

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER HASARI (DILI) TANISI ALAN ÇOCUK
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SEYİRLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze Çağlayan

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL-2024

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER HASARI (DILI) TANISI ALAN ÇOCUK
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SEYİRLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze Çağlayan

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Çiğdem Arıkan

İSTANBUL-2024

İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı (DILI) Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri ve Seyirlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Dr. Gamze Çağlayan

Doktor Gamze Çağlayan tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Ünvan / Ad-Soyad:

İmza:

Başkan

Üye (Danışman)

Üye

Tarih:

ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Ad-Soyad/ İmza

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Dr. Gamze Çağlayan

TEŞEKKÜR SAYFASI

Asistanlık ve tez sürecimin başından sonuna kadar bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Çiğdem Arıkan'a en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Profesyonel bilgisi, yönlendirmeleri ve değerli önerileri sayesinde kendisinden gerek tıbbi gerekse insani olarak sayısız şey öğrendim. Tüm asistanlık sürecim boyunca gerçek bir hoca, mentor, yol göstericim olduğu için bu süreçte her zaman yanımda bulunduğu için kendisine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, doğruyu yanlış öğreten tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Bu süreçte beni asla yalnız bırakmayan, dert ortağım, kader arkadaşım sevgili eşkıdemim başta olmak üzere Dr. Nevin Çelik ve Dr. Oğuzhan Kandemir'e, Dr Rıdvan Bal ve çok değerli dostum Hemşire Özlem Mizikoğlu Ünsal'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Her düştüğümde beni kaldıran, motive eden, geleceğe hazırlayan canım aileme ve sevgilim Josh Hope'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gamze Çağlayan

ÖZET

İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı (DILI) Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri ve Seyirlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI), diğer etiyolojilerin dışlanması sonrası çeşitli ilaç veya bitkisel ürünlerin neden olduğu karaciğer hasarı olarak tanımlanır. Erişkinlerde DILI nedenleri, tanısı ve seyri üzerine çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Çocukluk çağında ise DILI ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada DILI tanılı 1-18 yaş arası hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve seyirleri değerlendirilmiştir.

Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2018 Ocak - 2023 Mart arasında DILI nedeniyle izlenen 28 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hastane kayıtlarından veya klinik kartlarından alınmıştır. DILI tipi ve ağırlığı RUCAM sınıflamasına göre belirlenmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS-29 (2024) programı kullanılarak yapılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı $8,1 \pm 5,6$ (1-17) yıl olup, 17'si (%60,7) erkek, 11'i (%39,3) kızdı. Hastaların %14,3'ü'nün vücut kitle indeksi >85 p olup kiloluydu. DILI nedeni olarak sürekli en sık kullanılan ilaç Trimetoprim-Sülfometoksazol ($n = 17,9$) ve şüpheli en sık kullanılan ilaç seftriakson ($n = 17,9$) idi. İlaç kullanımından ortalama 4 gün (2-50 gün) sonra Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST), Gama Glutamil Transferaz (GGT) ve Laktat Dehidrojenaz (LDH) seviyeleri sırasıyla ortalama $638,9 \pm 1538,6$ IU, $603,2 \pm 1846,6$ IU, $192,5 \pm 279,4$ IU, $412,5 \pm 475,6$ IU olarak saptandı. RUCAM değerine göre hastaların %10,8 mixt, %39,2 kolestatik ve %50 'sinde hepatoselüler hasar belirlendi. Hastaların tümünde etken madde kesilerek, başvurudan itibaren n-asetil sistein normalin 2 katı yüksekliğine, E vitamini ve ursodeoksikolik asit ile tedavi enzim değerleri normale dönene dek verildi. Enzimler ortalama 17(4-22) günde, %88 hastada normalleşirken, %12 hastada kronik seyir (>6 ay) saptandı. İzlemde kaybedilen hasta olmadı.

Çalışmanın ön bulguları antimikrobiyal ajanların DILI en sık nedeni olması yanısıra, R değerinin çocuklarda da hastalık şiddeti ve sağ kalımı göstermede bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha büyük gruplarda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, çocuk, R değeri (RUCAM SKORU)

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Clinical Characteristics and Course of Pediatric Patients Diagnosed with Drug-Associated Liver Injury (DILI)

Drug-induced liver injury (DILI) is defined as liver damage caused by various drugs after exclusion of other etiologies. There is limited literature regarding DILI in the pediatric population. This study aimed to evaluate the clinical and laboratory, and outcome results of patients aged 1-18 years with DILI.

This study was planned retrospectively, and 28 patients diagnosed with DILI between 2017 and 2022 at Koç University Faculty of Medicine, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition clinic were included. Age, gender, height, weight, constantly used medication, clinical history, laboratory findings, and radiological imaging information of the patients were recorded. All data obtained were evaluated by SPSS 29.

The average age of the patients was 8.1 ± 5.6 (1-17) years, 17 (60.7%) were boys and 11 (39.3%) were girls. 14.3% of patients had a body mass index $>85^{\text{p}}$ and were overweight. The most frequently used drug consistently as a cause of DILI was Trimethoprim-Sulfomethoxazole ($n=17.9\%$), and the most frequently used suspected drug was ceftriaxone ($n=17.9\%$). After an average of 4 days (2-50 days) of drug use, the average Alanine Amino Transferase (ALT), Aspartate Amino Transferase (AST), Gamma Glutamyl Transferase (GGT) and Lactate Dehydrogenase (LDH) levels were determined as 638.9 ± 1538.6 IU. , respectively. It was determined as 603.2 ± 1846.6 IU, 192.5 ± 279.4 IU, 412.5 ± 475.6 IU. According to the RUCAM value, 10.8% of the patients had mixed, 39.2% cholestatic, and 50% had hepatocellular damage. The active ingredient was discontinued in all patients, and vitamin E and ursodeoxycholic acid treatment was administered starting from the moment of admission until n-acetyl cysteine increased to twice the normal level and enzyme values returned to normal. While enzymes returned to normal in 88% of the patients in an average of 17 (4-22) days, a chronic course (>6 months) was detected in 12%. No patients died during follow-up. Preliminary findings of the study suggest that although antimicrobial agent are the most common cause of DILI, the R value may be a tool to indicate disease severity and survival in children. Studies in larger groups are needed on this subject.

Key Words: Drug induced liver injury, child, RUCAM score

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	Error! Bookmark not defined.
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Hepatik İlaç Metabolizması.....	14
2.2. İlaç Metabolizmasının Yaş ile İlişkisi.....	17
2.3. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı.....	17
2.4. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Epidemiyolojisi	18
2.5. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Sınıflandırması	21
2.6. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Patofizyolojisi	22
2.7. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı İçin Risk Faktörleri	30
2.8. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Tanısı	31
2.9. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Tedavisi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DILI'ye en sık neden olan ilaçlar	21
Tablo 2. İlaça bağlı karaciğer hasarının yaygın histopatolojik paternleri	33
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri	40
Tablo 4. Hastaların antropometrik ölçümleri.....	40
Tablo 5. Primer ve eşlik eden tanıların dağılımı	41
Tablo 6. Hastaların sürekli kullandığı ilaçlar.....	41
Tablo 7. Şüpheli ilaçların dağılımı	42
Tablo 8. İlaç uygulama şekli ve etkileri	43
Tablo 9. Hastaların ilaç alım öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri.....	43
Tablo 10. Hastaların biyopsi sonuçlarına göre histopatolojik incelemesi.....	46
Tablo 11. Hastaların radyolojik incelemeleri	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İlaça bağlı karaciğer hasarı patofizyolojisi.....	23
Şekil 2. İlaça bağlı karaciğer hasarının hücre aracılı patofizyolojisi	25
Şekil 3. Hastaların RUCAM skoruna göre hasar türleri	45

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADE: Olumsuz İlaç Olayları

AKY: Akut Karaciğer Yetmezliği

ALT: Alanin Amino Transferaz

AlkP: Alkalın Fosfataz

AIH: Otoimmün Hepatit

AST: Aspartat Amino Transferaz

DILI: İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı

DILIN: Amerikan İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı Ağsı

DME: İlaç Metabolize Eden Enzimlerin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

LDH: Laktat Dehidrojenaz

NAFLD: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı

RUCAM: Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

1. GİRİŞ

İlaca bağılı karaciğer hasarı (DILI), üretilmiş veya doğal olarak oluşan herhangi bir kimyasal bileşiğe maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır (1). Bu konudaki bilgiler daha çok erişkin verilere dayanmaktadır. Yetişkin popülasyonda DILI görülme sıklığı 100.000'de 14 ila 19 arasındadır. Pediatrik popülasyonda görülme sıklığı bilinmemektedir, ancak Amerikan İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı Ağı (DILIN), 2004'ten 2017'ye kadar 57 pediatrik hastayı rapor etmektedir ve bu, tüm DILI vakalarının %10'unu temsil etmektedir (3). DILI sıklığında görülen bu farklılık, yetişkinlerle karşılaştırıldığında hepatotoksik ilaçlara daha az maruz kalma, eşlik eden hastalıkların daha az olması ve çocuklarda etanol tüketimi ve sigara içme gibi ortak predispozan faktörlerin bulunmaması ile açıklanmaktadır(4). Ancak çocuklarda ilaç toksisitesinin tanı ve bildiriminde başarısızlık olduğu görüşü de hakimdir (5,6). Çok merkezli bir çalışma, DILI'nin çocuklarda akut karaciğer yetmezliği (AKY) vakalarının %19'unu oluşturduğunu ve pediatrik AKY'nin önde gelen nedeni olduğunu göstermiştir (7). Bu nedenle çocuklarda olası risklerin önlenmesi için pediatrik DILI ile ilgili çalışmaların yapılması önemlidir. Pediatrik Araştırma Eşitliği Yasası'nın 2003 yılında yürürlüğe girmesinden 2018'in sonuna kadar, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), ilaç etiketlerinde çoğu popülasyonu çocukları kapsayacak şekilde genişleten 500'den fazla değişikliği kabul etmiştir (8). Bu çalışmalar pediatrik grupta ilaç kullanımına bağılı bilinmezliğin azalmasına katkı sunmaktadır. Ancak günümüzde tanı güçlüğü, eşlik eden infeksiyon gibi komorbiditelerin bulunması, yaşa ilişkin farklılıklar çocukluk çağında standartların oluşturulmasını kısıtlamaktadır.

Gerek çocuklar gerekse erişkinlerde patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte ilaç metabolizması, genetik faktörler, yaş, epigentik değişiklikler gibi bir çok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Karaciğerin temel işlevlerinden biri, ilaçların, takviye ürünlerin ve bitkilerin insan vücudu tarafından güvenli bir şekilde metabolize edilebilecek ve atılabilecek bileşiklere biyotransformasyonudur. Ancak karaciğer tüm bileşikleri güvenli veya uygun bir şekilde metabolize edemez. Metabolize edilemeyen bu maddeler çeşitli mekanizmalar yoluyla (ilaç metabolizması gibi) ilaca bağılı karaciğer hasarına (DILI) neden olur. Karaciğerin hangi koşullarda bu fonksiyonu yerine getiremediği ve hasara neden olan mekanizmanın nasıl işlediği konuları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Yenidoğanlar, çocuklar ve yetişkinler arasındaki farmakokinetik farklılıklar, bu farklı popülasyonlar arasında ilaçların olumsuz etkilerinin yaşa bağlı farklılıklarında önemli bir rol oynayabilmektedir. Bazı ilaçlar için yenidoğanlarda yan etki riski artarken, farklı ilaçlarda durum tersine dönebilmektedir (2). Son zamanlarda ilaçların farmakokinetiği üzerinde potansiyel etkiye sahip olabilecek başka faktörler de öne sürülmektedir. Bu faktörler, uyku-uyanıklık, sirkadiyen sıcaklık ritimleri ve birçok hormonun sirkadiyen salgılanmasını içeren biyolojik ritimler olarak sıralanmaktadır. Farmakokinetik mekanizmalar gibi bu faktörlerin de ilaçların etkisini ve toksisitesini derinden etkilediği öne sürülmüştür. Bu nedenle çocuklarda ilaçların etki ve yan etki mekanizmaları konusunda daha detaylı bilgiye ihtiyaç vardır (3).

DILI intrinsik veya idiyosinkrazik olmak üzere iki şekilde gelişebilir. Tanı enfeksiyon, primer karaciğer hastalıkları, sistemik hastalıklar gibi durumların dışlanmasıyla konulur.

Çocukluk çağında verilerin az olması yanısıra çalışmalar kesitsel olup uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

Bu nedenle bu çalışmada; DILI tespit edilmiş 1-18 yaş arası hastaların laboratuvar, histoloji ve görüntüleme sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve uzun dönem sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerde İlaç Metabolizması

İlaç metabolizması veya biyotransformasyon karaciğerin en önemli işlevlerinden biridir. Bu karmaşık biyokimyasal süreçler aktivasyon (faz I) ve detoksifikasyon (faz II) olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Farklı enzim aileleri faz I ve faz II ilaç metabolizmasını gerçekleştirir. Hepatotoksisite açısından faz I ve faz II süreçleri arasındaki denge kritik öneme sahiptir. Bu dengeyi etkileyen faktörler arasında yaş veya gelişim aşaması, beslenme durumu (temel olarak açlık veya yetersiz beslenme; hepatik steatoza neden olan obezite), birlikte uygulanan ilaçlar ve bazı viral enfeksiyonlardan kaynaklanan immünomodülatörler yer alır (9).

İndükleyiciler (biyotransformasyonda yer alan fonksiyonel enzimlerin miktarını artıran kimyasallar) hem faz I hem de faz II süreçlerini etkileyebilir, ancak bu etki mutlaka eşit derecede olmayabilir. Birlikte uygulanan ilaçlar, spesifik ilaç metabolize edici enzimlerin

indükleyicileri veya inhibitörleri olarak hareket edebilir. İlacın farmakokinetiği, özellikle gastrointestinal sistemden veya diğer organlardan emilimi ve atılım şekli, hepatik biyotransformasyonu etkiler. İlacın tek doz veya kronik olarak birden fazla dozda alınması da hepatik metabolizmasını değiştirebilir. Bazı ilaçlara ara sıra tekrarlayan maruz kalma, bunların toksisitesini artırabilir. Sitokrom P450 ve çeşitli faz II enzimlerinin genetik olarak belirlenen polimorfizmleri de bu dengeyi etkiler (9).

Çoğu vücut dokusunda bulunan hemoprotein sitokrom P450, karaciğerde, özellikle safra asidi sentezi ve hormon/ilâç biyotransformasyonu için son derece önemli olup, hidroksilasyon, dealkilasyon gibi faz I reaksiyonlarıyla ilişkilidir. Sitokrom P450, hepatositlerde endoplazmik retikulum, mitokondri ve peroksizomlarda bulunur (10). Ortak özellikleri, bir moleküler oksijen atomunun alt tabakaya yerleştirilmesidir. Dolayısıyla bu enzimler monooksijenazlardır. Çoğu enzimden farklı olarak birçok sitokrom P450, örtüşen substrat spesifikliğine sahiptir: her biri kesinlikle benzersiz bir substratla sınırlı değildir. Birçok hepatik sitokrom P450 değişik faktörlerle uyarılabilir özelliğe sahiptir.

Sitokrom P450, birincil amino asit dizisi özdeşliğine göre ayırt edilen aileler ve alt aileler halinde sınıflandırılır. İnsan hepatik ilâç metabolizması açısından, 1A, 2B, 2C, 2D, 2E ve 3A alt ailelerindeki (CYP artı alt aile adıyla kısaltılmış) sitokrom P450 özellikle önemlidir. CYP1A alt ailesi, polisiklik aromatik hidrokarbonlar tarafından indüklenen iki ana sitokromu içerir. Çeşitli kanserojenler ve ksenobiyotiklerin yanı sıra kafein ve teofilin de bu sitokromlar tarafından metabolize edilir. CYP1A1'in indüksiyonu, aromatik hidrokarbon reseptörü olan sitoplazmik bir protein aracılığıyla düzenlenir. Bu alt ailenin yalnızca hepatik olan üyesi CYP1A2'dir: yapısal olarak ifade edilir ve indüksiyonu aynı zamanda Ah reseptörü tarafından da düzenlenir. CYP1A2'nin yapısal ifadesi bireyler arası önemli farklılıklar gösterir, ancak bu varyasyonun temeli bilinmemektedir (11).

CYP2B alt ailesi fenobarbital tarafından indüklenen sitokromları içerir. CYP2B alt ailesinin bazı üyeleri, retinoid X reseptörü (RXR) ile dimerleşen ve daha sonra yapısal genin 5'-yukarı bölgesindeki düzenleyici bir bölge ile etkileşime giren yapısal androstan reseptörü (CAR) tarafından düzenlenir. CYP2E1, düzenlenmesi karmaşık ve çoğunlukla transkripsiyon sonrası olan, etanolle indüklenebilir sitokrom P450'dir (11).

CYP3A alt ailesi pregnenolon, glukokortikoidler, rifampisin ve ayrıca fenobarbital tarafından indüklenen sitokromları içerir. Karaciğerde en fazla bulunan sitokrom P450, birçok ilacın biyotransformasyonunda önemli rol oynayan CYP3A4'tür. CYP3A4, fonksiyonel

transkripsiyonel düzenleyiciyi üretmek için RXR ile etkileşime giren pregnan X reseptörü (PXR) aracılığıyla düzenlenir. Nükleer reseptör ailesinin çeşitli üyeleri (CAR, PXR ve hepatosit nükleer faktör-4 α gibi diğerleri) hepatoselüler P450'lerin ifadesinin düzenlenmesinde önemli roller oynar (11).

İnsanlarda enzim aktivitelerinin oranındaki farklılıklarla ilişkili belirli sitokrom P450 polimorfizmleri tanımlanmıştır. İlaç oksidasyonuna yönelik tanımlanan ilk polimorfizm CYP2D6 polimorfizmidir. Hızlı ve zayıf metabolize ediciler arasındaki metabolizma farkının, zayıf metabolizörlerde sitokrom CYP2D6'nın katalitik bölgesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. P450 ekspresyonunu düzenleyen proteinlerin fonksiyonunu etkileyen polimorfizmler aynı zamanda hepatik ilaç biyotransformasyonunu da etkilemektedir (12).

Çoğu faz I biyotransformasyon reaksiyonu sonucu, bir faz II reaksiyonu yoluyla substratı daha polar bir kimyasal haline getirmektir. Faz II detoksifikasyon reaksiyonları, glutatyon S-transferazlar, DP glukuronosil transferazlar, epoksit hidrolazlar, sülfotransferazlar, N-asetiltransferazlar ve glisin konjugasyonundan sorumlu enzimler dahil olmak üzere çeşitli enzim türleri tarafından gerçekleştirilir. Bu reaksiyonlar, hidrofobik bir kimyasalın, idrar veya safrayla kolayca atılabilen hidrofilik bir kimyasala dönüşümünü tamamlar (12).

Mitokondrilerin hücre için enerji üretiminde rol alması, yağ metabolizmasında görev alması ve apoptoza aracılık etmesi hepatoselüler mitokondrinin ilaç hepatotoksitesinde kritik bir rol oynadığı görüşünü daha etkili kılmaktadır (13). Yeterli ATP üretilmemesi hücre ölümüyle sonuçlanan çeşitli mekanizmaları aktiveştirir. Oksidatif fosforilasyon zincirine ek olarak mitokondri, süperoksit dismutaz 2 ve glutatyon peroksidaz 1 dahil olmak üzere oksidatif stresle mücadele eden bazı enzimleri bulundurur. Bu enzimlere ait genlerdeki polimorfizmler de ilacın hepatotoksite etkisine yatkınlık oluşturabilir. Mitokondriyal disfonksiyon, hepatoselüler steatoz ile karakterize ilaç hepatotoksitesinde rol oynayabilir (14)

Hepatik ilaç metabolizması karmaşık gelişimsel değişiklikler gösterir. Yeni doğmuş bebekte, sitokrom P450'ye bağlı hepatik biyotransformasyon tipik olarak yetişkinlere göre çok daha az aktiftir. Ancak genel olarak erken bebeklik döneminde farklı P450'ler farklı gelişimsel ifade modelleri sergiler. Bazıları (CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4) nispeten doğumdan hemen sonra eksprese edilir ve aktif hale gelirken bazılarının (CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2C8) eksprese edilmesi aylar sürebilir. Çocukluk çağında hepatik

ilaç metabolizması ve dolayısıyla birçok ilacın temizlenmesi yetişkinlere göre daha hızlıdır. Teofilin, fenobarbital ve fenitoin bu grup içinde yer alır. Kısmen CYP1A2 tarafından metabolize edilen kafein bu değişikliklere örnek olarak verilebilir. Kafenin yenidoğan döneminde çok uzun olan eliminasyon yarı ömrü, altı ay civarında yaklaşık üç ila dört saate düşer (15).

Faz II biyotransformasyon süreçleri de gelişimsel değişiklikler gösterir. Faz II süreçleri arasında, detoksifiye edici bir enzimin geç olgunlaşmasının önemli bir örneği, genellikle doğumdan kısa bir süre sonraya kadar eksik olan bilirubin konjugasyonunda görevli glukuronozil transferazdır. Hepatik safra asidi metabolizması da yaşamın ilk aylarında olgunlaşma değişiklikleri gösterir: yenidoğanlarda taurine konjugasyonu, glisine konjugasyondan niceliksel olarak daha önemlidir. Safra asidi sülfasyonu, yetişkinlere göre niceliksel olarak daha az önemlidir. Glutasyon metabolizması da özellikle yenidoğan döneminde gelişimsel değişikliklere tabidir. Biliyer glutatyondan türetilen çeşitli tiyollerin oranlarındaki gelişimsel değişiklikler, γ -glutamiltranspeptidaz aktivitesindeki ve hepatik safra üretimiyle ilgili diğer metabolik süreçlerdeki değişiklikler gibi, bu süre içinde artan safra üretimini yansıtır (9).

2.2. İlaç Metabolizmasının Yaş ile İlişkisi

İlaç metabolize eden enzimlerin (DME) insan karaciğerinden elde edilen in vitro verilere dayanan üç farklı gelişim modeli gösterdiği ileri sürülmektedir. Enzimler esas olarak doğum öncesi, doğum sonrası veya gelişim boyunca aktivite gösterir. Doğum öncesi dönemde, fetal karaciğerdeki enzim aktivitesi doğumdan önce ve kısa bir süre sonra kadar yüksektir; bu enzimlerin örnekleri arasında CYP3A7, FMO1, SULT1A3/4, SULT1E1 bulunur. İkincisi, doğum sonrası dönemde, enzim aktivitesi doğumdan önce düşüktür, ancak doğumdan sonraki ilk haftalarda veya aylarda normal aktivite hızına ulaşır. ADH1C, ADH1B, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO3 ve SULT2A1 enzimleri bu grup enzimler için örnektir. Üçüncü olarak, sabit bir düzende aktivite; erken fetal yaşamdan yetişkinliğe kadar enzim aktivitesi sabit bir hızda kalır; CYP3A5 ve SULT1A1 enzimleri örnek olarak verilebilir. (16,17).

İlaç metabolizmasındaki yaşa bağlı değişiklikler ilacın dağılımını ve fonksiyonunu etkiler. Yaşa bağlı en güçlü etki, DME aktivitelerinde en büyük değişikliklerin meydana geldiği yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde görülür. 1950'li yılların sonlarında, sepsis için

kloramfenikol antibiyotiğini alan yenidoğanlarda, toksik kloramfenikol seviyeleri nedeniyle ölümle sonuçlanan çoklu organ yetmezliği ile 'gri' bir görünüm gelişen çocuklara 'gri bebek sendromu' adı verildi. Bu sendrom yaşa bağlı ilaç metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren önemli bir bulgu olmuştur (16).

Yeni yürümeye başlayan çocukların yetişkinlere göre kilogram başına daha yüksek enerjiye ve dolayısıyla daha fazla enzim aktivitesine ihtiyaç duyduğu gözlemi, DME aktivitesinin küçük çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu fenomen, toplam karaciğer kütlesinin toplam vücut kütlesine oranının 2 ila 4 yaş arasında maksimuma ulaşmasıyla ilişkilendirilmektedir (18). Bununla birlikte, bu hipotezi destekleyecek güçlü kanıtlar hala eksiktir. Ayrıca, in vitro çalışmalar sürekli olarak artan DME aktivitesini göstermemiştir. Anderson ve Holford, DME kapasitesi olgunlaştığında, yeni yürümeye başlayan çocuklarda birçok ilacın artan metabolizmasının vücut boyutuyla ilişkili olduğunu ve genel vücut metabolizmasını yansıttığını öne sürmüşlerdir (19). Her ne kadar vücut yüzey alanı büyümenin bir göstergesi olsa ve onkoloji ilaçlarının dozlanmasında sıklıkla kullanılsa da, büyümeyi tam olarak yansıtmaz. Bunun yerine, yetişkin dozlarının farklı yaşlardaki (ve dolayısıyla farklı boyutlardaki) çocuklara ekstrapolasyonu için metabolik ağırlık ($kg^{0,75}$) önerilir. Bu yaklaşımın büyük çocuklar için geçerli olabileceği ancak yenidoğanlar için geçerli olamayacağı unutulmamalıdır. . Yenidoğanlarda, ilaçların metabolik klirensi, ilgili ilaç metabolizma yollarının olgunlaşma düzeyine bağlı olarak farklılıklar gösterir (16).

Çocuklarda metabolize edilen ilaçların daha yüksek klerensinin yeterince tanımlanmış olmaması, bu popülasyonda yetersiz etkin ilaç düzeylerine yol açmıştır. Bu duruma en çarpıcı örnek, yetişkin dozlarının çocuklara vücut ağırlığına göre uyarlanması sonucunda HIV ilaçlarının gereğinden az dozda verilmesidir. İlk Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre ilacı alan çocuklarda evafirenz düzeylerinin yüzde kırkının tedavi edici düzeyin altında olduğu görülmüştür. Kılavuzlar ancak 5 yıl sonra, farmakokinetik veriler elde edildikten sonra yenilenmiştir. Ancak bu zaman zarfında yüz binlerce çocuk uzun bir süre boyunca yetersiz HIV tedavisi görmüştür (20).

İlaç metabolizmasının olgunlaşması, ana ilacın sistemik maruziyeti üzerindeki doğrudan etkisiyle ilacın dağılımını ve fonksiyonunu etkileyebilir. Aktif metabolitlerin ilaç üzerindeki göreceli etkisi, metabolik yollar olgunlaştıkça değişebilir. Vaka raporları, yenidoğanların parasetamole bağlı karaciğer toksisitesine karşı daha büyük çocuklara ve

yetişkinlere göre daha az duyarlı olduklarını göstermektedir. Bu durum ilgili CYP enzimlerinin (özellikle CYP2E1) olgunlaşmamış olması ile açıklanmaktadır (21).

Gelişmiş yazılım programları, DME'lerin olgunlaşması hakkındaki bilgimizi pediatrik doz kılavuzlarına dönüştürmek için popülasyon bazlı ve fizyoloji bazlı farmakokinetik modellemenin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Bu çalışmalarda belirli bir yol için bir model ilaç kullanılarak, çalışılan yolun olgunlaşmasını açıklayan popülasyon farmakokinetiği ve fizyolojik bazlı farmakokinetik modeller (örneğin, UGT2B7 için morfin ve CYP3A için midazolam) oluşturulmuş ve yaşa uygun dozlama kılavuzlarını geliştirmek için kullanılmıştır (22).

2.3. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı

Olumsuz ilaç olayları (ADE) sağlık sisteminde sık görülen tıbbi sorunlardır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Elektronik Yaralanma Gözetim Sistemi'nden (NEIS) alınan verilere göre ADE, acil servislerde tedavi edilen 1000 nüfus başına (yetişkinler ve çocuklar) 2,4 kişiden ve kasıtsız yaralanmalar nedeniyle acil servis ziyaretlerinin %2,5'inden sorumludur (23).

İlaça bağlı karaciğer hasarı, karaciğer hasarına yol açan olumsuz bir toksik ilaç reaksiyonudur. 100.000 nüfus başına 14-19 vaka olduğu tahmin edilmektedir (24). Bununla birlikte DILI, Batı'da %10-50 sıklıkla akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenidir, ancak birçok vakada kesin bir nedensel ajan atfedilmemiştir. Bu tür potansiyel olarak ölümcül olayların, hem farmasötik kısıtlamaların sıkılaştırılmasına hem de ilaçların piyasadan tamamen çekilmesine yönelik politika oluşturma üzerinde kritik bir etkisi vardır. 1998 ve 2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışması Grubu (ALFSG), AKY'nin en yaygın nedeninin parasetamol (%46) olduğunu, bunu belirsiz DILI (%15)'nin ve idiyosenkratik DILI (%12)'nin izlediğini belirlemiştir. İdiyosenkratik DILI, tüberküloz ilaçlarına, sülfü bileşiklerine, fenitoine, bitkisel ve diyet takviyelerine atfedilmiştir (25).

DILI, hepatotoksik maddelere veya bunların metabolitlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak değişen karaciğer fonksiyonu olarak tanımlanır. 2011 yılında uluslararası bir

uzman çalışma grubu toplantısı yapılarak DILI için bir tanımlama geliştirilmiştir. Bu çalışma grubuna göre DILI;

1) Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ≥ 5 ULN (Normalin Üst Limiti) olması

2) alkalın fosfataz (ALP) seviyesinde artışa yol açan bilinen bir kemik patolojisi yokken ALP >2 ULN (özellikle gama-glutamilttransferaz (GGT) konsantrasyonlarında eşlik eden yükselmelerle birlikte) olması,

3) ALT >3 ULN ve eş zamanlı olarak total bilirubin konsantrasyonlarının 2 ULN'nin üzerinde yükselmesi

olarak tanımlanmıştır (26). Ancak bu tanımlama ek kriterlerle birlikte erişkinler için geliştirilmiştir.

2.4. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Epidemiyolojisi

Fransa ve İzlanda'da yürütülen iki toplum temelli çalışmaya dayanarak, genel yetişkin popülasyonda idiosenkratik DILI insidansının 100.000'de 13,9-19,1 olduğu tahmin edilmektedir. Bunun tersine, çocuklara odaklanan nüfusa dayalı bir çalışma yapılmadığından, çocuklar arasındaki görülme sıklığı tam olarak belirlenmemiştir. Genel DILI riskinin yaşa göre değişip değişmediğine ilişkin çelişkili veriler mevcuttur. Bununla birlikte, idiyosenkratik DILI'nin çocuklar arasında daha nadir görüldüğü tahmin edilmektedir. İzlanda'da yapılan nüfus temelli bir çalışmada, DILI'nin yaşa göre standardize edilmiş insidansı ilerleyen yaşla birlikte düzenli olarak artmış ve en düşük insidans ergenler ve genç yetişkinler arasında olduğu bildirilmiştir. ABD İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı Ağı prospektif çalışması popülasyona dayalı bir kayıt olmasa da, çalışmaya alınan 1500'den fazla kayıtlı vakanın %3,9'u çocuktur (5).

Çocuklar arasında DILI'nin göreceli olarak nadir olması yetişkinlere göre daha az ilaç reçete edilmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. İlaç metabolizmasındaki yaşa bağlı farklılıklar gibi tam olarak anlaşılmamış diğer faktörler de rol oynayabilir. Nadir görülmesine rağmen, pediatrik DILI'nin ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubundan elde edilen veriler, idiosenkratik DILI'nin herhangi bir yaşta akut karaciğer yetmezliğini tetikleyebileceğini ve 10 yaşından büyük çocuklar arasındaki ALF vakalarının yaklaşık %7'sinden sorumlu olduğunu göstermektedir (5).

Çocukların belirli koşullar altında şiddetli DILI'ye karşı savunmasız olabileceğinin bilinmesi önemlidir. Örneğin, valproatın neden olduğu ciddi karaciğer hasarı her yaşta ortaya çıkabilir ancak küçük çocuklar arasında ve polimeraz γ (POLG) gibi mitokondriyal DNA tükenmesi sendromları olan çocuklar arasında daha yaygın olduğu görülmektedir. Bu örnek, herhangi bir çocuk için DILI riskinin yaş, spesifik ajan ve kalıtsal duyarlılık faktörleri gibi faktörlerin bir kombinasyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir (27). Çocuklardaki şiddetli DILI vakaları, tüm pediatrik akut karaciğer yetmezliği vakalarının yaklaşık %19'unu oluşturur. Asetaminofen toksisitesinden kaynaklanan DILI, %14 iken, asetaminofen dışındaki ilaçlardan kaynaklanan DILI, vakaların kalan %5'ini oluşturur (1). Ayrıca etkenler ülkelere göre de değişiklik göstermektedir.

2.5. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Sınıflandırması

DILI genel olarak intrinsik ya da idiosenkratik olarak sınıflandırılır. İntrinsik DILI tipik olarak doza bağlıdır ve maruziyetten sonraki saatler ile günler içinde gözlenen hepatotoksisite başlangıcı şeklinde ortaya çıkar. İntrinsik DILI'ye neden olan ilaçlar genellikle lipofiliktir ve hepatositin lipid çift tabakası boyunca geçiş gösterebilir. Bu ajanlar oksidatif strese neden olan reaktif metabolitlere dönüşürler ve mitokondriyal disfonksiyonu ile safra asidi homeostazı bozukluklarını indüklemek için hücresel sinyal yollarını aktive ederler (28). Parasetamol Avrupa ve Kuzey Amerika'da ALF'ye ilerleyen intrinsik DILI'nin yarısını oluşturur. İntrinsik DILI'ye neden olan diğer ilaçlar arasında amiodaron, valproik asit ve statinler yer almaktadır (29).

Tablo 1- DILI'ye en sık neden olan ilaçlar

HEPATOSELÜLER	KOLESTATİK	KARIŞIK
-Aspirin -Allopürinol -Amiodaron -Ciprofloksasin -İzoniazid -Methotrexat -Parasetamol -Statin	-Klorpromazin -Klopidogrel -Amoksisilin-Klavulanat -Trimetoprim-sülfometaksazol -Eritromisin	-Amitriptilin -Azatiopürin -Siklosporin -Karbamazepin -Klindamisin -Fenobarbital -Fenitoin

İdiyosenkratik DILI tipik olarak haftalar ile aylar arasında değişen öngörülemeyen bir başlangıç seyri izler. İdiyosenkratik DILI Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AKY'nin %10-15'ini oluşturur (30). Her ne kadar Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM) kriterleri çoklu ilaç uygulaması durumunda olası bir nedensel ajanı ortaya koyabilse de, idiosenkratik karaciğer hasarlarının öngörülemezliği ve tanısız biyobelirteçlerin yokluğu klinik tanınmayı zorlaştırmaktadır. İdiyosenkratik DILI'nin şiddeti, ilacın kesilmesini takiben spontan iyileşmeden, hastaneye kaldırılmayı gerektiren AKY'ye, karaciğer transplantasyonuna veya ölüme kadar değişebilir. Edinilmiş bağışıklık sistemi ve sınırlı insan lökosit antijeninin (HLA), genetik olarak duyarlı bireylerde idiosenkratik DILI'nin patogeneğinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (31).

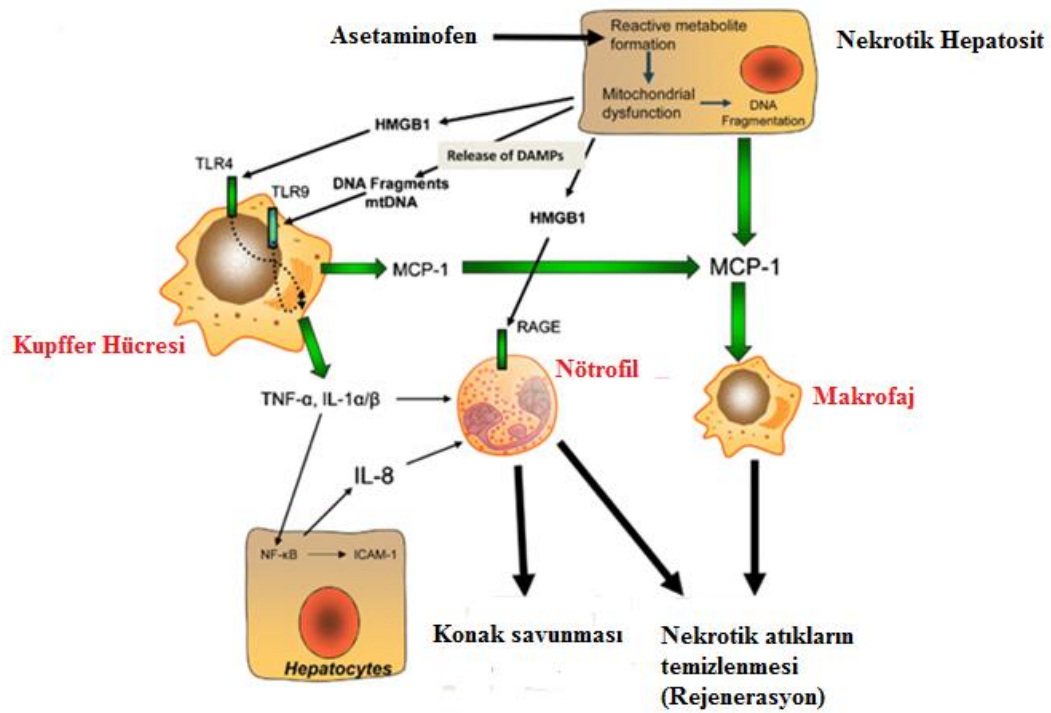
İdiyosenkratik DILI'de karaciğer hasarı paterni, her bir vakada gözlenen karaciğer enzimi düzensizlik profiline göre hepatoselüler, kolestatik veya karışık olarak görülebilir. İdiyosenkratik DILI ayrıca immün aracılı (alerjik) ve immün aracılı olmayan reaksiyonlar olarak da sınıflandırılabilir. İmmün aracılı idiosenkratik DILI genellikle ilaç uygulamasından sonraki 1-6 hafta içinde ortaya çıkar; ateş, döküntü, eozinofili, otoantikorların varlığı (antinükleer antikor veya anti-düz kas antikor) ve ciddi vakalarda Stevens-Johnson sendromu ile karakterizedir (32). Minosiklin ve nitrofurantoin, ilaca bağlı otoimmün hepatite (AIH) neden olduğu bilinen ilaçlardır ve RUCAM kullanılarak nedensellik açısından değerlendirilen DILI vakalarında doğrulanmıştır. İmmün aracılı olmayan idiyosenkratik DILI, yukarıda belirtilen özelliklerin hiçbirini göstermez ve klinik tablonun başlangıcı gecikmektedir (33).

İntrinsik ve idiyosenkratik DILI'nın ötesinde, steato-hepatitik, neoplastik (anabolik steroid kaynaklı veya nodüler rejeneratif hiperplazi) ve vaskülitik (azatioprin kaynaklı hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu) varyantlar gibi diğer DILI formları da tanımlanmıştır. Prognoz ve mortalite sonuçları idiyosenkratik DILI paternine göre değişir. Sarılık ile birlikte hepatoselüler hasarı olan hastalar %10 ölüm oranıyla en kötü prognoza sahiptir (28).

2.6. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Patofizyolojisi

Karaciğer hasarı, ksenobiyotik bileşik uygulamasına yanıt olarak bir veya daha fazla moleküler yolla ilişkilidir ve konakçı faktörlere bağlı olarak bireyler arasında farklılık gösterir, bu da istenmeyen ilaç reaksiyonlarının tahmin edilmesini çok zorlaştırır. İlaç

metabolizması enzimleri ve taşıyıcıları - özellikle sitokrom P450 enzimleri (CYP450) - ilaçları biyoaktivasyon yoluyla metabolitlere dönüştürür. Bu enzimlerin metabolize ettiği moleküller kimyasal olarak reaktif olabilir ve/veya proteinler, DNA, enzimler, lipidler gibi konak makromoleküller arasında kovalent bağlanma, hücresel anti-oksidanların tükenmesi veya mitokondriyal disfonksiyon yoluyla hücresel strese yol açabilirler. Bu durum, protein fonksiyonu kaybına, reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinde artışa, toksik metabolitlerin birikmesine veya hücre ölümüne yol açan bir dizi bağışıklık tepkisini tetikleyebilir. Hepatositlerdeki morfolojik değişiklikler, hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) başlattığı sinyal yollarının aracılık ettiği nekroz veya apoptozla sonuçlanabilir. İlaç lipofilitesi, hepatosit emilimini uyararak reaktif metabolitlerin toksik seviyelerine neden olabileceğinden DILI riski ile pozitif ilişkilidir (34).



Şekil 1: İlaça bağlı karaciğer hasarı patofizyolojisi (woolbright)

Metabolik İşlev Bozukluğu, Hücresel Hasar ve Oksidatif Stres

Reaktif metabolitler, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde yer alan kompleksleri bozduğunda hepatik mitokondri disfonksiyonu meydana gelebilir, bu da elektronların moleküler oksijenle erken reaksiyona girmesinin bir sonucu olan ROS oluşumunun artmasına

neden olur. Endojen bir hücrel antioksidan olan Glutasyon (GSH), ROS'u indirgeme yoluyla nötralize eder. GSH, tüm memeli dokularında bulunan ve özellikle karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunan bir tripeptittir (γ -L-glutamil-L-sisteinil-glisin). GSH depoları zamanla tükenbilir veya serbest radikalleri güvenli seviyelere indirecek miktarda olmadığı için hücrel hasara neden olabilir (35).

Hepatosit hasarının başlaması ile TNF-a ve IFN-Y gibi proinflamatuvar medyatörlerin salınımı artar. Bu medyatörler inflamasyon başlatıcısı olarak görev alırlar ve mtROS üretimini arttırırlar. mtROS'un artması apoptozu teşvik eden Bax konsantrasyonlarını (hücre ölümünü düzenleyen proteinlerin Bcl-2 ailesinin bir parçası) yükseltir. ROS seviyelerindeki artış, mitokondriyal geçirgenliği arttırarak mitokondriyal şişme, apoptoz veya nekroza yol açar (36).

Artmış ROS üretimi, fizyolojik ve patolojik hücre durumu arasında kritik bir kontrol noktası olarak kabul edilen, mitojenle aktifleşen bir protein kinaz (MAPK) olan c-Jun N-terminal kinazı (JNK) aktive eder. JNK'ler, hücre dışı uyaranlara yanıt olarak proteinlerin sıralı fosforilasyonu yoluyla aktive edilir. Fosforile edilmiş JNK hepatik hasarı arttırır, çünkü inhibe edilmiş antioksidan yollardan kaynaklanan oksidatif stres veya artan ROS üretimi DILI şiddetini arttırır. JNK inhibitörlerinin oksidatif stresi azaltarak ve apoptozu önleyerek hepatik hasarı hafiflettiği gösterilmiştir (37).

Endoplazmik Retikulum Stresi

Endoplazmik retikulum stresi, metabolik fonksiyon bozukluğu içinde daha geç ortaya çıkan bir olay olarak bildirilmektedir. (1) ROS'un aşırı birikmesi, (2) hücre içi Ca^{2+} seviyelerindeki dengesizlik ve (3) katlanmamış protein tepkisinin aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Katlanmamış protein tepkisi, protein sentezini azaltarak, translasyonu ve translasyon sonrası süreçleri önleyerek ve yanlış katlanmış proteinleri parçalanmak üzere sitoplazmaya taşıyarak negatif geri besleme yoluyla düzenlenir (38).

Apoptotik ve Nekrotik Sinyal Yolakları

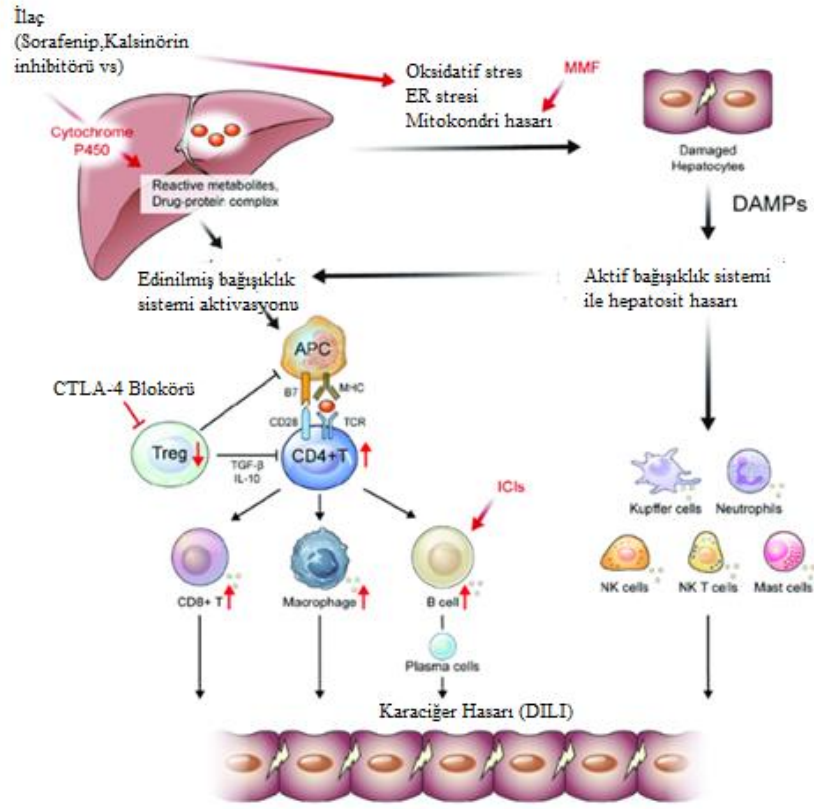
Doğrudan ilaç kaynaklı toksisite, hücre içi organel stresi veya hepatosit membran hasarı, apoptoz veya nekrozla sonuçlanan hücre sinyal yollarını aktive edebilir. Apoptoz intrinsik ve ekstrinsik olaylar ile meydana gelebilir. Pro-apoptotik ve anti-apoptotik Bcl-2

düzenleyici proteinler arasındaki denge, intrinsik yolu düzenler. Mitokondride Pro-apoptotik BH3 etkileşimli alan ölüm agonisti, mitokondriyal dış membran geçirgenliğini başlatan Bax ile etkileşime girer. Bu durum, apoptozda "geri dönüşü olmayan nokta" olarak kabul edilir ve mitokondriyal membran gözeneklerini yaklaşık 5 kDa'dan 100 kDa'nın üzerine çıkarır. Böylece sitokrom C sitozole geçer. Sitokrom C, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1'e katılarak dördü bir holoenzim kompleksi olan apoptozomu oluşturur. Apoptozom kaspaz (CASP)-9'u aktive eder ve bu da daha sonra CASP3 ve CASP7'yi aktive eder ve nükleer parçalanma (karyoreksis), protein parçalanması (proteoliz) veya kromatin yoğunlaşması (piknoz) yoluyla hücre ölümüne yol açar (39).

Ekstrinsik yol tümör nekroz faktörü reseptörleri, ölüm reseptörleri ve Fas reseptörleri ilgili ligandlara (TNF-a, TRAIL, FASL) bağlandığında aktive olur. Daha sonra, CASP8 ve CASP10 üretimini tetikleyen pro-kaspaz-8 ve pro-kaspaz-10 ile etkileşime giren FAS ile ilişkili ölüm alanı proteini (FADD) aktive olur. FADD CASP3 ve CASP7'yi aktive ederek hücre ölümüne yol açar (39).

Nekroz yolunda da mitokondriyal geçirgenlik artışı olur. Geçirgenliğin artması hücre şişmesi, plazma membran bütünlüğünün kaybı ve sonunda hücre ölümü ile sonuçlanır. Apoptoza benzer şekilde, nekroz, hücre stres (özellikle oksidatif stres), ATP tükenmesi ve ölüm reseptörü aktivasyonu (Fas ve TNF- α) yoluyla ortaya çıkarılabilir, ancak mitokondriyal geçirgenlik geçişi yoluyla nekrozun kesin mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır (40).

Son yıllarda ferroptoz, belirli DILI türlerinde yer alan bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Lorincz ve arkadaşları (2015), asetaminofen ile tedavi edilen fare hepatositlerinde ferrostatin-1 (spesifik ferroptoz inhibitörü)'in inhibe edilmesi ile hücre canlılığının arttığını kaydetmiştir. Ferrostatin-1'in CYP2E1 aktivitesi üzerinde belirgin bir etki göstermemesi veya hücre içi GSH içeriğini değiştirmemesi ilgi çekici olmaktadır. Bu nedenle GSH'nın, parasetamol kaynaklı hücre ölümü üzerindeki koruyucu etkisinin, ilacın N-asetil-p-benzokinon imine (NAPQI) metabolizmasının etkileşiminden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (41).



Şekil 2: İlaça bağlı karaciğer hasarı hücre aracılı patofizyoloji

Safra Kanalı Hasarı

Safra sistemi içinde kolanjiyositler safra oluşumunu ve düzenlenmesini sağlar. Safra kanalı hasarları kolestatik veya karışık tipte ilaç reaksiyonunda görülür. Biliyer epitel yıkımı ile karakterizedir. Safra kanalı hasarlanmalarının doğrudan kimyasal reaktif metabolitlere (CRM'ler) maruziyet ve/veya T hücre aracılı aşırı duyarlılığın sonucu olduğu düşünülmektedir (42).

Kanaliküler safra tuzu taşıyıcı pompası (BSEP), hepatositlerin zarı üzerinde yer alan ve safra tuzlarının kanalikül içine drenajını sağlayan tek yönlü bir akış taşıyıcısıdır. Villanueva-Paz ve ark. (2021), BSEP'lerin inhibisyonunun, ilaca bağlı kolestazın altında yatan ortak bir mekanizma olduğunu öne sürerek; safra asidinin tutulmasının hepatoselüler strese katkıda bulunduğunu bildirmiştir (43). Kolestatik yaralanmalara yol açtığı bilinen ve sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında karbamazepin, amoksisilinklavulanat, sülfametoksazol ve floksuridin yer almaktadır.

Hepatositlerde safra oluşumunda kusur olması, safra sekresyonunun bozulması veya safra kanalı seviyesinde safra akımında problem olması ilaç kaynaklı kolestazisile 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. Bland kolestazis safra asit pompalarının veya trasporterlarının inhibisyonu sonucunda ortaya çıkar. Bland kolestazise yolaçan ilaçlar içerisinde danazol, siklosporin, glibenklamid ve rifampisin yer almaktadır. Hepatokanaliküler kolestazda, ilaç metabolite kanaliküler alana atılır, böylece duktal hücreler toksik hasara maruz kalır. Hepatokanaliküler kolestaza neden olan ilaçlar içerisinde amoksisilin-klavulanikasid, klorpromazin ve eritromisin antibiyotikleri yer almaktadır.

İlaç kaynaklı kolestazda hem genetik hem de çevresel faktörler etkilidir. Safra asit taşıyıcılarındaki polimorfizmler, ksenobiyotik veya ilaç metabolitlerinin stresi altındayken kolestaza yol açabilir. İlaç kaynaklı kolestaz patogeneğinde nükleer reseptör, farnesoid X reseptörü ve pregnane X reseptörünün rolü olduğu hakkında kanıtlar bulunmaktadır.

İmmün Aracılı Karaciğer Hasarı

Karaciğer, hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinin çeşitli bağışıklık hücresi popülasyonundan zengindir. Karaciğerdeki doğuştan gelen bağışıklık hücreleri Kupffer hücreleri (KC), dendritik hücreler (DC), doğal öldürücü hücreler, doğuştan gelen lenfoid hücrelerdir. Edinilmiş bağışıklık hücreleri ise; düzenleyici T hücreleri, sitotoksik T lenfositleri ve yardımcı T hücreleri şeklindedir. Bağışıklık sistemi, DILI'nin başlaması ve iyileşmesinde hayati bir rol oynamaktadır (44).

İmmün aracılı DILI (iDILI), aşırı duyarlılık reaksiyonunun hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemlerini içeren inflamatuvar bir yanıtı tetiklemesi durumunda ortaya çıkar. Karaciğer, biyolojik filtreleme rolü nedeniyle sıklıkla yabancı antijenlere maruz kalır ve bu nedenle aşırı tepkiyi önlemek için bağışıklık toleransına yatkınlık gösterir. Iorga, Dara ve Kaplowitz , DILI'de bu toleransın engellendiğini belirtmiştir (40). İlaç metabolitleri, CYP450 enzimlerine kovalent olarak veya kovalent olmayan şekilde bağlanarak hapten benzeri bir ilaç-protein eklentisi oluşturabilir. Bu hapten benzeri ilaç-protein eklentileri, MHC II kompleksleri yoluyla CD8+ sitotoksik T-Hücrelerine sunulan neoantijen yapıları oluşturmak

için endojen proteinlere bağlanabilir ve transkripsiyon faktörleri Fas ve TNF-a'nın miktarı artarak hücre ölümüne yol açar (45).

Hasarla ilişkili moleküler kalıpların, makrofajların çoğalmasını sağlayan IL6, IL18, TNF α , IFN-Y ve Fas ligandları gibi bir dizi pro-enflamatuar aracı salgılayan Kupper hücreler tarafından ifade edilen toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) ve purinerjik reseptörlere bağlandığı bilinmektedir. TNF-a'nın, hepatotoksistede güçlü bir aracı olmasına rağmen, karaciğer rejenerasyonunda hepatosit proliferasyonunda rol oynadığı bulunmuştur. Ek olarak, parenteral veya metabolize edilmiş ilaçların T hücre reseptörleri ve MHC II ile etkileşimi ve antijen etkileşimleri, her ikisi de idiyosenkratik DILI'de anahtar rol oynayan CD8+ sitotoksik hücrelerin ve CD4+ yardımcı hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Bu ilaca özgü T hücreleri, ilacı modifiye edilmiş peptit-HLA membran molekülleri oluşturmak üzere ilacı metabolize eden karaciğer dendritik hücreleri tarafından tetiklenir. DILI'de T hücresi tepkisinde yer alan moleküler mekanizmalar, farmakolojik etkileşim p-i modeliyle açıklanır;

- i) ilaç doğrudan T hücresi reseptörleri ile etkileşime girer,
- ii) ilaç kendi kendine proteine kovalent olarak bağlanarak ilacın bir hapten görevi görmesini sağlar (protein bir taşıyıcı görevi görür),
- iii) belirli T hücrelerinin aktivasyonunun veya inhibisyonunun, antijenin peptit sekansının değiştirilmesinden etkilenebileceği değiştirilmiş peptit modeli ile gerçekleştirir (45).

iDILI'de hepatoselüler hasarda T lenfositlerin aktivasyonunun kritik bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Antijen sunan hücreler (APC'ler), ilaç antijenleri veya ilaçla modifiye edilmiş antijenler sunduğunda T hücreleri aktive edilir. T hücreleri hepatositleri hasara uğratar ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu nedeniyle apoptoz meydana gelir. Buna paralel olarak, pro-inflamatuar sitokinler, CD4+ yardımcı T hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere diğer bağışıklık hücreleri tarafından salınır ve bu da inflamasyonu ve ardından gelen hepatik hasarı artırır (45).

Akut DILI ve immün aracılı DILI farklı altta yatan nedenleri gösterse de, her iki sunumda da hepatik hasara katkıda bulunan ortak moleküler mekanizmalar vardır. Enflamasyon her iki hasar türünde de önemli bir rol oynar. Doğrudan hasarda, toksik metabolitler baskılayarak bir bağışıklık tepkisine yol açabilir, oysa bağışıklık mekanizmaları yanlışlıkla ilaçla değiştirilmiş hepatik hücreleri yabancı olarak tanımladığından, bağışıklık

aracılı DILI metabolitlerin birikmesi olmadan ortaya çıkabilir. Her iki hasar türü de proinflatuar sitokinlerin kademeli olarak salınmasını içerir. Her iki süreçte de ROS'un aşırı üretimi nedeniyle inflammatuar yanıt da artar. Direkt DILI'de, pro-inflatuar sitokinler ve kemokinler salgılayan hasarlı hepatik hücrelere bağlı olarak MHC etkileşimleri ve makrofaj alımı meydana gelir ve bu, bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır (45).

Endoplazmik retikulum stresi, her iki durumda da paylaşılan başka bir mekanizmadır, ancak ilgili spesifik tetikleyiciler ve yollar, iki durum arasında farklılık gösterir. Akut DILI'de reaktif metabolitler, yanlış katlanmış proteinleri doğrudan indükleyerek katlanmamış protein tepkisine (UPR) neden olabilir. Bunun aksine, immün aracılı DILI'de proinflatuar sitokinlerin yüksek seviyeleri ER fonksiyonunu değiştirebilir. Benzer şekilde, sürekli sitotoksik aktivite ER kaynaklı strese yol açabilir (46).

Ortak mekanizmalar olmasına rağmen akut DILI ve immün aracılı DILI'nin klinik görünüşleri ve prognozları açısından genellikle farklı olması dikkat çekicidir. Akut DILI yakın zamanda ilaç maruziyetiyle ilişkilidir ve rahatsız edici ajanın kesilmesiyle hızlı bir şekilde düzelebilirken, immün aracılı DILI, immünosüpresif tedavi gerektiren kronik bir süreç haline dönebilir (47).

Bitkisel İlaçlara Bağlı Karaciğer Hasarı

Destekleyici gıda olarak bitkisel ürünlerin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Bir çalışmada Hepatit C hastalarının %23'nün karaciğer hastalıklarının tedavisi için diyet takviyeleri kullandıklarını bildirmiştir. Bitkisel ilaçlar, tıbbi tedavinin temelini oluşturdukları Singapur'daki DILI vakalarının %71'ini oluşturduğu bildirilmiştir. ABD merkezli DILIN araştırmasında bitkisel ürünler toplam DILI vakasının %16'sını oluşturduğu tespit edilmiştir (48).

Bitkilere bağlı DILI tanısı, reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlarla aynı prensipleri takip eder (yani, maruz kalma ile karaciğer hastalığının başlangıcı arasında bir ilişki kurulmalı ve karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlanmalıdır). Ancak bu 2 kriterin oluşturulması bitkisel ilaçlarda özel zorluklar doğurabilir. Birincisi, ürünler, rahatsız edici metabolitin eşik seviyelerinin birikmesinden kaynaklanan kümülatif hasar nedeniyle toksisite ortaya çıkmadan önce uzun süreler boyunca (aylar ila yıllar) tüketilebilmesidir. İkincisi, bitkisel ürünler, formülasyondaki, depolama veya hasat koşullarındaki değişkenlik nedeniyle konsantrasyon,

saflık veya etki açısından zamanla değişebilmesidir. Bitkisel ürünlerin kronik, kendi kendine devam eden hasara yol açtığı gösterildiğinden, ürünün kesilmesiyle sağlanan iyileşme, nedensellik ilişkisini kurmak için kolaylıkla kanıtlanamaz. Öte yandan, yeniden kullanıma kolayca elverişli olmayan reçeteli ilaçlardaki durumun aksine, bitkisel ilaçlarda tesadüfen yeniden maruz kalma nadir değildir, bu da karaciğer hasarının yeniden oluşmasına neden olur ve bu da nedensel bir ilişki kurulmasına yardımcı olur (26).

2.7. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı İçin Risk Faktörleri

Çok sayıda faktörün DILI'ye karşı artan duyarlılıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Amerikan DILIN çalışmasında kadınlarda DILI prevalansı daha yüksek bulunmuştur (%59 kadınlara karşı %41 erkek), ancak bu durum İspanyol DILI kayıtları tarafından desteklenmemiştir (%49 kadınlara karşı %51 erkek) (48). Kadınların DILI'ye duyarlılığının artmasının potansiyel nedenleri arasında ilaç farmakokinetiği veya farmakodinamiğinin çeşitli yönlerindeki farklılıklar; hormonal etkiler, immünomodülatör ajanlar, sinyal molekülleri ile etkileşimler; ve bağışıklık sisteminin bazı ilaçlara, reaktif ilaç metabolitlerine veya ilaç-protein katkı maddelerine karşı olumsuz tepkisindeki farklılıklar olarak sıralanabilir (49).

İzlanda'da yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi yaşlı hastalarda DILI görülme sıklığı neredeyse üç kat artmaktadır. Bu durum yaşlı hastalarda ilaç reçeteleme oranının artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Genel olarak yaşlılarda artmış ilaç kullanımı bu durumun sorumlusu olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada İspanyol idiyosenkratik DILI hastalarının %77'sinin günlük ≥ 50 mg dozda ilaç aldığı bildirilmiştir (50). İsveç Olumsuz İlaç Reaksiyonları Danışma Kurulu raporuna göre karaciğer nakline ihtiyaç duyan ciddi DILI hastalarının günde ≥ 50 mg ilaç tükettiği bildirilmiştir (51). Daha uzun ilaç tedavisi süresi (135 ± 31 güne karşı 53 ± 3 gün, $p < 0,0001$) karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir (46).

Önceden var olan karaciğer hastalığının idiyosenkratik DILI'ye duyarlılığı artırıp artırmadığı hala tartışmalıdır. Amerikan DILIN verilerine göre, DILI hastalarının %10'unda çoğunlukla hepatit C ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) bağlı olarak önceden var olan karaciğer hastalığı varlığı tespit edilmiştir. Bu grupta daha ciddi karaciğer hasarı ve daha yüksek genel mortalite ile karakterize edilmiştir (%16'ya karşı %5,2, $p < 0,001$), ancak karaciğere bağlı mortalite benzer olarak bildirilmiştir (%57'ye karşı %46, $p = 0,5$). Önceden

karaciğer hastalığı olanlarda genel mortalitenin daha yüksek olması, başta diyabet olmak üzere eşlik eden hastalıkların prevalansının anlamlı derecede yüksek olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (%38'e karşı %23, $p=0,004$) (52).

Genetik faktörler de DILI'ye duyarlılığı artırır. Örneğin, insan lökosit antijeni (HLA) B*5701, flukloksasilin kaynaklı DILI'ye yönelik riskin seksen kat artmasına neden olurken, bu genotipin yokluğu, flukloksasilin ile ilişkili DILI için %88'lik bir negatif öngörü değerine sahiptir (53).

2.8. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Tanısı

DILI genellikle tıbbi öykü, laboratuvar değerleri ve hastalık seyrinin dikkatli bir şekilde incelenmesine dayanan bir dışlama tanısıdır. DILI'nin değişken klinik görünümü ve kesin tanısal testlerin eksikliği, hızlı tanı, tanı ve tedaviyi engelleyebilir. 2008 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüleri klinik araştırma çalışmayı nomenklatürü standartlaştırmak ve nedensellik ölçütlerini değerlendirmek amacıyla toplanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak, DILI'nin bazı temel teşhis unsurları belirlenmiştir (1).

- **Diğer Tanıların Dışlanması:** Viral hepatit, pankreatikobiliyer hastalık, alkolsüz steatohepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Alagille sendromu, primer sklerozan kolanjit, graft-versus-host hastalığı, metabolik ve mitokondriyal bozuklukların dışlanması önemlidir. Kalp yetmezliği, hipotansiyon, sepsis, parenteral beslenme ve kanser gibi eş zamanlı veya önceki önemli durumların varlığı da değerlendirilmelidir (1).

- **İlaç Başlangıcına Kadar Geçen Süre:** Gecikme, şüpheli bir ajanın alındığı ilk günden laboratuvar anormalliklerinin veya semptomların başladığı güne kadar olan süredir ve tespit edilmesi önemlidir. Gecikmeyi belirlemek çeşitli nedenlerden dolayı zordur: bazı çocuklar her biri farklı bir zamanda başlatılan birçok ilaç alır; laboratuvar parametrelerinin ne sıklıkta kontrol edildiğine bağlı olarak laboratuvar anormallikleri DILI'yi tespit etmekte geç olabilir; ve semptomlar başlangıçta göz ardı edilebilir. Ayrıca, DILI başlangıcı ilaçları bıraktıktan haftalar sonra ortaya çıkabilir. Bu da malınmış ilaç öyküsünün tespitini daha da zorlaştırır. DILI tanısında gecikmeyi ortaya çıkarmak teşhis koymada kritik öneme sahiptir (1).

- **Klinik Özellikler:** DILI yalnızca laboratuvar anormallikleri olmadan subklinik olabilir. Bununla birlikte, DILI semptomlara neden olduğunda, semptomlar karaciğerdeki etkilenen hücre tipleri hakkında fikir verici olabilir. Faz 1 metabolitleri hepatositlere zarar verdiğinde çocuklarda sıklıkla bulantı, kusma, anoreksi ve transaminazlarda yükselme görülür. Faz 1 metabolitleri kolanjiyositlere zarar verdiğinde kaşıntı ve sarılık semptomları daha belirgin olabilir. Faz 1 metabolitleri endotel hücreleri de dahil olmak üzere diğer karaciğer hücrelerine de zarar verir ve bu da hepatomegali, yüksek bilirubin ve asit nedeniyle kilo alımı ile belirgin bir vazooklüziv tabloya yol açabilir. Metabolitler immünalerjik bir yanıtı tetiklediğinde ateş, döküntü, artralji ve yüz ödemi semptomları ortaya çıkabilir. Çoğu zaman, DILI karaciğerdeki birden fazla hücre tipini etkileyerek karışık hepatik-kolestatik klinik tabloyla sonuçlanır. Eğer önlem alınmazsa, DILI karaciğer fibrozuna, siroza, karaciğer yetmezliğine ve sonuçta ölüme yol açabilir (1).

- **Laboratuvar Özellikleri:** Laboratuvar testleri, karaciğer hasarının şeklini tahmin etmek ve ayırıcı tanıyı daraltmak ve gelecekteki değerlendirmeyi yönlendirmede fikir sağlamak için kullanılabilir. Hepatoselüler hasar, serum transaminazlarının [alanin ve aspartat aminotransferazlar] orantısız yükselmesine neden olur. Kolestatik hasar, alkalın fosfataz (AlkP), konjuge bilirubin ve/veya gama-glutamil transpeptidazda belirgin yükselmelerle kendini gösterir. Yetişkinlerde hepatoselüler ve kolestatik hasarı ayırt etmek için R değeri kullanılmaktadır. R değeri, serum ALT'nin normalin ALT üst sınırına bölünmesiyle ve serum AlkP'nin normalin AlkP üst sınırına bölünmesiyle elde edilen orandır. $R \geq 5$ hepatoselüler DILI olarak kategorize edilir, $R \leq 2$ kolestatik DILI olarak kategorize edilir ve $2 < R < 5$ karışık DILI olarak kategorize edilir. R değerinin pediatri ile ilişkisi henüz belirlenmemiştir (1).

- **İyileşme zamanı:** DILI'de rahatsız edici ajanın kesilmesini klinik iyileşme takip etmelidir. Ne yazık ki, bu etkiye rağmen karaciğer hasarı kötüleşmeye devam edebilir, iyileşme süresi günler veya aylar arasında değişebilir. 3-6 ay sonra devam eden laboratuvar anormallikleri kronik DILI olarak kabul edilir (1).

İlgili ajanın hepatotoksitesine ilişkin önceki raporlar DILI'nin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Ancak bu bilgi her zaman mevcut değildir ve tüm ilaçların karakteristik bir profili yoktur. Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK), <http://livertox.nih.gov/> adresinde DILI ile ilişkilendirilen ajanların aranabilir bir veritabanını desteklemektedir (1).

- **Biyopsi ve Histolojik Özellikler:** Karaciğer histolojisi, hasarın hepatoselüler mi yoksa kolestatik mi olduğunu belirlemede altın standart olmaya devam etmektedir.

Karaciğer biyopsisi ayrıca otoimmün hepatit gibi DILI'den ayırt edilmesi zor olabilecek diğer karaciğer hasarı nedenlerini dışlamada da faydalıdır. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisinin uygulanabilirliği örnekleme bölgesine ve biyopsinin zamanlamasına bağlı olarak değişebilir (1).

- Popper ve ark. tarafından yapılan çalışmada ilaç kaynaklı veya toksik karaciğer hasarında 7 patern tanımlanmıştır. Bu paternler: zonal nekroz, akutkolestaz, kolestazın eşliketmediği 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. DILIN ise 18 farklı histolojik hasar kategorisini tanıır: akut hepatit, kronik hepatit, akut kolestatik, kronik kolestatik, kolestatik-hepatitik, granülomatöz, makroveziküler steatotik, mikroveziküler steatotik, steatohepatitik, zonal nekroz, nonzonal nekroz, vasküler yaralanma, hepatoselüler değişiklik, nodüler rejeneratif hiperplazi, karışık veya sınıflandırılmamış yaralanma, minimal spesifik olmayan değişiklikler, kesinlikle normal ve masif nekroz. Yaygın histolojik paternleri Tablo 2’de sunulmuştur (30).

Tablo 2. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarının Yaygın Histolojik Paternleri (79)

Histolojik Pattern	Açıklama	Örnek İlaçlar
Akut Hepatit	Çoğunlukla lobüler inflamasyon ve portal inflamasyonu gölgeleyen hasar. Fibrozis yok.	Florokinolonlar; Nitrofurantoin ve Metildopa (Akut Otoimmün)
Kronik Hepatit	Değişen derecelerde lobüler inflamasyonla birlikte ağırlıklı olarak portal inflamasyon. Kolestaz yok. Değişken derecelerde portal fibrozis.	Nitrofurantoin, Metildopa
Akut Kolestaz	Safranin hepatoselüler veya kanaliküler tarzda minimal inflamasyonla birikmesi.	Östrojenler, Androjenik Steroidler
Kronik Kolestaz	Duktüler proliferasyon veya duktopeni gibi kanal yaralanması ile birlikte safra birikmesi.	Floksuridin
Kolestatik Hepatit	Hepatit ve kolestatik modellerin bir kombinasyonu.	Amoksisilin-Klavulanat, Florokinolonlar
Granülomatoz İnflamasyon	Nekrotizan olmayan epiteloid granülomlar.	Fenitoin
Makroveziküler Yağlanma	Belirgin bir enflamasyon veya kolestaz veya alternatif bir patern olmaksızın çekirdeğin periferik yer değiştirmesi ile büyük yağ damlacıklarının değişken derecelerde birikmesi.	Metotreksat, Tamoksifen
Mikroveziküler Yağlanma	Belirgin bir inflamasyon, kolestaz veya alternatif bir patern olmaksızın çekirdeğin merkezi yerleşimini sürdüren küçük yağ damlacıklarının	Valproik Asit, Tetrasiklin

	hepatositte yaygın birikmesi.	
Steatohepatosis	Hepatosit balonlaşmasıyla birlikte steatoz, değişken derecelerde inflamasyon ve fibrozis.	Amiodaron, Tamoksifen, Metotreksat
Zonal Nekroz	Karaciğer asiner ünitesinin 3 bölgesinden 1'inde koagülatif hepatosit nekrozu (bölge 3 en yaygın olanıdır).	Asetaminofen
Masif/Submasif Nekroz	Değişken inflamasyonla birleşik multiasiner nekroz.	İzoniazid, Nitrofurantoin, Metildopa
Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu/Venoklüzif Hastalık	Sinüzoidal dilatasyon ve tıkanıklık, merkezi venül tıkanıklıklar, perisinüzoidal fibrozis.	Kemoterapötik ajanlar, kemik iliği nakli rejimi
Karışık veya Sınıflandırılmayan Hasarlar	2 veya daha fazla başka modelin birleşimi veya başka bir model için uygun olmayan önemli değişiklik.	Belirli bir ilişki yok
Minimal Nonspesifik Değişimler	Minimal inflamasyon veya steatoz gibi normal veya başka bir patern olarak nitelendirilmeyen küçük değişiklikler.	Belirli bir ilişki yok

Karaciğer biyopsisi hasta yönetimine yardımcı olabilecek prognostik bilgiler sağlayabilir. İspanyol DILI ağı, biyopside saf hepatoselüler nekrozu olan hastaların kolestatik veya karışık kolestatik/hepatoselüler hasar paternlerine kıyasla daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda nekroz derecesi, fibrozis evresi, mikroveziküler steatoz, panasiner steatoz, kolanjiyolar kolestaz, duktüler reaksiyon, nötrofiller ve portal venopatinin hepsinin DILI'nin daha yüksek şiddet derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle eozinofiller ve/veya granülomların varlığı olmak üzere aşırı duyarlılık tipi reaksiyona ilişkin histolojik kanıtları olan hastaların hayatta kalma eğiliminin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (30).

Farklı bir tanının açık olduğu durumlar da dahil olmak üzere her durumda ilacın hepatotoksisite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın geçmişi kapsamlı olmalı, reçetesiz ve bitkisel preparatlar da dahil olmak üzere alınan tüm ilaçlara ayrıntılı dikkat gösterilmelidir. Doğrudan sorgulama yoluyla çevresel veya endüstriyel toksinlere potansiyel maruziyet araştırılmalıdır. Çocuğun ebeveyninin veya büyükanne veya büyükbabasının ilacını almış olma ihtimali dikkate alınmalıdır. Çocuklarda uygun dozajın gerçekten verildiğinden emin olmak önemlidir. Örneğin asetaminofen söz konusu olduğunda bu, kullanılan ilaç şişesinin incelenmesini ve bakıcının doz rejimini nasıl anladığının belirlenmesini içerebilir (9).

2.9. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Tedavisi

Sorumlu ilaç durdurulduğunda ilaca bağlı karaciğer hastalıklarının çoğu kendiliğinden düzelir. Belirgin kolestazlı karaciğer hasarının düzelmesi daha uzun sürebilir. Şiddetli kronik değişiklikler gerilemeyebilir. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisinde köprü nekrozu ilaca bağlı karaciğer hastalığında agresif kronik karaciğer hasarını göstermez. Asetaminofen hepatotoksisitesinde N-asetilsistein gibi bazı hepatotoksinler için spesifik antidotlar mevcuttur. Asetaminofene bağlı olmayan ama muhtemelen başka bir hepatotoksik ilaca bağlı akut karaciğer yetmezliği için N-asetilsistein kullanımı, evre 1-2 hepatik koması olan yetişkinlerde faydalı olmuştur. Asetaminofene bağlı olanlar hariç, herhangi bir tür akut karaciğer yetmezliği olan çocuklarda yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada hiçbir fayda gösterilmemiştir (7). İlaça bağlı karaciğer hastalığında steroid kullanımı da tartışmalıdır. Şiddetli akut hepatit, multisistem ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu veya DRESS sendromu olduğunda yüksek doz steroid tedavisinin yararı vardır. Bu durumlarda intravenöz kortikosteroidlerin uygulanması mortaliteyi azaltabilir (9).

İlaç hepatotoksisitesi her yaşta akut karaciğer yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Karaciğer nakli gerekli olabilir. İlaç hepatotoksisitesine bağlı akut karaciğer yetmezliğinin genel tedavisi esasen viral hepatit ile aynıdır. Önemli ölçüde yükselmiş serum aminotransferaz artı klinik olarak belirgin sarılık içeren ilaca bağlı karaciğer hastalığında vaka-ölüm oranının $>10\%$ olacağını öngören prognostik kural, çocuklar için doğrulanmamıştır ancak yine de dikkat edilmelidir (9).

Yakın gelecekte hepatotoksisiteye karşı önleyici bir yaklaşımın ortaya çıkarılması mümkün olabilir. Potansiyel ilaçların hücre bazlı taranmasına yönelik yöntemler geliştirilmektedir. Genomik ve biyoenformatik teknolojileri aynı zamanda ilaç geliştirme aşamasında potansiyel hepatotoksisiteyi tespit etmek için kullanılabilir. Toksikogenomik ve metabolomik gibi çeşitli yeni metodolojiler, spesifik ilaçların hepatotoksisitesi ile ilgili farmakogenetik ve immünojenetik profillerin daha iyi tanımlanmasına olanak sunmaktadır. Bu sayede kişiselleştirilmiş ilaç kullanımına olanak sağlanabilecektir. İlaça bağlı karaciğer hastalığından kaçınmak “hassas tıbbın” önemli bir hedefidir (9).

N-asetilsistein (NAC), silymarin, antioksidanlar, S-adenosin metiyonin, ursodeoksikolik asit veya bunların kombinasyonu şeklindeki birçok ajan kullanılmaktadır. Valproikasit kaynaklı hepatotoksisitede intravenöz karnitinin etkili olduğu bildirilmiştir.

Valproikası tyağ asitlerinin beta-oksidasyonunu etkileyerek karnitin biyosentezini inhibe etmektedir. Karnitine takviyesi, valproatın beta-oksidasyonunu arttırarak bu durumu engellemektedir. Silymarin veya silymarin ve benzilpenisilin kombinasyonu mantar toksisitesinde (amanita phalloides) kullanılmaktadır. Kolestaz hastalarında ursodeoksikolik asitin (UDCA) etkinliğı araştırılmıştır. UDCA ve membran stabilize edici etkisi hepatositleri ve kolanjiyositleri korumaktadır. Kolestaz ve pruritusu olan hastalarda kolestraminin özellikle de leflunomid hepatotoksitesinde kullanılabileceğı gösterilmiştir. Leflunomidin yarılanma ömrü uzun olduğı için metabolitleri ilacın kesilmesine rağmen uzun süre entero hepatik dolaşımda kalmaktadır. Kolestramin metabolitlerin enterohepatik sirkülasyonuna müdahale ederek karaciğer hasarını azaltıcı etki göstermektedir. Bununla birlikte cilt döküntüsü ve ateş gibi hipersensitivite özellikleri olan belirli kolestaz ve kolestatik hepatit hastalarında kortikosteroidler başarılı olabilir. Hipersensitivite sendromu ve İKKH sıklığı yüksek olan antiepileptik ilaçlar da kortikosteroidlere yanıt verebilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda Ocak 2018 - Mart 2023 arasında DILI tanısı almış hastalar incelendi. Tarama sonucu saptanan 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya alındı.

Dahil edilme kriterleri;

- 1 ay-18 yaş arası olmak
- Bilinen primer karaciğer hastalığı olmaması/dışlanmış olması
- Hasta kayıtlarında testlerin ve klinik bilgilerin tam olması (hasta bilgi formunda belirtilmiştir)

Dışlama kriterleri;

- Primer karaciğer hastalığı olması
- Vasküler ve yapısal nedenler
- Verilerin yetersiz/eksik olması

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, kullanılan ilaçlar (son bir yılda), klinik öykü, laboratuvar bulguları, biopsi sonuçları, aldığı tedaviler, tedaviye yanıt durumları bilgileri hasta kartları ve elektronik sisteminden alınarak kaydedildi. Hastaların isim, soyisim, TC kimlik numarası gibi kişisel bilgileri açık bir şekilde kullanılmadı. Hastaların verileri anonimleştirilerek kişisel bilgilere kodlama sistemi uygulandı. Elde edilen tüm veriler istatistiksel analiz yöntemleri ile test edildi.

DILI TANISI:

Aithal ve ark. tarafından tanımlandığı gibi DILI, $ALT \geq 5 \times$ normal değerin üst sınırının (ULN) izole artışı veya ALT değerlerinde $\geq 3 \times$ ULN artış ve buna eşlik eden toplam bilirubin (TB) değerlerinde $\geq 2 \times$ artış ile tanımlandı. (31)

Dikkatli ilaç öyküsü ve Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM) skoru kullanılarak değerlendirilen nedenselliğe göre tüm vakalar şüpheli DILI olarak kabul edildi. Yalnızca yüksek olasılıklı ya da olası olduğunu ifade eden değerlere ulaşan vakalar çalışmaya dahil edildi.

DILI paterni, ALT'nin ALP'ye oranı olarak üst normal limitlerinin katları olarak tanımlanan R değerine göre tanımlandı. R değerinin 5'ten büyük olması hepatosellüler hasar, 2 ile 5 arasında olması karışık yaralanma, R değerinin 2'in altında olması ise kolestatik yaralanma olarak tanımlanır.

Eozinofili, laboratuvar standartlarına bağlı olarak mutlak eozinofil sayısının 450 ila 550 hücre/ μ L'yi aşması olarak tanımlandı.

İmmün aracılı DILI, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (yorgunluk, yüksek dereceli ateş, artralji, deri döküntüsü, yüz ödemi ve genel kaşıntı) özelliklerinin varlığıyla tanımlandı.

Tam iyileşme, hasardan sonraki 6 ay içinde bazal klinik ve biyokimyasal profilin tamamen düzelmesi olarak tanımlandı. Kronikleşme ise klinik ve biyokimyasal parametrelerin 6 aya kadar düzelmemesidir.

Tüm hastalarda tanı amaçlı aşağıdaki incelemeler yapıldı:

1. ilaç öyküsünü hedefleyen (zamanı, dozu, türü, süresi ve aynı veya benzer ilaç alım öyküsü) ayrıntılı öykü

2. Fizik muayene

3. Biyokimyasal testler: Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı

4. Serolojik testler:

Viral seroloji: hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-hepatit B kor antijeni (HBc)-IgG, anti-HBc-IgM, anti-hepatit E virüsü (HEV IgM), anti-Epstein-Barr virüsü (EBV)-IgM, anti - Sitomegalovirüs (CMV) -IgM, Hepatit C virüsü antikorları (HCV Abs) ve PCR ile kantitatif HCV RNA. Anti-hepatit A virüsü Ab, Anti-human immün yetmezlik virüsü (HIV)-Ab ve anti-herpes simpleks virüsü (HSV)-IgM

İmmün parametreler: Anti-nükleer antikorlar (ANA), Anti-düz kas antikorları (ASMA), Anti-mitokondriyal antikorlar (AMA) ve Anti-Karaciğer-Böbrek-Mikrozom (LKM)-1 antikorları

Metabolik testler: Serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi, serum seruloplazmin, 24 saatlik idrarla bakır atılımı

5. Görüntüleme yöntemleri ; Abdominal ultrasonografi, gerekirse bilgisayarlı tomografi (BT)

6.Karaciğer Biyopsisi : Uygun olan (uluslararası normalleştirilmiş oran $<1,5$ veya protrombin konsantrasyonu ≥ 40 olan) hastalara yapıldı. DILIye spesifik patolojik bulgu bulunmamaktadır.DILI'yi düşündüren bildirilen patolojik özellikler arasında şunlar yer almaktadır:

-Karaciğer parankimindekilerle karşılaştırıldığında portal alanlarda hafif inflamatuvar değişiklikler

-Sınırlı perivenüler (asiner bölge 3) nekroz

-Köprüleşme nekrozu

-Kolestaz, kanaliküler kolestaz ile minimal hepatit, hepatositlerde yağ birikintileri (≥ 30)

-Bol miktarda nötrofil ve/veya eozinofil infiltrasyonu

-Epiteloid hücreli granülomların varlığı, safra hasarı ve inflamasyon ve şiddetli kolestaz

Hastalığın şiddeti:

DILI şiddet indeksi yoluyla beş kategoriye ayrılır ve ayrıca semptomların varlığı veya yokluğuna göre S (Semptomatik) veya A (Asemptomatik) olarak derecelendirilebilir:

Hafif : Bilirubin konsantrasyonu < 2 mg/dL ve INR $< 1,5$ olan yüksek ALT/ALP seviyeleri

Orta : Bilirubin konsantrasyonu $> 2,5$ mg/dL veya INR $> 1,5$ olan yüksek ALT/ALP seviyeleri

bilirubin ve/veya INR düzeyleri yükselmiş ve DILI nedeniyle hastane yatışı olan

Şiddetli Yüksek ALT/ALP ve toplam bilirubin $> 2,5$ mg/dL ve aşağıdakilerden biri:

- Akut karaciğer yetmezliği
- DILI'ye bağlı organ yetmezliği
- DILI 'ye bağlı ölüm veya karaciğer nakli

İstatiksel Analiz

Veriler, istatistiksel analiz için SPSS-29 2024 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak analiz edildi. İki tür istatistik yapıldı;

1. Tanımlayıcı istatistikler: niceliksel verilerin ortalama ve SD olarak gösterildiği, niteliksel verilerin ise frekans ve yüzde olarak ifade edildiği

2. Analitik istatistikler

Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerle değişkenler açısından iki bağımsız grup arasındaki farkları karşılaştırmak için Mann-WhitneyU testi kullanıldı. Verileri 5'ten az olan durumlarda 2×2 nitel değişkenler için Fisher Exact testi kullanıldı. p değeri $< 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul

Bu çalışma için gerekli olan izin Koç Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından, 13.05.2024 tarihinde, 2024.178.IRB2.07 numaralı etik kurul kararı ile alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $8,1 \pm 5,6$ (1-17) yıl olan 28 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri tablo 3 ve 4’de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	17	60,7
	Kız	11	39,3
BMI	Zayıf	4	14,3
	Normal	20	71,4
	Fazla Kilolu	4	14,3
Yaş (Ort $\pm$ SS (min-maks))		8,1 $\pm$ 5,6 (1-17)	

Tablo 4. Hastaların antropometrik ölçümleri

	Ortalama	SS	Medyan	Ç1	Ç3
Boy	124,0	39,7	135,0	82,0	160,0
Boy SD	60,18	29,38	68,00	42,00	84,50
Kilo	34,3	23,6	31,4	11,3	55,0
Kilo SD	58,64	31,09	63,00	30,50	87,50
BMI persantil	58,09	27,17	55,50	47,50	79,00

Primer tanılar incelendiğinde en sık tanılar sırasıyla, Akut Lösemik Lenfoblastik lösemi (ALL) (n=5, %17,8), Atipik Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) (n=2, %7,1), Epilepsi (n=2, %7,1), İdrar yolu enfeksiyonu (n=2, %7,1) yer almaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Primer ve eşlik eden tanıların dağılımı

	n	%
ALL (Akut Lösemik Lenfoblastik lösemi)	5	17,9

HÜS (Hemolitik Üremik Sendrom)	2	7,1
Epilepsi	2	7,1
İYE (İdrar yolu enfeksiyonu)	2	7,1
AİTK (Araç içi trafik kazası) – Patella fraktür opere	1	3,6
Akut karaciğer yetmezliği	1	3,6
Atopik dermatit	1	3,6
Depresif Bozukluk	1	3,6
Duygu durum bozukluğu	1	3,6
Hidroüretonefroz	1	3,6
Non-metastatik osteosarkom	1	3,6
Peutz Jeghers, Akciğer adenokarsinom	1	3,6
Pons gliomu	1	3,6
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1	3,6
Wilm's tümörü	1	3,6

Sürekli kullanılan ilaçlar incelendiğinde Trimetopirim-Sulfametoksazol ve nistatin'in en sık kullanılan ilaçlar olduğu görüldü(n=4)., bu ilaçları sırasıyla pantoprazol, ondansetron ve klorheksidin glukonat izlemektedir. Yalnızca bir hastanın kullandığı ilaçlar da sık kullanılanlarla birlikte Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Hastaların sürekli kullandığı ilaçlar

	n	%
Trimetopirim-Sulfametoksazol	5	17,9
Nistatin	5	17,9
Pantoprazol	3	10,7
Ondansetron	2	7,1
Klorheksidin glukonat	2	7,1
Eculizimab	1	3,6

Aripirazole	1	3,6
D-vitami	1	3,6
Essitalopram	1	3,6
Klorpromazin	1	3,6
Fenobarbital	1	3,6
Klobazam	1	3,6
Valproik asit	1	3,6
Levotirasetam	1	3,6
Glutamin	1	3,6
Melatonin	1	3,6

Şüpheli ilaçlar kategorisinde en sık kullanılanlar sırasıyla; Seftriakson (5 kişi, %17,9), Parasetamol (3 kişi, %10,7), Valproik asit (2 kişi, %7,1), Eculizumab (2 kişi, %7,1), Metotrexat, (2 kişi, %7,1) ve Merkaptopürin (2 kişi, %7,1) olarak saptanmıştır. (Tablo 7).

Tablo 7. Şüpheli ilaçların dağılımı

	n	%
Seftriakson	5	17,9
Asetaminofen	4	14,3
Valproik asit	2	7,1
Eculizimab	2	7,1
Merkaptopürin	2	7,1
Metotrexat	2	7,1
Amoksisilin klavulanat	1	3,6
Klaritromisin	1	3,6
Klorpromazin	1	3,6
Methotrexat	1	3,6
Peg-asparaginaz	1	3,6
Pemetreksat	1	3,6
Pembrolizumab	1	3,6
Fluoksetin	1	3,6
Sefiksim	1	3,6
Seftidir	1	3,6

Temazolamid	1	3,6
Vinkristin	1	3,6

Uygulama şekli, reaksiyonların ilaç kesilmesi sonrasındaki durumu, ilaç tekrar kullanıldığında reaksiyon gelişme durumu ve reaksiyon sonrası tedavi değerlendirildiğinde, 26 hastada reaksiyonların ilaç kesildikten sonra geçtiği, 10 hastada ilaç yeniden verildiğinde (%35,7) tekrar gelişen reaksiyonlar gözlemlendi, reaksiyon sonrasında hastaların 17'sinde (%60,7) hastaneye yatış gerektiği saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. İlaç uygulama şekli ve etkileri

		n	%
Uygulama şekli	IM	2	7,1
	IV	12	42,9
	PO	14	50,0
Reaksiyon ilaç kesilince geçti mi?	Evet	26	92,9
	Hayır	2	7,1
İlaç tekrar verilince gelişti mi?	Evet	10	35,7
	Hayır	18	64,3
Reaksiyon sonrası tedavi	Ayaktan	11	39,3
	Yatarak	17	60,7

Enfeksiyon varlığı incelendiğinde hastaların 4'ünde enfeksiyonun eşlik ettiği saptandı, (Mycoplasma pozitifliği (n=1, %3,6), Üst solunum yolu enfeksiyonu (n=1, %3,6) ve viral akut gastroenterit (n=2, %7,6).

Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametrenin ilaç öncesi ve sonrası değerleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların ilaç alımı öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri

Parametre	Normal değeri	İlaç öncesi değer	İlaç sonrası maksimum değer	p
ALT (IU/L)	13-45 IU/L	45 (25-55)	1586 (175-1586)	<0,001
AST(IU/L)	15-60 IU/L	38 (18-46)	1864 (107-1864)	<0,001
GGT(IU/L)	3-22 IU/L	56 (22-78)	476 (73-476)	0,002
LDH(IU/L)	110-295 IU/L	233 (139-245)	475 (239-475)	0,005
Total Bilirubin (mg/dL)	0,3-1,2 mg/dL	0,4 (0,2-0,4)	2,8 (0,4-2,8)	<0,001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0-0,2 mg/dL	0,2 (0,1-0,2)	0,7 (0,3-0,7)	<0,001

Değerler median ve IQR olarak verilmiştir. * Wilcoxon test

Karaciğer testlerinin ilaç öncesi ve ilaç sonrası anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (tablo 9).

Hastaların ilaç alımı öncesi laboratuvar parametreleri

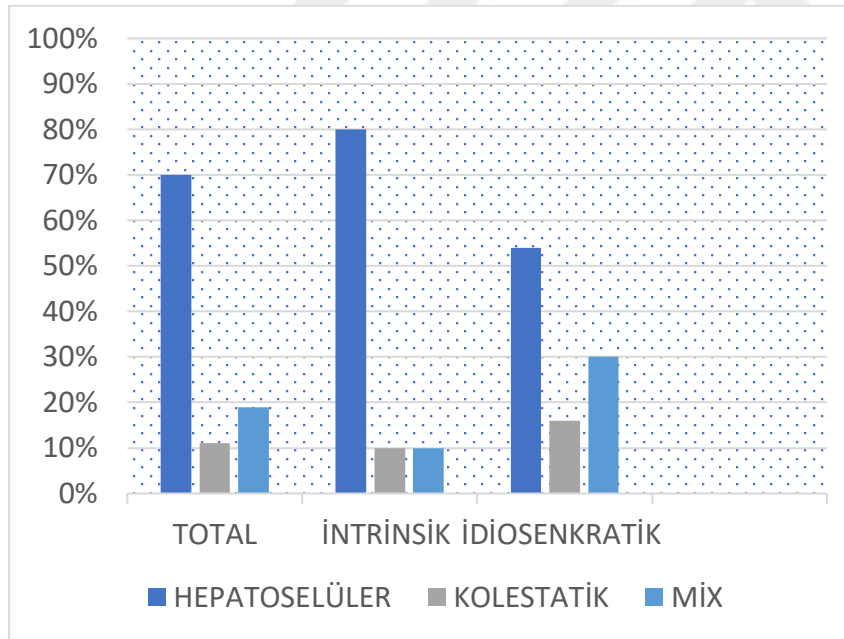
	Ortalama	SS	Medyan	Ç1	Ç3
Albumin (g/dL)	3,9	0,5	3,9	3,6	4,5
Ferritin (ml/ng)	485,5	748,4	100,0	42,0	673,0
Üre (mg/dL)	24,4	12,6	22,0	16,0	31,5
Kreatinin (mg/dL)	0,4	0,2	0,4	0,3	0,6
WBC ($\times 10^3$ /uL)	7,5	4,9	7,1	4,4	9,0
ANC ($\times 10^3$ /uL)	3,3	2,7	2,5	1,8	4,2
ALC ($\times 10^3$ /uL)	3,3	3,0	2,1	1,1	4,8
NLR	2,1	2,5	1,2	0,5	2,6
Monosit ($\times 10^3$ /uL)	0,7	0,7	0,6	0,4	0,9
Eozinofil ($\times 10^3$ /uL)	0,2	0,3	0,1	0,0	0,2
Hemoglobin g/dL	11,2	2,0	11,4	10,0	12,5
PLT ($\times 10^3$ /uL)	299,2	157,5	275,5	198,0	432,5

MPV fL	10,5	1,6	10,3	9,8	10,9
MCV fL	80,7	7,9	81,0	76,5	85,0
PDW	11,8	2,1	11,4	10,3	13,1
IgG (g/dL)	120,4	335,3	9,4	8,6	10,7
IgM (g/dL)	17,3	33,1	2,2	1,0	14,0
IgA (g/dL)	31,0	51,0	1,6	1,2	89,0

İmmünolojik testler incelendiğinde; ANA, ASMA, AMA, LKM ve pANCA 13 hastada negatif, 15 kişide ise bilgi mevcut değildi. Bir hastada ASMA 1/1280 olarak pozitif saptandı.

RUCAM:

Kohortumuzda R oranına göre vakaların %70'inde hepatoselüler hasar, %11'inde kolestatik hasar ve %19'unda mix tip hasar saptandı. (Şekil 3).



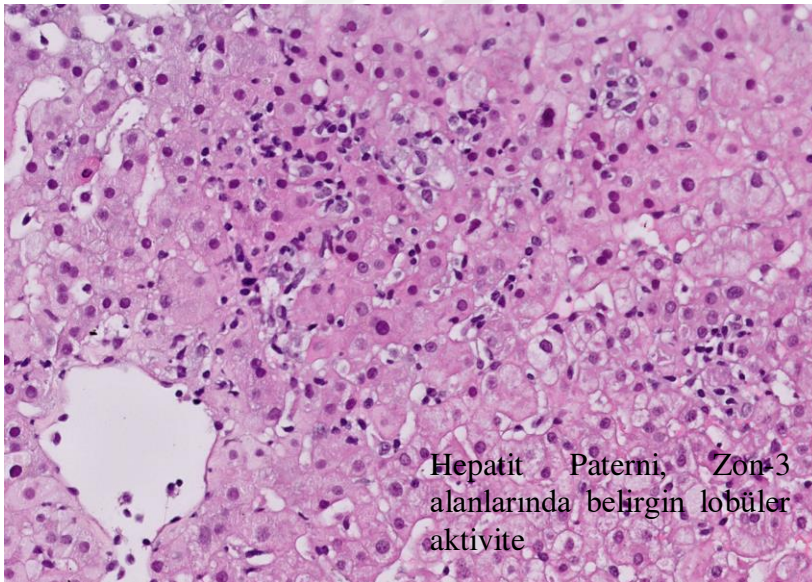
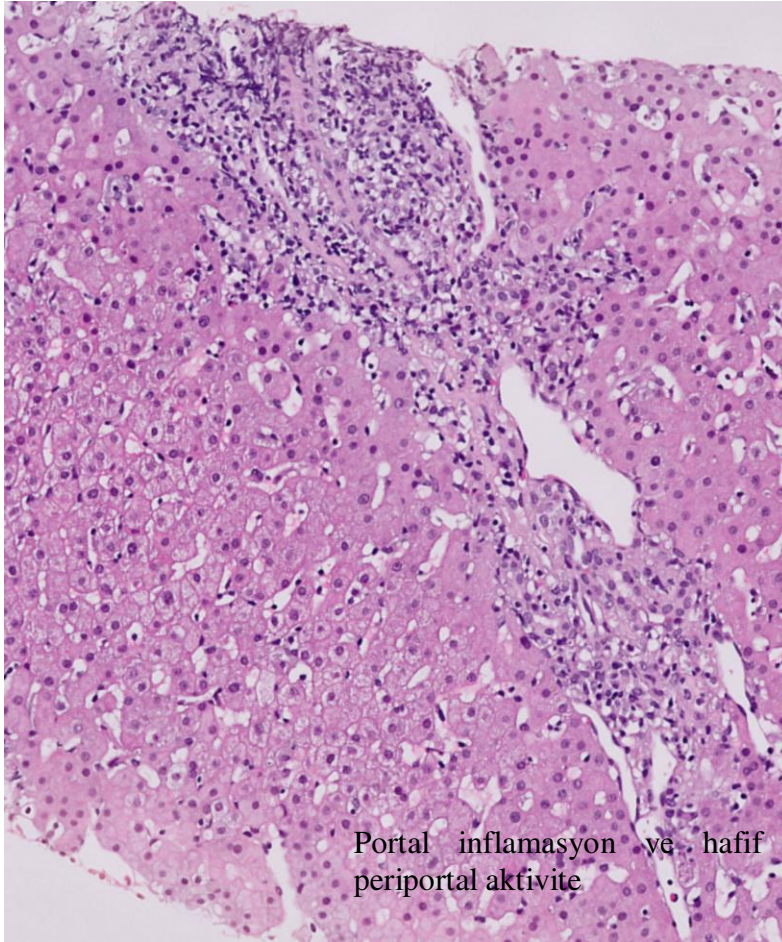
Şekil 3. Hastaların RUCAM skoruna göre hasar türleri

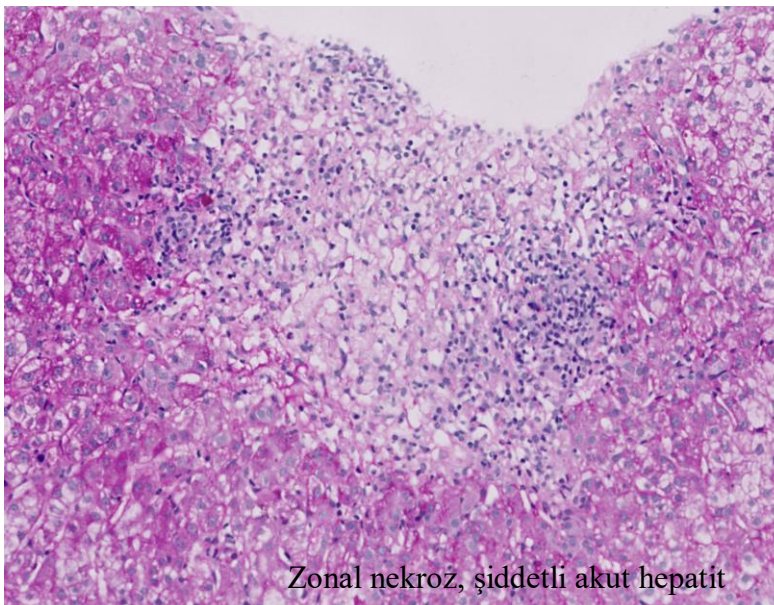
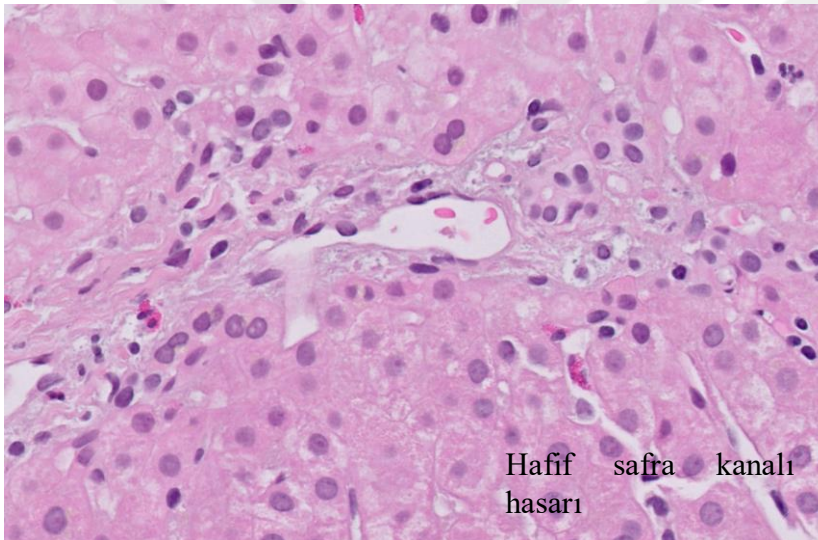
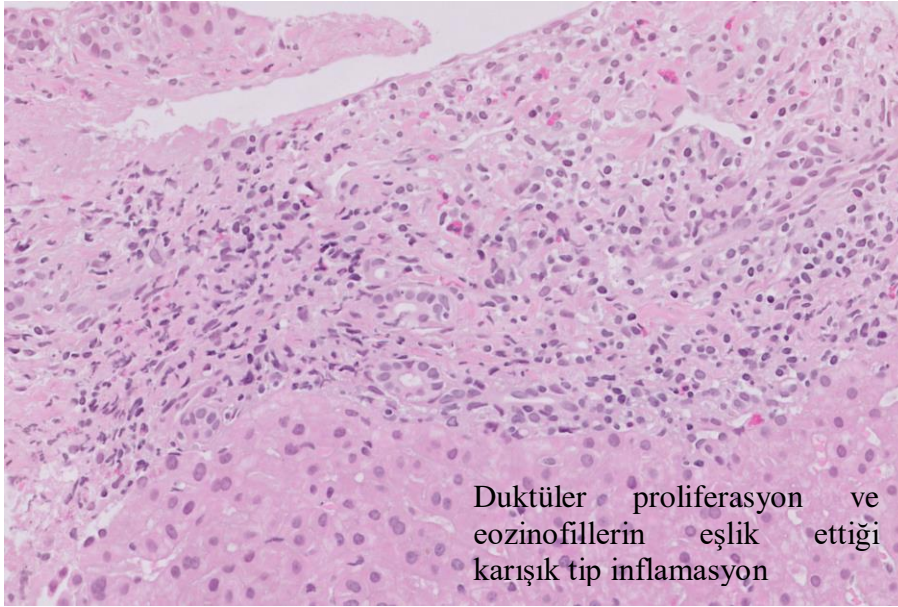
Histopatolojik inceleme

Çalışmaya alınan hastalardan, 6'sına karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların biyopsi sonuçlarına göre histopatolojik incelemeleri

HASTA NO	KOLESTAZ	PERİPORTAL FİBROZİS	YAĞLANMA	LOBÜLER İNFLAMASYON	HÜCRE İNFİLTRASYONU	DUKTULAR HİPERTROFİ	İLAÇ
32190452	-	-	-	+	Makrofaj	-	Valproik asit
30851942	-	+	-	+	Mix Tip İltihabi Hücre	+	Klorpromazin
31312241	+	+ ; köprüleşme nekrozu	+	+	Lenfosit baskın mononükleer iltihabi hücre	+	Seftriakson
32250117	-	-	-	+	Eozinofil	+	Fluoksetin
32164016	+	+	+	+	Eozinofil, Lenfosit	+	Valproik asit
31458176	-	-	-	+	Lenfosit baskın, eozinofil	+	Parasetamol





Radyolojik Görüntüleme

Tablo 11. Hastaların radyolojik incelemesi

Hastaların 11'inde (%39,3) ultrasonografi, fibroscan veya MR sonucunda bulgusu normal iken, 16'sının (%57,1) görüntülemesinde normal dışı durum olduğu tespit edilmiştir

İnceleme yöntemi	Hasta sayısı	Bulgu
USG	23 (%79)	9 Hasta; Normal 8 Hasta; Karaciğer parankim ekojenite artışı 6 Hasta ; Steatoz ve Hepatomegali
MR	2 (%6)	Normal
BT	2 (%6)	2 Hasta ; Grade 1 Hepatosteatoz

Görüntülemelerde bulgusu normal olan 3 kişinin lobüler inflamasyon, hepatik zedelenme, lobüler aktivite artışı, hepatoselüler hasar, steatohepatit zedelenme paterni ve ilaç ilişkili zedelenme gibi biyopsi sonuçlarına rastlandı.

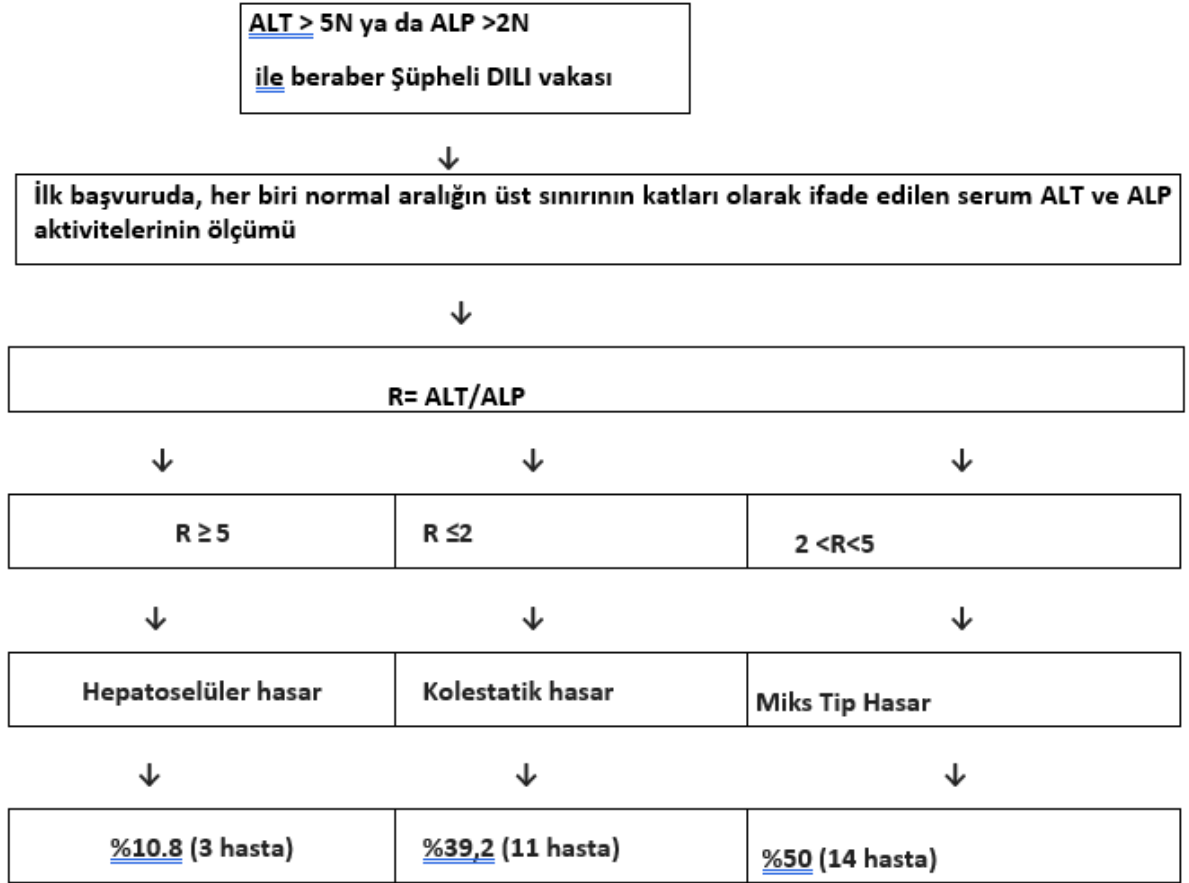
Görüntüleme sonucu ile laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki bulunmadı.

İlaç sonrası bakılan USG ya da biyopside karaciğer yağlanması saptanan hastaların ortalama BMI 85 olarak saptandı, bu durumda ilaç hasarını arttıran bir diğer faktörün obezite olması anlamlı olarak değerlendirildi.

DILI karaciğer hasar tipi ve hastalığın şiddeti:

Hastalarda ilaç başlanma süresi incelendiğinde ortalama sürenin $7,9 \pm 6,0$ yıl (medyan:9,1, Ç1:1,4-Ç3:12,6) olduğu görüldü.

Hastalar RUCAM (R Skoru) bakımından değerlendirildiğinde hastaların %50'sinde (14 hasta) mixt karaciğer hasarı ($2 < R < 5$), hastaların %39,2'sinde (11 hasta) kolestatik karaciğer hasarı ($R \leq 2$) ve hastaların %10,8'inde (3 hasta) hepatoselüler hasar ($R \geq 5$) tespit edildi.



HASTALIĞIN ŞİDDETİ	HASTA SAYISI
ASEMPTOMATİK	11
HAFİF	14
ORTA	3
ŞİDDETLİ	1
AĞIR	0

Tedavi:

Hepsinde ilaçlar kesilerek, n asetil sistein 6 mg/kg/saat intravenöz infüzyon, E vitamini ve ursodeoksikolik asit tedavisi enzimleri x2 kat olana dek devam edildi.

Seyir; Onbir hasta ayaktan takip edildi, haftalık karaciğer enzimlemleri kontrol edildi ve yatış gerekmedi. Hastanede yatış süresi ortalaması 4 gün (1-8) olarasaptanmıştır. Hastaların median izlem süresi 8 ay (2-18 ay) olup, kaybedilen hasta olmadı. Kronik hasar 2 hastada gelişti. DILI nedeniyle karaciğer nakli gereken hasta olmadı.

5. TARTIŞMA

İlaça bağlı karaciğer hasarı, önemli bir sağlık problemi olup, bildirilen tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının (ADR'ler) yaklaşık %10'unu oluşturur. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, anti-enfektif ilaçlar (antitüberküloz ilaçları dahil), anti-tümör ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları ve biyolojik ajanlar dahil olmak üzere dünya çapında 1.100'den fazla ilacın hepatotoksik etki gösterdiği doğrulanmıştır. Çocuklar, karaciğerlerinin olgunlaşmamış olması, özel ilaçların bulunmaması, araştırma verilerinin yetersizliği ve yetersiz öz raporlama nedeniyle hepatotoksositeye karşı savunmasızdır. Çocuklardaki şiddetli DILI vakaları, tüm pediatrik akut karaciğer yetmezliği vakalarının yaklaşık %19'unu oluşturur. Asetaminofen toksisitesinden kaynaklanan DILI, vakaların %14'ünü oluşturur ve asetaminofen dışındaki ilaçlardan kaynaklanan DILI, vakaların kalan %5'ini oluşturur (1). DILI tanısı almış 348 çocuk ile yapılan bir çalışmada hastaların %80'ininden fazlasının 1 yaş altı çocuklardan oluştuğu bildirilmiştir (7). ABD'de yapılan farklı bir çalışmada ise yaş ortalaması 14 olup, hastaların %70'i kız çocuklarından oluşmaktaydı (56). Liu ve ark. DILI tanısı alan 0-18 yaş arasındaki çocuk hastaları incelediklerinde hastaların %68,8'nin 6-18 yaş grubunda olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada hastaların %49,6'sının erkek olduğu gösterilmiştir (57). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 8,1 yıl olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet dağılımı ise %60,7 erkek ve %39,3 kızdı. Literatürde çocuklarda karaciğer hasarının yaş ve cinsiyet dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar paylaşılmıştır. Cinsiyet dağılımında farklılıkların ortaya çıkmasını, çocukluk dönemindeki cinsiyete bağlı fizyolojik değişimlerin hastalığın ortaya çıkmasına ve tedavi yanıtına etki edecek düzeyde olmamasına bağlamaktayız.

ADR'lerin (istenmeyen ilaç reaksiyonu) küçük bir kısmı gibi görünen DILI, yine de pazarlama sonrası ilaç geri çekme ve klinik akut karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Düşük insidansı nedeniyle (1/10.000 hasta), genellikle sadece yüzlerce ila binlerce test katılımcısını içeren kapsamlı prelinik (hayvan) ve klinik çalışmalar da dahil olmak üzere şu anda kullanılan standart testler, DILI'yi tam olarak tahmin etmek için yetersizdir (54,55). Bu nedenle DILI genellikle yalnızca ADR'lerin pazarlama sonrası gözetimi sırasında tanınır. DILI'nin nadirliği, mekanizmalarını ve risk faktörlerini anlamak için önemli bir zorluk teşkil etmektedir.

Vücut ağırlığı, vücut su içeriği ve vücut yüzey alanı gibi fizyolojik faktörler de ilacın klirensini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda vücut su içeriği ve vücut yüzey alanı kitle indeksi daha yüksek olup, ilaçların vücut yağı ve plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi daha düşüktür.

Obezitenin, yağlı karaciğere neden olabildiği ve bu zeminde hasar geliştirmeye daha açık olduğu, yine yıllar içinde metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (58). Bu nedenle hastalar incelendiğinde, ilaç alımı öncesi obezite ilişkili yağlı karaciğer tanısı almış hasta bulunmamaktaydı. Ancak ilaç alımı sırasında obesitesi olan hasta sayısı 6 idi.

ABD’de yapılan bir çalışmada 2004’ten 2013’e kadar 136 suplementer gıda takviyesine bağlı gelişen DILI hastası incelenmiştir. Takip edilen hastaların 45’inde vücut geliştirme için suplementer gıda takviyesi kullanımı varken, 85’inde vücut geliştirme dışı nedenlerle suplementer gıda takviyesi kullanımı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda DILI gelişen 85 hastanın istatistiksel olarak daha hafif kiloya sahip olduklarını bildirmişlerdir (64). Claridge ve ark.’nın yetersiz beslenmeden ve/veya düşük vücut ağırlığından etkilenen yetişkinlerde asetaminofenin önerilen maksimum günlük dozda uygulanmasının bir sonucu olarak akut karaciğer yetmezliğine ilişkin çalışmalarında, bazı hastaların terapötik dozlarda bile asetaminofen toksisitesine karşı artan duyarlılığının olabileceğini göstermektedir (65). Çalışmamızda hastaların %85,7’sinin zayıf veya normal kiloda olduğu saptandı. Hastaların yalnızca %14,3’ü kilolu olarak tespit edildi. Literatürde vücut ağırlığı ile DILI mekanizmasını açıklayabilen kapsamlı bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Az sayıdaki hasta serimizde çocuklarda düşük vücut ağırlığının ilaç toksisitesi için risk oluşturmasını destekler niteliktedir. Ancak daha fazla sayıda hasta ile çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çocukluk çağında DILI’ye yol açan mekanizmalar henüz netlik kazanamamıştır. 1998’den önce onaylanan ilaçların çoğu yalnızca yetişkinlerde test edilmiştir ve bu nedenle çocuklarda ilaç hepatotoksisitesi ancak klinik kullanım sırasında ortaya çıkmıştır. 1998 Gıda ve İlaç Dairesi Pediatrik Kuralı, çocuklarda kullanım potansiyeli olan tüm yeni ilaçların pediatrik testlerden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koymuş olsa da, çoğu pediatrik ve yetişkin klinik çalışması, potansiyel güvenlik sinyallerini tespit etmek için yeterli sayıda deneği içermemiştir. Onaylandıktan sonra bile, ilaç toksisitesi vakalarının sadece küçük bir kısmı

FDA Medwatch'a bildirilmektedir (66). Nonasetaminofen ilaçlar çocuklarda akut karaciğer yetmezliği ataklarının %5'ini oluşturmaktadır ve ilaçlara bağlı karaciğer hasarının hem akut hem de kronik formları anekdot raporlarında veya küçük serilerde tanımlanmıştır (64,67). DILI patogenezinde rol oynadığı düşünülen ilaçlar arasında antibiyotikler, antikonvülzanlar, psikoaktif ilaçlar ve diğerleri yer almaktadır (68).

Asetaminofen her yıl milyonlarca insan tarafından güvenle kullanılmaktadır. Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerde DILI'nin ve akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir. Çocuklarda ise asetaminofen, akut karaciğer yetmezliğinin belirsiz nedenlerin ardından ikinci nedenidir. Terapötik dozlarda, asetaminofen, glukuronidasyon ve sülfasyondan oluşan faz II metabolik yollarıyla metabolize edilir; glukuronidasyon yolu, yetişkinlerde terapötik bir dozdan sonra metabolizmanın %60'ını oluşturur. Gençlerde, glukuronidasyon aktivitesi yetişkinlere göre düşük olduğundan, yaklaşık 12 yaşına kadar sülfatlama yolu baskın metabolizma yoludur (6). Yapılan çalışmalarda çocukların, yetişkinlere kıyasla asetaminofen kaynaklı hepatotoksisiteye karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir (69). ABD'de FDA tarafından ilaç toksisitelerinin kayıt altına alındığı bir veri tabanında, çocukların (0-16 yaş arası) yetişkinlere (17 yaş ve üstü) benzer veya onlardan daha az asetaminofene bağlı hepatotoksisite vakalarının bildirildiği gösterilmiştir (6). Devarbhave ve ark. DILI tanısı almış hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların yalnızca %2'sinde asetaminofen kullanımı tespit etmiştir (70). Kumar ve ark. ise DILI tanılı çocuk hastalardaki asetaminofen kullanımını %8,3 olarak bildirmiştir (71). 14.143 pediatrik şüpheli karaciğer hasarı vakasının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında en sık (1365 hastada) asetaminofene bağlı hasar olduğu tespit edilmiştir (57). Çalışmamızda sürekli olarak kullanılmayan ilaçlar ayrı olarak (şüpheli ilaç başlığı ile) değerlendirilmiştir ve asetaminofen kullanımı bu ilaçlar arasında %14,3 ile ikinci en sık kullanılan ilaç olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda kalıcı bir hasar gelişmemiştir.

Antibiyotikler, yaygın kullanımlarından dolayı, ABD'deki pediatrik DILI vakalarının neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Örneğin 2011 yılında çocuklara 73,7 milyon antibiyotik kürü reçete edildi; bu da 1000 nüfus başına 889 reçete gibi kayda değer bir oran anlamına gelmektedir (5). Olso ve ark. 14 günden fazla antibiyotik alan çocuklar arasında %1 oranında DILI görüldüğünü bildirmiştir. (72). Çoklu sülfonamid içeren ilaçlar (örn. sülfanilamid, trimetoprim-sülfametoksazol ve pirimetamin-sülfadoksin) pediatrik enfeksiyonlar için rutin olarak kullanılmaktadır ve idiyosenkratik hepatotoksisiteye neden oldukları bildirilmiştir (73). Sülfonamid kaynaklı hepatotoksisitenin mekanizmasının ateş, döküntü ve periferik eozinofili

semptomlarıyla desteklenen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu öne sürülmüştür (6). Çin’de yapılan bir çalışmada antimikrobiyal tedavide kullanılan ilaçlar DILI tanısı konan hastaların %22’sinde tespit edilmiştir (74). Japonya’da yapılan bir çalışmada bu oran %11 olarak bildirilmiştir (70). Hindistan’da yapılan bir çalışmada DILI tanılı hastaların %57,8’sinde anti-tüberküloz ilaç kullanımı tespit edilmiştir (75). ABD’de yapılan bir çalışmada DILI hastalarında en sık kullanılan ilaç %46,5 ile antimikrobiyal ilaçlar olmuştur (64). İspanya (76) ve İzlanda (77) da DILI hastalarında %37 oranında kullanım ile antimikrobiyal ilaçlar olmuştur. Çalışmamızda ilaç kullanımı sürekli kullanım ve şüpheli ilaç olarak değerlendirilmiştir. Sürekli kullanılan ilaçlarda bactrim (trimetoprim-sülfometaksazol) (%17,9) ve antifungal (%17,9) ilaçlar en sık etken olarak tespit edildi. Şüpheli ilaç arasında yine en sık olarak antimikrobiyal olarak kullanılan seftriakson (%17,9) tespit edildi. Çalışmamızda primer tanılar incelendiğinde en sık görülen tanı Akut Lösemik Lenfoblastik (ALL) (5 kişi, %17,8) idi. Onkolojik tedavi alan çocuklarda merkezimizde ağız bakımı için bactrim (trimetoprim-sülfometaksazol) önerilmektedir. Bu nedenle bu ilaç grubu daha fazla görülmektedir.

Günümüze dek yapılan çalışmalar incelendiğinde bölgesel farklılıklar olduğu görülmektedir. Örneğin Hindistan’da anti-tüberküloz ilaçlarının daha fazla görülmesi bunu açık bir şekilde göstermektedir. Bu nedenle DILI çalışmaları yapılırken bölgesel farklılıkların dikkate alınmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

DILI gelişen karaciğer hasarı hepatoselüler, kolestatik veya karışık tipte olabilmektedir. Hepatoselüler hasar, serum transaminazlarının (ALT ve AST) orantısız yükselmesi kolestatik hasar ise , alkalen fosfataz (AlkP), konjuge bilirubin ve/veya gama-glutamil transpeptidazda belirgin artışlarla karakterizedir (1). Bu parametreler göz önüne alınarak geliştiren RUCAM skoru bu hasarın tipini belirlemede kullanılmaktadır. Bu çalışmada RUCAM (R Skoru) bakımından değerlendirildiğinde hastaların %50’sinde (14 hasta) mixt karaciğer hasarı ($2 < R < 5$), hastaların %39,2’sinde (11 hasta) kolestatik karaciğer hasarı ($R \leq 2$) ve hastaların %10,8’inde (3 hasta) hepatoselüler hasar ($R \geq 5$) tespit edilmiştir.

DILI hastalarında ilaç türüne göre biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği bir çalışmada asetaminofen kullanımı sonrası DILI tespit edilen çocuklarda ALT ve AST düzeyleri albendazol kullanımı sonrası DILI tespit edilen çocuklara göre daha fazla yükseldiği tespit edilmiştir (78). Molleston ve ark. DILI hastalarında başlangıç ALT düzeyini 79 olarak tespit etmiştir. Araştırmacılar hastalarda ortalama pik ALT düzeyini ise 727, ortalama pik AST düzeyini 503 olarak tespit etmiştir (56). İyileşen ($n = 26$) ve klinik olarak kötüleşen pediatrik DILI hastalarındaki ($n = 9$) laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ALT ve AST düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir (kumar). Çalışmamızda ilaç öncesi ALT seviyeleri ortalama $45,1 \pm 26,6$ iken ilaç kullanımı sonrasında ALT seviyeleri ortalama $638,9 \pm 1538,6$ 'ya yükseldi ve artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Benzer şekilde AST için ilaç öncesi ortalama değer $38,9 \pm 18,3$ iken ilaç alındıktan sonra AST seviyeleri ortalama $603,2 \pm 1846,6$ 'ya çıktı ve artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). GGT ortalaması ilaç öncesinde $56,0 \pm 48,1$ iken ilaç alındıktan sonra $192,5 \pm 279,4$ düzeyine çıktı ve artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,002$). Benzer şekilde LDH ortalaması $233,5 \pm 222,0$ iken ilaç kullandıktan sonra düzey $412,5 \pm 475,6$ 'e çıktı ve artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,005$).

DILI'de karaciğer görüntülemesi altta yatan karaciğer hastalığı ve olası diğer nedenleri dışlamak için kullanılabilir. Hasarın şekli ne olursa olsun tüm hastalarda karın USG yapılması tavsiye edilmektedir (andreda). Çalışmamızda USG bulguları ile ALT, AST, GGT ve LDH değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde görüntüleme sonucu normal veya anormal görüntü elde edilen hastalar arasında ALT ve AST düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Objektif tanısal testlerin eksikliği, dışlamaya dayalı tanı, çok çeşitli klinik bulgular ve çoğu vakanın kendine özgü doğası, çocuklarda RUCAM ölçeğinin uygulanmasında çeşitli engeller (yaş, alkol ve gebelik bileşenleri açısından) nedeni ile RUCAM skorlaması pediatrik hastalarda uygunluğu şüphelidir. Bu çalışmada RUCAM skorlaması modifiye edilerek kullanılmıştır.

DILI tedavisinin temeli etkenin ortadan kaldırılması ve destekleyici tedavidir. Asetaminofen (NAC) ve valproat (L-karnitin) dışında çok az ajanın antidotları vardır.

Çalışmaya alınan hastaların tümünde antioksidan özellikleri nedeniyle n-asetil sistein, e vitamini asit kullanıldığı saptandı. Erişkin DILI’de kortikosteroid tedavisi ilerleyici kolestaz ve otoimmün hepatit benzeri klinik seyirlerde kullanılmakla birlikte çoğu DILI formu için kortikosteroidlerin etkinliği ve güvenliği kanıtlanmamıştır ve henüz hiç bir kontrollü çalışma yapılmamıştır.

DILI’nin seyri hakkında çok fazla veri yoktur.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler incelendiğinde antimikrobiyal ve kemoterapötik ilaçların çocukluk çağında önemli bir DILI nedeni olabileceği görüldü. DILI’nin görülme sıklığının az olması ve çalışmamızın tek merkezli olması örneklem büyüklüğünün sınırlı kalmasının en önemli nedenleridir.

Her ne kadar DILI tanı ve kriterleri çocukların yıllar içindeki hızlı fizyolojik değişimleri göz önüne alınarak geliştirilmemiş olsa da yaşa uygun değerler dikkate alınarak kullanımının çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmaya katılan 28 hastanın 17'si (%60,7) erkek, 11'i (%39,3) kızdı.
- Hastaların yaş ortalaması $8,1 \pm 5,6$ (1-17) yıl olarak bulundu.
- BMI kategorisinde, çocukların 4'ü (%14,3) zayıf, 20'si (%71,4) normal kilolu ve 4'ü (%14,3) fazla kilolu ve olarak sınıflandırıldı.
- Primer tanılar incelendiğinde en sık görülen tanı Akut Lösemik Lenfoblastik (ALL) (5 kişi, %17,8) idi.
- Sürekli en sık kullanılan ilaç Trimetoprim-Sulfometoksazol (%17,9) idi.
- Şüpheli en sık kullanılan ilaç Seftriakson (%17,9) idi.
- İlaç kullanımı sonrasında ALT seviyeleri ilaç kullanımı öncesi ALT seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.001$).
- İlaç kullanımı sonrasında AST seviyeleri ilaç kullanımı öncesi AST seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.001$).
- İlaç kullanımı sonrasında GGT seviyeleri ilaç kullanımı öncesi GGT seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.002$).
- İlaç kullanımı sonrasında LDH seviyeleri ilaç kullanımı öncesi LDH seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.005$).
- Görüntüleme sonucunda normal yapıya sahip olan hastalarda da, anormal görüntü elde edilen hastalarda da ALT ve AST düzeylerinin ilaç kullanımı sonrasında arttığı görüldü.
- Normal yapıya sahip olan hastalarda ilaç öncesi GGT değerleri ilaç sonrası GGT değerlerine benzerdir ($p = 0,397$), LDH düzeyleri de ilaç öncesi ve ilaç sonrasında birbirine benzer bulundu ($p = 0,069$).

DILI çocukluk çağında da asemptomatik aminotransferaz yüksekliğinden akut karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen klinik tablo ile karakterizedir. Bu yüzden nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliklerinde dikkatli öykü ile ilaç veya bitkisel ürün alımı dışlanmalıdır. Her ne kadar DILI tanı ve kriterleri çocukların yıllar içindeki hızlı fizyolojik değişimleri göz önüne alınarak geliştirilmemiş oda yaşa uygun değerler dikkate alınarak kullanımının çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Oct;27(5):625-33.
2. Kearns, G.L.; Abdel-Rahman, S.M.; Alander, S.W.; Blowey, D.L.; Leeder, J.S.; Kauffman, R.E. Developmental pharmacology- Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349,1157-1167.
3. Potts, A.L.; Cheeseman, J.F.; Warman, G.R. Circadian rythms and their development in children: implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia. *Paediatr. Anaesth.*, 2011, 21, 238-246.
4. Gan Y, Dong Y, zhang H, Xu Z, Chen D, Wang L et al. Clinical characteristics and outcomes of drug-induced liver injury in children: a study of 184 cases. *J Clin Hepatol*. 2015(08 vo 31):1244–7.
5. Dipaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and antiepileptics are the leading causes of idiosyncratic drug-induced liver injury in American children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:152–9.
6. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, et al. Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol* 2017;36:365–79.
7. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006;148(5):652–8.
8. Li F, Yu Q. International development and domestic situation of pediatric medication development and clinical trials. *Chin J New Drugs*. 2020;29(17):1933–8.
9. Roberts EA. *Liver Disease in Children*. Publisher: Cambridge University Press.2021. pp. 348 – 382.
10. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;369:89–104.
11. Spatzenegger M, Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. *Drug Metab Rev*. 1995;27(3):397-417.
12. Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010;52:748–61.
13. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev* 2012;44:34–87.
14. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, et al. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease –a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:892–913.

15. Tateishi T, Nakura H, Asoh M, et al. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997;61:2567–74
16. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child*. 2014 Dec;99(12):1137–42.
17. Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther* 2008;118:250–67.
18. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, et al. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2005;11:1481–93
19. Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child* 2013;98:737–44
20. ter Heine R, Scherpbier HJ, Crommentuyn KM, et al. A pharmacokinetic and pharmacogenetic study of efavirenz in children: dosing guidelines can result in subtherapeutic concentrations. *Antivir Ther* 2008;13:779–87
21. Porta R, Sanchez L, Nicolas M, et al. Lack of toxicity after paracetamol overdose in a extremely preterm neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:901–2.
22. Krekels EH, Tibboel D, de Wildt SN, et al. Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:553–63
23. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Anest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858–66.
24. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–455.
25. Hosack T, Damry D and Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Ther Adv Gastroenterol* 2023, Vol. 16: 1–13
26. Bessone, F.; Hernandez, N.; Tagle, M.; Arrese, M.; Parana, R.; Méndez-Sánchez, N.; Ridruejo, E.; Mendizabal, M.; Dagher, L.; Contreras, F.; et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver-Paper Position. *Ann. Hepatol.* 2021, 24, 100321.
27. Saneto RP, Lee IC, Koenig MK, Bao X, Weng SW, Naviaux RK, et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. *Seizure*. 2010;19(3):140–6.
28. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222–1261.
29. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950–966.
30. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1389–1396.
31. Dara L, Liu Z-X and Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int* 2016; 36: 158–165.
32. Katarey D and Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med* 2016; 16: s104–s109.

33. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, et al. Druginduced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 160–168.
34. Hughes, T., N. Flynn, N. Dang, and S. Swamidass. Modeling the bioactivation and subsequent reactivity of drugs. *Chem. Res. Toxicol.* 2021.34 (2):584–600.
35. Zeke, A., M. Misheva, A. Reményi, and M. Bogoyevitch. JNK signaling: Regulation and functions based on complex protein-protein partnerships. *Microbiol. Mol. Biol. R.* 2016.80 (3):793–835.
36. Yan, M., Y. Huo, S. Yin, and H. Hu. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox. Biol.* 2018.17:27–283.
37. Shi, C., B. Hao, Y. Yang, I. Muhammad, Y. Zhang, Y. Chang, Y. Li, C. Li, R. Li, and F. Liu. JNK signalling pathway mediates acetaminophen-induced hepatotoxicity accompanied by changes of glutathione S-transferase A1 content and expression. *Front. Pharmacol* 2019.10:1092.
38. Zhang, Z., S. Li, Z. Zhang, K. Yu, X. Duan, L. Long, S. Zhang, M. Jiang, and O. Liu. Clinical features, risk factors, and prognostic markers of drug-induced liver injury in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Dermatol.* 2020. 65 (4):274–78.
39. Bock, F., and S. Tait. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. 21 (2):85–100.
40. Dara, L., Z. Liu, and N. Kaplowitz. Questions and controversies: The role of necroptosis in liver disease. *Cell. Death Discovery* 2016.2 (1):16089.
41. Lorincz, T., K. Jemnitz, T. Kardon, J. Mandl, and A. Szarka. Ferroptosis is involved in acetaminophen induced cell death. *Pathol. Oncol. Res.* 2015.21:1115–21.
42. Grewal, P., and J. Ahmad. Bile duct injury due to drug induced liver injury. *Curr. Hepatology. Rep* 2019.18:269–73.
43. Villanueva-Paz, M., L. Morán, N. López-Alcántara, C. Freixo, R. Andrade, M. Lucena, and F. Cubero. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. *Antioxidants* 2021.10 (3):390.
44. Cheng, M. L., D. Nakib, C. T. Perciani, and S. A. MacParland. The immune niche of the liver. *Clin. Sci.* 2021.135 (20):2445–66.
45. Gerussi, A., A. Natalini, F. Antonangeli, C. Mancuso, E. Agostinetto, D. Barisani, F. Di Rosa, R. Andrade, and P. Invernizzi. Immune-mediated drug-induced liver injury: Immunogenetics and experimental models. *Int. J. Mol. Sci.* 2021.22 (9):4557.
46. Björnsson, K., and S. Björnsson. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur. J. Intern. Med.* 2022.97:26–31.
47. Tasnim, F., X. Huang, C. Lee, F. Ginhoux, and H. Yu. Recent advances in models of immune-mediated drug-induced liver injury. *Front. Toxicol.* 2021. 3:605392
48. Robles-Diaz M , Lucena MI , Kaplowitz N et al . Use of Hy’s law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury . *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 109 – 18 .
49. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury . *Hum Exp Toxicol* 2014 ; 33 : 928 – 39 .

50. Lucena MI , Andrade RJ , Kaplowitz N et al . Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex . *Hepatology* 2009 ; 49 : 2001 – 9 .
51. Lammert C , Einarsson S , Saha C et al . Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals . *Hepatology* 2008 ; 47 : 2003 – 9 .
52. Chalasani N , Bonkovsky HL , Fontana R et al . Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study . *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 1340 – 52
53. Daly AK , Donaldson PT , Bhatnagar P et al . HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin . *Nat Genet* 2009 ; 41 : 816 – 9 .
54. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: the liver. *Eur J Intern Med.* 2016;28:9-16.
55. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf.* 2010;33(6):503-522.
56. Molleston, J.P.; Fontana, R.J.; Lopez, M.J. Characteristics of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in Children: Results from the DILIN Prospective Study. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 53, 182–189.
57. Liu Y, Li H, Huang L, Wan C, Wang H, Jiao X, Zeng L, Jia Z, Cheng G, Zhang L, Zhang W, Zhang L. Liver injury in children: signal analysis of suspected drugs based on the food and drug administration adverse event reporting system. *BMC Pediatr.* 2023 Sep 28;23(1):492.
58. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581– 1586.
59. Burns CJ, Boswell JM, Olsen GW. Liver enzyme activity and body mass index. *J Occup Environ Med* 1996;38:1248–1252.
60. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108–111.
61. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002–2009.
62. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:772–776.
63. Meier CR, Krahenbuehl S, Schlienger RG, Jick H. Association between body mass index and liver disorders: an epidemiological study. *Journal of Hepatology* 37 (2002) 741–747
64. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731–739.

65. Claridge, L.C. Detection of acetaminophen-cysteine adducts in cases of indeterminate liver failure is not diagnostic of intentional dose. *Hepatology*, 2011, 54, 746-747.
66. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous reporting in the United States. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: John Wiley & Sons; 2002:149–74.
67. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, et al. Severe liver injury after initiating therapy with a tomoxetine in two children. *J Pediatr* 2006; 148:831–834.
68. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15:156–164.
69. Zhou L, Saverio M, Maviglia Lisa M, Mahoney Frank Chang. Supratherapeutic Dosing of Acetaminophen Among Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1721-1728
70. Devarbhavi H, Choudhury AK, Sharma MK, et al. Drug- induced acute-on-chronic liver failure in Asian patients. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):929- 937.
71. Kumar 1 & A, Dinesh Rawat Seema Alam. Clinical Spectrum and Outcome of Pediatric Drug Induced Liver Injury. *The Indian Journal of Pediatrics* (August 2018) 85(8):676–678
72. Olson SC, Smith S, Weissman SJ, Kronman MP. Adverse events in pediatric patients receiving long-term outpatient antimicrobials. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(2):119–25.
73. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*. 2004; 172(2):448-453.
74. Wai C-T, Tan B-H, Chan C-L, et al. Drug- induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007;27(4):465- 474
75. Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute liver failure secondary to drug- induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):75-87.
76. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10(1):3-15
77. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, And outcomes in patients with drug- induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419- 1425.e3
78. Dijmărescu, I.; Gut, ăa, O.M.; Brezeanu, L.E.; Dijmărescu, A.D.; Becheanu, C.A.; Păcurar, D. Drug-Induced Hepatitis in Children: The Experience of a Single Center in Romania. *Children* 2022, 9, 1136.
79. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:876–887
80. Woolbright BL and Jaeschke H. Mechanisms of Inflammatory Liver Injury and Drug-Induced Hepatotoxicity. *Current Pharmacology Reports* (2018) 4:346–357



EKLER

