karaciğer kan akımının siroz ya da kalp yetmezliği gibi nedenlerle düştüğü durumlarda yüksek first-pass hızı olan ilaçların sistemik etkileri artacaktır. Karaciğer kan akımında azalmaya yol açan ilaçların (propranolol, simetidin...) da benzer etkileri vardır. Öte yandan düşük intrinsek klirens sahip (teofilin gibi) ilaçların metabolizmasında esas unsur enzim aktivitesidir ve karaciğer kan akımının çok az etkisi vardır. Plazma protein bağlama kapasitesi ilacın karaciğere taşınması karaciğer enzimlerine sunulması işleminde rol oynar ve başlıca, plazma proteinlerinin sentez ve yıkımındaki değişikliklerden etkilenmektedir.

İLAÇLARIN KARACİĞERDEKİ METABOLİZMALARİ

Karaciğerde ilaçlar ve kimyasal maddelerle ilgili metabolik reaksiyonlar yani nonpolar bileşiklerin polar bileşiklere biyotransformasyonu birkaç aşamada oluşur ve bu aşamalar faz I ve Faz II reaksiyonları şeklinde gruplandırılır.

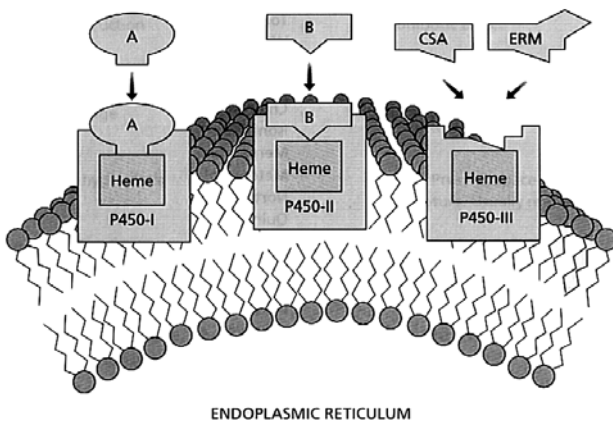
Faz I Reaksiyonları: İlacın yapısında oksidasyon, reduksiyon ve hidroliz oluşturan reaksiyonlardır. İlaçlar faz I reaksiyonları sonucunda suda daha fazla eriyen daha polar bir grup meydana getirirler(6). Bu polar grup daha sonra Faz II'de konjugasyon için kullanılır. İlaç ve kimyasal maddelerin metabolizması ile ilgili enzimlerin çoğu karaciğer hücrelerinin mikrozomal fraksiyonunda yani düz endoplazmik retikulum içerisinde yer alır. Sözü geçen bu enzimler, mikst fonksiyonlu monooksijenazlar, sitokrom C-redüktaz

ve sitokrom P450'dir. Ayrıca bu enzimlerin etkilerini gösterebilmeleri için kofaktör olarak NADPH'a da ihtiyaçları vardır. Alternatif faz I ilaç reaksiyonları arasında, hepatositlerin sitosolik fraksiyonunda bulunan alkol dehidrogenazlar tarafından alkolün asetaldehite dönüşümü vardır(7).

Faz I Reaksiyonlarında rol oynayan enzimleri indükleyerek ilaçların faz I metabolizmalarını etkileyen ilaçlar vardır. İndükleyici ajanlar, ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesini bu enzimlerin üretiminde artışa yol açan protein sentezini etkileyerek sağlar. Bunlar arasında barbitüratlar, alkol, anestezipler, hipoglisemik ve antikonvulsan ilaçlar, griseofulvin, rifampisin, glutetimid, fenilbutazon ve meprobamat sayılabilir. Herhangi bir ilaçla tedaviye başlanmasının ardından karaciğerin büyümesi enzim indüksiyonu ile ilgili olabilir. Para-amino-salisilik asit (PAS) ise enzim sisteminin inhibitörlerindedir. Böyle zıt etkili olup, aynı enzim bağlayan bölge için yarışmakta olan iki ilaçtan daha düşük affiniteli olanın metabolizmasının yavaşlaması ve dolayısı ile etkisinin uzaması söz konusu olacaktır.

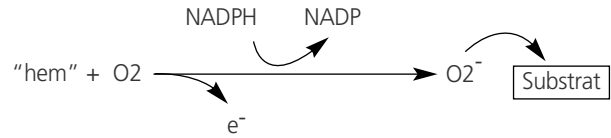
Faz I reaksiyonları sırasında oksidasyon ya da demetilasyon gibi reaksiyonların gerçekleşmesinde başlıca rolü sitokrom P-450 sisteminin (CYP) oynadığından söz etmiştik. Bu gen ailesi içerisinde 300'den fazla sayıda üye bulunmaktadır ve oksidatif Faz I reaksiyonlarının bir kısmı P-450 sistemini oluşturan enzimlerce gerçekleştirilmektedir.

Sitokrom P-450 (CYP) Sistemi: Faz I reaksiyonlarının çoğu, başlıca komponenti sitokrom P-450 gen ailesinden bir hemoprotein olan, mikrozomal ilaç oksidazları ile katalize edilmektedir. P-450 hemoproteinleri hepatositlerin endoplazmik retikulumunda yer alırlar. Ayrıca gastrointestinal kanal, böbrekler, beyin ve başka bazı dokularda da bulunurlar. CYP-450'nin ilaçlara, çevresel toksinlere, steroid hormonlara ve safra asitlerine karşı olan belirgin affinitesi, birbiriyle yakından ilişkili çok sayıda CYP-450 proteini varlığının sonucudur. Aynı sitokrom P ailesinin üyeleri birbiriyle yakından ilişkilidirler ancak benzer reaksiyonları çok farklı hızlarda katalize ederler. İnsan karaciğerinde düzinelere (en azından 50 ayrı çeşit) CYP-450 bulunur (Şekil-1)(7,8).



Şekil-1: Sitokrom P-450 proteinleri

İlaç metabolizması ile yakından ilgili olan sitokrom P-450 proteinleri üç alt ailedir: P450-I, P450-II ve P450-III. Bu alt ailelerin gen ürünleri yani izoenzimleri benzer şekilde işlev gösterirler. Örneğin CYP3 ailesinin bir "A" ailesi ve bunun da 1,2,3.. şeklinde numaralandırılan çok sayıda genleri vardır. Bu ailenin ürünlerinden CYP450 3A4 insanlarda eritromisin metabolizmasında etkili başlıca enzimdir. Bu proteinlerin "hem" içeriği oksijeni bağlar, ardından bir flavoprotein redüktaztan (NADPH) bir elektron kabul ederek indirgenir. Sonuçta oluşan aktifleşmiş oksijen lipofilik substratlara inkorpore olur. Böyle bir aktivasyon serbest radikaller ve indirgenmiş oksijen molekülleri gibi kimyasal olarak reaktif ara ürünlerin oluşumuna neden olabilir. Her bir P450 geninin bazı ilaçları bağlayan, özgün bir 'substrat' bağlayan bölgesi bulunur ve her bir protein birden çok ilacı metabolize edebilir (Şekil-2).



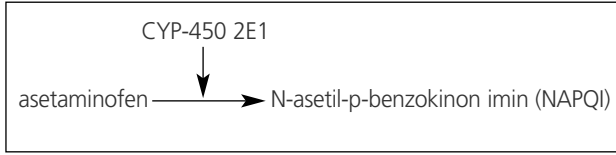
Şekil-2: Sitokrom P-450 proteinlerinin aktifleşmesi

CYP-450 proteinlerinin katalitik aktivitesine ait genetik değişiklikler ilaçlara karşı oluşan idyosenkratik, beklenmeyen reaksiyonların belirleyicisidir. Örneğin P450 II-D6 proteininin anormal ekspresyonuna bağlı olarak bir antiaritmik olan debrisoquin'in metabolizmasında bozukluk oluşmaktadır. P450 II-D6 aynı zamanda beta blokerlerin büyük bölümü ile nöroleptiklerin metabolizmasında da etkilidir.

Kimyasal olarak reaktif ara ürünlerin oluşumuna ait tipik bir örnek CYP-450 2E1'in katalize ettiği bir reaksiyonla metabolize olan asetaminofenden oluşan N-asetil-p-benzokinon imin (NAPQI)'dir. Bu metabolit oksitleyici ve arilleyici özelliklere sahip olan ve doku hasarı oluşturan toksik bir maddedir. İndirgenmiş oksijen moleküllerinin oksidatif stres koşulları altında, doku hasarı oluşumunda önemli etkileri olduğu aşikardır. CYP-450 III-A siklosporinin ve eritromisin, steroidler ve ketakonazolun metabolizmasında rol oynar. CYP-450 II-C ise penitoin, diazepam ve bir çok başka ilacın metabolizmasında etkili olmaktadır (Şekil-3).

CYP-450 proteinleri hepatic asinuslar boyunca eşit olarak dağılmamıştır. Zone 3' te daha yoğun bulunurlar. CYP-450 2E1 terminal hepatic venül çevresinde ince bir çizgi halinde bulunan hepatositlerde sınırlı iken, enzim indükleyici bir ajana maruz kaldığında bu enzimin periferde de yayıldığı görülmektedir. İşte proteinlerin bu lokalizasyonu reaktif metabolitlere dönüşen ilaçların oluşturduğu hepatic lezyonların zonal dağılımını kısmen izah etmektedir.

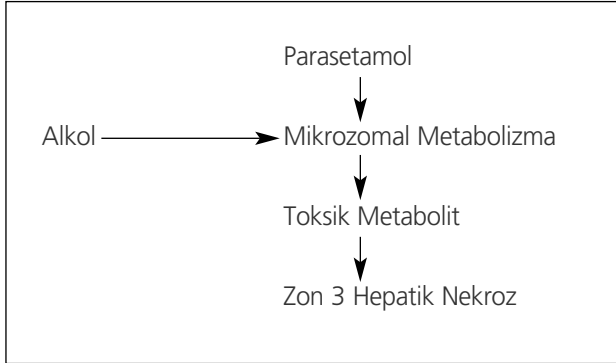
Enzim İndüksiyonu ve İlaç etkileşimleri: Lipofilik toksik maddelere maruz kaldığında CYP-450 sisteminde bir adaptasyon yanıtı gözlenir. Bu yanıt, genel olarak enzim in-



Şekil-3: Reaktif ara ürünlerin oluşumuna ait tipik örnek

düksiyonu adı verilen ve yeni enzim senteziyle karakterize bir işlemi de içerir. Enzim indüksiyonu, P450 enzimlerini artırarak toksik metabolitlerin oluşumunun artışına yol açar. Bunun tersine olarak bazı kimyasal maddeler ilaç metabolizmasını inhibe ederler. Faz I reaksiyonları konusunda anlaşıldığı gibi, aynı enzim bağlayan bölge için yarışmakta olan iki aktif ilaçtan daha düşük affiniteli olanın metabolizmasının yavaşlaması ve dolayısı ile etkisinin uzaması söz konusu olacaktır(9).

Mikrozomal enzimlerin çevresel faktörlerle indüklenmesine ait yaygın örnekler arasında CYP-450-1A2 üzerine sigara içiminin etkisi ve CYP-450 2E1 üzerine alkolün etkisi sayılabilir. Alkol bu nedenle asetaminofen toksisitesini artırıcı etkiye sahiptir (Şekil-4). Örneğin izoniyazid de CYP-450-2E1'i indükler. Bu nedenle INH kullanan hastalarda da asetaminofen toksisitesi artmıştır. Fenobarbital ve fenitoin ise çok sayıda CYP-450'yi indükler.



Şekil-4: Mikrozomal enzimlerin çevresel faktörlerle indüklenmesine örnek

Rifampisin siklosporin A'yı metabolize eden CYP-450 3A4'ün en güçlü indükleyicisidir. Aynı enzim steroidler tarafından da indüklenmektedir. Bu durum bu ilaçlar verildiğinde siklosporinin kan düzeylerinin neden azaldığını izah etmektedir. Öte yandan siklosporin, F506, eritromisin ve ketakonazol ile CYP 450 3A ile bağlanmak için yarışmaya girer ve bu ilaçlar verildiğinde metabolizması yavaşlayan siklosporinin kan düzeylerinde artış görülmektedir.

Omeprazol CYP 450 1A'yı indükleyen bir ilaçtır ve prokarsinojenler, karsinojenler ve daha bir çok ilacın biyotransformasyonunda önem taşır. Omeprazol kullanımı sonrasında maliniteye eğilimin artması muhtemeldir. Gelecekte CYP-450 profillerinin belirlenmesi ve ilaç yan etkilerine neden olabileceklerin saptanması mümkün olabilecektir.

Sitokrom P-450 Enzimlerinin Genetik ve Çevresel Belirleyicileri(7,9):

Genetik: Her bir CYP-450 enziminin hepatik ekspresyona genetik olarak belirlenmektedir (sağlıklı bireylerde ilaç metabolizma hızlarında gözlenen dört kat ve daha fazla hız farklılıklarının açıklaması burada yatmaktadır). Dolayısı ile farmakogenetik faktörler hepatotoksisteye predispozisyon yaratabilir.

Gelişimsel Regülasyonlar: Bazı enzimlerin ekspresyonunda gelişimsel regülasyonlar da olabilmektedir. Erişkin dönemde, yaşın ilerlemesiyle, bazı CYP-450 enzimlerinde az da olsa (%10 kadar) azalma olabilmektedir. Ancak genetik varyasyonla karşılaştırıldığında bu değişim önemsiz görülmektedir.

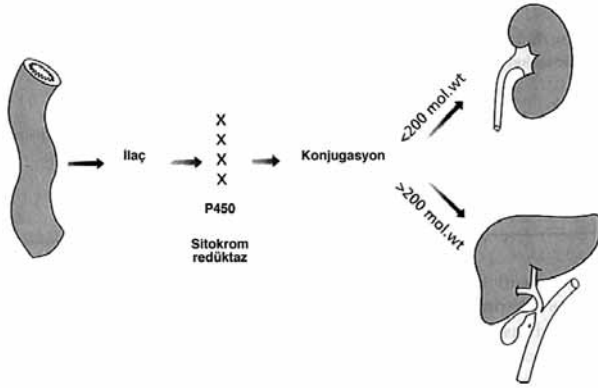
Cinsiyet: Belli bazı enzimlerin (CYP-450-3A4, CYP-450-2E1 gibi) ekspresyonunda kadınlarla erkekler arasında farklılıklar olması kadınlarda bazı ilaçların (eritromisin, kloridiazepoksit, midazolam) metabolizmasının biraz daha yüksek olmasını izah edebilirse de kadınlarda hepatik ilaç reaksiyonlarının görülme riskinin yüksek olmasının altında yatan nedenin bu olup olmadığı henüz açık değildir.

Beslenme durumu: Bazı CYP-450'lerin ekspresyonunu etkilemektedir. Örneğin obesitede ve açlıkta CYP 450-II-E1 artar.

Hastalıklar: Hastalıklar da karaciğerdeki CYP-450 ekspresyonunu etkiler. Diabetes mellitus'ta CYP 450-II-E1 artar; hipotiroidizm azalmış CYP 450-IA ile, hipopituitarizm ise azalmış CYP 450-3A4 ile kendini gösterir. Ağır karaciğer hastalıklarında total CYP 450 düzeyleri azalmış, karaciğerin perfüzyonunda da değişiklikler oluşmuştur ve buna bağlı olarak hızlı metabolize olan ilaçların klirensinde bozulma görülür.

Faz II Reaksiyonları (Şekil-5): İlacın kendisinin ya da faz I reaksiyonları sonucu ortaya çıkan metabolitlerinin bir endojen molekülle birleştirilerek inaktif hale getirilmesi reaksiyonları faz II reaksiyonlarını oluştururlar. Konjugasyon reaksiyonları da denen bu reaksiyonlar başlıca metilasyon, asetilasyon ve sülfasyon reaksiyonlarıdır. Bu fazda rol oynayan enzimler genellikle yalnız karaciğerde bulunmazlarsa da karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Faz II reaksiyonları olarak bilinen bu sistem hepatositin biliyer polü üzerinde yerleşmiştir ve mekanizma enerjiye gereksinime duyar. Metabolize olan ilacın esasen idrarla mı yoksa safra ile mi atılacağını belirleyen faktörler hem çok çeşitlidir hem de kesin olarak bilinmemektedir. Moleküler ağırlığı 200'ün üzerinde olan moleküller genel olarak safra ile atılma eğilimindedirler(7,10).

Faz I reaksiyonunu takiben bileşiklerin çoğu hala yeterince suda çözünür durumda değildir ve daha metabolize olmaya gereksinimi vardır. Tipik bir Faz II reaksiyonunda büyük ve suda çözünür polar bir grup glukuronidasyon, metilasyon, asetilasyon ya da sülfasyon yolu ile eter ya da ester bağlarını oluşturularak bir hidroksil oksijene bağlanır. Bu basamaklar bazı bileşiklerin hepatik metabolizması için

Şekil-5: Faz II reaksiyonları

yeterli olabilmektedir. Ancak çoğu ilaç için bir Faz II reaksiyonunun öncesinde ya da sonrasında bir Faz I reaksiyonu gerçekleşmektedir. Glukuronidasyona gerek duyan maddeler arasında asetaminofen, morfin, furosemid ve bilirubin vardır. Sulfasyon, özellikle steroid bileşiklerinin ve safra tuzlarının metabolizmasında en az glukuronidasyon kadar önemlidir. Her ne kadar Faz II reaksiyonları genellikle zararlı bir etki oluşturmadan tamamlanırsa da bazen toksik hatta karsinojenik yan ürünlerin ortaya çıkabilmesi mümkün olabilmektedir(10).

Glutasyon Metabolizması: Hepatositlerin hem mitokondrial hem de mikrozomal elektron transport sistemlerinde oksijeni aktive etme eğilimleri ve Kupffer hücreleri, uyarılmış polimorflar ve makrofajlar içerisinde NADPH oksidazın katalize ettiği reaksiyonlar ile indirgenmiş oksijen moleküllerinin oluşumu nedenleriyle, karaciğer oksidatif strese maruz kalmaktadır. Oksidatif strese mücadele edebilmek için karaciğer antioksidan mekanizmalar ile donatılmıştır; bunlar arasında vitamin E ve C gibi mikron besinler, tiol'den zengin proteinlerle metal bağlayıcı proteinler (ferritin gibi), reaktif metabolitleri metabolize eden enzimler (epoksit hidrolazlar gibi) ve reaktif oksijen ürünleri (katalaz, superoksit dismutaz gibi) sayılabilir. Ancak bunların arasında en önemli yeri Glutasyon (L-gamma-glutamyl-L-cysteine-glycine) tutmaktadır.

Glutasyon, potansiyel zararları olan elektrofilik bileşiklere glutasyon S- transferaz enzimi aracılığı ile bağlanma kapasitesine sahip, tiol içeren bir tripeptiddir ve sentezinin en fazla yapıldığı yer olan hepatositler içerisinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Glutasyon substratı detoksifikasyon işlemi sırasında tüketildiğinden diette bulunan sülfidril bileşikleri aracılığı ile ya da sistein içeren (örneğin N-asetil sistein gibi) ilaçlarla yerine konmalıdır. Ayrıca glutasyonun hepatik düzeyleri sistein desteği ile sentezinin artırılması şeklinde de yükseltilebilir.

Glutasyon çeşitli antioksidan yollar için (örneğin tiol/disülfid exchange) ve glutasyon peroksidaz için önemli bir kofaktördür. Glutasyon peroksidaz, organik peroksitler, serbest radikaller, ve elektrofilik ilaç metabolitlerinin uzak-

laştırılmasında rol oynayan ve hidrojen peroksit için yüksek affinitesi olan bir enzimdir.

İndirgenmiş glutasyon, glutasyon S-transferazların katalize ettiği konjugasyon reaksiyonları bir kofaktör rolü de oynar. Bu reaksiyonlar asetaminofen de dahil çok sayıda bileşiğin detoksifikasyonunda rol oynamaktadır. Diğer reaksiyonlar non-enzimatik bir şekilde ilerlemekte ve oluşan ürünler arasında glutasyon/protein mikst sülfidler ve okside olmuş glutasyon bulunmaktadır. Bu okside olmuş glutasyon bir proton kaybedilmesi ile tekrar glutasyona geri dönüşmektedir ve bu reaksiyon glutasyon redüktaz enziminin katalize edilmektedir. Normalde hepatosit içindeki glutasyonun büyük kısmı indirgenmiş durumdadır ve bu durum hücrenin redoks kapasitesinin idamesinde bu yolun önemi işaret etmektedir.

Glutasyon redüktaz için önemli ve esansiyel bir kofaktör olan NADPH'ın oluşumu ATP gerektirir. Bu durum da karaciğerin enerji üretme kapasitesi ile oksidatif stress'e karşı koyabilme yeteneği arasındaki önemli bağlantıyı ortaya koymaktadır.

Alkol dehidrogenaz gibi diğer enzimler de az sayıda bazı bileşiklerin eliminasyonunda önem taşıyalar da çoğu madde için temel metabolik yollar Faz I ve Faz II reaksiyonları ile glutasyon metabolizmasıdır.

KARACİĞER HASARININ MEKANİZMALARI

Hepatosit, karaciğerin metabolik faaliyetinin ana merkezidir. Bu nedenle ilaç yan etkilerinin çoğu önce hepatosit nekrozuna neden olur. Hücre nekrozuna yol açan başlıca reaksiyon asıl bileşiğin reaktif bir metaboliti ile hücre proteinleri veya DNA'sı arasında kovalant bağların oluşmasıdır. Reaktif bir elektrofilik bileşiğin birikmesi veya superoksit anyon ya da serbest radikaller şeklinde oksijen ara ürünlerinin oluşması sonucu oksidasyon mekanizmaları bozulabilir. Bu ürünler daha sonra hücresel yapılarla da reaksiyona girerler. Buna belki de en iyi örnek asetaminofendir(7).

Non narkotik ağrı kontrolü için çok yaygın olarak kullanılan asetaminofen, önerilen dozların üzerinde kullanıldığında doza bağımlı sentrilobüler karaciğer nekrozuna neden olmaktadır. Asetaminofenin metabolik yolları faz 1 ve faz 2 reaksiyonları, glutasyon detoksifikasyonu ve reaktif ara ürünlerin formasyonunu içerir. Bu son ürünler hücrenin makromoleküllerini hasara uğratar. Genel bir kural olarak insanlarda glukuronidasyon kapasitesi günlük olarak ihtiyaç duyulanın çok çok üzerindedir; hatta ileri evre karaciğer hastalığı olan bireylerde bile yeterli glukuronidasyon faaliyeti sürebilmektedir. Glukuronil transferaz ve sulfotransferazın varlığında faz 2 reaksiyonları baskındır ve asetaminofenin yalnızca küçük bir fraksiyonu sitokrom P 450 ile doğrudan metabolize olur. Bu durumun istisnası asetaminofenin miktarının bu faz 2 enzimlerinin kapasitesini aşması halinde oluşur. Bu noktada sitokrom P 450 aracılığı ile çok hareketli elektrofilik bir bileşik olan N-asetil-p-benzokininin (NAPQI) oluşur ve hücre makromoleküllerine ko-

valant olarak bağlanabilir ve mitokondrial ve muhtemelen de nükleer fonksiyonları bozar. Eğer NAPQI, konjugasyon ile (glutasyon-S-transferaz yolu ile) detoksifiye edilebilir ve çeşitli aşamalardan sonra zararsız ve böbrekle atılabilecek bir ürün olan merkaptürik asit oluşturulabilirse kovalant bağların oluşumu önlenir(7).

Glutasyon miktarının azalması, NAPQI ile ilişkili intrasellüler maddelerin oluşumuna karşı hücreyi koruyan bu son defans mekanizmasının engellenmesine neden olur. Dolayısı ile glutasyonun azalmasına yol açan her durum toksisiteyi artırırken glutasyon depolarında bir artış sağlayan koşullarda bu etki yok olacaktır. Açlık ve alkol mitokondriyal glutasyonun azalmasına neden olur. Öte yandan N-asetil-sistein glutasyon depolarını yerine koyar ve asetaminofenin neden olduğu hasara karşı koruyucu rol oynar. Benzer şekilde CYP-450 II-E1 enzimi, ki asetaminofenin NAPQI'e konversiyonundan sorumludur, alkol tarafından indüklenirken simetidin bu enzimi inhibe eder. Dolayısı ile değişik metabolik evrelerde etanol toksisiteyi artırırken simetidin bir antidot rolü oynayabilmektedir. İleri yaş ve renal yetmezlik tablolarının da asetaminofen toksisitesine önemli katkıları olmaktadır.

Direkt Hepatotoksinler ve Reaktif Metabolitler:

Hepatosit karaciğerin esas metabolik motoru olduğundan ilaç yan etkilerinin çoğu ilkin hepatosit hasarı oluştururlar. İleri derecede toksik kimyasal maddeler plazma membranı ya da mitokondriyal gibi önemli subsellüler yapılar üzerinde direkt toksik etki ile irreversible lezyonlar oluştururlar. Bu, enerji üretimini durdurur ve hücrenin fiziksel bütünlüğünü bozar. Bu tür direkt hasar, günümüzde bilinen ve çoğu karaciğer hücre hasarı oluşturmak için metabolik aktivasyona gerek duyan hepatotoksinler için geçerli değildir(7).

CYP enzimlerinin yürüttüğü ilaç oksidasyon reaksiyonları tarafından oluşturulan kimyasal olarak reaktif ürünler arasında karbon radikalleri, nitroradikaller, elektrofilik oksimetabolitler ve indirgenmiş oksijen ürünleri vardır. Bu reaktif metabolitler önemli hücresel hedef moleküllerle etkileşirler. Aynı zamanda hepatosit içerisinde okside edici rol üstlenerek bir oksidatif stres hali yaratırlar ve pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasında pro-oksidanların lehine bir denge sızlık oluştururlar. Alternatif olarak, reaktif metabolitler makromoleküllere ve özellikle proteinler ile lipidlere irreversible olarak bağlanabilirler. Ana bileşiğin reaktif bir metaboliti ile hücre proteinleri veya DNA'sı arasında bu tür kovalent bağların oluşumu hücre nekrozu ile sonuçlanan başlıca reaksiyondur. Bu bağlar bazı temel enzimlerin inaktivasyonu yolu ile ya da immün karaciğer hasarına hedef teşkil edebilecek protein/ilaç kompleksleri oluşturarak hasar oluşturmaktadırlar.

İmmünolojik Hepatotoksisite:

İlaçların metabolitleri hücre proteini ile birlikte haptan gibi davranarak immünolojik karaciğer hasarına neden olabilir. Bu işlemde de CYP-450 enzimleri rol oynayabilir. Hepatositlerin üzerinde çok sayıda CYP-450 enzimi bulunur

ve uyarılabilir durumdadırlar. Bu maddelere karşı immünizasyon karaciğer hücresinin immünolojik hasarına neden olabilir.

Halotan hepatiti olan hastaların serumlarında halotana maruz kalmış karaciğer mikrozomal enzimlerini tanıyabilen antikorlar saptanmıştır.

Bir diüretik olan tienilik asite karşı gözlenen idyosenkretik reaksiyon hem karaciğer hem de böbrek mikrozomları ile reaksiyon veren antikorlara (anti-LKM-II) bağlı olarak gelişmektedir. Tanınan antijen CYP 450-II-C ailesindedir ve aynı zamanda tienilik asitin metabolizmasında rol oynamaktadır.

Enzim Polimorfizmi:

Çoğu ilaçlar nadiren ve doza bağlı olmayan bir şekilde toksik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu ender toksik etkilerin nedeninin izahı genetik olarak farklı P 450 izoenzimlerinin varlığıdır. Bu nedenle belli bir ajanın metabolizmasında azalma ya da toksik bir metabolitin aşırı üretimi gibi farklı tablolar oluşabilir.

Örneğin Avrupa'da piyasada olan debrisoekin adlı antihipertansif ilaç üriner metabolitlerinin kolayca incelenebilir olması nedeniyle bu anlamda detaylı bir şekilde incelenmiştir. Debrisoekin CYP 450 2D6 aracılığı ile hidrosillenmektedir (perheksilin maleat, propranolol, kinidin ve desipramin de böyledir).

Normal bireylerin yaklaşık % 10'unda CYP 450 2D6 enzimi tespit edilebilir düzeylerin altındadır. Böyle hastalarda primer olarak bu enzimin metabolize ettiği her ilacın yarılanma ömrü ileri derecede uzayacaktır. Otozomal resessif trait şeklinde geçiş gösteren bu defekt m-RNA'nın sentezindeki bir anormalliğe bağlı olarak uygun apoproteinini yapılamaması sonucu ortaya çıkmaktadır. CYP 450 2D6 enzimi ile yapılan çalışmalar hemen her kesin kolayca metabolize edilemediği maddelere karşı nadir ve izole toksik reaksiyonların görülebilmesinde genetik enzim farklılıklarının rol oynayabildiğini düşündürmektedir.

Hepatosit Nekrozu:

Hücre ölümünün gerçek nedeni bilinmemektedir. Hücreler içinde substratın kovalant bağlarla bağlanmasının ya da peroksidasyonunun bir sonucu da sitozolik kalsiyum düzeylerinde bir artışın gözlenmesidir. Kalsiyum hücre iskeletinin ve membran bütünlüğünün idamesi gibi bazı hücre işlevlerinin regülasyonunda önemli rol oynar(11).

Aktin depolimerizasyonu ve polimerizasyonu işlevleri de kalsiyuma ihtiyaç duyar. İzole hepatositlerde NAPQI kullanılarak yapılan çalışmaların sonunda kalsiyum homeostazisinde değişiklikler olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durumun membran transportundaki bozuklukların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu açık değildir; ancak permeabilite bozukluklarının hücre membranının yapı ve bütünlüğünü bozdukları aşikardır.

Başka mekanizmaların da rolü olabilir; ancak reaktif ara ürünlerin hücre proteinlerine kovalant bağlanması tetikleyen mekanizma olarak görülmektedir.

Direkt toksik etkiler oluşturmasına ek olarak ilaç-protein kompleksleri allerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir (hatalan örneğinde olduğu gibi).

Ancak hepatotoksik reaksiyonlar sonrası CYP 450 enzim türlerine karşı antikorların oluşumu antikorların patojenik bir rolü olduğu anlamına gelmez(7,8,11).

Fizyolojik faktörlerin Rolü:

Her ilacın metabolik süreci oldukça kompleks bir işlemi içerir. Tablo-2’de karaciğerde hasara yol açan bileşiğin toksisitesi dışında metabolik sonuçta etkili olabilen diğer faktörler görülmektedir. Enzim indüksiyonunun ilaçların metabolik süreçlerini en fazla etkileyen unsur olduğunu söylemiştik. Enzim indüksiyonunda en fazla sorumlu olan etkenler alkol, fenobarbital ve fenitoidir. Bunların dışında sigara içimi de belli CYP 450 enzim türlerinin güçlü bir indükleyicisidir.

İLAÇ REAKSİYON TİPLERİ (Tablo-2)

Her ne kadar hepatotoksik etkilerin çoğu hepatosit nekrozu ile sonlanır da bazı ilaçlar safra kanallarında ya da kanaliküllerde hasar oluşturarak hepatositlerde belirgin zedelenme oluşturmadan kolestaz gelişimine yol açarlar. Başka bazı ajanlar sinüzoidal ya da endotelial hücreleri etkilerler (venooklüzif hastalık ya da fibrozis ile sonlanır) ya da yağ depolayan Ito hücrelerini etkilerler (Vitamin A toksisitesi ve sonuçta fibrozis gelişir) veya multipl hücre tiplerinin etkilenmesine yol açarak belli bir karaciğer hasarı kalıbı oluştururlar.

Bu nedenlerle spesifik hastalık kalıplarının ya da sendromların saptanması ilaca bağlı karaciğer hastalığının tanısında yalnızca bir anahtardır. İlaç uygulanması ile karaciğer hasarı arasındaki kronolojik ilişkinin saptanması ya da diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi de bu anlamda çok büyük önem taşımaktadır(7).

Karaciğerde hasar oluşturan ilaçlar ve oluşan hasarlar çeşitli şekillerde sınıflanabilir. İlaçlar doza bağımlı (ya da predictable) hepatotoksinler ve doz bağımlı olmayan (unpredictable ya da idyosenkratik) hepatotoksinler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Birinci grup ilaçlar genel olarak metabolik işlemler sonucu toksik metabolitlerine ayrılmaya gerek duyar ya da mitokondri ve safra salgılayan elemanlar gibi subsellüler organelleri etkilerler. Bu ilaçların oluşturduğu karaciğer hasarı kısa bir latent evre sonrasında zonal nekroz ya da mikroveziküler steatoz ile karakterizedir ve başka bireylerde de aynı tablo oluşturulabilir.

Oysa idyosenkratik hepatotoksinler çok farklı histolojik tablolar oluşturabilir, başka bireylerde mutlaka aynı reaksiyonların görülmesi söz konusu olmayabilir ve hasarın başlangıcına dek geçecek latent evre çok değişken olabilir. Doza bağlı ve idyosenkratik hepatotoksinler arasındaki ayırım dantrolen, takrin, perheksilin, flukloksasilin, siklofosamid ve siklosporin için çok kesin değildir. Bu ilaçların her birinin oluşturduğu karaciğer hasarı kısmen doza bağlı olsa da reaksiyonlar maruz kalan bireylerin yalnızca küçük bir bölüm-

de görülmektedir(7).

İdyosenkratik hepatotoksisiteden başlıca iki mekanizma sorumludur:

Metabolik İdyosenkrazi: Konvansiyonel dozlarda genellikle güvenli olan bir ilaca karşı hepatotoksisite gelişme duyarlılığı olan nadir bireylerdeki toksisiteyi tanımlamakta kullanılır. Böyle bir duyarlılık ilaç metabolizması veya detoksifikasyonunda genetik ya da edinilmiş farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

İmmünoallerji: Bir ilaca karşı cevabın yürütülmesinde immün sistemin etkili olduğu durumları anlatmakta kullanılır.

Klinisyen için böyle zor anlaşılan mekanizmalara dayanan bir sınıflama yerine klinik ve laboratuvar bulgulara ve karaciğer histopatolojisine dayandırılan bir sınıflamanın kullanılmasının daha yararlı olacağı açıktır. Böyle bir sınıflama Tablo-2’de görülmektedir. Her ne kadar bu sınıflamada kategoriler arasında çakışmalar varsa da ilaçların oluşturduğu karaciğer hasarlarının anlaşılması, tanınması ve tedavisi için günümüzde yaygın olarak bu sınıflama kullanılmaktadır.

Hepatosellüler Zon 3 Nekrozu

Hepatosellüler hasarı nadiren ilacın kendisi oluşturur ve genellikle toksik bir metabolit hasardan sorumludur. Daha önce söz edildiği gibi, ilaç metabolize edici enzimler kimyasal olarak stabil olan ilaçları aktifleştirerek elektrofilik metabolitler oluştururlar. Bu güçlü alkileyici, arileyici ya da asileyici ajanlar, hepatositin yaşamı için varlıkları zorunlu olan karaciğer moleküllerine kovalant olarak bağlanırlar ve sonuçta nekroz oluşur. Bunu takiben toksik metabolit ile konjugasyon yapma özelliği olan örneğin glutatyon gibi intrasellüler substanslar tükenirler. Ek olarak sitokrom P450’nin oksidatif reaksiyonları sonucunda çiftlenmemiş elektrona sahip metabolitler yani serbest radikaller açığa çıkar. Bu serbest radikallerin de proteinlere ve hücre membranının doymamış yağ asitlerine kovalant olarak bağlanabilme özellikleri nedeniyle lipid peroksidasyonu ve membran hasarı ortaya çıkar. Nihai sonuç, sitozolden dışarıya kalsiyum pompalanmasının bozulması ve mitokondrial fonksiyonların deprese olmasına bağlı olarak gelişen hücre nekrozudur. Nekroz, özellikle, ilaç metabolize edici enzimlerin en çok bulunduğu, buna karşın sinüzoidal kan içerisindeki oksijen basıncının en düşük olduğu zon 3’te belirgindir. Yağlı değişiklik de görülebilirse de inflamatuvar reaksiyon minimaldir(7,12).

Karaciğer nekrozu doza bağımlıdır. Hayvan modelleri oluşturulabilir. Başka organlar da tutulabilir ve özellikle renal hasar sıktır ve en önemlisidir. Hafif olgularda sarılık hafif ve geçici olabilir. Karaciğer enzimlerinde belirgin artış söz konusudur. Protrombin zamanı hızla uzar. Işık mikroskopisinde belirgin zon-3 nekrozu, yer yer yağlı dejenerasyon ve az miktarda inflamatuvar reaksiyon görülür. Periportal fibrozis bazen belirgin olabilir. Asetaminofen toksisitesi bu tür hasarın tipik örneğidir.

Bu tür hasar oluşumunda enzim indüksiyonunu da öne-

Tablo-2: İlaçlara Bağlı Karaciğer Hasarının Klinikopatolojik Sınıflaması

Tip	Örnekler	
Hepatosellüler Zone 3 nekrozu	CCI4 Asetaminofen (parasetamol) Halotan Amanita mushroom Salisilatlar	Kokain Hipotermi Hipotermi Yanıklar
Hepatosellüler Zone 1 nekrozu	Demir sülfat	Fosfor
Mitokondrial Sitopatiler	Valproat Tetrasiklinler	Antiviral nükleosid analogları
Steatohepatit	Perheksilin maleat Amiadaron Sentetik östrojenler	Ca kanal blokerleri Siyanamid
Fibrozis	Metotreksat Diğer sitotoksik ilaçlar Arsenik	Vinil klorür Vitamin A Retinoidler
Vasküler		
Sinüzoidal dilatasyon	Kontraseptifler Anabolik steroidler	Azatioprin
Peliozis hepatis	Kontraseptifler	Anabolik steroidler
Venooklüzif Hastalık	Azatioprin Sitotoksik ilaçlar	İrradiasyon
Akut Hepatit	İzoniazid Rifampisin Metil Dopa Diğer Antihipertansifler Halotan	Ketokonazol Sitotoksik ilaçlar Sinir Sistemi modifiye edicileri (takrin, pemolin, disulfiram, glafenin, klozapin)
Kronik Hepatit	Nitrofurantoin Klometasin Fenofibrat İzoniazid	Papaverin Minosiklin Dantrolen
Genel hipersensitivite	Sulfonamidler NSAİİ Antitiroid ilaçlar Kinidin	Diltiazem Antikonvülsanlar Bitkisel ilaçlar
Kolestaz		
Kanaliküler	Seks hormonları	Siklosporin A
Hepatokanaliküler	Klorpromazin Penisilinler Sulfonamidler Eritromisin	Nitrofurantoin Haloperidol Simetidin - Ranitidin Oral hipoglisemikler
Duktuler	Benoksiprofen	
Bilier		
Safra Çamuru	Seftriakson	
Sklerozan Kolanjit	5-FU Tiobendazol	Kostikler (hidatik kist içine) Radyoterapi
Karaciğer Tümörleri		
Adenomalar	Seks hormonları	
Hepatosellüler Ca	Danazol	Seks ve Anabolik hormonlar
Fokal Nodüler hiperplazi	Seks hormonları	

mi üzerinde durulmalıdır. Örneğin önceden feno-barbital verilen ratlarda karbon tetraklorürün oluşturduğu zon 3 nekrozu daha şiddetli olmaktadır. Benzer şekilde alkol kullanımı da parasetamol toksisitesini artırır, öyle ki 4-8 gr. kadar küçük dozlarda bile ciddi karaciğer hasarı oluşabilmektedir. Burada alkolün indüklediği enzim (P450 3a) aynı zamanda nitrozaminlerin oksijenasyonunda da etkili olabilmektedir. Teorik olarak bu durumun alkoliklerde kanser riskini arttırdığı sonucu çıkarılabilir(7,12,13).

Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçların kullanımı (örneğin fenitoin) serum g glutamil transpeptidaz enziminin artmasına neden olmaktadır.

Asetaminofen Toksikitesi: Erişkin bir bireyde 7.5-10 g dozunda asetaminofen karaciğer nekrozu oluşturur. Ancak erken dönemdeki kusmalar ve güvenilirliği tartışılabilir hasta anamnezleri nedeniyle alınan dozun belirlenmesi çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Alkol, yaptığı enzim indüksiyonu nedeniyle, yukarıda söylenildiği gibi günlük 4-8 g dozunda asetaminofenin bile hepatotoksiste oluşturmaya neden olabilir. Hele bu hastalarda eğer altta yatan bir karaciğer hastalığı varsa daha küçük dozlarda asetaminofen bile toksiste oluşturabilir(7,14).

İlacın alımından sonraki saatler içerisinde hastada bulantı ve kusma gelişir. Bilinç korunmuştur. 48 saat içerisinde düzelmeye başladığını düşündüren görünüm oluşmuşken 3ncü ya da 4ncü günde hasta kötüleşmeye başlar. Karaciğer büyük ve hassastır ve belirgin sarılık ortaya çıkar. ALT-AST ve PTZ inanılmaz düzeylere yükselir. Ağır formlarda tablo hızla ilerler ve akut karaciğer nekrozu belirtileri hızla gelişir. Tedavi edilmemiş bireylerin % 25-30'unda akut tübüler nekroz gelişir. Myokarda hasarı ve hipoglisemi görülebilir⁷.

Karaciğer histolojisinde, yukarıda anlatılan görünüm tipiktir. Zon 3 nekroz belirgindir. Yağlı değişiklikler, hafif bir inflamasyon ve retikülün kollapsı gözlenebilirse de siroz bir sekel olarak görülmemektedir(14).

Günde 3-4 gr dozunda asetaminofenin yaklaşık bir yıl süre ile kullanılmasının kronik karaciğer hasarına yol açabildiği de bilinmektedir.

Mortalite oranı % 3.5 kadardır. Prognoz hastanın gecikmesi ile, komanın varlığına, PTZ düzeyine, metabolik asidoz varlığına ve renal disfonksiyonun şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Ölüm genellikle ilacın alımından sonraki 4-18nci günler arasında oluşmaktadır. Yaşlı bireylerde kardiyopulmoner ve renal yetersizlik varlığı daha düşük dozlarda bile hasar oluşma riskini artırmaktadır.

Tedavide hasta yatırılır. Mide yıkanır. Karaciğer nekrozu belirtileri geç ortaya çıktığından erken dönemdeki iyileşme belirtileri hekimi yanıltmamalıdır. Fose diürez ve hemodializ dokulara bağlanmış olan parasetamol ve metabolitlerinin ekskresyonunu artırmamaktadır. Tedavi karaciğer hücrelerini glutatyon rezervlerinin yerine konulmasına yönlendirilmelidir. Glutatyonun karaciğer hücresi içerisine penetrasyonunun yeterli olmaması nedeniyle glutatyon prekürsörle-

ri ve glutatyon-like substansların kullanımı amaçlanmalıdır. İntraveöz asetilsistein hızlı bir şekilde sisteme hidrolize olmaktadır.

Uygulamada önce N-asetilsistein 200 ml % 5 dekstrozu içinde 150 mg/kg dozunda 15 dk. da infüze edilir. Ardından ilk 4 saat içerisinde 500 ml % 5 dekstrozu içinde 50 mg/kg dozunda uygulanır, bunu 16 saat içerisinde 1000 ml % 5 dekstrozu içinde 100 mg/kg dozluk uygulama izler (total doz 20 saat içinde 300 mg/kg olmalıdır). Hasta gecikmiş olarak (15 saatten daha geç) gelse bile bu uygulama asetaminofen bağlı tüm hepatotoksiste olgularında yapılmalıdır. İlacın alımından itibaren ilk 16 saat içerisinde verildiğinde o kadar etkindir ki günümüzde parasetamol ile suikid girişimleri artık nadiren ölümlü sonuçlanmaktadır. Bu uygulama diğer nedenlere bağlı fulminan karaciğer yetmezliği olgularında da yararlı olabilir(7).

Tedavinin ne kadar sürdürüleceği ilacın plazma düzeylerinin takibi ile belirlenir. Hastanın kan düzeyleri, 4ncü saatte 200 mcg/ml ve 12nci saatte 60 mcg/ml noktalarından geçen bir çizginin bulunduğu logaritmik kağıt üzerine işlenir. Eğer hastada saptanan ilaç düzeyi bu çizginin altında ise karaciğer hasarının önemsiz olacağı düşünülmeli ve tedavi kesilmelidir.

Fulminan olgularda karaciğer transplantasyonu gerekebilir.

Steato-hepatit

Non-alkolik steatohepatit adını alan reaksiyon histolojik olarak akut alkolik hepatite benzer ve bazen ilave olarak lizozomal fosfolipidozislerin elektron mikroskopi bulgularına benzer bulgular gözlenir. Gerçek alkolik hepatitten ayırımında en önemli nokta zon 3'te gözlenen Mallory'nin hiyalen cisimciğinin görülmesidir. Yağlı karaciğer en sık obezite, diyabet, alkolizm ve kortikosteroid tedavi sonrasında ortaya çıkarsa da amiodaron ve çeşitli başka ilaçlar da benzer tablolara neden olabilmektedir.

Amiodaron Toksikitesi: Bu antiaritmik ilaç akciğerler, kornea, tiroid, periferik sinirler ve karaciğerde toksik etkiler oluşturmaktadır. İlacı alan hastaların % 15-50'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar saptanmıştır(15).

Amiodaron'un dağılım hacmi oldukça büyük yarılanma ömrü ise uzundur. Bu nedenle tedavinin kesilmesinden aylar sonra bile kan düzeyleri hala yüksek olabilir. Amiodaron ve başlıca metaboliti olan N-desetilamiodaron ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra bile karaciğer de hala bulunmaktadır. Yan etkilerin insidensi ve şiddeti serum konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir ve günlük doz 200-600 mg arasında tutulmalıdır(15).

Amiodaron ve metabolitleri bir multisistem sendromun bölümleri halinde akut ve kronik formda karaciğer hasarı oluşturabilmektedirler. Hastalarda tipik olarak orta derecede ALT ve AST yükseklikleri ve steatohepatite ait karakteristik lezyonlara rastlanır. Karaciğer histolojisinde akut alkolik hepatite benzer görünüm vardır. Fibrozis ve bazen de safra kanallarında proliferasyon mevcuttur. Birkaç ay içerisinde-

de siroz gelişebilmektedir(7,15).

Elektron mikroskopisinde miyelin yapılar içeren lizozomal lamellar cisimcikler gözlenir. Ancak bunlar toksisiteyi değil ilaçla teması gösterir, çünkü amiodaron içen bütün hastalarda gözlenmektedirler. Zon 3'te ödemli granüler makrofajların ve lizozomal lamellar cisimlerin varlığı amiodaron hepatotoksitesinin erken bir belirteci olabilir. İlaç ya da metabolitin fosfolipitlerin katabolizmasından sorumlu lizozomal fosfolipazları inhibe ettiği düşünülmektedir. Benzer bir fosfolipidozis, parenteral nutrisyon sonrasında ya da trimetoprimco-trimoksazol tedavisi komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Fibrozis

Fibrozis çoğu ilaçların oluşturduğu etkilerin bir bölümünü oluşturur, ancak bazı ilaç reaksiyonlarında esas bulgu fibrozis olabilir. Fibröz doku, Disse aralığında birikerek sinüzoidal kan akımını obstrükte eder ve non-sirotik portal hipertansiyon ve hepatosellüler disfonksiyona neden olur. Lezyon, toksik ilaç metabolitlerine bağlıdır ve genellikle zon 3'tedir. Bunun tek istisnası hasarın zon 1'de olduğu metotreksat toksitesidir(7).

Metotreksat Toksikitesi: Metotreksata bağlı hepatotoksite, sonuçta fibrozis ve siroz oluşturan mikrozomal kökenli bir toksik metabolite bağlı olarak oluşmaktadır. Sonuçta primer karaciğer kanseri gelişebilir. Hepatotoksite genellikle psoriasis, romatoid artrit veya lösemi tedavisinde uzun süreli kullanım sonrasında gelişmektedir. Risk, psoriasis tedavisinde daha yüksektir. Semptomatik karaciğer hasarı enderdir. Fibrozis genellikle belirti vermeyen hafif formdan, belirgin forma kadar değişebilmektedir. İlaç kesildiğinde bile siroza gidiş devam edebilmektedir(16).

Tedaviye başlanmadan önce karaciğer biyopsisi yalnızca aşırı alkol alan ya da bir karaciğer hastalığı olan bireylerde endikedir. Serum transaminazları karaciğer hasarının yansıtılmasında yetersiz olmakla birlikte tedavi sırasında aylık kontrolleri yapılmalıdır. Artışların gözlenmesi karaciğer biyopsisi endikasyonu doğurur. Tüm olgularda tedavi süresi iki yılı bulduğunda ya da total doz 1,5 g. ı aştığında karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Ultrasonografi fibrozisin saptanmasında dolayısı ile tedavinin kesilmesi kararında yararlı olabilir. Metotreksata bağlı hepatotoksite için karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar bildirilmiştir(7,16).

Akut Hepatit

Akut Hepatit tablosu ile kendini gösteren ilaçlara bağlı hepatotoksite formunun başlıca özellikleri arasında, ilacın verildiği bireylerin yalnızca küçük bir bölümünde reaksiyonun görülmesi, duyarlı olabilecek bireylerin önceden tahmin edilmesinin mümkün olmaması (unpredictable), doza bağlı olmaması, tekrarlayan kullanım sonrasında ortaya çıkması ve başlangıcın geç olması (1 hafta gibi) sayılabilir.

Klinik tablo akut hepatitin aynısıdır. Gastrointestinal semptomlarla karakterize preikterik periyodu sarılık, akolik gaita ve büyümüş ve hassas bir karaciğer ile karakterize ikterik dönem izler. Serum gama globulinleri yükselmiştir.

Mortalite klinik olarak tespit edilebilecek şiddette toksisite oluşarlarda oldukça yüksektir. Hepatik prekoma ya da koma oluşursa mortalite % 70 civarındadır.

Karaciğer histolojisi akut viral hepatitte gözlenenden ayırtedilemez. Hafif olgularda güve yeniği nekrozu gözlenir. Şiddeti ilerledikçe köprüleşme nekrozları gelişebilir. Bazı olgularda sekel olarak kronik hepatit gelişebilmektedir.

Bu tür reaksiyona neden olan ilaç sayısı çok fazladır ve aralarında izoniazid, rifampisin metildopa ve halotan en detaylı incelenenlerdir. Ancak bu ilaçlar yalnızca akut hepatit tablosu oluşturmakla kalmamaktadırlar ve akut hepatit, kolestaz ve hipersensitivite reaksiyonları arasında çakışmalar siktir.

İzoniazid Toksikitesi: Asetilasyon sonrasında izoniazid hidrazine dönüştürülür, ardından hidrazin de ilaç-metabolize edici enzimler aracılığı ile karaciğer nekrozu oluşturan güçlü bir asitleyici ajana dönüşür. İzoniazidin örneğin rifampisin gibi enzim indükleyen bir ajanla birlikte kullanılması toksisiteyi artırır. Anestezikler, parasetamol ve alkol de toksisiteyi güçlendirir. Öte yandan paraaminosalisilat bir enzim yavaşlatıcısıdır ve tüberküloz tedavisinde eskiden kullanılan paraaminosalisilat-izoniazid kombinasyonunun karaciğer toksitesisi açısından nispeten daha güvenli olması bu özellikle açıklanabilir(7).

N-asetiltransferazın eksik ya da yok olduğu bireylerde gözlenen durum yavaş asetilleyici fenotip olarak adlandırılır. Hepatotoksite ile asetilleyici durumun ilişkisi hala açıkça belirgin olmamakla birlikte, örneğin Japonlarda hızlı asetilleyici bireylerde izoniazid duyarlılığının fazla olduğu bildirilmiştir.

İzoniazid immünolojik karaciğer hasarı da oluşturabilir. Ancak olguların % 10-20'sinde tablo subklinik seyretmektedir.

İzoniazidle tedavinin ilk 8 haftası içerisinde transaminaz düzeylerinde yükselme çok sık görülür. Genellikle semptom yoktur ve ilacın sürdürülmesine rağmen enzim düzeyleri gerilemektedir. Ancak herşeye rağmen tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan 4 hafta sonra transaminaz düzeyleri monitorize edilmelidir. Yükselme saptanırsa haftalık kontroller yapılmalı ve düzeylerin yükselme eğiliminde olduğu görülürse tedavi kesilmelidir .

50 yaş üzerindeki hastalar ile kadınlarda ağır reaksiyonlar daha siktir. Toksikitenin belirtileri genellikle 2-3 aylık tedavi sonrasında iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomlar ile başlar. Bu semptomlar 1-4 hafta kadar sürer ve sarılık başlar. Hepatit genellikle ilacın kesilmesi ile gerilemektedir. Ancak sarılık ortaya çıkmışsa mortalite oranı % 10 kadardır. Hastalığın şiddeti semptomlar belirledikten veya transaminaz düzeyleri yükseldikten sonra ilacın devam edilmesi durumunda daha da artmaktadır. Malnütrisyon ve alkolizm de riski artırmaktadır(7).

Karaciğer biyopsisinde akut hepatit görülebilir. İlacın sürdürüldüğü koşullarda kronik hepatite ilerleme söz konusu olabilmektedir. Ancak ilacın kesilmesi durumunda kro-

nik hepatitin ilerleyici olmadığı bilinmektedir.

Kombine Toksik ve

Allerjik (hipersensitivite) Reaksiyonlar

Toksik mekanizmalarla karaciğer hasarı oluşturan bir çok ilacın aynı zamanda immünolojik mekanizmalarla da etkili olabildiğine daha önce değinilmişti. Bunlara iyi bir örnek halotanın neden olduğu karaciğer toksisitesidir.

Halotan Toksisitesi: Bir zamanlar çok popüler bir anestetik ajan olan halotan hem toksik hem de allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Halotan ile ilişkili hepatit genellikle ilaca tekrarlayan şekilde maruz kalma sonucu (ve özellikle bir meslek hastalığı şeklinde) ortaya çıkabilmektedir. Tekrarlayan uygulamalar ile ilişkisi, ateş, deri döküntüleri ve eozinofili ile birlikte olması halotan toksisitesinde immünolojik mekanizmaların rolüne işaret etmektedir. Her ne kadar döküntü, ateş ve eozinofili sık görülüyor ise de karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik görünümü idiyosenkratik reaksiyonlarda gözlenenlere benzerlik göstermektedir.

Klinik olarak da immünolojik mekanizmaları düşündürülen özellikler vardır. ALT ve AST yükselişleri geç olarak görülür, ancak ilacın uygulanması ile toksik reaksiyonların oluşması arasında geçen zaman halotan her maruz kalışta kısalmaktadır. İlk toksik reaksiyon sonucunda oluşan protein tabiatlı maddeler antikor oluşumu için haptent oluşumunu sağlamakta ve tekrarlayan maruz kalmalarda hepatosit yüzeyinde antikor ile halotan-protein antijenin birleşmesi hücre lizisine neden olmaktadır.

Halotan ile ilk kez karşılaşılması sonrasında çok hafif bile olsa gözlenen reaksiyonun halotan ile ilişkili olduğuna dair en küçük şüphe varlığında bile halotan uygulaması tekrarlanmamalıdır. Ayrıca kısa süre içerisinde tekrarlayan anesteziye ihtiyaç duyulacak ise halotan tercih edilmemelidir. Zaten günümüzde artık halotan popüleritesini kaybetmiştir.

Allerjik (jeneralize hipersensitivite) Reaksiyonlar

Pek çok ilaç ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati, artrit, sarılık, hemolitik anemi ve eozinofili ile karaciğer biyopsilerinde eozinofillerin ya da granülomların görüldüğü "hipersensitivite" tipinde sistemik allerjik reaksiyonlarla karakterize karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Tablo bazen infeksiyöz mononükleozu andırabilmektedir. Reaksiyon genellikle tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra ortaya çıkar ve ilacın tekrarlayan kullanımları ile karakterizedir. Tablo hepato-kanaliküler karaciğer hasarına benzer özelliklere de sahip olabilmekte dolayısı ile hem hepatosit nekrozu hem de kolestaz bir arada görülebilmektedir. Karaciğer histolojisinde fokal, spotty nekrozlar görülür. Portal alanlarda mononükleer ve bazen de eozinofilik infiltrasyonlar vardır. Zaman zaman granülomlar saptanabilir (örneğin karbamazepin). Bu tür toksisiteye örnek Fenitoin toksisitesidir.

Fenitoin Toksisitesi: Reaksiyon genellikle erişkinlerde ve tedavi başlangıcından itibaren 2-4 hafta içerisinde ortaya çıkar. Eozinofili kuraldır ve tablo infeksiyöz mononükle-

oz ile karışır. Sarılık gelişen hastalarda mortalite % 50 oranında görülür ve ölüm genellikle streptokoksik cilt infeksiyonlarına sekonderdir. Maruz kalan bireylerde toksik bir metabolitin akümülyasyonuna neden olan genetik bir defekt bulunabileceği düşünülmektedir. Fenitoinin oluşturduğu hepatotoksitenin başlangıçtaki klinik tablosu viral bir infeksiyon ya da streptokoksik bir boğaz infeksiyonu ile kolayca karıştırılabilmekte ve ilaç kesilmesi akla getirilmemekte bunun sonucunda da ağır bir Stevens-Johnson sendromu tablosu ile hasta kaybedilebilmektedir. Fenitoin yerine fenobarbital seçilmesi de durumu kurtarmamakta ve çarpaz reaksiyon söz konusu olmaktadır. Karaciğer hasarını minimuma indirmek ve reaksiyonu durdurmanın en önemli yolu toksisiteyi erken dönemde akla getirip ilacın kesilmesidir(5,13).

Granülomatöz Reaksiyonlar

Sarkoidoza benzeyen non-kazeifiye granülomlar çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Klinik tablo diğer granülomatöz hepatitlerde görülenlere benzer: düşük dereceli ateş, kronik yorgunluk, ender olgularda da sarılık mevcuttur. Olası ajanların listesi Tablo-2'tedir(7).

Kronik Hepatit

İlaçlara bağlı olarak gelişen ve kronik hepatit tarzında kendini gösteren hepatotoksitenin klinik tablosu klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak tipik bir "otoimmün kronik hepatit" ile uyumludur. Bir kısım hastada antiorganel antikorlar pozitif bulunabilmektedir.

İlaçlara bağlı kronik hepatit ilk kez, günümüzde artık kullanımı olmayan bir laksatif olan oksifenisatin kullanımı sonrasında, tanımlanmıştır. Kronik aktif hepatit tablosu ile metil dopa tedavisi alan hastalarda ilacın yıllarca kullanımı sonrasında ve akut bir atak olmaksızın ansızın karşılaşılabılır. İlacın kesilmesi ile tabloda belirgin düzelme olmaktadır. Nitrofurantoin, fenofibrat, minosiklin ve dantrolen diğer etkenler arasında sayılmalıdır(7).

Kolestaz

Safra akımını engelleyerek kolestaz oluşumuna neden olan ilaçlar çok çeşitlidir. İlaçların etkilerini gösterdikleri yere göre farklı kolestaz tabloları oluşmaktadır.

Kanaliküler kolestaz: Çeşitli androjenler ve östrojen steroidler kanaliküler kolestaza neden olurlar. Safra tuzlarından bağımsız safra akımı muhtemelen Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin baskılanması sonucu engellenmektedir. Bunun sonucunda sinüzoidal membranlar daha az geçirgen hal alırlar ve perisellüler geçirgenlik (sıkı bağlantılar) artabilir. Bu tür reaksiyonlar genellikle doza bağlıdır ve uzun yıllar yüksek dozlarda alınsa bile, reversibldir. Gebelik kolestazisine genetik predispozisyonu olanlar ile primer biliyer sirozun pre-septomatik devresinde olan hastalarda risk daha da yüksektir. Tipik olarak hastalarda çeşitli düzeylerde hiperbilirubinemiye eşlik eden bir kaşıntı mevcuttur. Transaminazlar değişken olmakla birlikte hastaların üçte birinde normalin 5 kat üzerindedir. Karaciğer histolojisinde yapı normaldir ve zon 3 kolestazisi ile çevresinde reaktif değişiklikler

mevcuttur. Prognoz mükemmeldir. İlacın kesilmesi ile hasta düzeldir. Nadiren sarılık şiddetli ve uzun süreli olabilir(5,7).

Hepato-kanaliküler kolestaz: Burada reaksiyon esas olarak kolestatik olmakla birlikte hepatosellüler komponentler de mevcuttur. Bir çoğunda immünolojik karaciğer hasarı düşünülmüştür. Kolestatik reaksiyon genellikle hafiftir ancak aylar hatta yıllar sürebilen şiddetli olgular da görülmüştür. Erken evrede gözlenen akut kolanjiti kronik faz izler. Bu evrede küçük portal alanların en azından % 50'sinde interlobüler safra kanallarının kaybı ile karakterize bir duktopeni mevcuttur. İyileşme olağan olmakla birlikte zaman zaman karaciğer transplantasyonu gerektirecek tablolara rastlanmaktadır(7,4).

Penisilin türevleri (augmentin, flukloksasin) sulfonamidler (septrin, bactrim), eritromisinler, promazinler (klorpromazin vb..) ve prokarbazin başlıca etken maddelerdir.

Klorpromazin alan hastaların % 1-2'sinde kolestaz gelişir. Reaksiyon doza bağlı olmayıp % 80-90 olguda ilk 4 hafta içerisinde ortaya çıkar. Karaciğerde aşırı eozinofil görülmesi idyosenkrazini de rolü olduğunun göstergesidir. Klorpromazin kanaliküler fonksiyonu bozar ve safra akımını azaltır. Serbest klorpromazin radikalleri de hepatotoksik olabilir.

Klinik tablo başlangıçta, 3-4 günlük prodromal evreyi izleyen akut viral hepatiti andırır. Bir hafta içerisinde kolestatik sarılık ortaya çıkar ve 1-4 hafta sürer. Sarılık öncesinde kaşıntı gözlenebilir. İyileşme genellikle tamdır. Biyokimyasal olarak ALP yüksekliği tek bulgu olabilir. Klorpromazin toksisitesi çok nadiren fataldir. Zaman zaman sarılık 3 aydan uzun hatta 3 yıla kadar sürebilir. Bu durumda klinik steatore ve kilo kaybı ile karakterize uzamış kolestatik sarılık ile uyumludur ve primer biliyer siroz ile karışabilir. Ancak başlangıcın eksplozif olması ve zaman içinde iyileşmenin gözlenmesi ile ayırım yapılabilir. Tipik bir tabloda genellikle aktif tedavi gerekmez. İyileşme tamdır. Kortikosteroidler hastalığın seyrini etkilemez. Kaşıntı kontrolünde UDCA kullanılabilir.

Karaciğer Tümörleri

Karaciğerin ender görülen bir tümörü olan hepatik adenoma ile oral kontraseptiflerin ilişkisi ilk kez 1973 yılında ortaya konulmuştur. OKS ile hepatik adenoma oluşu ender olmakla birlikte 48 aydan uzun süre kullanım ile risk dramatik olarak artmaktadır. Yüksek hormon içeriği olan ilaçların kullanımı ve 30 yaş üstü hastalar diğer risk faktörleridir. Daha düşük hormon içeren ilaçların kullanımı ile insidens düşmektedir.

Tümör oluşum mekanizması komplekstir. Teorilerden biri enzim indükleyici ilaçlar olan oral kontraseptiflerin toksik (karsinojenik) metabolitlerin oluşumunu artırarak karsinogenezi hızlandırabildikleridir. Steroid hormonların kolestatik özellikleri, normalde safraya ekskrete edilen potansiyel olarak karsinojenik maddelerin etkilerinin artışına da neden olabilir.

Oral kontraseptifleri 8 yıldan daha uzun süre kullanan kadınlarda hepatosellüler karsinoma riskide mevcuttur. Bu

tür tümörün özellikleri nonsirotik bir karaciğerde oluşması, nadiren metastaz yapması ve infiltre olmamasıdır. Diğer nedenlerle oluşan hepatosellüler kanserlere göre oral kontraseptiflerden oluşan kanserlerde survi daha uzun, semptomlar daha hafif ve serum alfa-feto protein düzeyleri daha düşüktür.

Hepatik adenomlar nadiren kansere dönüşürler ancak daha önceden kontraseptif bir steroidin oluşturduğu adenomanın gerilediği alandan HCC gelişimi söz konusu olabilmektedir.

Oral kontraseptiflerin indüklediği HCC da tümör semptomsuz olabilir ve değerlendirme sırasında tesadüfen bulunabilir. Sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Transaminazlar normal ya da yüksek olabilir. Serum alfa-feto protein genellikle yüksek değildir. Tanıda ultrasonografi yararlıdır. Biyopsi tümörün vasküler yapısı nedeni ile kontrendikedir.

Oral kontraseptif kullanan kadınların bu risk konusunda uyarılmaları ve aykırı takipleri erken tanı olanağı sağlayabilir. İlaç kesildikten sonraki 10 yıl içerisinde de HCC riskinin devam ettiği bilinmelidir.

SONUÇ

Her yıl düzinelerce yeni farmakolojik ajan piyasaya sürülmektedir. Her ne kadar her ilaç için piyasaya verilmeden önce çok ciddi klinik testler yapılmakta ise de ilaçların piyasaya verilip yaygın kullanılması kadar büyük kapsamlı bir çalışma yoktur. Tıp tarihi piyasaya verildikten sonra toksisite belirlenen pek çok ilaca şahittir. Örneğin bir ürikozüik ve diüretik olan tikrinafen piyasaya verilmesini izleyen dokuz ay içerisinde 25 fata hepatotoksiste olayına neden olmuştur. Dolayısı ile piyasaya yeni giren ilaçların karaciğer hasarları ile ilgili bilgi henüz yeterli olmayabilmektedir. Öte yandan ilaç reaksiyonlarının çoğunun çok hızlı gelişmesi nedeniyle karaciğer fonksiyonlarının monitorizasyonu da yeterli olmayabilmektedir. Bir çok fatal tablo ilacın yan etkilerini farkedilir edilmez kesilmesi ile önlenebileceğinden ilaçlara bağlı karaciğer hasarı ile ilgili en önemli konu hastanın bu konuda uyarılması ve eğitimidir. Yaşadıkları sıkıntının ilaçtan kaynaklandığını anlayamayan ya da bunu anlasa da ilacı derhal kesmesi gerektiğini bilmeyen hastalar fatal ilaç toksisitesi tabloları için büyük risk altındadırlar.

KAYNAKLAR

- 1) Ibáñez L, Pérez 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. J Hepatol. 2002;37:592-600.
- 2) Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al.: Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002;36 (2):451-455.
- 3) Larrey D, Pageaux GP.: Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. J Hepatol. 1997;26 Suppl 2:12-221.

- 4) Gunawan BK, Kaplowitz N.: Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(3): 459-475
- 5) Kaplowitz N.: Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 2:544-548.
- 6) Yamazaki H, Shibata A, Suzuki M, et al.: Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1999;27:1260-1266.
- 7) Teoh NC, Farrell GC.: *Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed; .Philadelphia: Saunders; 2006:1807–1843.*
- 8) Haouzi D, Lekéhal M, Moreau A, et al.: Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 2000; 32:303-311.
- 9) Liddle C, Goodwin B.: Regulation of hepatic drug metabolism: role of the nuclear receptors PXR and CAR. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):115-122
- 10) Meech R, Mackenzie PI.: Structure and function of uridine diphosphate glucuronosyltransferases. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:907-915.
- 11) Joza N, Susin SA, Daugas E, et al.: Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature.* 2001;410:549-554.
- 12) Brunt E, Clouston A. Advanced liver pathology: Current controversies/advances. *Pathology International* 2004;54:287-302.
- 13) Lucena MI, Cortes MG, Cueto R, et al.: Assessment of drug induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22:141-158.
- 14) Kaplowitz N.: Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology.* 2004;40:23-26
- 15) Rigas B.: The evolving spectrum of amiodarone hepatotoxicity. *Hepatology.* 1989;10:116-117.
- 16) Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD.: Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711-716.
- 17) Maddrey WC.: Isoniazid-induced liver disease. *Semin Liver Dis.* 1981;1:129-133.