

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**TOKSİK HEPATİT TANISI ALAN HASTALARDA LABORATUAR DEĞERLERİ, KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARI VE YAPILAN TIBBİ İŞLEMLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MUZAFFER UĞRAKLI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ALİ DEMİR**

**KONYA, 2017**

## **2. GENEL BİLGİLER**

Karaciğerin birçok ilaç ve kimyasalın metabolize edildiği organ olması nedeniyle, karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olan toksik hepatitle sık karşılaşılmaktadır. Hafif bir biyokimyasal anormallikten karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Aynı zamanda satışa sunulan ilaçların en sık geri çekilme nedenidir (12). Toksik hepatit nedenleri içerisinde başlıca üç neden bulunmaktadır: İlaçlar, doğal toksinler ve kimyasal maddeler. 900'den fazla ilaç, toksin ve bitkisel içerikli ürünün karaciğer hasarı yaptığı bildirilmiştir (13).

### **2.1. İLAÇ KAYNAKLI KARACİĞER HASARI**

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (İKKH), dozla ilişkili olan intrinsik ve dozla ilişkili olmayan idiyosenkrazik mekanizmalarla gelişmektedir. İdiyosenkrazik İKKH, hastalığın tedavisi veya profilaksisi için önerilen uygun dozlarda görülen karaciğerin biyokimyasal testlerindeki değişimle karakterizedir. İlaçlar onay almadan önce sıklıkla İKKH gözlenmez. Bunun en büyük nedeni ilaçların onay öncesinde 3000 kişiden az katılımcıda test edilmesidir. İKKH sıklığı göz önüne alındığında, 3000 kişide gözlenmemesi tanının kaçırılmasına neden olmaktadır.

**Tablo 1. Toksik hepatit gelişim mekanizmaları (13)**

<b>İntrinsik</b>	<b>İdiosenkrazik</b>
Önceden tahmin edilebilir	Daha sık görülür
Aşırı dozda ortaya çıkar	Doz ile ilişkili değil
Deneysel çalışmalarla gösterilir	Önceden tahmin edilemez
Karaciğer hasarı direkt ve indirekt olabilir	Bireyler arasında değişkenlik gösterir
Direkt; Hücre ve organellerde hasar	Genetik ve çevresel farklılıklar var
İndirekt; Metabolik yollarla veya immun mekanizma	Deneysel olarak gösterilemez
	İlaç alımı- hasar süresi arasındaki süre uzun olabilir.
<b>Örnek ilaçlar</b>	<b>Örnek ilaçlar</b>
Valproat,	İNH,
Asetaminofen,	Klorpromazin,
Metotroksat,	Diklofenak,
Kontraseptif steroidler,	Halotan,
Kokain,	Fenitoin,
Siklofosfamid	Asetilsalisilik asit,
	Eritromisin,
	Amoksisilin-klavulonat

### 2.1.1. Epidemiyoloji

İlaç kaynaklı karaciğer hasarının olduğundan az tanı alması ve fark edilmesi nedeniyle gerçek insidansı bilinmemektedir. İKKH'nın yıllık insidansı 10-15/10.000-100.000 arasında bildirilmiştir (14-17). İKKH, tüm akut hepatitlerin %10'unu oluşturmaktadır (18). Birleşik Devletler ve Avrupa'daki akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenini oluşturmaktadır (1).

Bildirilen prevelanslar içerisinde sıklıkla alternatif tedaviler yer almaktadır. Asemptomatik geçirildiği de düşünüldüğünde gerçek prevelans ve insidansı daha fazladır. Fransa'da yapılan bir çalışmada yatan hastalar arasında İKHH insidansı %1.4 bildirilmiştir (19). Ayaktan bakılan hastalarda ise insidans %6.6 bildirilmiştir(4). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, İKHH'ların tüm gastrointestinal nedenli hasta kabullerinin %1.4'ünü oluşturduğu, hepatobilyer kabullerin ise %2.5'ini oluşturduğu ifade edilmiş, sıklığın son yıllarda artış gösterdiği belirtilmiştir (20). Ülkemizdeki prevelans ve insidans verileri ise kısıtlıdır.

İKHH'ya neden olan ilaçlar coğrafi olarak büyük değişim göstermektedir. Tüm dünya genelinde anti-mikrobiyal ilaçların en sık neden olmasına rağmen anti-mikrobiyal sınıfı değişkenlik göstermektedir. Avrupa'da (21) en sık ilaçlar amoksisilin ve fluklokzasilin iken, Hindistan'da (20) en sık anti-tüberküloz ilaçlarıyla karşılaşmaktadır.

### **2.1.2. İlaç kaynaklı karaciğerin hasarının tanımlanması**

İKHH sonuçlarının ve mekanizmalarının zaman içerisinde daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, İKHH tanımlamasında kullanılan transaminaz yüksekliği eşik değerlerinde bazı değişimler olmuştur (22,23). 90'lı yıllarda yapılan İKHH tanımlaması aşağıda gösterilmiştir:

- Transaminazlarda (AST ve/veya ALT) normalin üst limitinden 2 kattan daha fazla artış veya
- Bilirubin veya alkalik fosfatazda normalin üst limitinden 2 kattan daha fazla artış

İlaçların %20'den fazlasında görülen tolerans veya adaptasyon fenomeni hakkındaki verilerin artmasıyla birlikte AST ve ALT yükselme seviyeleri değiştirilmiştir. Bu şekildeki yeni İKHH tanımlaması aşağıda gösterilmiştir(24,25):

- Semptom olmaksızın ALT veya AST'de normalin üst limitinden 5 kattan fazla artış veya
- AST veya ALT yüksekliği olmadan bilirubin seviyelerinde normalin üst limitinden 2 kattan fazla artış veya alkalik fosfatazda normalin üst limitinden 2 kattan fazla artış, alternatif olarak
- Semptomların eşlik ettiği, ALT veya AST'de normalin üst limitinden 5 kattan az artış

### 2.1.3. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı paternleri

İlaçlar karakteristik hepatoksisite şekil ve paternleri gösterebilmektedir (Tablo 2). Bu paternlerin kesin tanımlayıcı olmamakla birlikte, semptom ve bulgulardan ziyade transaminaz ve alkalın fosfataz (ALP) artış oranlarına göre sınıflandırılmaktadır (26). İKHH, bazal ALT yüksekliğinin bazal ALP yüksekliğine oranı (R), alkalın fosfataz veya transaminaz yüksekliğinin derecesine bağlı olarak hepatoselüler, kolestatik veya mix tip şeklinde sınıflandırılmaktadır.

- Hepatoselüler İKHH = ALT  $\geq$  normalin üst limitinden (NÜL) 3 katı ve R  $\geq$  5
- Kolestatik İKHH = ALP  $\geq$  2 NÜL ve R  $\leq$  2
- Mix tip İKHH = ALT  $>$  3 NÜL ve ALP  $>$  2 NÜL ve 2  $<$  R  $<$  5

**Tablo 2. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı paternleri**

Karaciğer hasarı paterni	İlaç grubu
Akut hepatit	Isoniazid, pirazinamid, rifampisin, ibuprofen, nimesulid, kotrimoksazol, fenitoin, dapson
Kolestatik hepatit	Klorpromazin, amoksisilin-klavulanik asit, flukloksasilin, karbamazepin, fenitoin
Otoimmün hepatit	Minosiklin, nitrofurantoin, alfa metildopa
Steatohepatit	Tamoksifen, amiodaron, tetrasiklin, valproik asit
Granülomatöz hepatit	Dapson, sülfonamidler
Siroz	Metotreksat, amiodaron
Kanaliküler kolestazis	Anabolik steroidler, danazol
Nodüler rejeneratif hiperplazi	Didanozin, stavudin
Kaybolan safra kanalı sendromu	Karbamazepin, kotrimoksazol
Peliyozis hepatis	Anabolik steroidler, azatioprin
Hepatik adenom	Oral kontraseptif, anabolik steroidler

Karaciğer enzimlerinde yükselme ile karaciğer hastalığı arasında zayıf bir ilişki vardır (26). Bunun yerine, karaciğer hasarı paternleri yakın ve uzun zamanlı sonuçları gösterebilmektedir.

Kolestatik hepatit paterninin mortalitesi diğer tiplere kıyasla daha düşüktür, ancak karaciğer enzimlerinin normale dönüşü daha geç olmaktadır. Ek olarak, kolestatik ve mix hepatit paternlerinin kronikleşme riski vardır, ancak bu riski düşüktür (26). İspanya’da yapılan bir çalışmada (27) mix tip, hepatoselüler tip ve kolestatik tip için mortalite değerleri sırasıyla %2, %7 ve %5’tir. ABD’de (28) yapılan bir çalışmada ise mix tip, hepatoselüler tip ve kolestatik tip için mortalite değerleri sırasıyla %2.1, %7.5 ve %14.3 bildirilmiştir.

Hepatit paternleri statik özellikte olmayıp zaman içerisinde değişkenlik gösterebilmektedir. Başlangıçta hepatoselüler paternde olan İKKH, sonrasında kolestatik paterne dönüşebilmektedir. Farklı hepatit paternlerinin ayrımı karaciğer fonksiyon testlerinin zamanlamasına bağlı olduğu için(22,28), hepatit paternini tanımlamak için başlangıçtaki karaciğer fonksiyon testleri dikkate alınmalıdır (29).

Hepatit tablosuna sarılık eklenmesi (bilirubin > 3mg/dl) kısa dönem prognozunu olumsuz etkileyerek mortalite riskini bir miktar arttırmaktadır. Zimmerman ve ark’ının (Hyman Zimmerman) sarılığı olanlarda mortalite oranlarını %5-50 göstermesi sonrasında sarılığın şiddetli hastalığa işaret ettiği kabul edilmiştir. Sarılığın tabloyu kötüleştirilmesi “Hy kanunu” şeklinde anılmaktadır (30). Food and Drug Administration (FDA) tarafından “Hy kanunu” objektif olarak tanımlanmıştır. Buna göre Hy kanunu (30):

- Bilirubin >2 mg/dl
- AST veya ALT > 3 X NÜL

Hyman Zimmerman’ın orijinal çalışmasında (31) bildirdiği mortalite oranları izoniyazid için %10, metildopa için %10, fenitoin için %40, halotan için %50’ydi.

Bazı ilaçların neden olduğu hepatotoksisite belirli bir paterne uymamaktadır, karaciğer hasarı oluşturmaları için aylar veya yıllar süren kullanımı gerekmektedir. Sıklıkla oldukça minimal artışa veya hiç artışa neden olmamaktadır. Bu kategorideki ilaçlar içerisinde yer alan ilaçlar aşağıda listelenmiştir(26,30):

- Metotreksat (fibrozis, siroz)
- Azotioprin (nodüler rejeneratif hiperplazi)
- Oral kontraseptifler (hepatik adenom)
- Tamoksifen (yağlı karaciğer hastalığı)

#### 2.1.4. İlaç kaynaklı karaciğerin hasarı kliniği ve klinik şiddeti

İKKH kliniği hastalar arasında büyük değişkenlik gösterebilmektedir. Karaciğer testlerinde asemptomatik yükselme ile seyredebileceği gibi akut hepatit veya akut karaciğer yetmezliği ile de seyredebilir. İlaça maruz kalan ancak karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselme ile karakterize hastalarda adaptasyon ve tolerans fenomeni görülmektedir. Bu hastalarda ilaç kullanımına devam ederken karaciğer testleri normale dönebilmektedir. Hastaların %5-30'unda bu fenomenin görüldüğü bildirilmiştir (15). Semptomatik tabloda, bulantı, kusma, iştahsızlık şikayetleri gibi spesifik olmayan semptomlar veya sağ üst kadranda ağrısı, cilt döküntüleri, kaşıntı, sarılık, asit veya ensefalopati gibi spesifik semptomlar görülebilmektedir. Şiddetli İKKH tanısı sıklıkla klinik olarak koyulmaktadır ve bu hastalar sıklıkla hospitalize edilmektedir(28,32). Hospitalizasyon endikasyonları da coğrafyaya göre değişkenlik göstermektedir. Asit, ensefalopati,  $INR > 1.5$  şiddetli hastalığın göstergeleridir (29). Devarbhavi ve ark'ı (20) tarafından yapılan çalışmada sağ kalan hastaların %12.5'inde asit izlenirken, kaybedilen hastaların %32'sinde asit izlendiği ifade edilmiştir.

Hipersensitivite şeklindeki İKKH genellikle hafif şiddette seyretmektedir (özellikle de çocuklarda) (27,33). Hipersensitivite İKKH'ya sıklıkla cilt döküntüleri, eozinofili veya lenfadenopati gibi immüno-allerjik özellikler eşlik etmektedir. Bu özellikler hipersensitivite kaynaklı İKKH'nın metabolik idiosenkratik İKKH'dan ayrılmasını sağlamaktadır (31) (Tablo 2). Cilt döküntülerinin hastanın erken başvurusunu sağlayarak, ilacın İKKH tanısı öncesinde kesilmesine yol açmaktadır (33). İKKH ortaya çıkmadan önce ilacın kesilememesi yüksek morbidite, mortalite ve kronikleşmeyle ilişkilidir (27,34).

**Tablo 3. İdiosenkreatik ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tipleri**

Tip	Latans	Doz ilişkisi	Cilt döküntüsü, ateş, lenfadenopati, eozinofili	Nüks	İlaç
Hipersensitivite	1-6 hafta	Yok	Var	Yok	Fenitoin, karbamazepin, lamotrijin
Metabolik	1-52 hafta	Var	Yok	Var	İzoniyazid, prozinamid

### 2.1.5. İlaç kaynaklı karaciğerin hasarı şiddeti indeksi

Hafif şiddetli hastalıkta sarılık veya hiperbilirubinemi olmadan transaminazların veya alkalin fosfatazda yükselme izlenmektedir. Semptomların eşlik etmediği karaciğer enzim yükseklikleri özellikle de transaminazlar 5 X NÜL'den düşük olduğunda adaptasyon süreciyle ilişkilidir. Tabloya 2 mg/dl üzerinde hiperbilirubinemi eklenmesi orta şiddetli hastalıkta görülmektedir. Şiddetli hastalık ise uzun süreli INR>1.5 olması, ensefalopati veya asit varlığına sarılık veya hiperbilirubinemi eşlik etmesiyle karakterizedir. Şiddetli hastalıkta izlenen mortalite oranları maruz kalınan ilaca göre değişmektedir. Anti-tüberküloz ilaçlarda mortalite %21 bildirilirken (20), tüberküloz dışı ilaçlarda %9-17 arasında bildirilmiştir (20,27).

### 2.1.6. İKHH nedenlerinin değerlendirilmesi

Diğer hepatit nedenlerinin aksine, İKHH bir dışlama tanısıdır. İKHH tanısı öncesinde sık görülen hepatit ve karaciğer testi anormallikleri dışlanmalıdır(35-37). İKHH tanısında bitkisel ve alternatif tıp ürünlerinin kullanımını sorgulayan bir öykü alınması büyük öneme sahiptir. İlaç kullanan ve karaciğer enzimlerinde yükselme olan çoğu hastanın İKHH olduğu varsayılır ancak bu doğru bir varsayım değildir. Sarda ve ark'ı (38) tarafından Hindistan'da yapılan çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olan hastaların %15.7'sinde hepatit E enfeksiyonu olduğunu doğrulamıştır. Daha gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda da İKHH

hastalarının %3'üne hepatit E enfeksiyonu eşlik ettiği gösterilmiştir (39). Bu bulgular hepatit epizodu geriledikten sonra aynı ilaç veya ilaçların tekrar başlanabileceğine işaret etmektedir.

Doğru İKKH tanısı için çeşitli değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Naranjo ve ark'ı tarafından geliştirilen ilk yöntemde istenmeyen ilaç reaksiyonları için bir ölçek geliştirilmiştir. Kullanımı kolay olmasına rağmen primer olarak klinik çalışmalar için geliştirilmiştir. Pratik kullanımı sınırlı olan bu ölçeğin yerini diğer ölçekler almıştır. Bu ölçekler arasında Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM)(23), Maria ve Victorino (M ve V) yöntemi(36) ve daha yeni olan DILIN (İKKH Networkü) uzman görüşü(37) yer almaktadır. DILIN uzman görüşü skalasının prediktif değeri iyi olmasına rağmen uzman hekim gerektirmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır, bu nedenle hastane ortamında ve pratik kullanımı sınırlıdır. RUCAM yöntemi M ve V yöntemine kıyasla daha güvenilirdir ve uzman görüşünden daha doğrudur (40). Uzman görüşüne kıyasla RUCAM yöntemi uzman olmayanlar tarafından uygulanabilir, pratik kullanımı daha yaygındır. 1993'de oluşturulan yöntemin bazı sınırlılıkları vardır. Multiple ilaç ve tekrar tedavileri için negatif puanlar içermektedir ve bu durum nedenin gözden kaçırılmasına yol açabilir. Özellikle de tüberküloz tedavisinde (izoniyazid, rifampisin, pirazinamid) önemli, bir sorun haline gelmektedir. Bu ilaçların tekrar başlandığı hastaların çoğunda (%90) İKKH meydana gelmeden tolerans gelişmektedir. Tolerans mekanizması ise net olarak bilinmemektedir(25,26).

### **2.1.6.1. RUCAM yöntemi**

RUCAM yöntemi 1990 yılında Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) tarafından organize edilen 12 Avrupa'lı ve Amerika'lı uzmanın katılımıyla gerçekleştirilen bir panelle oluşturulmuştur (23). RUCAM skorunun 7 başlığı mevcuttur: karaciğer hastalığının görülme zamanı, hastalık süresi, risk faktörleri, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, ilaç dışı nedenlerin dışlanması, hepatotoksisiteye neden olan ilaç kullanım öyküsü, ilacı tekrar kullanıma yanıt. Bu başlıklardan her biri -3 ile +3 arasında skorlanmaktadır. Toplam skor -7 ile +14 arasında değişmektedir. Ölçeğin toplam skoru 5 kategoride değerlendirilmektedir:

- Yüksek olasılıklı: Skor > 8
- Olası: Skor = 6-8
- Muhtemel: Skor = 3-5

- Muhtemel değil: Skor = 1-2
- Tanı dışlanır: Skor < 0

Bu skortlama sisteminin subjektiflik ve belirsizliğe yol açan bazı sınırlılıkları vardır. Aynı zamanda yaş, çoklu ilaç kullanımı ve yeniden ilaç kullanımına verilen puanların kısıtlılıkları vardır.

Maria ve Victorino ölçeği (M ve V ölçeği) RUCAM'a alternatif olarak planlanmıştır (36). Aynı zamanda Clinical Diagnostic Scale (CDS) olarak da bilinmektedir. 5 alanı değerlendirmektedir. RUCAM ve M ve V ölçeklerini karşılaştıran Lucena ve ark'ı (40) RUCAM yönteminin daha iyi performans gösterdiği, daha güvenilir olduğunu ifade etmiştir. Rockey ve ark'ı İKHH uzman kriterleri ile RUCAM'ı karşılaştırmış ve uzman görüşünü daha başarılı bulmuşlardır (37). 2011 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise RUCAM yönteminin bazı modifikasyonlarla hala en yaygın kullanılan değerlendirme yöntemi olduğu bildirilmiştir (29).

### **2.1.7. İKHH patogenezi**

İKHH etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizması hepatotoksisitenin tahmin edilebilir veya idiosenkratik olmasına göre değişmektedir (Tablo 4). Tahmin edilebilir (veya doz bağımlı) hepatotoksisite (parasetamol toksisitesi vb.) hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Parasetamol uygun dozlarda güvenli olmasına rağmen yüksek dozda alındığında masif hepatoselüler nekroza neden olmaktadır. Toksik metaboliti olan N-asetil-p-benzoquinon imin (NAPQI) karaciğerde glutasyonu tüketerek sellüler proteinlere kovalen bağlanmaktadır (31). Bu durum ise mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif strese neden olarak hücre hasarı ve ölümüyle sonuçlanmaktadır. Ancak aşamalı olarak arttırılan dozlarda alındığında, adaptif mekanizmalar ön plana çıkmaktadır (41).

**Tablo 4. İKKH mekanizmaları**

<b>Hasar mekanizması</b>	<b>Doz ilişkisi</b>	<b>İnsidans</b>	<b>Latans periyodu</b>	<b>İlaç</b>
İntrinsik hepatotoksisite	Evet	Yüksek	Genellikle kısa (birkaç gün)	Parasetamol, fosfor
İdiosenkratik hepatotoksisite	Hayır	Düşük	Birkaç gün-ay	İzoniyazid, rifampisin, pirazinamid, kotrimoksazol, fenitoin

İdiosenkratik İKKH'da ikinci mekanizma deneysel hayvan çalışmalarının az olması nedeniyle kısıtlıdır, ancak son yıllarda yapılan fare çalışmalarından elde edilen veriler konu hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır(42,43). İnflamatuvar stres hipotezi idiosenkratik İKKH'nın önemli kavramlarından birisidir. İlaç metabolitlerine ek olarak inflamasyon sonucunda bakteriyel lipopolisakkaridlerin (LPS) salınımı İKKH'yı hızlandırma potansiyeline sahiptir.Hayvan çalışmalarında diklofenak, sulindak ve trovafloksasin gibi ilaçlar için İKKH'yı arttıran inflamatuvar antijenler tanımlanmıştır(42,43). Buna ek olarak İKKH patogenezinde doğal ve adaptif immün sistemin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (44).

Karaciğerin immün aracılı yollarda önemli rol oynayan immünolojik bir organ olduğu düşünülmektedir. Karaciğerin kendine özgü hücrel ve mikroçevresel özellikleri tolerans gelişiminden sorumludur. Adaptasyon sürecinde çok sayıda natürel killer hücresi ve %50'den fazlasını intrahepatik lökositlerin oluşturduğu natürel küller T hücresi rol oynamaktadır (45). Karaciğerin tolerans mekanizması İKKH sıklığının az olmasını açıklamaktadır. İKKH sadece tolerans mekanizması bozulduğunda görülmektedir (44).

Metabolize olarak alt ürünler oluşturan ilaçlar vücudun savunma mekanizmaları tarafından temizlenmektedir. Kovalen bağlanma sonrasında toksik metabolitlerin eliminasyonunda azalma veya oluşumunda artma sonucunda bozulan savunma sistemleri sonucunda oksidatif stres oluşarak karaciğer hasarıyla sonuçlanan olaylar zinciri tetiklenmektedir.

İdiosenkreatik terimi konağın özelliklerine işaret etmekle birlikte, idiosenkreatik İKHH konak, ilaç ve çevresel faktörlerin bir arada olan etkileşimiyle gerçekleşmektedir (46). Sıklıkla ilaçlar ve metabolitleri immünojenik değildir. CYP enzimleri gibi hücresel proteinlere bağlanan metabolitler hapten oluşturarak CD4 hücrelerinin MHC-II (majör histocompatibility complex) bağımlı stimülasyonu ve klonal genişleme ile birlikte karaciğerdeki mikrovasküler\sinüzoidal sistemdeki natürel küller hücrelerini ve makrofajları aktive etmektedir (46). CD4-MHC-II etkileşimi, hipersensitivite İKHH'sında bazı hastalarda görülen cilt tutulumu gibi extra-hepatik tutulumu açıklamaktadır. Karaciğerde ilaç metabolitleri ile aktive olan hücreler karaciğerden cilde doğru göç eder veya ciltte de novo reaksiyon gösterirler. İmmünoallerjik veya hipersensitivite reaksiyonları çocuklarda daha sık görülür. Devarbhavi ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada çocuklardaki İKHH'ların %39-41'ini oluşturduğu ifade edilmiştir (33). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise bu oran %23 bildirilmiştir (27). Hipersensitivite varlığı prognozun iyi olacağına işaret etmektedir (33). Bjornsson ve ark'ı da benzer şekilde karaciğerde eozinofiliyi iyi prognozla ilişkilendirmiştir (34).

İKHH patogenezinde klinik olarak önemli olduğu ileri sürülen diğer önemli bir hipotez de tehlike hipotezidir. Tehlike hipotezinde ko-stimülatör tetikleyicilerin önemli olduğu varsayılmaktadır (47). Ölü veya stres altındaki hücrelerden salınan sitokinler antijen sunan hücreleri daha fazla uyararak T helper ve T sitotoksik hücrelerin daha fazla bir araya gelmesine neden olmaktadır. Bu hipotez HIV veya hepatit B enfeksiyonu ile enfekte olan hastalarda hepatotoksisite eğiliminin artmasını kısmen açıklamaktadır (48).

### **2.1.7.1 İlaç kaynaklı otoimmün hepatit**

Minosiklin, metildopa ve nitrofurantoin gibi ilaçlar klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak otoimmün hepatiti taklit eden hepatit tablosunu tetikleyebilir (49). Ancak ilaç kaynaklı otoimmün hepatitte siroz nadirdir ve sorumlu ilacın kesilmesiyle hepatit rekürensi izlenmez (50).

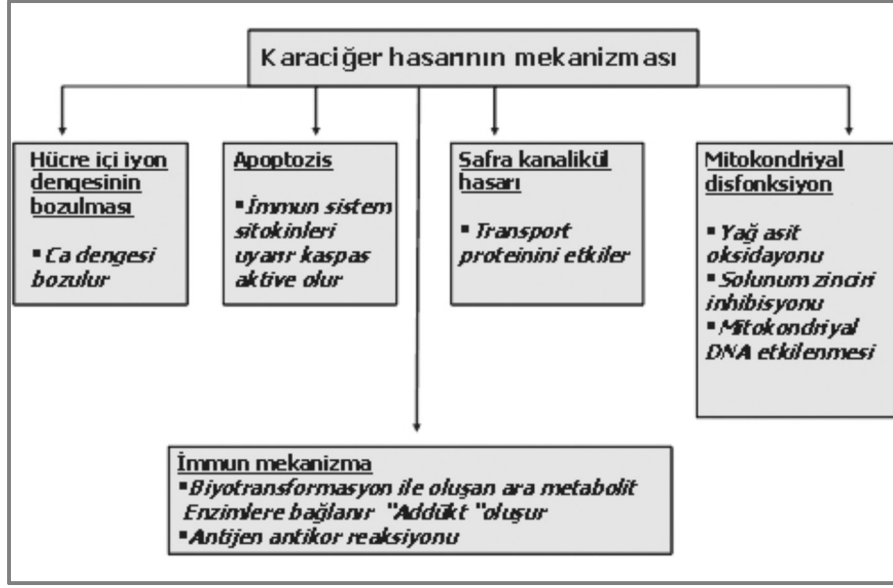
### **2.1.7.2. Mitokondriyal hepatotoksisite**

Mitokondriyal hepatotoksisiteden sorumlu ilaçlar tetrasiklin, valproat, amiodaron ve zalsitabin, didanozin, stavudin, lamivudin, zidovudin ve abacavir gibi nükleozid analoglarıdır (51). Mitokondriyal hepatotoksisite mikroveziküler steatozisle birlikte karaciğer enzimlerinde hafif yükselme ile karakterizedir. Laktik asidoz ve akut karaciğer yetmezliği de nadiren görülebilir. Valproat toksisitesi yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonun inhibisyonu nedeniyle mitokondriyal hepatotoksisiteyle sonuçlanabilir (52).

### **2.1.7.3. İlaç kaynaklı kolestazis patogenezi**

Hepatositlerde safra oluşumunda defekt olması, safra sekresyonunun bozulması veya safra kanalı seviyesinde safra akımında problem olması ilaç kaynaklı kolestazis ile sonuçlanabilir. Bu şekilde safra asitlerinin retansiyonu karaciğer hasarına neden olmaktadır. Histopatolojik seviyede, ilaç kaynaklı kolestazis kanaliküler veya bland (belirsiz özellikte) tipte olabilir. Bland kolestaziste histolojik olarak inflamasyon izlenmezken, kolestazın sonrasındaki safra kanallarında ve çevresinde hepatoselüler inflamasyon ve nekroz görülebilir (53). Bland kolestazis safra asit pompalarının veya trasporterlarının inhibisyonu sonucunda ortaya çıkar. Bland kolestazise yol açan ilaçlar içerisinde danazol, siklosporin, glibenklamid ve rifampisin yer almaktadır. Hepatokanaliküler kolestazda, ilaç metaboliti kanaliküler alana atılır, böylece duktal hücreler toksik hasara maruz kalır. Hepatokanaliküler kolestaza neden olan ilaçlar içerisinde amoksisilin-klavulanik asid, klorpromazin ve eritromisin antibiyotikleri yer almaktadır.

İlaç kaynaklı kolestazda hem genetik hem de çevresel faktörler etkilidir. Safra asit transporterı veya pompalarındaki polimorfizmler, ksenobiyotik veya ilaç metabolitlerinin stresi altındayken kolestaza yol açabilir (54). İlaç kaynaklı kolestaz patogenezinde nükleer reseptör, farnesoid X reseptörü ve pregnane X reseptörünün rolü olduğu hakkında kanıtlar bulunmaktadır (55). Şekil 1’de İKKH patogenezi özetlenmiştir.



**Şekil 1. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı patogenezi**

## 2.1.8. Risk faktörleri

### 2.1.8.1. Yaş

İKKH için ileri yaşın bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. 55 yaşın üzerinde olmak RUCAM ölçeğinde dikkate alınmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, İKKH'nın tüm yaşlarda görülebildiği ifade edilmektedir. İskandinav ve Japonya'da İKKH'nın daha çok yaşlı bireylerde görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun muhtemel nedeni ülkelerin demografik özellikleridir ve bu nedenle genellenabilir değildir. Tablo 5'te ülkelerin İKKH özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 5. İlaç kaynaklı karaciğer hasarının farklı ülkelerdeki paternleri**

Ülke	İspanya	İsviçre	ABD	Japonya	Hindistan
Yıl	1994-2004	1970-2004	2004-2007	1997-2006	1997-2008
Vaka sayısı	461	784	300	1676	313
Ort. Yaş	53	58	48	55	39
Kadın (%)	49	58	48	56	42
Sarılık (%)	71		73		65
Hospitalize (%)	53		54		78
Ölen/transplante edilen (%)	7	9.2	9	3.75	17.3
Hasar paterni					
Hepatoselüler	55.9	52.2		59	
Mix	19.3	26.2		20	
Kolestatik	21.4	21.6		21	
Sorumlu ilaçlar	Antibiyotikler (% 32)	Antibiyotikler (% 27)	Antibiyotikler (% 45)	Antibiyotikler (% 14.3)	TBC ilaçları (% 58)
	MSS ajanları (% 17)	NSAID(% 4.8)	MSS ajanları (% 15)	CNS ajanları (% 10.1)	Antiepileptik ilaçlar (% 11)
	Kas-iskelet ajanları (%17)		İmmünomodülatörler (% 5)	Diyet takviyeleri (% 10)	MSS ajanları (% 5.4)
	GIS ilaçları (%10)		Analjezikler (% 5)		Dapson(% 5.4)
	TBC ilaçları (%7.2)			Anti-inflamatuar ilaçlar (% 9.9)	
				Dolaşım / solunum sistemi (% 7.5)	
				Bitkisel ilaçlar (% 7.1)	

Hindistan'da, özellikle genç popülasyonda ilaç kaynaklı akut karaciğer yetmezliği sık görülmektedir(56,57). Çocuklardaki en sık İKKH nedeni anti-tüberküloz ilaçlarla anti-epileptiklerin kombine edilmesidir. Gelişmiş ülkelerde antibiyotikler en sık nedenken,

Hindistan gibi gelişmemiş ülkelerde en sık neden anti-tüberküloz ilaçlardır. Antibiyotikleri sıklıkla parasetamol izlemektedir (12).

### **2.1.8.2. Cinsiyet**

İKKH için kadın cinsiyetin risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Japonya ve İsviçre’de İKKH vakalarının sırasıyla %58 ve %56’sının kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir(58,59). Bu oran İspanya’da %49 (27), ABD’de %48 (28), Hindistan’da %42 (20) bildirilmiştir. İlaç kaynaklı akut karaciğer yetmezliğinde ise kadın cinsiyet çoğu çalışmada daha sık izlenmiştir(27,56,60).

### **2.1.8.3. Alkol tüketimi**

İKKH patogenezinde suçlanmasına rağmen net olarak etkisi bilinmemektedir. Kronik alkol kullanımında glutasyon depoları tükenmektedir (61). DILIN çalışmasında ise alkolün İKKH için negatif prediktör olduğu tespit edilmiştir (28).

### **2.1.8.4. Eş zamanlı ilaç kullanımı veya çoklu ilaç kullanımı**

Eş zamanlı verilen ilaçlar arasındaki etkileşim kompleks olup klinisyenleri zorlamaktadır, aynı zamanda İKKH etiolojisinin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. İlaçlar sıklıkla diğer bir ilacın hepatotoksitesini artırır (62). Karbamazepin ve izoniyazid birbirinin metabolizmasını inhibe eder, birbirlerinin kan seviyelerini artırır (63). İlaç etkileşimleri özellikle de tüberküloz ilaçlarında belirgindir. Pirazinamid, izoniyazid ve rifampisin azalan sırasıyla hepatotoksite göstermektedir. İzoniyazidin rifampisinle kombinasyonu ilaçların tek başına kullanımlarından daha çok hepatotoksiteye neden olmaktadır. Bunun büyük oranda nedeni rifampisinin izoniyazidin hepatotoksite potansiyelini arttırmasıdır (64). Tabloya pirazinamid eklenmesiyle hepatotoksite daha da artar.

### **2.1.8.5. Nutrisyon**

Yetersiz beslenmenin İKKH'ya yatkınlık yarattığı HIV, tüberküloz ve alkolizm hastalarında gösterilmiştir. Bu eğilim glutatyon seviyelerindeki azalmaya bağlanmıştır. Anti-tüberküloz ilaçları kaynaklı İKKH hastalarında hipoalbumineminin malnütrisyon göstergesi olması bu durumu desteklemektedir(65,66).

### **2.1.8.6. HIV virüsü**

HIV hastaları hem primer HIV enfeksiyonu için hem de tüberküloz, pnomosistis-carini enfeksiyonu ve eş zamanlı hepatit B ve C enfeksiyonları için çoklu ilaç kullanmaktadır(67). İlaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimlerinden kaynaklanan katkılar hepatotoksisiteyi arttırmaktadır(68,69). Glutatyon rezervlerinin tükenmesi predispozan faktör olarak tanımlanmıştır. İKKH riskini arttıran ilaçlar içerisinde zidovudin, stavudin, nevirapin, efavirenz, abacavir yer almaktadır (67). Nevirapin ve abacavir ciltte döküntü, ateş, lenfadenopati ve eozinofili ile karakterize immünoallerjik veya hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaktadır. Nevirapinin neden olduğu immün aracılı hipersensitivite reaksiyonu genellikle tedavinin başlanmasından sonra 6 hafta içinde görülme eğilimindedir. Abacavir hipersensitivitesi HLA-B5701 taşıyıcılarında artma eğilimindedir. Bu nedenle tedavi öncesinde HLA-B5701 testi önerilmektedir (70).

Kümülatif didanozin ve stavudin dozlarına maruz kalan yaşlı bireylerde nodüler rejeneratif hiperplaziye sekonder portal hipertansiyonun artış gösterdiği bildirilmiştir (71). Tedavinin kesilmesine rağmen nodüler rejeneratif hiperplazi devam edebilmektedir.

### **2.1.8.7. Hepatit B ve C virüsü**

Altta yatan kronik HBV ve HCV ile İKKH arasındaki ilişki olduğu düşünülmektedir. Kronik HBV veya HCV'nin özellikle de tüberküloz veya HIV tedavisinde kullanılan ilaçlarla bağlı İKKH riskini arttırdığı ifade edilmiştir(72-74). Wong ve ark'ı antitüberküloz ilaçları sonrasında HBV taşıyıcılarında İKKH sıklığını %35, HBV taşıyıcısı olmayanlarda %9.4 ( $p<0.001$ ) bildirmiştir (72). Ancak Hwang ve ark'ı HBV taşıyıcısı olan ve olmayanlar arasında İKKH sıklığını benzer bulmuştur. Bu çalışmada anti-tüberküloz ilaçları kaynaklı hepatotoksisitede 35 yaşın üzerinde olmak risk faktörü olarak tanımlanmıştır (75). HBV ve

HCV durumunda, transaminaz veya bilirubinindeki artışın İKHH'mı, yoksa altta yatan hepatit tablosundan mı kaynaklandığına karar vermek zordur. Ancak HBV alevlenmesinin nadir olmadığı bildirilmiştir. HBV alevlenmesi ile İKHH ayırımının yapılmasında viral replikasyon durumu gerekebilmektedir. Yine de HBV ve HCV taşıyıcılarında dikkatli olunmalıdır. Karar verme süreci ve viral DNA veya RNA seviyeleri görülünceye kadar ilaç kesilmelidir.

#### **2.1.8.8. Genetik faktörler**

İlaçların metabolizmasıyla ilişkili enzim ve proteinlerde görülen genetik polimorfizmler İKHH'ya yatkınlık yaratan önemli faktörlerdir. İKHH'da N-asetil transferaz'ın asetilatör durumu, CYP, GST M1 ve T1'deki genetik polimorfizmler hakkındaki veriler oldukça geniştir. Asetilatör durumu yavaş olan bireylerde izoniyazid kaynaklı hepatit şiddeti ve insidansı artmaktadır (76). Benzer şekilde CYP 2E1 genetik polimorfizmi, GST M1 ve GST T1 mutasyonları ile anti-tüberküloz ilaçlarının hepatotoksitesisi ilişkilendirilmiştir(77,78).

HLA gen polimorfizmi hakkındaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Sharma ve ark'ı (66) HLA-DQB1\*0201 taşıyıcılarında tüberküloz ilaçları kaynaklı hepatotoksitesinin 1.9 kat arttığını bildirmiştir. Benzer şekilde HLA gen polimorfizmi ile amoksisilin-klavulanik asit hepatotoksitesisi ilişkilendirilmiştir (79). HLA gen polimorfizmleri İKHH tablosunun bireyler arasında değişkenlik göstermesini açıklamaktadır.

Daly ve ark'ı HLA-B\*5701 taşıyıcılarında flukloksasilin hepatotoksitesisine yatkınlık olduğunu ifade etmiştir (80). Bu ilaç Avrupa'da yaygın kullanım alanına sahiptir. HLA-B\*5701 ise toplumun %5'inde bulunmaktadır. HLA-B\*5701 aynı zamanda abacavir hipersensitivitesiyle de ilişkilendirilmiştir.

#### **2.1.8.9. Doz**

Tanım olarak idiosenkreatik İKHH konağa ait özelliklerden etkilenirken ilaca ait özelliklerden etkilenmediği anlamına gelse de, Lammert ve ark'ı maruz kalınan ilacın dozu ve hepatotoksitesite arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (81). Yaptıkları çalışmada 50 mg üzerindeki dozlarda İKHH riskinin arttığı ifade edilmiştir. Ek olarak, karaciğerde metabolize olarak safra kanallarına atılan ilaçların İKHH riskini arttırdığı gösterilmiştir (82).

### **2.1.9. Neden olan ilacın tekrar uygulanması**

İlacın tekrar uygulanması durumunda ortaya çıkan tekrar İKHH tablosu çeşitlilik göstermektedir (83). Alternatif ilaçlar mevcut olduğunda neden olan ilacın tekrar kullanımı doğru değildir. Ancak alternatif tedavi olmadığında veya neden olan ilaç kadar etkin bir alternatif tedavi olmadığında, neden olan ilaç veya ilaçlar dikkatli bir şekilde tekrar başlanabilir. Tüberküloz hastalığında ilacın tekrar başlanması sık karşılaşılan bir durumdur. İlacın tekrar başlanmasında cilt döküntüleri, ateş, lenfadenopati ve eozinofili gibi immünoallerjik bulgulara rastlanabilmektedir, bu bulgular latens periyodunun kısa olacağına ve hastalığın şiddetli seyredeceğine işaret etmektedir.

### **2.1.10. İlaç kaynaklı karaciğer hasarının önlenmesi**

Çoğu ilacın idiosenkratik doğası dikkate alındığında, tedavi sırasında ne zaman ve hangi ilacın hepatotoksisite yapacağını tahmin etmek zordur. İKHH'nın minimize edilmesinde özellikle de yaşlılarda, komorbid hastalık, HIV, 50 mg'dan fazla kullanım ve çoklu ilaç kullanımı gibi risk faktörü olan hastalarda akılcı ilaç kullanımı büyük öneme sahiptir(84,85). Şiddetli İKHH ve akut karaciğer yetmezliğinin sık görüldüğü düşünüldüğünde, tüberkülozun ampirik tedavisinde dikkatli olunmalıdır. İlaç-ilaç, ilaç-hastalık etkileşimleri de önemlidir. Metotreksat gibi birkaç ilaç dışında klinik olarak önemli İKHH'ya sıklıkla semptomlar eşlik etmektedir. Bu nedenle semptomlara karşı uyanıklık, İKHH'nın erken saptanmasında önemlidir. Hastalar ve bakıcıları bulantı, kusma, anoreksi, idrarda koyulaşma ve sarılık gibi yeni semptomların gelişimi hakkında bilgilendirilmelidir. Hafif bir İKHH şüphesinde progresif karaciğer hasarını önlemek için şüphelenilen ilaç kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin zamanlaması ve yapılması hakkında uzlaşma sağlanamamıştır.

Psoriasis için metotreksat kullanan hastalar karaciğer fibrozisi ve siroz sıklığının arttığı ifade edilmiştir. Bu nedenle bu hastalara karaciğer biyopsisi önerilebilir. Şiddetli karaciğer fibrozisinde karaciğer biyopsilerinin etkinliği hakkında çalışmalar mevcuttur (86). Karaciğer fibrozis sürecinde obezite, diyabetes mellitus, alkol ve birlikte ilaç kullanımı gibi çevresel ve konağa ait faktörler etkili bulunmuştur(87,88). Karaciğer hasarı özellikle de fibrozis karaciğer testlerinde tam olarak yansıtılamamaktadır. Risk faktörleri varlığında karaciğer biyopsisi yapma kararı her hasta için ayrı düşünülmelidir.

### 2.1.11. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı tedavisi

İKHH tanısından şüphelenildiğinde sorumlu ilaçlar kesilmelidir. Hepatit tablosunun büyük çoğunluğu ilacın kesilmesi ile gerilemektedir. Belirgin sarılık, asit, ensefalopati ve koagülopatisi olanlarda klinik sonuçlar daha kötüdür. İleri veya şiddetli hastalıkta yoğun bakım desteği, transplantasyon için ileri bir merkeze transport planlanabilir. Transplantasyon sonuçları diğer akut karaciğer yetmezliği ile benzerdir (89).

Karaciğer fonksiyon testleri normale döndüğünde (genellikle günler-haftalar içerisinde), etken ilacın özellikle de immüno-allerjik İKHH'da alternatif bir ilaca çevrilmesi düşünülmelidir. Güvenlik profili yüksek olan yeni anti-epileptik ilaçların yaygın kullanımı ile birlikte, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi eski ilaçların kullanımı azalmıştır.

İlacın tekrar başlanması özellikle de birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlarda sık uygulanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu yaklaşımın uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Ancak sarılık, asit ve ensefalopati gibi şiddetli İKHH sonrasında iyileşme görülen hastalara pirazinamid başlanmamalıdır(25,90). Önceki İKHH epizotunun şiddetine bağlı olarak, ilaçlar eş zamanlı veya birbirinin peşi sıra başlanabilir.

N-asetilsistein (NAC), silymarin, antioksidanlar, S-adenosin metiyonin, ursodeoksikolik asit veya bunların kombinasyonu şeklindeki bir çok ajan İKHH toksisitesinde kullanılmaktadır (91). Silymarin veya silymarin ve benzilpenisilin kombinasyonu mantar toksisitesinde (amanita phalloides) kullanılmaktadır, ancak etkinliği hakkındaki kanıtlar sınırlıdır. N-asetilsistein parasetamol kaynaklı akut karaciğer yetmezliğinde etkili olduğu kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (89). 70 yaş üzeri hastaları değerlendiren bir çalışmada, tüberküloz ilaçları ile eş zamanlı verilen NAC altındaki hastaların transaminazlarında yükselme olmadığı bildirilmiştir (92).

Valproik asit kaynaklı hepatotoksistide intravenöz karnitin etkili olduğu bildirilmiştir. Valproik asit yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu etkileyerek karnitin biyosentezini inhibe etmektedir. Karnitine takviyesi, valproatın beta-oksidasyonunu artırarak bu durumu engellemektedir (52). Valproat toksisitesi gelişen 92 hastada L-karnitinle tedavi edilen hastaların %42'si hayatta kalırken, destek tedavisi verilen hastaların %10'u hayatta kalmıştır, aynı zamanda intravenöz yolla verildiğinde oral forma kıyasla sağ kalımın daha iyi olduğu

ifade edilmiştir(10). Valproata bağlı İKHH'da, hipersensitivite özellikleri görülmediği takdirde steroidlerin etkili olmadığı bildirilmiştir.

Kolestazis hastalarında ursodeoksikolik asitin (UDCA) etkinliği araştırılmıştır. UDCA ve membran stabilize edici etkisi hepatositleri ve kolanjiyositleri korumaktadır (93). Kolestazis ve pruritusu olan hastalarda kolestraminin özellikle de leflunomid hepatotoksitesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Leflunomidin yarılanma ömrü uzun olduğu için metabolitleri ilacın kesilmesine rağmen uzun süre enterohepatik dolaşımında kalmaktadır (94). Kolestramin metabolitlerin enterohepatik sirkülasyonuna müdahale ederek karaciğer hasarını minimize etmektedir. Bununla birlikte cilt döküntüsü ve ateş gibi hipersensitivite özellikleri olan belirli kolestaz ve kolestatik hepatit hastalarında kortikosteroidler başarılı olabilir (95). Hipersensitivite sendromu ve İKHH sıklığı yüksek olan antiepileptik ilaçlar da kortikosteroidlere yanıt verebilmektedir. Ancak kortikosteroid ve UDCA'nın kesin etkinliklerini göstermek için kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### **2.1.12. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı tanı ve prognozunda karaciğer histo-patolojisi**

Karaciğer biyopsilerinde en önemli görev hasar paterninin tanımlanmasıdır. Hasar paterninin tanımlanması histolojik olarak ayırıcı tanının yapılabilmesine ve suçlanan ilaçla korelasyon yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Popper ve ark'ı (96) tarafından yapılan çalışmada ilaç kaynaklı veya toksik karaciğer hasarında 7 patern tanımlanmıştır. Bu paternler: zonal nekroz, akut kolestaz, kolestazın eşlik etmediği hepatit, kolestazın eşlik ettiği hepatit (kolestatik hepatit), akut hepatit, spesifik olmayan reaktif hepatit ve steatozis. Bu paternlerin dağılımı hastalar arasında sıklıkla etkene göre değişim göstermektedir. Sonrasında "US Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)" tarafından (97) karaciğer hasarı paternleri 18'e kadar çeşitlendirilmiştir. En sık görülen paternler arasında akut hepatit ve kolestatik hepatit yer almaktadır. Tablo 6'da sık görülen karaciğer hasarı paternleri özetlenmiştir.

**Tablo 6. Toksik karaciğer hasarında karşılaşılan histolojik paternler**

<b>Patern</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>Akut hepatit</b>	%21	Lobüler alanda belirgin inflamasyon, ağır vakalarda lobüler düzensizlik ve apoptozis. Konfluent nekroz alanları olabilir
<b>Kronik hepatit</b>	%14	Portal alanda baskın inflamasyon, fibrozis olabilir ancak tanı için şart değil
<b>Akut kolestaz</b>	%9	Portal veya lobüler inflamasyonun az veya hiç olmadığı hepatoselüler veya kanaliküler safra varlığı
<b>Kronik kolestaz</b>	%10	İnflamasyonun eşlik ettiği kronik hepatit paterniyle ilişkili bakır birikimi ve kolestazis, safra kanalında hasar veya kayıp
<b>Kolestatik hepatit</b>	%29	Hafif-minimal düzeyden daha fazla inflamasyonla birlikte hepatoselüler ve kanaliküler safra varlığı. Safra kanalında hasar veya kayıp gözlenebilir, ancak kronik kolestatik değişiklikler henüz ortaya çıkmamıştır

Tanımlanan karaciğer hasarı paternlerinin sıklıkla etken ilaçtan etkilendiği gösterilmiştir. Tablo 7’de sık kullanılan ilaçlar ve hasarı paternleri özetlenmiştir.

**Tablo 7. Sık kullanılan ilaçların neden olduğu karaciğer hasarı paternleri**

<b>İlaç</b>	<b>Hasar paterni</b>
Asetaminofen	Zon 3 nekrozu (az miktarda inflamasyon)
Amiodaron	Steatohepatit benzeri, çok sayıda Mallory-Denk cisimcikleri ve fibrozis
Amoksisilin-klavulanat	Kolestatik hepatit (belirgin kalan hasarı)
Anabolik steroidler	Akut kolestazis, hafif kanal hasarı ile birlikte kolestatik hepatit tablosuna kadar değişmektedir
Azitromisin	Değişken, en sık kolestazisin eşlik ettiği veya etmediği hepatit
Diklofenak	Lenfositik inflamasyonla birlikte zon 3 nekrozu
İzoniiazid	Akut veya kronik kolestaz
Metotreksat	Steatozis ve fibrozis, bazen steatohepatit benzeri
Minosiklin	Akut veya kronik hepatit
Nitrofurantoin	Akut veya kronik hepatit
Okzaliplatin	Hepatoportal skleroz, sinüzoidal dilatasyon, nodüler rejeneratif hiperplazi

### **2.1.12.1. Biyopsi ile şiddet ve prognozun belirlenmesi**

Karaciğer hasarı paterninin belirlenmesine ek olarak patoloji raporları hasarın büyüklüğü ve etkilenen anatomik yapılar hakkında da tanımlama yapmaktadır. İKKH'da görülen patolojik değişiklikler karaciğer patolojilerinin çoğunu içerdiği için, tek bir sınıflama veya evreleme yöntemi bulunmamaktadır. İnflamasyon ve fibrozisin derecelendirilmesinde Ishak yöntemi sıkça tercih edilmektedir (98). Hastalık şiddetinin belirlenmesi klinisyenlerin hastalık yönetimine katkı sağlamaktadır.

Histopatolojik özelliklerden bazıları İKKH sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Nekroz derecesi ve düktüler reaksiyon varlığı ile karaciğer yetmezliği ve mortalite ilişkilendirilmiştir (99).

Bjornsson ve ark'ı (100) inceledikleri 570 İKKH vakası sonrasında histolojik olarak eozinofili ile mortalite riskinin azalması arasında korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada aynı zamanda nekroz varlığının kötü prognozda etkili olduğu ifade edilmiştir. DILIN çalışmasında ise hepatik nekroz, fibrozis, mikroveziküler steatozis, duktüler reaksiyon, kolanjiyolar kolestaz ve portal venopati kötü prognozla ilişkilendirilirken, granülom ve eozinofili iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (97).

## **2.2. BİTKİSEL TEDAVİ KAYNAKLI KARACİĞER HASARI**

Bitkisel ürünlerin tedavi amaçlı kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Buna rağmen son yıllarda bitkisel ürünlerin tedavi amaçlı kullanımında belirgin artış görülmüştür. Bu artışta bitkisel ürünlerin doğal, zararsız olduğu düşüncesi yatmaktadır. Ancak bitkisel içerikli ürünlerin ciddi yan etkileri olabileceği bilinmektedir. Bunlar arasında karaciğer hasarı oldukça sık yer almaktadır (101).

Bitkisel tıp ürünleri üzerindeki mali ilgi yüksektir. 2003 yılında, Avrupa'da 5 milyon dolar üzerinde harcamaya sahiptir (102). "National Health and nutrition examination survey" çalışmasında genel popülasyonun %52'sinin bitkisel tıp ürünlerini kullandığı bildirilmiştir (103). Buna ek olarak, bitkisel ürünlerin üzerindeki kısıtlamalar konvansiyonel ilaçlarla kıyasla çok daha azdır. Bu ürünlerin satışa sunulması öncesinde güvenlik ve etkinlik çalışmaları istenmemektedir. Sonuç olarak, bu ürünlere kolay ulaşılmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde İKKH'nın en sık ikinci nedenini bitkisel içerikli ürünler oluşturmaktadır. İrlanda'da yapılan prospektif bir çalışmada İKKH tanısı alan bireylerin %16'sında nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu bildirilmiştir (2). ABD'de yapılan kapsamlı bir çalışmada ise 2004-2013 yılları arasında İKKH tanısı alan 839 hastanın %15.5'inde nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu gösterilmiştir (104). Aynı zamanda 2004 yılında 2013 yılına kadar bitkisel içerikli ürünler nedeniyle gelişen İKKH oranı %7'den %20'ye çıkmıştır. Asya'da ise bu oran daha yüksektir. Kore'de yapılan prospektif bir çalışmada bitkisel içerikli ürünlerin İKKH'ların %62.5'ini oluşturduğu bildirilmiştir (105).

Vücut geliştirme amaçlı kullanılan bitkisel içerikli ürünlerin çoğu kolestatik tipte karaciğer hasarına neden olurken, diğer bitkisel ürünlerin çoğu hepatoselüler tipte hasar oluşturmaktadır

(106). Obezite sıklığının artmasıyla birlikte kilo kaybına yönelik bitkisel ürünlerin kullanımında artış görülmüştür. Bazal metabolizma stimülanı ve lipolitik etkili olduğu öne sürülen “hidroksicut” kullanımı sonucunda şiddetli karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliği görülmesi üzerine ürün piyasadan geri çekilmiştir (107). Kilo kaybı için piyasaya sürülen diğer bir ürün olan “OxyELITE” FDA tarafından ciddi, fatal hepatite neden olması nedeniyle 2013 yılında satışı yasaklanmıştır (108).

Camellia sinensisten elde edilen yeşil çay kilo kaybı için sık tüketilen ürünlerdendir. Orta düzeyde tüketildiğinde güvenli olmasına rağmen, aşırı dozlarda hepatoselüler hasara neden olmaktadır (109). Menapoz semptomları ve dismenore için kullanılan cimicifuga racemosa ile eklem ağrıları için sık tercih edilen glukozamin içeren ürünlerin şiddetli hepatotoksisiteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tablo 6’da karaciğer hasarına neden olan bitkisel içerikli ürünler özetlenmiştir (110).

Bitkisel kaynaklı ürünler ile karaciğer hasarı arasında neden-sonuç ilişkisinin kurulması zordur. Yüksek ölçüde şüphelenildiğinde bile tek bir ajan ile hepatotoksisite arasında direkt bir korelasyon gösterilmesi zordur. Bitkisel içerikli ürünlerin değişken içerikleri (hava şartları ve hasat durumuna göre değişen), içindeki maddelerin çok fazla olması, kontaminasyon ve bozulmaya uğramaları tanıyı zorlaştırmaktadır. Hastaların öyküsünde karaciğer hasarı öncesinde kullanılmaya başlanan bitkisel içerikli ürün varlığı tanı için önemli yere sahiptir. Bununla birlikte hepatit tablosuna neden olan viral, metabolik, otoimmün ve genetik hastalıklar dışlanmalıdır. Alkol tüketimi sorgulanmalı, iskemik hepatit dışlanmalı ve karaciğer görüntülemelerine başvurulmalıdır (111). Bitkisel içerikli ürünlere özel tanı algoritmaları olmadığı için İKKH için kullanılan yöntemler kullanılabilir. Özellikle de RUCAM ve uzman görüşü bitkisel içerikli ürün kaynaklı karaciğer hasarı tablosunda uygulanabilmektedir.

Sonuç olarak bitkisel içerikli ürünler tüm dünyada sık tercih edilen tedavi yaklaşımları haline gelmiştir. Yan etkileri olmadığına dair yanlış bir kanı vardır, ancak tam tersine ciddi hepatotoksisite ve hatta buna bağlı olarak ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle hem hekimlerin hem de hastaların dikkatli olması gerekmektedir. Açıklanamayan karaciğer hasarında bitkisel içerikli ürün kullanımı sorgulanmalıdır. Bitkisel içerikli ürünler için yasal düzenlemeler getirilmeli, var olan düzenlemeler sıklaştırılmalıdır (101).

**Tablo 8. Karaciğer hasarı ile ilişkilendirilen bitkisel içerikli ürünler**

Ürün	Bitki
Egzema ve psoriasis tedavisinde kullanılan Asya bitkileri	Dictamnus dasycarpus, Rehmannia glutimosa, Paeonia türleri, Glycyrrhiza türleri, Lophatherum türleri
Atractylis	<i>Atractylis gummifera</i>
Chaparral	<i>Larrea tridentata</i>
Mahmut otu	<i>Teucrium chamaedrys</i>
Kırlangıçotu	<i>Chelidonium majus</i>
Jin bu huan	<i>Lycopodium serratum</i> , <i>Stephania</i> türleri, <i>Corydalis</i> türleri
Ma huang	<i>Ephedra</i> türleri
Ökseotu	<i>Viscum album</i>
Yarpuz	<i>Mentha pulegium</i> , <i>Hedeoma pulegoides</i>
Öksürükotu	<i>Tussilago farfara</i>
Karakafes otu	<i>Symphytum officinale</i> , <i>Symphytum asperum</i> , <i>Symphytum uplandicum</i>
Bush çayı	<i>Crotalaria</i>
Senecio	<i>Senecio longilobus</i>
Sinameki	<i>Cassia angustifolia</i>
Skullcap-valerian kombinasyonu	<i>Scutellaria lateriflora</i> ve <i>Valeriana officinalis</i>

### 2.3. MANTAR ZEHİRLENMELERİ VE HEPATOTOKSİSİTE

Toksik makroskopik mantarların tüketilmesi nadir görülmesine rağmen tıbbi olarak acil bir durumdur. Semptomlar başlangıçta sıklıkla gastroenterit veya diğer benign klinik durumları taklit eder. Ancak klinik durumda hızlı bir bozulmaya neden olabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çoğu ölümcül mantar maruziyetlerinde etken *Amanita phalloides* ve *A. Virosa*'dır(112,113). Çok çeşitli mantar toksikasyon paternleri tarif edilmiştir. *Amanita* türlerinin toksisitesi geç başlangıçlıdır, tüketiminden 6-24 saat sonra görülmektedir (114).

İlk 6-24 saat asemptomatik olan dönemin sonrasında karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare ile karakterize gastrointestinal evre başlamaktadır. Bu evre dehidratasyon ve şokla sonuçlanabilmektedir. Sonrasında sitotoksik evrede klinik tablo daha da kötüleşmektedir. Bu evrede mantar toksinlerinin böbrek ve karaciğer hasarı belirginleşir. Sitotoksik evrede koagülopati, fulminan hepatit, hipoglisemi, hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği ile karşılaşılabilir. Sağ kalan hastalarda renal veya karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmadan sıklıkla 24-48 saat sonra düzelme evresi başlamaktadır(114,115).

Tanı için idrarda alfa amanitin saptanması kullanılmaktadır. Ancak diğer mantar tipleri ve toksinler için tanı testleri oldukça kısıtlıdır ve sıklıkla hastalığın endemik olduğu bölgelerde tercih edilmektedir. Tanı için kullanılan yöntemlerden birisi de yüksek performanslı likid kromatografisidir. Mantarın yenilmesinden sonra 48 saat içinde sensitivitesi yüksektir, ancak ulaşılabilirliği sınırlıdır.

Mantar toksikasyonunun mortalitesi yetişkinlerde %20, çocuklarda %50 bildirilmiştir. Transplantasyon olanağı olmadığında mantar zehirlenmesinden sağ kalım olasılığı %10-30'a kadar düşmektedir (116). Mortaliteyle ilişkilendirilen risk faktörleri arasında 10 yaşından küçük olmak, kadın cinsiyet, diyare ve mantarın yenilmesi arasında geçen sürenin az olması, şiddetli koagülopati, hiperbilirubinemi, kreatinin yüksekliği, protrombin zamanının artması yer almaktadır (117).

Tedavide aşırı sıvı tedavisiyle gastrointestinal kanalın boşaltılması amaçlanmaktadır. Yenilmesinden sonra ilk bir saat içerisinde ipeka şurubu etkilidir. Absorbisyonun önlenmesi için her 2-4 saatte aktif kömürle nazogastrik lavaj önerilmektedir. İlk bir saat içerisinde toksinlerin eliminasyonu için sodyum bikarbonat ile zorlu diürez yapılabilir (118).

Mantar zehirlenmesinde tercih edilen diğer bir ilaç ise silymarindir. Silymarin toksinlerin hepatositlere bağlanmasını engeller, trans-membran transporter için toksinle yarışır, böylece toksinlerin hepatic sirkülasyonunu azaltır (119). Diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı için etkinliği hakkındaki veriler sınırlıdır. Tedavide kullanılan diğer ilaçlar içerisinde yüksek doz penesilin G, seftazidim, NAC ve simetidin yer almaktadır (120). Bu ilaçların etkinliğini gösteren randomize çalışma bulunmamaktadır.

Molecular adsorbent recirculating system (MARS), plazmaferez ve hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemleri çoğu merkezde tercih edilmektedir. MARS yöntemi bir albümin diyaliz yöntemi olup, primer ve sekonder toksinleri ortamdaki uzaklaştırır ve hemodinamik stabilizeyi sağlayarak, organ yetmezliklerini önler (121). Gastrointestinal semptomlar başlamadan uygulandığında daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Son tedavi seçeneği ise karaciğer transplantasyonudur. Bu nedenle mantar zehirlenmelerinin mümkün olduğunda kapsamlı hastanelerde tedavisi gerekmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik kurul izni**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:16.12.2016 ve Onay No:2016/754). Ek-1'de etik kurul onayı verilmiştir.

#### **3.2. Çalışmanın özellikleri**

Çalışma tanımlayıcı, retrospektif ve analitik niteliktedir. Çalışmayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç hastalıkları Kliniğine 2006 – 2016 yılları arasında başvuran toksik karaciğer hastalığı veya mantar intoksikasyonu tanılarını alan vakalar oluşturmaktadır. Hastalar toplanmasında Hastanesi'nde ENLIL programında kayıtlı K71.0-K71.9 tanı kodlu “Toksik Karaciğer Hastalığı” ve T62.0 tanı kodlu “Mantar Yememin Toksik Etkisi” tanıları temel alınmıştır. Bu tanılara sahip olan 327 hastaya ulaşılmıştır, ancak verilerinin eksik olması nedeniyle 24 hasta çalışmadan dışlanmıştır, sonuç olarak çalışma 303 hastanın verileri ile gerçekleştirilmiştir.

Kayıtlarına ulaşılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri analizlere dahil edilmiştir. Hastaların toksik hepatit etiyojisine hasta kayıtlarından ulaşılmıştır. Analizlere dahil edilen veriler içerisinde, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), albümin, INR, total ve direkt bilirubin yer almaktaydı. Bunlara ek olarak histopatolojik inceleme için karaciğer biyopsisi yapılma durumu, yapılan karaciğer biyopsisinin bulguları incelenmiştir. Toksik maddeye maruziyet

süresi kaydedilmiştir. Hastalara verilen tedavi (hemodiyaliz, plazmaferez, karaciğer nakli) ve tedavi sonrasında hastaların nihai durumu (sağ kalım, exitus) analizlere dahil edilmiştir.

### **3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

1. 18 yaş üzeri hastalar
2. 2006-2016 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servisine başvurarak K71.0-K71.9 tanı kodlu “Toksik Karaciğer Hastalığı” ve T62.0 tanı kodlu “Mantar Yemenin Toksik Etkisi” tanılarının olması

### **3.4. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri**

1. 18 yaş altı olması
2. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyen başka bir komorbiditenin olması

### **3.5. Çalışma yöntemi**

Çalışmaya dahil edilen hastaların toksik karaciğer hastalığı etyolojisinde yer alan nedenler ilaçlar, bitkisel içerikli ürünler, uyuşturucu madde, mantar ve bilinmeyen olarak sınıflandırıldı. İlaçlar ise NSAİ, antibiyotik, anti-tüberküloz ilaçları, anti-epileptikler, parasetamol, oral kontraseptifler, anti-psikotikler, anti-hiperlipidemikler, anti-neoplastikler, anti-tiroid ilaçları, kortikosteroidleri oral anti-diyabetikler ve proton pompa inhibitörleri şeklinde gruplandırıldı.

Karaciğer hasarının gruplandırılmasında AST/ALT oranı, ALT/ALP oranı kullanıldı. İlk defa 1957 yılında Fernando De Ritis (1) tarafından tanımlanan AST/ALT oranı hepatit etiyolojisinin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Özellikle akut viral hepatitler için ileri

sürülen De Ritis oranı sonrasında yapılan çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır(2,3). AST/ALT oranı viral etiyolojilerde 1'in altında olup sıklıkla 0.5-0.7 arasındadır (4). Günümüzde viral etiyolojilerin tanısında serolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilmektedir. Ancak akut hepatitlerin tanısında önemli bilgiler sağladığı için De Ritis oranı önemi korumaktadır. Bu nedenle çalışmamızda De Ritis oranı kullanılmıştır.

Karaciğer hasarı paterni yapılan çalışmalarda sınıflandırılmış ve bu sınıflandırmaların etiyolojik ajanların belirlenmesinde önemli olduğu belirtilmiştir (26). Çalışmamızda da kullanılan Verma ve ark'ı tarafından yapılan bu sınıflandırma şu şekildedir:

- Hepatoselüler İKHH =  $ALT \geq \text{normalin üst limitinden (NÜL) 3 katı ve } R \geq 5$
- Kolestatik İKHH =  $ALP \geq 2 \text{ NÜL ve } R \leq 2$
- Mix tip İKHH =  $ALT > 3 \text{ NÜL ve } ALP > 2 \text{ NÜL ve } 2 < R < 5$

Hastaların eğer yapılmışsa karaciğer biyopsi sonuçları da çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik incelemelerde özellikle nekroz, hidropik balonsu dejenerasyon, eozinofili ve safra tıkaçı varlığına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda öncelikle hastaların sosyodemografik özellikleri değerlendirilmiştir, sonrasında toksik karaciğer hasarına neden olan ajanlar ana başlıkları altında verilmiş, sonrasında spesifik ajanlar verilmiştir. Yukarıda bahsedilen sınıflandırmaya göre toksik karaciğer hasarı paternleri, uygulanan tedavilerin sıklığı ve çeşidi, De Ritis oranı, mortalite oranları, mortalite üzerinde etkisi olan parametrelerin değerlendirilmesi (karaciğer hasarı paterni, laboratuvar sonuçları, histopatoloji sonuçları, uygulanan tedavi) gerçekleştirilmiştir. Sonrasında ise özellikle toksik karaciğer hasarı paterni ve sağ kalıma göre hastalar ayrılarak hasta verileri birbiriyle karşılaştırılmıştır.

### **3.6. Verilerin istatistiksel analizi**

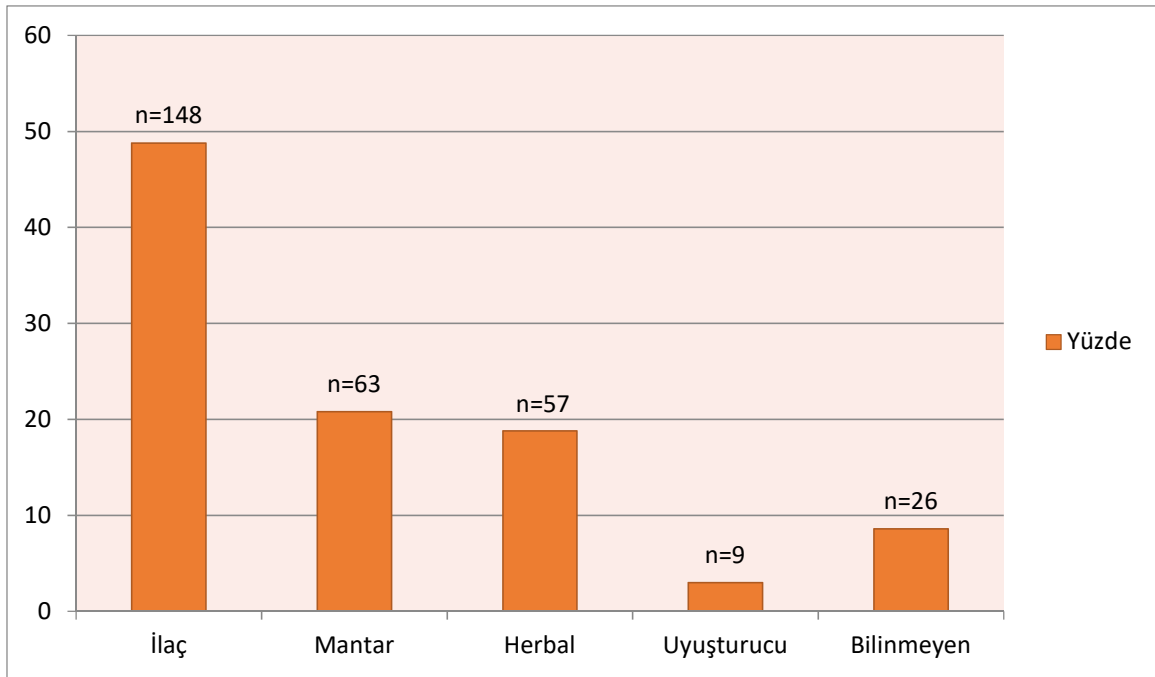
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM<sup>®</sup>, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov Smirnov testi) kullanılarak incelenmiştir.

Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak,  grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Pearson korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mkemmek korelasyon şeklinde kabul edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi,  ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değer 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

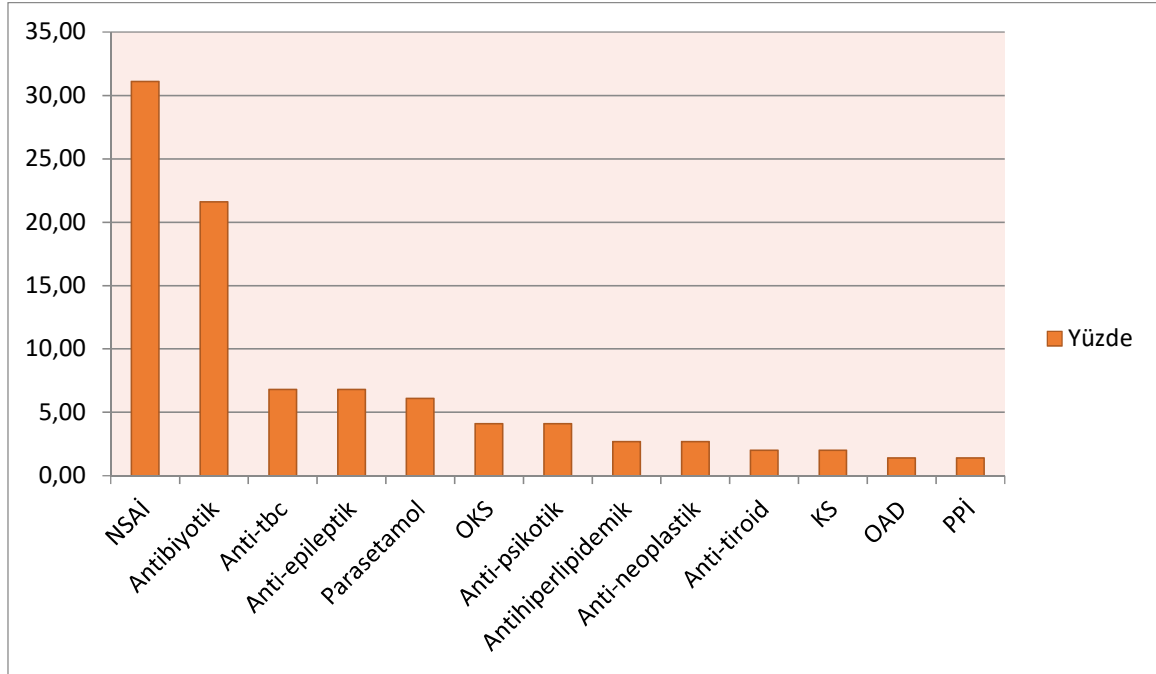
Çalışmaya dahil edilen 303 hastanın %47.5'i (n=144) erkek, %52.5'i (n=159) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $50.9 \pm 19.7$  yılı (median 50 yıl, min-max 18-99 yıl).

En sık toksik hepatit nedeni %48.8 ile ilaçlardı. Bunu mantar (%20.8), herbal (%18.8) ve uyuşturucu madde (%3.0) toksikasyonu izlemekteydi. Vakaların %8.6'sında ise etiyoloji bilinmiyordu.



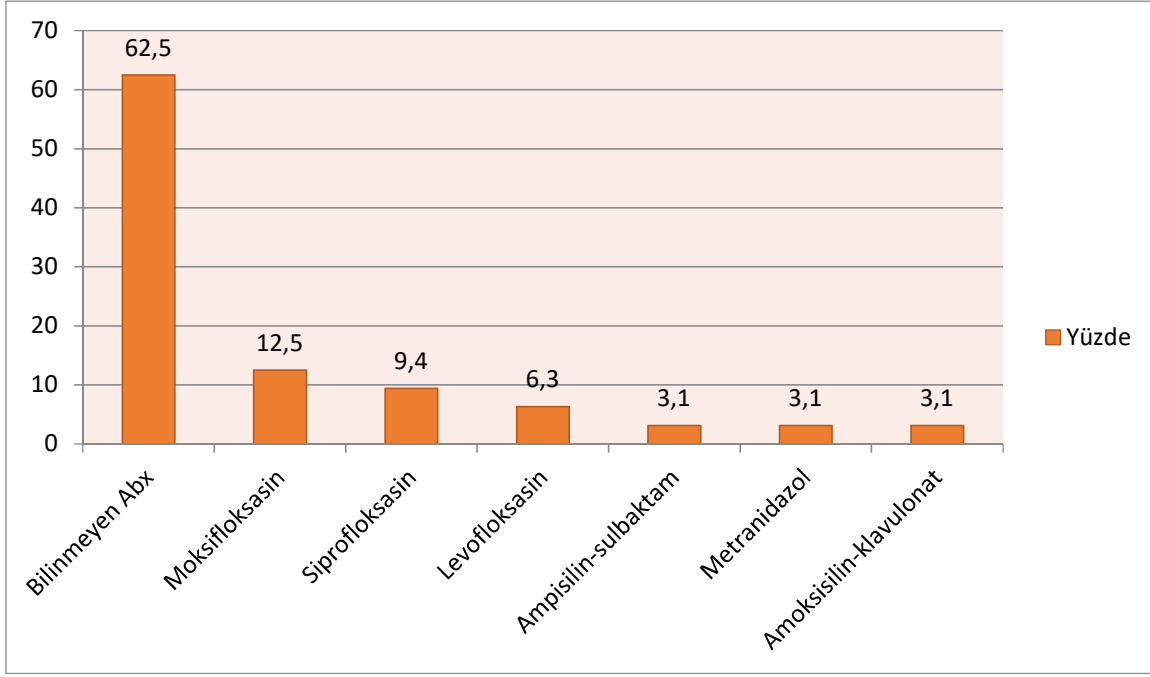
Şekil 2. Toksik hepatit nedenleri

Toksik hepatit nedeni ilaçlar olan 148 hastada toksikasyona neden olan en sık ilaçlar sırasıyla NSAİ (%31.1), antibiyotikler (%21.6), antitüberküloz ilaçları (%6.8), antiepileptikler (%6.8) ve parasetamoldu (%6.1) .



Şekil 3. Toksik hepatite neden olan ilaçlar

Toksik hepatit nedeni antibiyotik olan 32 hastanın %62.5'inde ajanın adı bilinmiyordu. Bununla birlikte bu hastaların %12.5'inde neden moksifloksasin, %9.4'ünde siprofloksasin, %6.3'ünde levofloksasindi.



**Şekil 4. Toksik hepatite neden olan antibiyotik çeşitleri**

Hastaların toksik maddeye maruziyet süreleri hastaların çoğunda biliniyordu (n=277). Toksik maddeye ortalama maruziyet süresi  $16.7 \pm 28.3$  gündü (median 7, min-max= 1-365 gün).

Hastaların ortalama beyaz küre sayısı (WBC)  $9.0 \pm 4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , nötrofil sayısı  $6.5 \pm 4.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ydi. Ortalama AST seviyesi  $1106 \pm 1578$  U/L, ALT seviyesi  $1069 \pm 1144$ U/L, GGT seviyesi  $211 \pm 205$  U/L, ALP seviyesi  $179 \pm 125$  U/L, LDH seviyesi  $751 \pm 1359$  U/L, albumin seviyesi  $3.4 \pm 0.6$  g/dL, INR seviyesi  $1.6 \pm 1.6$ , total bilirubin seviyesi  $6.6 \pm 7.2$  mg/dL, direkt bilirubin seviyesi  $4.0 \pm 4.8$  mg/dL'ydi.

**Tablo 9. Hastaların karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili laboratuvar değerleri**

	<b>Ortalama ± SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>WBC</b> <b>(10<sup>3</sup> /μL)</b>	9.0 ± 4.5	8.1	1.2	32
<b>Nötrofil sayısı</b> <b>(10<sup>3</sup> /μL)</b>	6.5 ± 4.3	5.6	0.5	27
<b>ALT</b> <b>(U/L)</b>	1069 ± 1144	608	13	6874
<b>AST</b> <b>(U/L)</b>	1106 ± 1578	602	23	11129
<b>ALP</b> <b>(U/L)</b>	179 ± 125	149	32	974
<b>GGT</b> <b>(U/L)</b>	211 ± 205	151	10	1493
<b>INR</b>	1.6 ± 1.6	1.2	0.8	18
<b>LDH</b> <b>(U/L)</b>	751 ± 1359	422	140	17865
<b>Albumin</b> <b>(g/dL)</b>	3.4 ± 0.6	3.4	1.0	4.93
<b>Total bilirubin</b> <b>(mg/dL)</b>	6.6 ± 7.2	3.3	0.2	36
<b>Direkt bilirubin</b> <b>(mg/dL)</b>	4.0 ± 4.8	1.8	0.1	24

Hastaların ortalama ALT/ALP oranı  $8.9 \pm 13.1$  (median 4.3), AST/ALT oranı  $1.1 \pm 0.7$ 'ydi (median 0.9). ALT/ALP oranına göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların %25.1'inde ALT/ALP oranı 2 ve altında (kolestatik tip), %28.7'sinde 2-5 arasında (mix tip), %46.2'sinde 5 ve üzerindedir (hepatoselüler tip). AST/ALT oranına göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların %54.1'inde AST/ALT oranı 1 ve altında, %35.6'sı 1-2 arasında, %10.2'si 2 ve üzerindedir.

**Tablo 10. Hastaların ALT/ALP ve AST/ALT oranları**

	Yüzde (%)	Ortalama $\pm$ SD	Median	Min	Max
<b>ALT/ALP oranı</b>		$8.9 \pm 13.1$	4.3	0.1	105.7
$\leq 2$	25.1				
<b>Kolestatik</b>					
2-5	28.7				
<b>Mix</b>					
$\geq 5$	46.2				
<b>Hepatoselüler</b>					
<b>AST/ALT oranı</b>		$1.1 \pm 0.7$	0.9	0.1	5.3
$\leq 1$	54.1				
1-2	35.6				
$\geq 2$	10.2				

Biyokimyasal karaciğer hasarı paternine göre hastalar ayrıldığında, kolestatik tipin ortalama albümin değeri  $3.3 \pm 0.6$  g/dl, ortalama INR değeri  $1.2 \pm 0.6$ , ortalama total bilirubin değeri  $7.3 \pm 6.6$  mg/dl, ortalama direkt bilirubin değeri  $4.7 \pm 4.6$  mg/dl'dir.

Mix tip karaciğer hasarının ortalama albümin değeri  $3.5 \pm 0.5$  g/dl, ortalama INR değeri  $1.4 \pm 0.9$ , ortalama total bilirubin değeri  $5.2 \pm 6.2$  mg/dl, ortalama direkt bilirubin değeri  $3.1 \pm 3.9$  mg/dl'ydi.

Hepatoselüler tip karaciğer hasarının ortalama albümin değeri  $3.3 \pm 0.6$  g/dl, ortalama INR değeri  $2.0 \pm 2.1$ , ortalama total bilirubin değeri  $7.0 \pm 7.9$  mg/dl, ortalama direkt bilirubin değeri  $4.2 \pm 5.3$  mg/dl'ydi.

Kolestatik, mix ve hepatoselüler karaciğer hasarı tipleri arasında total bilirubin ve direkt bilirubin seviyeleri farklılık göstermiyordu (sırasıyla  $p=0.120$ ,  $p=0.112$ ). Buna rağmen karaciğer hasarının üç tipi arasında albümin ve INR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (sırasıyla  $p=0.035$ ,  $p=0.001$ ). Yapılan post-hoc analizlerde albümin seviyesinin hepatoselüler tipte mix tipten daha düşük olduğu ( $p=0.049$ ), INR değerinin hepatoselüler tipte, kolestatik tipten ( $p=0.001$ ) ve mix tipten ( $p=0.025$ ) yüksek olduğu bulundu.

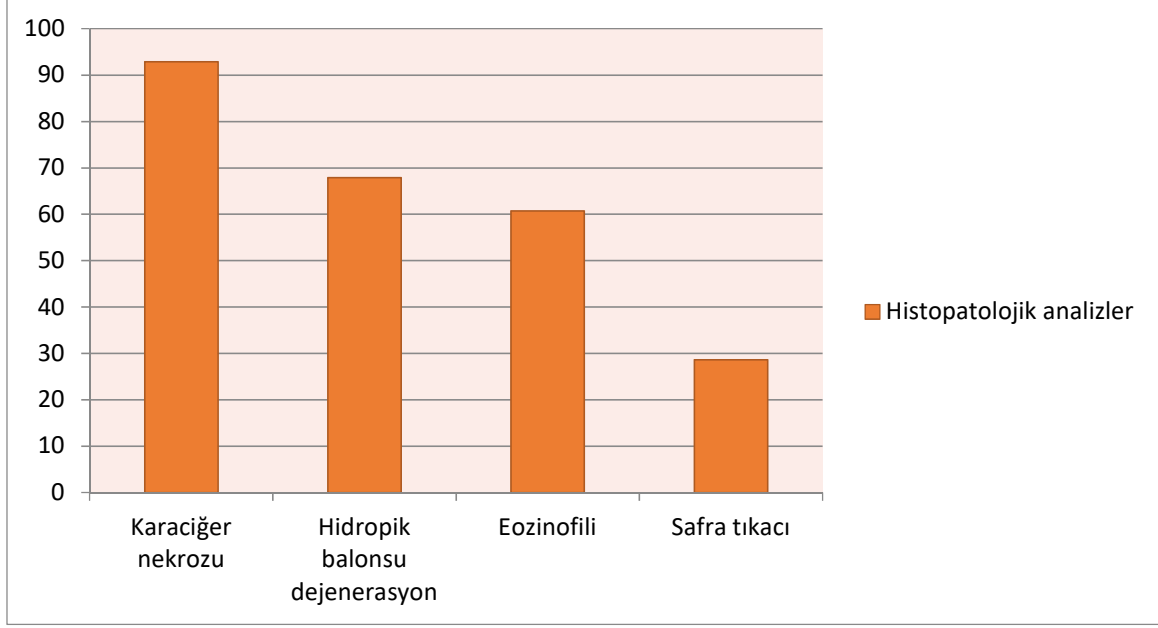
**Tablo 11. Biyokimyasal karaciğer hasar paternlerinde albümin, INR ve bilirubin seviyeleri**

<b>Karaciğer hasar paterni</b>	<b>Albumin (g/dl)</b>	<b>INR</b>	<b>T.Bilirubin (mg/dl)</b>	<b>D.Bilirubin (mg/dl)</b>	<b>p</b>
<b>Kolestatik</b>	3.3 ± 0.6	1.2 ± 0.6	7.3 ± 6.6	4.7 ± 4.6	
<b>Mix</b>	3.5 ± 0.5	1.4 ± 0.9	5.2 ± 6.2	3.1 ± 3.9	
<b>Hepatoselüler</b>	3.3 ± 0.6	2.0 ± 2.1	7.0 ± 7.9	4.2 ± 5.3	
<b>p</b>	<b>0.035</b>	<b>0.001</b>	0.120	0.112	
<b>Grupların karşılaştırılması</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	
<b>Kolestatik-mix</b>	0.100	0.964	0.225	0.135	
<b>Kolestatik-hepatoselüler</b>	1.000	<b>0.001</b>	1.000	1.000	
<b>Hepatoselüler-mix</b>	<b>0.049</b>	<b>0.025</b>	0.204	0.335	

\*Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir.

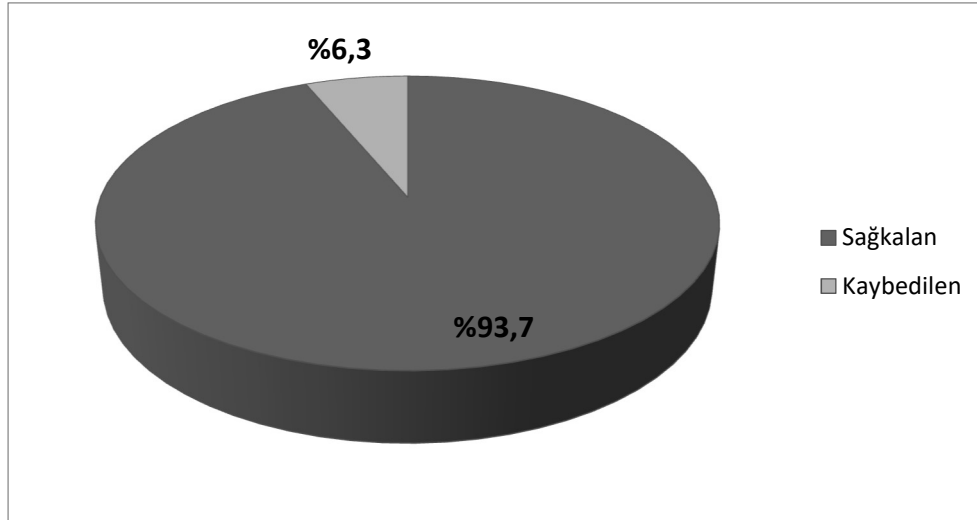
\*\*One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Post-hoc analizlerde Bonferroni testi tercih edilmiştir.

Hastaların %18.5'ine (n=56) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Histopatolojik incelemelerde, bu hastaların %92.9'unda karaciğer nekrozu, %60.7'sinde eozinofili, %67.9'unda hidropik karaciğer dilatasyonu, %28.6'sında ise safra tıkaçı izlenmişti.



**Şekil 5. Karaciğer histopatolojik analiz sonuçları**

Toksik hepatit tedavisinde hastaların %13.2'sinde plazmaferez, %13.2'sinde diyaliz, %2.3'ünde ise karaciğer nakli tercih edilmişti. Hastaların %93.7'si tedavi edilebilirken %6.3'ü kaybedilmişti. Sonuç olarak hastaların %8.2'si (n=25) kaybedilmişti veya karaciğer nakli yapılmıştı (ex/nakil).



**Şekil 6. Hastaların mortalite oranı**

Erkek hastaların %9.0'u kaybedilirken kadınların %3.8'i kaybedilmişti. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.060$ ). Kaybedilen hastaların ortalama yaşı  $66.5 \pm 16.8$ , sağ kalanların ortalama yaşı  $49.9 \pm 19.5$ 'ti. Kaybedilen hastaların yaş ortalaması sağ kalanlardan belirgin şekilde yüksekti ( $p<0.001$ ).

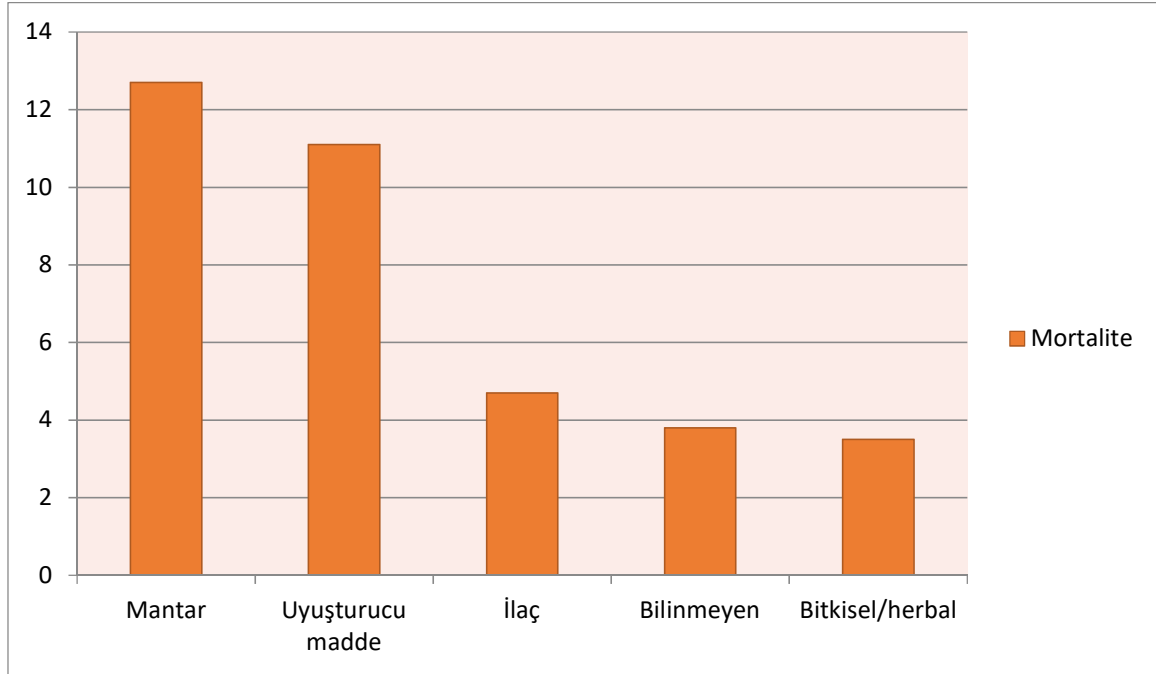
Plazmaferez yapılan hastaların %22.5'i kaybedilirken, yapılmayan hastaların %3.8'i kaybedilmişti. Plazmaferez uygulanan hastalarda mortalite sıklığı daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Hemodiyaliz yapılan hastaların %20'si kaybedilirken, yapılmayan hastaların %4.2'si kaybedilmişti. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda mortalite sıklığı daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Karaciğer nakli yapılan hastaların %14.3'ü kaybedilirken, yapılmayan hastaların %6.1'i kaybedilmişti. Karaciğer nakli yapılması mortalite sıklığı üzerinde etkili değildi ( $p=0.376$ ).Plazmaferez, diyaliz ve karaciğer nakli yapılan hastalardaki mortalite yüksekliği; hastaların genel durumunun, semptomlarının kötü olması, laboratuvar değerlerinin anormal yüksek olması, yaşam süresi beklentisinin düşük olması nedeniyle son basamak olarak yapılan bu tedavilerin uygulandığı hastaların mortalitesi yüksek bulunmuştur.

## **Tablo 12. Mortalite üzerinde etkisi olan faktörler**

		Exitus		Sağ kalan		P
Cinsiyet		N	%	n	%	
	<b>Erkek</b>	13	9.0	131	91.0	0.060
	<b>Kadın</b>	6	3.8	153	96.2	
<b>Karaciğer histopatolojisi</b>						
<b>Karaciğer nekrozu</b>	<b>Var</b>	2	3.8	50	96.2	0.690
	<b>Yok</b>	0	0	4	100	
<b>Eozinofili</b>	<b>Var</b>	2	5.9	32	94.1	0.247
	<b>Yok</b>	0	0	22	100	
<b>Hidropik dejenerasyon</b>	<b>Var</b>	1	2.6	37	97.4	0.582
	<b>Yok</b>	1	5.6	17	94.4	
<b>Safra tıkaçı</b>	<b>Var</b>	1	6.2	15	93.8	0.495
	<b>Yok</b>	1	2.5	39	97.5	
<b>Uygulanan tedavi</b>						
<b>Plazmaferez</b>	<b>Var</b>	9	22.5	31	77.5	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Yok</b>	10	3.8	253	96.2	
<b>Hemodiyaliz</b>	<b>Var</b>	8	20.0	32	80.0	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Yok</b>	11	4.2	252	95.8	
<b>Karaciğer nakli</b>	<b>Var</b>	1	14.3	6	85.7	0.376
	<b>Yok</b>	18	6.1	278	93.9	

\*Ki-kare testi

Toksik hepatit nedeni mantar olan hastaların %12.7'si, ilaç olanların %4.7'si, bitkisel kaynaklı olanların %3.5'i, uyuşturucu madde olanların %11.1'i, etiyojisi bilinmeyenlerin %3.8'i kaybedilmiştir.



**Şekil 7. Toksik hepatit etiyojilerine göre mortalite oranları**

Karaciğer hasarı tipine göre değerlendirildiğinde, hepatoselüler tipte mortalite %8.6, kolestatik tipte %2.6, mix tipte %5.7 bulundu. Hepatoselüler tipte karaciğer hasarında görülen mortalite, kolestatik tipte izlenen mortalite oranından yüksekti ( $p < 0.001$ ). Hepatoselüler ile mix tip, mix tip ile kolestatik tip arasında ise mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo 13. Karaciğer hasarı paternlerine göre mortalite oranları**

	Exitus		Sağ kalan		p
	n	%	n	%	
<b>Hepatoselüler tip</b>	12	8.6	128	91.4	<b>0.001</b>
<b>Mix tip</b>	5	5.7	82	94.3	
<b>Kolestatik tip</b>	2	2.6	74	97.4	

\*Ki-kare testi

Kaybedilen hastalarda WBC, nötrofil sayısı, AST, total ve direkt bilirubin seviyesi sağ kalan hastalardan daha yüksek iken, albumin ve INR değeri daha düşüktü. ALT, GGT ve LDH seviyeleri ise her iki grupta benzerdi.

**Tablo 14. Mortalite üzerinde etkili biyokimyasal parametreler**

	Exitus		Sağ kalan		p
	Ort	SD	Ort	SD	
<b>WBC</b>	11.3	7.5	8.9	4.2	<b>0.024</b>
<b>Nötrofil</b>	9.1	7.0	6.4	4.0	<b>0.008</b>
<b>AST</b>	1957	1821	1049	1548	<b>0.015</b>
<b>ALT</b>	1456	968	1043	1151	0.127
<b>ALP</b>	175	77	179	128	0.872
<b>GGT</b>	169	110	214	210	0.353
<b>LDH</b>	929	852	739	1387	0.557
<b>Albumin</b>	2.9	0.7	3.4	0.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>INR</b>	3.3	3.9	1.5	1.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total Bilirubin</b>	13.1	11.3	6.1	6.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Direkt Bilirubin</b>	8.2	6.9	3.7	4.5	<b>&lt;0.001</b>

\*Bağımsız gruplarda t testi

Kaybedilen hastaların toksik maddeye ortalama maruziyet süresi  $13.3 \pm 24.1$  gün, sağ kalan hastaların  $16.9 \pm 28.5$  gündü. Gruplar arasında toksik madde maruziyeti açısından farklılık yoktu ( $p=0.601$ ).

Karaciğer biyopsi bulguları ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde, eozinofilisi olanların %5.9'u, karaciğer nekrozu olanların %3.8'i, hidropik balon dejenerasyonu olanların %2.6'sı, safra tıkaçı olanların %6.2'sinin kaybedildiği görülmüştür. Karaciğer biyopsi bulguları ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## 5. TARTIŞMA

Büyük çoğunluğunu ilaca bağı karaciğer hastalığının oluşturduğu toksik hepatitler akut veya kronik seyir gösterebilen, asemptomatik tablodan karaciğer yetmezliği ve hatta ölüme kadar değişen klinik bir tabloda seyredabilmektedir (13). Konvansiyonel tedaviler, alternatif/tamamlayıcı gıda takviyeleri, alkol, uyuşturucular ve toksik gıdaların karaciğer hasarına neden olabileceği belirtilmiştir. Karaciğer hasarına neden olabilecek bu ilaç veya maddelerin sayısı 1100'e kadar ulaşmaktadır (122). Literatürde toksik hepatitler sıklıkla ilaç kaynaklı karaciğer hasarı başlığı altında incelenmekte ve ifade edilmektedir. Toksik hepatitler klinik olarak farklı tablolarda görülebilmektedir. Toksik hepatitler, akut hepatitlerin yaklaşık %10'unu, fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluştururken kronik hepatitin ve sirozun ancak %1'inden sorumludur(123). Diğer taraftan, hepatit ve hospitalizasyonun sık bir nedeni olduğu, sarılık nedeniyle hospitalize edilen hastaların %10'undan, advers ilaç reaksiyonlarının %80'den fazlasından, ilaca bağı ölümlerin %14.6'sından sorumlu olduğu bilinmektedir(124-128).

Sıklıkla spesifik bir tedavisi olmayan bu tabloda mevcut tedaviler erken tanı ve hastalığın ortaya çıkmadan önlenmesine odaklanmalıdır. Bu nedenle toksik hepatit tablosuna neden olan faktörlerin bilinmesi, klinik sonuçlar üzerinde etkisi olan değişkenlerin tanımlanması bu hastaların klinik sonuçlarını arttıracaktır.

Çalışmamızda toksik hepatit hastalarının etiyolojisi, laboratuvar ve klinik sonuçları hakkındaki bilgileri genişletmek amacıyla, 2006-2016 yılları arasında toksik hepatit tanısı alan hastaların özellikleri, etiyolojileri, laboratuvar değerleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu toksik hepatit tablosundan daha çok konvansiyonel medikal tedavilerin (%48.8) sorumlu olduğuydu. Bununla birlikte toksik karaciğer tablosundan %20.8 mantar zehirlenmelerinin, %18.8 bitkisel içerikli ürünlerin, %3 uyuşturucu maddelerin sorumlu olduğu görüldü. Vakaların önemli bir kısmında da (%8.6) neden ortaya koyulamamıştı.

İKKH nedenleri içerisinde antimikrobiyal ajanların en sık neden olduğu bildirilmiştir. U.S. DILIN çalışmasında (28) vakaların %45.5'ini oluşturduğu, İspanya'da yapılan bir çalışmada (27) ise %32'sini oluşturduğu ifade edilmiştir. Antibiyotikler içerisinde de en sık etkenin en

çok reçete edilen antibiyotik olan amoksisilin klavulanat olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda antibiyotikler içerisinde en sık etken olarak moksifloksasindi (%12.5), amoksisilin-klavulanat ise son sırada (%3.1) yer almaktaydı. Bunun en muhtemel nedeni antibiyotik kaynaklı İKKH'ların büyük çoğunluğunda (%62.5) etken ajanın tanımlanamamasıydı. Tüberkülozun sık izlendiği Hindistan'da ise anti-tüberküloz ajanların en sık İKKH nedeni olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmamızda bu oranlar NSAİ (%31.1), antibiyotikler (%21.6), antitüberküloz ilaçları (%6.8), antiepileptikler (%6.8) ve parasetamol (%6.1) şeklindeydi. İKKH'da antibiyotikler, NSAİD ve anti-konvülsanlar sıklıkla ön sırada yer almaktadır. İKKH nedenlerinin coğrafya ve etnik kökenden belirgin şekilde etkilendiği bilinmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyinin de İKKH dağılımını etkilediği söylenebilir. Wai ve ark'ı tarafında Asya'da yapılan çalışmada Batılı ülkelere farklı olarak, İKKH etiolojisinde bitkisel içerikli ürünlerin ön sırada olduğu belirtilmiştir (129). Diğer taraftan ülkemizde belirli ilaçlara reçetesiz ulaşım söz konusudur. Yapıcı ve ark'ı (130) tarafından yapılan çalışmada birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda reçetesiz ilaç kullanımının sık olduğu (%31.3), en sık reçetesiz kullanılan ilaçların ise NSAİD olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde Özçelikay ve ark'ının (131) çalışmasında da genel toplumun %23.2'sinde hekime danışmadan ilaç kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir. İlaçlara reçetesiz ulaşım, akılcı ilaç kullanım sıklığının yüksek olmaması çalışmamızda NSAİD'lerin en sık ajan olarak saptanmasına neden olmuş olabilir.

Bitkisel içerikli ürünler özellikle doğu ülkelerinde sık tercih edilmektedir. Bu nedenle özellikle de Asya'da İKKH'ların daha büyük bir oranını bitkisel içerikli ürünlerin oluşturmaktadır. Bu oran Zhou ve ark'ının (132) çalışmasında(Çin) %19, Lee ve ark'ının (133) çalışmasında (Çin) %24.2, Suk ve ark'ının (134) çalışmasında (Kore) %30.7 hesaplanmıştır. Kültürel yansımanın da bir sonucu olarak, Batı ülkelerinde de kullanım sıklığında artış yaşanmıştır. ABD (106) ve İspanya'da (27) bu oranlar sırasıyla %11 ve %9'du. Ancak, Navarro ve ark'ı (104) bitkisel içerikli ürünlerin 2004 yılında İKKH'nın %7'sini oluştururken, 2013 yılında bu oranın %20'ye çıktığını bildirmiştir. Çalışmamızda bulunan oran da (%18.8) bu bulgularla örtüşmekteydi. Bulgularımız, fazla kiloların verilmesi, vücut geliştirme ve osteoartrit gibi nedenler için sıklıkla tercih edilen bitkisel içerikli ürünlerin kullanımının artış gösterdiğine indirekt olarak işaret etmektedir. Hakkında zararsız oldukları, konvansiyonel tedaviler gibi yan etkilerinin olmadığı gibi yanlış kanılar olan bitkisel içerikli ürünler denetim olmaksızın satışa çıkabilmektedir. Ayrıca ilaç kategorisinde değerlendirilmedikleri için pozoloji bilgisi içermemektedir. Çoğu bitkisel içerikli ürün

bileşiminde kontrol edilebileceğinden fazla etken madde yer almaktadır. Bu ürünlerinin kullanımı ve satışına kısıtlamalar getirilmesi, gerekli yasal düzenlemelerin yapılması ve yalnızca uzmanları tarafından önerilebilmesi/reçete edilebilmesi, kullanımlarına bağlı oluşan sorunların yol açtığı yükü hafifletecektir (135).

“Councils for International Organizations of Medical Sciences” tarafından (136,137) İKHH yaptığı karaciğer hasarı paternine göre 3 başlık altında sınıflandırılmıştır. ALT ve ALP değerleri temel alınarak yapılan bu sınıflama İKHH’yı hepatoselüler, kolestatik ve mix tiplere ayırmaktadır. Bu sınıflamaya göre hastalarımızın %46.2’si hepatoselüler, %28.7’si mix, %25.1’ kolestatik alt tip içerisindeydi. Kolestatik/mix tipteki hastaların kronikleşme eğiliminin daha çok olduğu, hepatoselüler tipin ise daha kötü seyrettiği ifade edilmiştir (138). 1970-2004 yılları arasında Bjornsson ve Olsson tarafından yapılan derlemede İKHH paternleri %52.1 hepatoselüler tip, %26.2 kolestatik tip, %21.5 mix tip şeklinde ifade edilmiştir (58).

Lee ve ark’nın (135) yaptığı derlemede %74.7’si hepatoselüler, %14.5’i mix, %10.8’i kolestatik tip bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada bitkisel içerikli ürün kaynaklı İKHH’lar değerlendirilmiştir. Bitkisel içerikli ürün ise daha çok hepatoselüler hasara neden olmaktadır (27).

Çalışmamızda 303 hastanın kaba mortalitesi %6.3 izlenmiştir. Bjornsson ve Olyson (58) bu oranı %9.2, Brinker ve ark’ı (139) %11.9, Chalasani ve ark’ı (28) %8 olarak ifade etmiştir. Literatürdeki bu oranlar sıklıkla ölen veya karaciğer nakli yapılan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. Çalışmamızda karaciğer nakli yapılan 7 hasta vardı. Analizlere nakil hastalarının da dahil edilmesiyle bu oran %8.2’ye çıkmaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda izlenen mortalite oranları diğer çalışmalarda bildirilen mortalite oranlara yakın veya onların altındaydı.

Çalışmamızda ileri yaş, hepatoselüler tip, WBC, bilirubin yüksekliği, albümin düşüklüğü ve INR yüksekliği mortaliteyi arttırmaktaydı. Literatürde de ileri yaş(140-144), bilirubin yüksekliği (27,28,58), hepatoselüler tip(27,28,58), koagülopati (145), diyabet(146-148), obezite (106), çocuklarda antiepileptiklerle meydana gelen İKHH (149), hemodiyaliz gerektiren asetaminofen nedeniyle akut karaciğer yetmezliği (149), serum kreatinin yüksekliği (149) ve daha öncesinde var olan karaciğer hastalığının (150) prognozu olumsuz yönde

etkilediği bildirilmiştir. Bunların yanında sigara veya alkol tüketimi gibi çevresel faktörlerin, ilaç etkileşimi, çoklu ilaç kullanımı, ilacın metabolik profili ve kullanılan doz (>50 mg) gibi ilaca bağlı özelliklerin de İKHH seyrinde etkili olduğu gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda toksik maddeye maruziyet süresi ile sağ kalım arasında ilişki gösterilememiştir (kaybedilen hastalarda ortalama maruziyet süresi  $13.3 \pm 24.1$ , sağ kalan hastalarda  $16.9 \pm 28.5$  gün). Bunun en önemli nedeni hepatotoksisitenin doz bağımlı veya kümülatif olmasından ziyade idiosenkrazik paternde ortaya çıkmasıdır. İdiosenkrazik İKHH önceden tahmin edilemeyen, ilacın dozu, maruziyet süresi veya uygulama yolundan bağımsız olarak ortaya çıkmasını ifade etmektedir. Diğer taraftan toksik maddeye maruziyet süresi İKHH tanısında kullanılmaktadır. RUCAM skalasında skorlanan bölümlerden birisi de ilaca maruziyet süresi veya semptomlar görülünceye kadar geçen süredir (latans). Latansın ise özellikle idiosenkrazik tipte olmak üzere İKHH'da oldukça değişken olduğu gösterilmiştir (106).

Reuben ve ark'ı da benzer şekilde koagülopatinin mortalite üzerinde etkili olduğunu, hastaların prognozunu kötüleştirdiğini ifade etmiştir (145). Ostapowicz ve ark'ı tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir (151). Bjornsson ve Olsson (58) tarafından yapılan çalışmada mortalite hepatoselüler tipte %12.7, kolestatik tipte %7.8, mix tipte %2.4 bildirmiştir. Andrade ve ark'ı(27) hepatoselüler tipte %7, kolestatik tipte %5, mix tipte %2, Chalasani ve ark'ı (28) hepatoselüler tipte %7.5, kolestatik tipte %14.3, mix tipte %2.1 bildirmiştir. Bulgularımız bildirilen mortalite verileriyle örtüşmekteydi. Çalışmamızda bu oranlar hepatoselüler tipte %8.6, kolestatik tipte %2.6, mix tipte %5.7 bulundu. Hepatoselüler tipin mortalitesi kolestatik tipten daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Ayrıca hepatoselüler tipte albümin seviyelerinin daha düşük ( $p=0.049$ ), INR değerlerinin daha yüksek ( $p=0.001$ ) olması karaciğer yetmezliğinin daha sık olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle hepatoselüler tipte mortalite oranının daha yüksek olacağı beklenebilir.

Çalışmamızda sarılık gibi İKHH semptomları değerlendirilmemiştir. Ancak bilirubin ölçümleri yüksek olan hastaların mortalitesinin daha fazla olduğu ( $13.1$  vs  $6.1$  mg-dl) görülmüştür. Sarılık gelişmesi durumunda sıklıkla asemptomatik veya spesifik olmayan semptomlarla karakterize İKHH'da erken tanı nedeniyle mortalitenin daha az olacağı düşünülebilir. Bjornsson ve Olsson (58) tarafından da ölen hastalarda yaş, AST, ALT, AST/ALT, bilirubin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İKHH alanının ilk yazarlarından olan Zimmerman tarafından da sarılık ve hepatoselüler tipin kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir (18).

Demografik özellikler açısından, hastalarımızın %47.5'ini erkek, %52.5'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı. Yapılan çalışmalarda da bulgularımızı destekler nitelikte, kadınların İKKH'dan erkeklere kıyasla daha sık etkilendiği ifade edilmiştir, Ghabril ve ark'ı hastaların %74'ini 18-65 yaş arası bireylerin oluşturduğu (çalışmamızda hastaların median yaşı 50 yıldır) bildirilmiştir (152). Bjornsson ve Olyson ise kadın oranını %58 bildirmiştir. Diğer taraftan ileri yaşın İKKH için bir risk faktörü olduğu da belirtilmiştir(153,154). Kaybedilen hastaların yaş ortalamasının sağ kalanlardan yüksek olması bu bulgularla örtüşmekteydi (66.5 yıl & 49.9 yıl). Chalasani ve ark'ı kolestatik tipte görülen mortalitelerinin akut karaciğer yetmezliğinden başka nedenlere bağlı olduğunu, o nedenle mortalite sıklığının literatürden daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

Karaciğer biyopsisi idiyosenkratik İKKH tanısında veya şiddetinin değerlendirilmesinde gerekli değildir. Ancak yapıldığında karaciğer hasarının şiddeti, histolojik sınıflandırması, patogenezi ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Ek olarak İKKH ayırıcı tanıların dışlanmasında yararlıdır (155). Histolojik olarak karaciğer hasarının paternleri tanımlandığında hastalığın seyri, patogenezi ve prognozu hakkında daha kesin bilgilere ulaşılabilmektedir. Andrade ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada karaciğer biyopsisinde hepatoselüler tipteki hasarın ve nekroz varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Nekroz varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (97). Diğer taraftan eozinofili ve granülom varlığının da prognozun iyi olacağına işaret ettiği ifade edilmiştir (100). Çalışmamızda hastaların %18.5'i karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiştir. Nekroz, eozinofili, hidropik dejenerasyon veya safra tıkaçı gibi bulgular değerlendirilmiş, ancak histolojik olarak karaciğer hasarı evrelendirmesi yapılmamıştır. Histolojik olarak karaciğer nekrozu olanların %3.8'i (olmayanların %0), eozinofilisi olanların %5.9'u (olmayanların %0), hidropik dejenerasyonu olanların %2.6'sı (olmayanların %5.6'sı), safra tıkaçı olanların %6.2'si (olmayanların %2.5'i) kaybedilmiştir. Buna rağmen, histolojik bulgularla İKKH mortalitesi arasında diğer çalışmalarda gösterilen ilişki çalışmamızda gösterilememiştir. Bunun muhtemel nedeni, biyopsi yapılan hasta sayısının kısmen az olması (n=56) ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasıydı. Diğer taraftan DILIN çalışmasında hastaların yaklaşık %50'sine biyopsi uygulanmıştır (çalışmamızda %18.5). bunun muhtemel nedeni DILIN çalışmasına dahil edilen hastaların daha şiddetli vakalar olmasıdır.

Karaciğer transplantasyonu İKKH nedeniyle iyileşme beklenmeyen veya görülmeyen hastalar için sağ kalımı arttıran bir tedavi yöntemidir. Karaciğer transplantasyonu yapılacak her hasta

dikkatlice değerlendirilmeli ve transplant listesine uygun önceliği kararlaştırılmalıdır. İKKH hastalarının %10'unda akut karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (106). Özellikle akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorunun karaciğer transplantasyonunda en güçlü belirleyici olduğu bildirilmiştir (145). Çalışmamızda İKKH hastalarının %2.3'üne (n=6) karaciğer nakli uygulanmış, bu hastaların 5/6'sında sağ kalım başarılmıştır. Russo ve ark'ı (5) tarafından yapılan çalışmada ise İKKH kaynaklı karaciğer yetmezliği gelişen hastaların %7'sinde karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Bulgular arasındaki farklılıkta çalışmaların yapıldığı merkezler arasında transplantasyon pratiğinin farklı olması rol oynamaktadır.

Mantar zehirlenmelerinden sıklıkla hepatotoksik etki gösteren amatoksin ve phallotoksinler sorumludur. Mantar intoksikasyonu sonrasında 2-3 gün içerisinde transaminazlarda artış görölüp, tedavi verilmediğinde karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Çalışmamızda toksik hepatit nedeni mantar olan hastaların mortalitesi %12.7 bulunmuştur. Mantar intoksikasyonlarının mortalitesi 1970'lerde yaklaşık %80 bildirilirken, erken tanı ve ileri tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle %20 ve altına çekilmiştir(156,157). Giannini ve ark'ı tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada ise bu oranlar %1.8'e kadar çekilmiştir. Çalışmamızda ise toksik hepatit hastaları değerlendirildiği için mortalite oranları, beklendiği üzere daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamızda İKKH tanısında hasta öyküsü, klinik semptom ve bulgular, karaciğer fonksiyon testleri kullanılmıştır. Ancak İKKH tanısına spesifik semptom ve bulgular bulunmamaktadır. Bu nedenle, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), Digestive Disease Week-Japan (DDW-J), Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale (NADRPS) veya Maria and Victorino (MV) skalası gibi standartize edilmiş tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin kullanımı toksik hepatit tanı doğruluğunu arttıracaktır. Diğer taraftan çalışmamızda karaciğer histolojik incelemelerinde karaciğer hasarı paternleri değerlendirilmemiştir. Belirli ilaçların spesifik tipte karaciğer hasarına neden olması, diğer taraftan karaciğer hasarının şiddetini vurgulaması ve hastaların prognozuna işaret etmesi nedeniyle histopatolojik evreleme yapılması önemlidir.

## 6. SONUÇ

Toksik hepatitler karaciğer yetmezliklerinin azımsanamayacak bir kısmını oluşturur. İlaçlar, kimyasallar, bitkisel içerikli ürünlerle meydana gelen bu tablo asemptomatik seyredebileceği gibi ölüm veya karaciğer nakli ile de sonuçlanabilmektedir. Sıklıkla ilaçlarla meydana gelen toksik hepatit kliniğinde her zaman etken ajanın gösterilmesi mümkün olmamaktadır. İlaçlarla meydana geldiğinde doz bağımlı veya idiosenkrazik tipte olabilmektedir. Tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu İKHH'da etkenin tanımlanması ve erken tedavi sağ kalım üzerinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda bu nedenle toksik hepatit tanısı alan hastaların özellikleri değerlendirilmiş, bu konu hakkındaki verilerin genişletilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda en sık toksik hepatit nedeni ilaç olarak (%48.8) belirlenmiştir, bunu mantar (%20.8), bitkisel içerikli ürünler (%18.8) ve uyuşturucu madde (%3) izlemekteydi. Vakaların %8.6'sında neden tespit edilememiştir. İlaçlar içerisinde ise en sık neden sırasıyla NSAİ (%31.1), antibiyotik (%21.6), anti-tüberküloz ilaçları (%6.8), anti-epileptikler (%6.8) ve parasetamoldü (%6.1). Hastaların %46.2'sinde hepatoselüler tip, %28.7'sinde mix tip, %25.1'inde kolestatik tip karaciğer hasarı vardı. Hastaların kaba mortalitesi %6.3 hesaplanmıştır. Ölen/karaciğer nakli yapılan hastaların oranı ise %8.2'ydü. Hepatoselüler tip, ileri yaş, beyaz küre sayısı, bilirubin, INR yüksekliği ve albümin düşüklüğü mortaliteyi etkileyen faktörlerdi. Hastaların %18.5'ine karaciğer biyopsisi uygulanmıştı. Karaciğerin histolojik inceleme bulguları ile mortalite arasında ise ilişki tespit edilemedi. Toksik hepatit tedavisinde hastaların %13.2'sinde plazmaferez, %13.2'sinde diyaliz, %2.3'ünde ise karaciğer nakli tercih edilmişti.