



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA GÖRÜLEN HEPATİK
KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN RİSK
FAKTÖRLERİ**

Dr. Muhammed Recai AKDOĞAN
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Muhsin KAYA
TEZ DANIŞMANI
DİYARBAKIR

2013

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA GÖRÜLEN HEPATİK
KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN RİSK
FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Recai AKDOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhsin KAYA

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof.Dr. Mehmet Emin YILMAZ

DİYARBAKIR

2013

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Muhsin KAYA Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof.Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Prof. Dr. Ali kemal KADİROĞLU, Doç.Dr. Ebubekir ŞENATEŞ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali KAPLAN, Yrd. Doç. Dr Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd.Doç. Dr.. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç.Dr. Sinan DAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Muhsin KAYA hocama ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D., Biyokimya A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim, sevgili eşim zeynep ve biricik oğlum Enes Sıraç' a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammed Recai AKDOĞAN

İÇİNDEKİLER

Simge ve kısaltmalar	5
Tablo listesi	6
1. Giriş.....	9
2. Genel bilgiler.....	12
2.1. Hepatit B reaktivasyonu	12
2.1.1. Tanım.....	12
2.1.2. Hematolojik maligniteler ve HBV.....	12
2.1.3. HBV reaktivasyonunda klinik belirtiler	13
2.1.4. HBV reaktivasyonunun engellenmesi	14
2.1.5. Nükleozid/nükleotid analoglarının HBV reaktivasyonundaki yeri	14
2.1.6. HBV reaktivasyonu profilaksisinde Lamivudin kullanımı.....	15
2.1.7. HBV reaktivasyonunun uzun dönemde karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi	16
2.2. Akut hepatit.....	17
2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2. Sitomegalovirus (CMV).....	18
2.2.3. Epstein- Barr virüs.....	18
2.2.4. Herpes Simplex virus tip-I ve tip-II.....	18
2.2.5. Varicella Zoster virus	18
2.2.6. Adenovirus	19
2.2.7. Parvo virüs B19	19
2.2.8. İskemik hepatit	19
2.2.9. Otoimmün hepatit.....	19
2.3. Toksik hepatit	20
2.3.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	20
2.3.2. Patogenez.....	20
2.3.3. Tanı, klinikopatolojik prezentasyon ve risk faktörleri.....	21
2.3.4. Hepatoselüler tip hasar	22
2.3.5. Kolestatik tip hasar	23
2.3.6. Mix tip hasar.....	23
2.3.7. Karaciğer toksisite mekanizmasına göre sınıflandırma.....	24
2.4. Kemoterapik ilaçların karaciğer toksisitesi	24
2.4.1. Tanım.....	24

2.4.2.	Alkilleyici ajanlar	26
2.4.3.	Nitrosüreler.....	27
2.4.4.	Antimetabolitler.....	27
2.4.5.	Antitümör antibiyotikler.....	29
2.4.6.	İğ inhibitörleri.....	30
2.4.7.	Topoizomeras inhibitörleri	31
2.4.8.	Platinumlar	31
2.4.9.	Çeşitli ajanlar.....	32
2.4.10.	Biyolojik cevap düzenleyicileri.....	32
2.4.11.	Hormonlar	33
2.4.12.	Kombinasyon kemoterapisi	33
2.5.	Akut karaciğer yetersizliği tanı ve tedavi yaklaşımları	34
2.5.1.	Tanımı ve etiyopatogenezi	34
2.5.2.	Klinik özellikler ve komplikasyonları	36
2.5.3.	Klinik gözlem, tedavi ve prognoz	38
3.	Materyal ve metod.....	41
4.	Bulgular	42
5.	Tartışma.....	48
	Kaynaklar	52

SİMGE VE KISALTMALAR

5-FU: 5- Fulorourasil

AKY: Akut karaciğer yetmezliği

ALL: Akut lenfositik lösemi

ALP: Alkalın fosfataz

ALT: Alanin amino transferaz

AML: Akut myeloid lösemi

ARA-C: Sitozin arabinozid

AZ: Azotiopürin

BCNU: Karmustin

CCNU: Lamustin

CMV: Sitomegalovirus

CPK: Kreatin fosfo kinaz

EBV: Epstein- Barr virus

HAV: Hepatit A virus

HBV: Hepatit B virus

HCV: Hepatit C virus

HELLP: High elevated liver enzyme low platelet

HSV: Herpes simplex virus

KLL: Kronik lenfositik lösemi

KML: Kronik myelositik lösemi

L-Asp: L- Asparajinaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

NHL: Non hodgkin lenfoma

NRH: Nodüler rejeneratif hiperplazi

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

VOH: Veno okluzif hastalık

VZV: Varisella zoster virus

Tablo listesi

Tablo No	Tablo Başlığı	Sayfa no
Tablo-1	Hepatotoksisiteye neden olan kemoterapötik ajanlar	26
Tablo-2	NCI hepatik toksisite kriterleri	27
Tablo-3	King's college kriterleri	42
Tablo-4	Akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin primer tanıları, yaş ve cinsiyetleri	47
Tablo-5	Hastalarımızın tedavi öncesi biyokimya değerleri	48
Tablo-6	Hastalarımızın tedavi sonrası biyokimya değerleri	48
Tablo-7	Akut hepatit gelişen/gelişmeyen grupların karşılaştırılması	49
Tablo-8	HBsAg pozitif grupla negatif grup hastalarının tedavi öncesi biyokimya değerlerinin karşılaştırması	49
Tablo-9	HBsAg pozitif grupla negatif grup hastalarının tedavi sonrası biyokimya değerlerinin karşılaştırması	50
Tablo-10	HBsAg pozitif grupla negatif grup arasındaki akut hepatit gelişim durumunun karşılaştırması	50

ÖZET

Giriş ve amaç: Lösemi tedavisi sırasında gelişen akut hepatik kemoterapinin uygulanmasını, hastanın performans statusunu ve yaşam süresini etkileyen önemli bir komplikasyondur. Çalışmamızın amacı kliniğimizde lösemi tanısıyla tedavi edilen hastaların tedavisi sırasında gelişen akut hepatit sıklığını saptamak ve gelişiminde etkili olabilen risk faktörlerini belirlemektir.

Materyal ve metot: Çalışmamıza 2008-2013 tarihleri arasında hastanemiz Hematoloji kliniğinde lösemi tanısıyla tedavi edilen hastalar alındı. Hastaların kliniğe yatışından kemoterapi protokolünün bitimine kadar olan verileri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, asıl tanısı, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki karaciğer fonksiyon testleri, hepatit markerleri, uygulanan tedavi şemaları, verilen kan ürünlerinin miktarı, alınan kültürlerin sonuçları ve tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Kemoterapi sırasında ve/veya sonrasında ALT ve/veya AST düzeyleri kemoterapi öncesine göre iki kat veya daha fazla artış gösteren hasta grubu akut hepatit olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 45.2 olan toplam 125 (62 erkek) lösemi hastası alındı. Hastaların 63'ü (%50.4) akut myeloblastik lösemi, 17'si (%13.6) akut lenfoblastik lösemi, 21'i (%16.8) kronik myelositer lösemi ve 24'ü (%19.2) kronik lenfositler lösemi tanılarını almıştı. Yetmiş üç (%58.4) hastada tedaviye bağlı akut hepatit gelişmişti. Akut lösemi tanısı olan 80 hastanın 56 (%70)'sında akut hepatit geliştiği halde, kronik lösemili 45 hastanın 17 (%37.7)'sinde akut hepatit gelişti. Kronik lösemiye göre akut lösemililerde anlamlı olarak akut hepatit daha sık gelişmişti ($p=0.001$). Tedavi öncesi HBsAg'i pozitif olan 8 vakanın tamamında akut hepatit gelişti. Akut hepatit gelişimi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadığı halde, akut hepatit gelişenlerin ortalama yaşı akut hepatit gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha küçüktü ($42,11 \pm 17,9$ vs. $49,9 \pm 19$ yıl; $p=0.021$). Akut hepatit gelişen hastaların aldığı eritrosit süspansiyonu ve trombosit miktarı akut hepatit gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sıra ile $9,3 \pm 7,7$ vs $5,6 \pm 7,4$ ünite; $p=0.008$, $8,2 \pm 8,6$ vs $4,8 \pm 7,6$ ünite; $p=0.027$). Hastaların takibi süresince akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin mortalitesi bakımından anlamlı fark saptanmadı (% 30,1 vs.%17,3; $p=0.141$). Akut hepatit gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre kan kültüründe anlamlı derecede daha fazla üreme saptandı (%46,2 vs 24,2; $p=0.048$).

Sonuç: Lösemi hastalarında tedavi sırasında akut hepatit gelişimi ile düşük yaş, akut lösemi varlığı, HBsAg pozitifliği, alınan kan ürünleri miktarı ve kan kültürlerinde üreme olması

arasında ilişki olmakla beraber, lamivudin tedavisi alanlarda akut hepatit gelişiminin mortalite üzerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut hepatit, Lösemi.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: During the the treatment of leukemia application of chemotherapy in hepatic acute, is an important complication that affects the patient's performance status and life expectancy. The aim of this study to determine the frequency of acute hepatitis of patients treated in our clinic with the diagnosis of leukemia during treatment and to identify risk factors for the development of which may be effective.

Materials and Methods: The study viewed patients treated for leukemia in Dicle University's Hospital Hematology clinic between 2008-2013. the data were collected retrospectively from patients admission on the clinic until the end of chemotherapy protocol. Demographic characteristics of patients, the main diagnosis, liver function tests before and during treatment, hepatitis markers, applied treatment schemes, amount of supplied blood products, the results of taken cultures and encountered complications during the treatment were recorded. Patient group who, ALT and / or AST levels increased two-fold or greater compared to pre chemotherapy During and / or after the chemotherapy, was considered as acute hepatitis.

Findings: 125 subjects with mean age of 45.2 (62 men) suffering from leukemia is studied. 63 of patients(50,4%)are diagnosed with acute myeloblastic leukemia, 17 (%13.6) akut of them are diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, 21 of them (%16.8) are diagnosed with chronic myeloid leukemia and 24 of them (%19.2) are diagnosed with chronic lymphocytic leukemia. acute hepatitis was developed in Seventy-three (58.4%) patients due to treatment. Although acute hepatitis developed in 56 of the 80 patients of acute leukemia (70%) patients, acute hepatitis developed in 17 of 45 patients with chronic leukemia (37.7%) patients. Compared with Chronic leukemia, acute hepatitis is significantly more common in the patient of acute leukemia($p=0.001$). Acute hepatitis developed in all of patients of eight cases which have positive HBsAg before treatment . There was no relationship between gender and the development of acute hepatitis while The mean age of the patients of acute hepatitis is significantly smaller than, those who were acute hepatitis ($42,11\pm17,9$ vs. $49,9\pm19$ year; $p=0.021$). The amount of packed red blood cells and platelets of patients who acute

hepatitis developed in, significantly more than those acute hepatitis not developed in. ($9,3 \pm 7,7$ vs $5,6 \pm 7,4$ unit; $p=0.008$, $8,2 \pm 8,6$ vs $4,8 \pm 7,6$ unit; $p=0.027$ respectively). Mortality during follow-up of patients with and without acute hepatitis patients was not significantly different (% 30,1 vs.%17,3; $p=0.141$). There was significantly more increasing in blood samples of patients who acute hepatitis developed in, compared with patients who acute hepatitis not developed in (%46,2 vs 24,2; $p=0.048$).

Result: During treatment of leukemia patients, although there is relationship between the development of acute hepatitis with low age, the presence of acute leukemia, HBsAg positivity, the amount of blood growth and proliferation at blood culture, it can be seen that the development of acute hepatitis has no significant effect on mortality.

Keywords: Acute hepatitis, Leukemia.

1.GİRİŞ

Akut hepatit karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğerin inflamasyonu ile giden bir tablodur. Akut hepatit tablosuna sıklıkla virüsler, ilaçlar ve alkol yol açar. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit de diğer akut hepatit nedenleri arasındadır. Akut hepatite yol açan nedenler arasında en sık karşılaşılanı viral hepatitlerdir (1).

İlaçlara bağlı gelişen toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bunun da nedeni karaciğerin birçok ilaç veya kimyasal ajanın metabolizması için temel organ olmasıdır. Toksik hepatit nedenleri genel olarak üç başlık altında incelenir. Bunlar; ilaçlar, doğal toksik ajanlar ve kimyasal maddelerdir. Toksik olaylar için risk faktörleri arasında genetik faktörler, ilacın kimyasal içeriği, yaş, cinsiyet yanısıra altta yatan diğer hastalıklar ve kronik alkol kullanımı sayılabilir. İleri yaşlarda risk daha

fazladır (2-7).

Hepatotoksisite çok çeşitli klinik durumlarla karşımıza çıkabilir. Klinik tablo akut, kronik ve fulminan hepatit şeklinde olabileceği gibi siroz ve nadiren tümör şeklinde de olabilir. İlaça bağlı akut hepatit tanısı bazen oldukça zor olabilir. Toksik hepatitler karaciğer disfonksiyonu ile giden veya karaciğer ile ilişkili laboratuvar anormallikleri olan her durumda ayırıcı tanıya alınmalıdır (8). İlaça bağlı toksik hepatitler akut hepatitlerin yaklaşık %10'unu, fulminan hepatitlerin %10- 20'sini oluştururken, kronik hepatit ve sirozun ancak %1'inden sorumludur (9).

Toksik hepatitlerin tanısında kronolojik ve klinik kriterlerin kullanılmasına ek olarak diğer karaciğer lezyonlarını ayırt edebilmek amacıyla karaciğer biyopsisinden de faydalanılmaktadır. Klinik kriterler karaciğerde hasar yapabilen diğer bütün etkenlerin laboratuvar ve klinik olarak dışlanması şeklinde özetlenebilir. Kronolojik kriterleri kullanabilmek için ilaç öyküsünün bilinmesi gerekir. Kronolojik kriterler; İlaç kullanımıyla karaciğer hasarı arasında geçen süre 1hafta ile 3ay arasında olmalı; İlacı bıraktıktan sonra laboratuvar bulguları gerilemeli ve ilacı tekrar alınca relaps görülmelidir (2, 3).

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); bilinen her hangi bir karaciğer hastalığı olmayan bireylerde ani başlangıçlı hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati (HE) ve koagülopati ile karakterize yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinik bir sendromdur (10). Ancak kronik karaciğer hastalığı tanısıyla takip edilen hastalarda da kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği tablosu ile karşılaşılabilir.

AKY kliniği oldukça değişken, heterojen bir durumdur. Tanıda öncelikle klinik gidiş ve prognoz için altta yatan etyolojik neden, hastanın yaşı ve hastalığın gelişme süresi önemlidir. AKY için bir çok sınıflama yapılmıştır fakat en çok kabul gören O'Grady ve ark'nın sarılık ile ensefalopati gelişim süresini temel alarak yaptıkları sınıflandırmadır (11). Buna göre; hiperakut (0-7 gün), akut (8-28 gün), subakut (29-84 gün) karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır. AKY'de hastalığın başlangıç hızı ne kadar yüksek ise; yani ensefalopati gelişme süresi ne kadar kısa ise hastaların kendiliğinden iyileşebilme şansı da o kadar fazla olabilmektedir.

Virüsler ve ilaçlar etyolojik faktörlerin büyük bir kısmını oluştururken, %19 oranında da hastalarda herhangi bir neden saptanamamaktadır Erken dönemde AKY'de klinik bulgular nonspesifiktir. Serum amminotrasferaz yüksekliğinin derecesi ve iyileşme hızı prognoz için bir gösterge değildir. Aminotrasferazların düzelmesi ile birlikte bilirubin ve PT/INR

değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir. Ani ciddi hepatosit kaybı, multiorgan yetmezliği ve komplikasyonlarına bağlı ölüm görülebilir.

Akut karaciğer yetmezliğine neden olan etken prognozu belirleyen en önemli faktördür. En düşük mortalite oranı ise asetaminofen toksisitesinde (%30) ve hepatit A virusuna (HAV)'na bağlı AKY'de (%50) görülmektedir. HE'nin derecesi mortalite hakkında fikir vermektedir. Evre 2 HE %30, evre 3 %45-50, evre 4 %80 mortalite oranlarına sahiptir. Spontan süreci belirlemek için bir çok prognostik sistemler yapılmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise King's College kriterleridir (11). Kriterler göreceli olarak ölüm riski ve transplantasyon gerekliliği hakkında tahmini bilgiler vermektedir.

Kanser kemoterapisinin potansiyel hepatotoksitesi komplekstir. Kanser kemoterapisi sırasında karaciğer hasarı daima antikanser ilacın hepatotoksik etkisini yansıtmaz; klinisyen antibiyotik reaksiyonlarını, analjezikleri, antiemetikleri ve diğer ilaçları düşünmek zorundadır. Daha önceki tıbbi problemler, tümör, immünosüpresyon, hepatit virüsleri ve diğer enfeksiyonlar ve nutrisyonel eksiklikler konağın karaciğer hasarına yatkınlığını etkileyebilir. L-asparaginaz, methotreksat, sitarabin, 6-tiopürinler ve mitramisin yaygın olarak hepatotoksisiteye neden olan ilaçlardır.

Kemoterapi (KT) nedeniyle bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, sık uygulanan damar içi girişimler, kemik iliği örneklemeleri ve sık kan transfüzyonları, hematolojik maligniteli hastalarda özellikle kan yoluyla edinilen etkenlerle ilişkili enfeksiyonlara duyarlılığı arttırmaktadır (12,13). Böyle hastalarda, giderek uzayan yaşam sürelerine paralel olarak, özellikle korunma yöntemlerinin yetersiz olduğu ülkelerde viral hepatitlerin görülme sıklığı da artmakta ve bu hastalıklara bağlı olarak gelişen komplikasyonların önemi de giderek daha belirgin hale gelmektedir (14-17). Hatta hepatit B virüs (HBV) yüzey antijenine ve kor antijenine karşı antikör geliştirilmiş olan hastalarda (geçirmiş hepatit B serolojisi) bile akut alevlenmelerin olabileceği belirtilmektedir (18).

Hematolojik malignite nedeniyle KT alan hastalarda, yeni gelişen bir viral hepatit enfeksiyonu veya var olan hepatitin alevlenmesi, KT'ye uzun süre ara verilmesine, birincil hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta malignitenin kontrol altına alınmasında güçlük yaşanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda tanı anında hepatit etkenlerine duyarlılık araştırılması, gerekiyorsa baskılama tedavisi ve bağışıklama çalışmalarına başlanmaktadır. Diğer malignitelere de benzer sorunların yaşanabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalar için de lamivudin baskılama tedavisi önerilmektedir (19).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HEPATİT B REAKTİVASYONU

2.1.1.Tanım

Hepatit B virüsü (HBV) doğrudan hücre hasarı oluşturmeyen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişiyi enfekte eden HBV en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Türk Kızılay'ının kan vericilerinde HBV taşıyıcılığının yaygınlığı 1989-2004 yılları arasında ortalama % 4,19'dur. Yıllar içerisinde bu oran giderek azalmış ve 2004'de % 2,1'e düşmüştür (20). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Bankası'na başvuran kan vericilerinde HBV taşıyıcılığının yaygınlığı % 1,15'dir (21).

Hematolojik maligniteli hastalarda HBV taşıyıcılığının yaygınlığı toplumdaki yaygınlığına paralel olarak artmıştır (22, 23). Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji ABD'na kabul edilen 590 hematolojik maligniteli hastada HBV taşıyıcılığının yaygınlığı % 6,1 olarak bulunmuştur. Gazi Üniversitesi'ne başvuran kan vericileriyle karşılaştırıldığında HBsAg taşıyıcılığının yaygınlığı hematolojik maligniteli hastalarda artmıştır.

Sağlıklı erişkinlerin % 95'inde HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs gelişir. Olguların yaklaşık % 5'inde HBsAg pozitifliğiyle giden kronik enfeksiyon gelişir (24). Klasik bilginin aksine HBV enfeksiyonundan sonra serolojik olarak iyileşenlerde bile (anti-HBs > 10 IU/ml) nicel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) serumda, karaciğerde ve periferik kanda mononükleer hücrelerde düşük titrede HBV DNA bulunduğu gösterilmiştir (25, 26). İmmün sistemin baskılandığı durumlarda gizli enfeksiyon reaktivasyona neden olabilir.

2.1.2.Hematolojik maligniteler ve HBV

Hematolojik maligniteli hastalar kan ürünleri transfüzyonu; hastalık ve/veya tedaviyle ilişkili immünsupresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu ve akut HBV enfeksiyonu için risk altındadır. İlk defa Wand ve Galbraith tarafından tanımlanan kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu sitotoksik veya immünsupressif tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur (27, 28). Reaktivasyon patogenezinde immün sistem aracılı mekanizma en çok kabul görendir. Kemoterapinin immün yanıtı bozmasıyla çoğalan virüs hepatositleri enfekte eder. Tedaviden sonra immün yanıtın düzelmesiyle enfekte hepatositler hızla yıkılır ve karaciğer hasarı ortaya çıkar (29). Patogenezinde etkili diğer mekanizma kemoterapide kullanılan ilaçların virüsün

çoğalmasını doğrudan uyarmasıdır. Kimi reaktivasyon olguları kemoterapiden sonra, ilk bir ay içinde ortaya çıkar (30, 31). Bu erken reaktivasyon olguları immün yanıtın düzelmesiyle oluşan hepatosit harabiyetiyle açıklanamaz. Hsu ve ark. Hep G2'den elde edilen 2.2.15 hücre dizisinde doksorubisinin HBV DNA salınımını doğrudan ve doza bağımlı olarak uyardığını gösterdiler (32). Glukokortikoidler HBV DNA'sında bulunan 'glukokortikoide yanıt veren eleman' aracılığıyla HBV çoğalmasını hızlandırırlar (33).

Reaktivasyonun tanımı: Reaktivasyon ölçütlerinde fikir birliği yoktur. Bununla birlikte alanin aminotransferaz (ALT) ve PZR'yle nicel HBV DNA ölçümü günümüzde tanı için gereklidir. ALT yükselince HBV DNA ölçümü yapılıyorsa reaktivasyon gözden kaçabilir, tanı ve tedavi gecikebilir. Bunun nedeni HBV DNA'nın ALT'den ortanca 2-3 hafta önce yükselmesi ve ALT'nin yükseldiği dönemde HBV DNA titresinin düşmesi veya negatif olmasıdır (34). Tedaviden önce HBV DNA negatif olgularda HBV DNA'nın pozitifleşmesi (31); HBV DNA'nın tedaviden önce pozitif olduğu olgularda HBV DNA'da 10 kat artışla birlikte ALT'nin 3 kat artması reaktivasyon için sıklıkla kullanılan ölçütlerdir (35, 36).

Reaktivasyon için risk faktörleri: Reaktivasyon için çok sayıda risk faktörü öne sürülmüştür. Bunların içinden kanıtlanmış olanları erkek cinsiyet, genç yaş (37), steroid içeren kemoterapi rejimleri (30, 38) ve antrasiklin kullanımıdır (35). Teorik olarak immün sistemi baskılayan tüm tedaviler HBV reaktivasyonuna neden olabilir.

2.1.3.HBV reaktivasyonunda klinik belirtiler

Hepatosit yıkımının klinik sonuçları asemptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğundan karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar değişen bir yelpazede yer alır. Reaktivasyon kemoterapi sırasında veya kemoterapinin tamamlanmasından sonra olabilir. Kemoterapinin başlamasından ortanca 16 hafta (2-52 hafta) sonra reaktivasyon olduğu bildirilmiştir (30, 39, 40). Kronik HBV taşıyıcılarının % 20-72'nde kemoterapiyle ilişkili reaktivasyon görülmüştür. Reaktivasyona bağlı karaciğer yetmezliğinden ölüm sıklığı % 0-67 arasında değişmektedir (40-43). Antiviral tedavinin verilmediği veya geç verildiği olgularda HBV reaktivasyonuna bağlı ölüm oranları yüksektir.

HBV reaktivasyonu hematolojik maligniteli hastalara planlanan doz ve sıklıkta kemoterapinin verilmesini engeller. Hodgkin dışı lenfomada kemoterapinin aksamasının yanıtı ve sağkalımı olumsuz etkilediği iyi bilinmektedir (44). HBV reaktivasyonuna bağlı kemoterapinin aksaması olguların % 34-74'nde bildirilmiştir (35, 38, 45). Kemoterapilerde

aksama süresi ortanca 3 aydır (1-5 ay) (40).

Ayırıcı tanı: Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu karaciğer fonksiyonlarını bozan toksik hepatit; sinüzoidal obstrüksiyon sendromu; bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar (sepsis, CMV, EBV); hepatit A, hepatit C, delta virüs süper enfeksiyonları; total parenteral beslenme; tümör infiltrasyonu ve radyasyon toksisitesi gibi nedenlerden ayrılmalıdır (46).

2.1.4.HBV reaktivasyonunun engellenmesi

Hodgkin dışı lenfomada kemoterapi rejiminden HBV çoğalmasını doğrudan uyan (33) steroidin çıkarılması HBV reaktivasyon sıklığını azaltmıştır. Bununla birlikte steroidsiz koldaki hastalarda tam yanıt ve sağkalım daha az tatmin edicidir (30). Nükleozid analoglarının geliştirilmesinden önce interferon kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde etkili ilaçtır (47). İnterferon profilaksisi HBV reaktivasyonunu engellemekle birlikte (48) yan etkileri dikkate alındığında kemoterapi alan hastalarda iyi bir seçenek değildir.

2.1.5.Nükleozid/nükleotid analoglarının HBV reaktivasyonundaki yeri

Kronik hepatit B tedavisinde nükleozid/nükleotid analoglarının kullanımı bir dönüm noktasıdır. Nükleozid/nükleotid analogları HBV DNA sentezini engelleyerek etkilerini gösterirler. Oral yolla kullanılabilen, yan etki profili açısından oldukça güvenli ilaçlardır. İlacın kesilmesinden sonra hastaların az bir kısmında yanıt devam ettiği için uzun süreli kullanıma gereksinim duyulmaktadır. FDA kronik hepatit B tedavisinde lamivudini 1998 yılında, adefovir dipivoxili 2002 yılında ve entakaviri 2005 yılında onaylamıştır (49).

Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun tedavisinde lamivudinin etkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır ve günümüzde lamivudin HBV reaktivasyonunun tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir. HBV reaktivasyonu tedavisinde sıklıkla 100 mg/gün dozunda kullanılan lamivudin tedavisine biyokimyasal ve virolojik yanıt oranı % 90'dır (50). Bununla birlikte tedavide geç kalınırsa ve/veya karaciğer hasarı şiddetliyse lamivudin tedavisine karşın ölüm bildirilmiştir (51). Lamivudin tedavisinde hedefler ALT'nin normale dönmesi, viral DNA'nın negatifleşmesi ve HBeAg (+) olgularda anti-HBe'nin gelişmesidir. Lamivudin tedavide kullanılırsa karaciğer fonksiyon bozukluğunun düzelmesinin beklenmesi veya kemoterapötiklerde doz ayarlanmasına gidilmesi altta yatan malignitenin tedaviye yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkileyebilir (35, 39, 40, 47, 50). Bir diğer sorun da

reaktivasyonun uzun dönemde karaciğer fonksiyonlarını bozmasıdır (52).

Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun mortalite ve morbiditesi nedeniyle lamivudinin erken kullanılması avantajlıdır (40). Erken kullanımda teorik olarak 2 model benimsenebilir. Bunlardan birincisi nicel HBV DNA takibiyle preemtif lamivudin verilmesidir. Bu yaklaşımın dayanağı HBV DNA'nın karaciğer hasarının işareti olan ALT'den önce yükselmesidir (34). Nicel HBV DNA reaktivasyon ölçütünü sağlar sağlamaz hemen lamivudin başlanmalıdır. Teorik olarak uygun görünen bu yaklaşımla birçok hasta gereksiz tedaviden kurtulabilir ve uzun vadede hastalarda lamivudin direncinin sıklığı azaltılabilir. Lau ve ark. çalışmasında 2 haftada bir nicel HBV DNA takibi klinik hepatit gelişimini engellememiştir (39). Daha sık takibin klinik hepatit gelişimini engelleyip engellemediği bilinmemektedir.

İkinci model pratikte uygulanan lamivudin profilaksisidir. Hematolojik maligniteli hastalarda lamivudin profilaksisiyle ilgili bir randomize kontrollu çalışma (45), bir arşiv hastalarıyla karşılaştırmalı prospektif çalışma (40) ve 3 prospektif çalışma olduğu görülmektedir (53, 54). Bu çalışmaların analizi lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyonu 4-7 kat azalttığını göstermektedir (55). Kemoterapilerini zamanında alan hastalarda sağkalımının olumlu etkilenmesi beklenmektedir (35, 40, 45). Lamivudin profilaksisine karşın hastaların % 9'unda HBV reaktivasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır (46).

2.1.6.HBV reaktivasyonu profilaksisinde Lamivudin kullanımı.

Erişkin hastaların profilaksisinde lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılmıştır (31, 36, 39, 40, 53). Lamivudin profilaksisine kemoterapiden ne kadar önce başlanacağı ve kemoterapinin bitiminden ne kadar sonra kesileceği konusunda görüş birliği yoktur. Lamivudin profilaksisinin başlangıç zamanı kemoterapiden 3 hafta önce ile kemoterapinin ilk günü arasında değişmektedir (55). Hiçbir çalışmada lamivudin profilaksisi kemoterapinin ilk gününden sonraya bırakılmamıştır. Doz ve başlama zamanından daha karmaşık olan konu profilaksi veya tedavinin ne zaman kesileceğidir. Bu konudaki öneriler kemoterapinin kesilmesinden 1 ay sonra ile sürekli nükleozid analogu verilmesi gibi çok geniş bir zaman dilimini kapsamaktadır (40, 53, 54). Lamivudinin kesilme süresiyle ilgili sorun ilacın kesilmesinden sonra görülebilen HBV ilişkili hepatik alevlenmedir. Farklı serilerde hepatik alevlenme sıklığı % 3-24 arasında bildirilmiştir (35, 36, 39). Profilaktik lamivudinin kesilmesinden sonra takip süresi uzadıkça HBV reaktivasyon sıklığı artmaktadır. Lamivudinin

kesilmesinden sonra gelişen HBV reaktivasyonu genellikle lamivudinin tekrar başlanmasıyla kontrol altına alınabilmiştir (39). Karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanan reaktivasyonlar da seyrek olarak bildirilmiştir. Kemoterapinin kesilmesinden sonra 6-12 ay lamivudin profilaksisine devam edilmesi uygun görünmektedir. Kemoterapiden önce HBeAg (+) olgularda HBeAg (-) oluncaya kadar, HBeAg (-)/HBV DNA $>10^4$ kopya/ml olan olgulardaysa 1 yıldan daha uzun süreli nükleozid analogu kullanılması önerilmektedir (36). Bu konuda farklı profilaksi sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tedaviden önceki serolojik profil ve viral yük (36); kullanılan kemoterapinin yoğunluğu (38); kullanılan kemoterapötik ilacın yarattığı immünsupresyonun süresi ve şiddeti (56, 57, 58) profilaksi süresinin belirlenmesinde etkili olabilecek faktörlerdir.

Lamivudin yan etki profili açısından oldukça güvenli bir ilaçtır. Kemoterapi alan hastalar açısından en önemli özelliği myelosupresyon yapmamasıdır. Bildirilen yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. (55) Lamivudin profilaksisi alan hastalar lamivudin direnci yönünden, profilaksi kesildikten sonra da HBV reaktivasyonu için takip edilmeliler. Takipte 4 haftada bir ALT ve PZR ile nicel HBV DNA izlemi yapılmalıdır. Lamivudin kesildikten sonra viral yükte 1 log artış olursa lamivudin tekrar başlanmalıdır (36).

Uzun süreli lamivudin kullanımında en önemli sorun HBV polimeraz geninin YMDD motifindeki mutasyona bağlı olarak gelişen lamivudin direncidir. Lamivudin direncinin sıklığı kullanım süresiyle orantılı olarak artmakta, 1 yılda % 24 olan direnç sıklığı 5 yılda % 67'ye çıkmaktadır (49). Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun engellenmesinde lamivudin kullanım süresi göreceli olarak kısadır ve direnç gelişimi çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmamaktadır. Lamivudin kullanırken yüksek viral yüklerle birlikte olan hepatik alevlenmeler YMDD mutasyonu yönünden değerlendirilmelidir. Lamivudine dirençli olgularda adefovir veya entekavir etkili olabilecek tedavi seçenekleridir (59).

2.1.7.HBV reaktivasyonunun uzun dönemde karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi

Kemoterapi ilişkili HBV reaktivasyonunun uzun dönemde karaciğer fonksiyonlarına etkisini irdeleyen az sayıda çalışma vardır. Su ve ark. ortalama 6 yıl izledikleri lenfomalı hastalarda karaciğer fonksiyonlarını biyokimyasal ve görüntülemeyle değerlendirmişlerdir. Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu olan hastaların karaciğer fonksiyonlarında reaktivasyon olmayanlara göre anlamlı olarak bozulma olduğunu göstermişlerdir (52).

2.2.AKUT HEPATİT

2.2.1.Tanım

Akut hepatit karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğerin inflamasyonu ile giden bir tablodur. Akut hepatit tablosuna sıklıkla virüsler, ilaçlar, alkol yol açar. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit de diğer akut hepatit nedenleri arasındadır. Akut hepatite yol açan nedenler arasında en sık karşılaşılanı viral hepatitlerdir.

HAV: Anti- HAV IgM antikorları 4 haftada zirve yapar ve 4-5 ay içinde serumda kaybolur. Anti- HAV IgM antikorlarının varlığı A tipi akut viral hepatit tanısı için yeterlidir. Semptomlar başlamadan 5-10 gün evvel saptanabilir ve 6 aya kadar pozitif bulunabilir. Akut evrede IgG antikorları da serumda ortaya çıkmaya başlar ve ömür boyu serumda kalır.

HBV: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren parametre HBsAg'dir. Virüse maruz kaldıktan sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilir ve 4-14 hafta kanda bulunabilir. Hastalık sırasında oluşan ilk antikor Anti-HBc dir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir göstergesidir. Akut dönemde HBsAg ve anti-HBs negatifleşebilir. Bu döneme pencere dönemi denir ki, bu dönemde de Anti-HBc IgM testi pozitiftir. HBeAg akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürmelidir. Akut evrede semptomlar başladığında ise HBV-DNA genellikle kaybolur. Hepatit Delta IgM (HDV) IgM antikorlarının varlığı akut HDV enfeksiyonunu gösterir. Anti-HBc IgM ile birlikte ise co-enfeksiyon ve anti-HBc IgG ile birlikte ise süperenfeksiyon olarak adlandırılır.

HCV: Akut evrede anti-HCV testi pozitif olarak bulunmayabilir. Pozitifleşmesi olguların az bir bölümünde 6 aya kadar gecikebileceğinden anti-HCV testinin negatif bulunması ile akut HCV enfeksiyonu tanısı dışlanmaz. Akut enfeksiyonda HCV-RNA (PCR) mutlaka pozitif olduğundan akut enfeksiyon düşünülen olgularda mutlaka bakılmalıdır.

2.2.2.Sitomegalovirus (CMV)

Sağlıklı bireylerde sıklıkla asemptomatik ya da ateşin eşlik ettiği bir mononükleoz sendromu şeklindedir. Karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik görülebilir. CMV yenidoğanlarda fulminan hepatite neden olabilir. İmmün düşkünlerde ise serum aminotransferaz değerlerinin yükselmesinden birkaç gün sonra gama glutamil tansferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) değerleri yükselmesi tipiktir. Bu duruma hafif bilirubin artışı eşlik etmektedir. Organ nakli sonrası sıklıkla 6-12. ayda gelişmekte olup karaciğer nakli sonrası en sık görülen viral enfeksiyondur (60).

2.2.3.Epstein- Barr virüs

Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonunun çoğu asemptomatik olup özellikle adolesan dönemde gelişmekte ve erişkinlerde enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olmaktadır (61). Olguların çoğunda normalin 2-3 katına kadar yükselen transaminaz yüksekliği görülmektedir. Daha yüksek transaminaz değerleri ve sarılık seyrek (63). Karaciğer tutulumu genç erişkinlerin %10'unda görülürken ileri yaşlarda bu oran %30'lara yükselmektedir (62).Özellikle HIV ko-enfeksiyonu ve kompleman eksikliği gibi durumlarda fulminan hepatite ilerleyerek mortaliteye neden olabilir (64).

2.2.4.Herpes Simplex virus tip-I ve tip-II

Herpes simplex virus (HSV)'e bağlı hepatit seyrek görülmesine karşın sıklıkla fulminan hepatite ilerlemektedir (65). Bu durum sıklıkla erken yaşlarda, immün yetmezlikli erişkinlerde ve 3. trimestirdaki gebelerde görülmektedir (65, 66).HSV hepatitinde transaminazlarda 1000 kata kadar artışla birlikte ateş, karın ağrısı ve grip benzeri yakınmalar görülmektedir. Yüksek mortalite riski (%90) nedeniyle nedeni anlaşılamayan akut karaciğer yetmezlikli olgularda ampirik asiklovir tedavisi önerilmektedir (67).

2.2.5.Varicella Zoster virus

Varicella zoster virus (VZV) suçiçeği ve zoster olmak üzere iki hastalığın etkenidir. Suçiçeğinde hafif transaminaz yüksekliği olabilse de klinik hepatit tablosu olguların üçte birinden azında ortaya çıkmaktadır. Ciddi hepatit olgusu sıklıkla immün yetmezliklerde görülmekte olup mortalite riski yüksektir (68).

2.2.6.Adenovirus

Erişkinlerde yüksek oranda seropozitivite saptanan Adenovirüsler de hepatit seyrek görülmekle birlikte özellikle immün yetmezlikler risk altındadır (69). Karaciğer biyopsisinde çekirdek içindeki inklüzyon cisimciklerinin oluşturduğu lekeli görünüm ve kromatin kümeleri adenovirus hepatiti için tipiktir.

2.2.7.Parvo virüs B19

Tek sarmallı DNA virüsü olup erişkinlerin büyük bölümü seropozitifdir. Akut hepatit seyrek bir bulgudur (70). Organ nakil hastalarında fulminan hepatit gelişebilir (71).

2.2.8.İskemik hepatit

İskemik hepatit kan basıncının düşüklüğü ile giden hemodinaminin bozulduğu durumlarda (cerrahi sonrası, akut miyokard infarktüsünün seyrinde, ciddi kalp yetersizliği) karşılaşılan bir tablodur. Transaminazların hızlı yükselişi ve 7-10 günde normale dönmesi, kreatin fosfo kinaz (CPK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) 'ın transaminaz yüksekliğine eşlik etmesi ve serolojinin negatif bulunması ile tanı konulur.

2.2.9.Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatit de karaciğer fonksiyon testleri akut viral hepatit 'de görülene benzer. Hastalar genellikle kadındır. Dikkati çeken noktalar belirgin bir albumin-globulin tersleşmesinin olması, yüksek sedimantasyon hızı ve tüm viral serolojinin negatif gelmesidir. Tanı anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikoru (anti SMA) ve anti liver kidney mikrozomal tip-1 (anti-LKM-1) otoantikorlarının varlığı ile beraber otoimmün hepatit için tanımlanmış skorlama sistemine başvurularak koyulmaktadır.

Alkol öyküsü olan ve aspartat aminotransferaz (AST) üdzeyi ALT düzeyine göre 2 katından fazla artmış (genellikle AST ve ALT < 300 U/L) olan olgularda alkolik hepatit; genç yaşta nörolojik yakınmalar ile başvuran, 24 saatlik idrarda bakır değeri yüksek olan olgularda Wilson hastalığı düşünülmelidir.

2.3.TOKSİK HEPATİT

2.3.1.Tanım ve epidemiyoloji

Günümüzde her geçen gün yeni ilaçlar kullanıma girdikçe ilaca bağlı hepatotoksiteyi anlamak giderek daha önemli hale gelmektedir. İlaçlar değişik mekanizmalarla karaciğer hasarına neden olabilirler. Genel olarak ilaçların karaciğer testlerinde; alanin amino transferaz (ALT),alkalin fosfataz (ALP)ve/ veya bilirubin düzeylerinde normalin üst sınırının iki katından daha fazla artışa neden olması ilaca bağlı karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır (72). İlaça bağlı karaciğer hasarı asemptomatik, minimal değişikliklerle sınırlı olabileceği gibi, akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit veya siroz gibi ciddi klinik tablolara da neden olabilmektedir. İlaç hepatotoksitesi batı toplumlarında akut karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenidir. İlaça bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda mortalite oranı yüksektir(74). Daha önce kullanımı onaylanmış bir ilacın piyasadan toplatılmasında en sık neden ilaca bağlı oluşan karaciğer toksisitesidir (73).

İlaça bağlı hepatotoksiste görülme sıklığı düşük olmasına rağmen, hastalık seyri ağır olabilmektedir. Fransız toplumunda yapılan bir çalışmada, hepatik istenmeyen ilaç reaksiyonu insidans hızı 14/100.000 saptanmıştır (75). İspanya’da yapılan bir prospektif çalışmada ise ilaca bağlı ciddi akut karaciğer hasarı insidansı 7.4/100.000 bulunmuş olup, insidansın yaşla arttığı saptanmıştır(76). Ankara Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniğinde yapılan tek merkezli bir çalışmada, 2001-2007 yılları arasında karaciğer hastalıkları izlem polikliniğine başvuran 5.471 hasta arasında, ilaca bağlı karaciğer hasarı gelişen 170 hasta değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre karaciğer hasarı en çok antibiyotiklerle (%49,4) ilişkili bulunmuş, bunu sırayla NSAII, antineoplastik ilaçlar, statinler, antipsikotikler ve antitüberküloz ilaçlar izlemiştir (77).

2.3.2.Patogenez

Karaciğer vücutta yabancı maddelerin metabolize edildiği başlıca yerdir. Çoğu ilaç lipofildir ve intestinal hücre membranlarından kolaylıkla geçebilmektedir. İlaçlar hepatositlerde çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarla daha hidrofilik hale getirilmekte, idrar veya safrayla atılmaktadır. Bu hepatik transformasyon sürecinde, faz-1; ana molekülün oksidasyon, redüksiyon ve hidrolitik reaksiyonlarla değiştirilmesidir. Bu süreç genellikle sitokrom p-450 aracılı oksidatif yollarla gerçekleşmektedir. Takiben faz-2 konjugasyon süreçleri olmaktadır. Bu süreçler sonunda daha hidrofilik hale gelen ilaç hepatosit mebranındaki

transport proteinleri aracılığıyla plazma ya da safraya geçirilmekte, barsak veya böbrekten atılmaktadır. Tüm bu süreçler nükleer reseptörler ve transkripsiyon düzenleyiciler tarafından kontrol edilmektedir. İlaç hasarında öne sürülen çeşitli mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

- a) Sitokrom p-450 enzimleri aracılığıyla gerçekleşen yüksek enerjili reaksiyonlar ilacın intraselüler proteinlere bağlanmasına neden olur. Bu durum iyonik gradient farkının kaybolmasına, hücre içi ATP kaybına, aktin proteinlerinin bozulmasına, hücre şişmesine ve hücre rüptürüne neden olabilmektedir.
- b) Kanaliküler membranındaki taşıyıcı proteinleri etkileyen ilaçlar safra akışını bozabilir. Safra tuzlarına bağlanan veya onların transportunu engelleyen ilaçlar veya taşıyıcı proteinlerindeki genetik defekler kolestaza neden olabilir.

2.3.3. Tanı, klinikopatolojik prezentasyon ve risk faktörleri

İlaca bağlı karaciğer hasarının semptom ve bulguları tipik değildir. Diğer nedenlere bağlı gelişen karaciğer hastalığının semptom ve bulgularıyla benzerdir. Bu hasta grubunda tanıya ulaşmak çoğu zaman zordur. Hastalarda mutlaka karaciğer testlerinde bozukluk yapabilecek diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Öncelikle karaciğer testlerinde bozulma olan her hastada ilaç reaksiyonu olasılığı hekimin aklına gelmesi gerekir.

Karaciğer hasarı yaptığı bilinen ilaçların kullanımıyla eş zamanlı olarak karaciğer testlerinin yükseldiği olgularda tanıya ulaşmak kolaydır. Benzer şekilde, ilacın kesilmesini takiben karaciğer hasar testlerinin düzelmeye başlaması tanıda güçlü bir bulgudur. Şüphe duyulan ilacı hastaya yeniden vererek test etmek tanıya ulaşmada nadiren kullanılan bir yöntemdir. İlaç kesildikten aylar sonra ortaya çıkan hepatotoksisitede ilaç kullanım öyküsü mutlaka dikkate alınmalıdır. Hepatoselüler hasarı olan hastalarda ilaç kesilmesini takiben ilk hafta içinde karaciğer enzimlerinde en az % 50 düşüş olması ilaca bağlı hepatotoksite tanısını desteklemektedir. Kolestatik tipte hasarı olan olgularda iyileşme süreci daha yavaştır. Bazı durumlarda hastalarda ateş, döküntü ve periferik eozinofili gibi ilaç alerjisine dair bulgular görülebilir.

İlaca bağlı karaciğer hasarı için artmış risk oluşturan etkenler şu şekilde sıralanabilir;

Yaş: İleri yaşlarda hepatotoksisite daha sık görülür. Çoklu ilaç kullanımı ve ileri yaşa bağlı birlikte olan diğer sistemik problemler hepatotoksisiteyi desteklemektedir.

Kadın cinsiyet: Kadınlar genel olarak ilaca bağlı karaciğer hasarına daha yatkındırlar. Bu durumun nedeni henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

İrk: Zencilerde bazı antikonvülzan ve antibiyotik grubu ilaçlara artmış toksisite riski olduğu bilinmektedir.

Genetik faktörler: Kalıtsal mitokondrial hastalıkların hepatik ilaç reaksiyonlarını tetikleyebildiği bilinmektedir.

Nutrisyonel Durum: Uzun süreli açlık ve yoğun alkol alımı olgularında glutatyon azalmakta ve bu durum ilaç metabolizmasını olumsuz etkilemektedir.

Altta yatan karaciğer hastalığı: Metotreksata bağlı gelişen karaciğer fibrozisinde önemli olduğu ileri sürülmektedir.

İlaça bağlı hepatotoksisite tanısında çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar CIOMS (Counsil for International Organization of Medical Sciences) veya RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) ile Maria ve Victorino skorlamasıdır.

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

2.3.4.Hepatoselüler tip hasar

İlaça bağlı akut hepatoselüler (sitolitik, sitotoksik) hasarı ALT’de normalin üst sınırında iki kattan daha fazla artış olması ya da ALT’in artış oranının ALP’in artış oranına bölümünün ≥ 5 olması şeklinde tanımlanır. Hepatoselüler hasar apoptozis ya da hücre nekrozuyla sonuçlanabilir. Bu tip karaciğer hasarı gelişen ve yaygın confluent nekroz alanları olan hastalarda akut karaciğer yetmezliği gelişme riski artmıştır. Hyman Zimmermann tarafından ortaya konulan bir gözleme göre (Hy’s Rule) ilaca bağlı akut hepatoselüler hasarı olan hastalarda sarılık (Total bilirubin düzeyi $\geq 2,5\text{mg/dL}$) gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalarda ortalama %10 civarında mortalite olduğu ileri sürülmüştür (78). Bu gözlem FDA gibi kuruluşlarca da geniş bir kabul görmüştür ve klinik çalışmaları devam eden ilaçların hepatotoksisite potansiyelini değerlendirmede kullanılmaktadır. Yapılan çalışmaların meta analizlerinin değerlendirilmesinde, hepatoselüler tipte hasar ve bilirubin

yüksekliği ile birlikte ileri yaş, kadın cinsiyet ve serum AST düzeyleri de bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (78).

2.3.5.Kolestatik tip hasar

İlaça bağlı kolestatik hasar ALP düzeyinin normalin 2 katından fazla yükselmesi veya ALT'in artış oranının ALP'in artış oranına bölümünün 2 olması şeklinde tanımlanır. Hastalar sıklıkla sarılık ve kaşıntı yakınması ile kliniğe başvururlar. Dört tip kolestaz hasarı tanımlanmıştır. Kanaliküler (pure, bland veya non-inflamatuvar) tiptir; ALP, konjuge bilirubin ve GGT düzeylerinde artış olur. Aminotransferaz düzeyleri ise minimal artabilir. Karaciğer biyopsisinde kolestaz ve safra tıkaçları görülür.

Hepatokanaliküler (kolanjiolitik, kolestatik veya inflamatuvar) tipte ise klinik biraz daha ağırdır. Hastalar akut bilier obstruksiyonu düşündürebilecek şekilde ateş ve karın ağrısı yakınmalarıyla kliniğe başvururlar. Karaciğer biyopsisinde belirgin sentrilobüler kolestaza ek olarak değişik derecelerde portal inflamasyon, kolestaz zonlarında lokalize hepatosit nekrozu görülebilir. İlaça bağlı kolestazın diğer tipleri duktopenik kolestaz ve sklerozan kolanjit olup nadir olarak gözlenir.

2.3.6.Mix tip hasar

Hepatosellüler ve kolestatik hasara ait klinik ve laboratuvar bulguları saptanabilir. Genelde ALT'in artış oranının ALP'in artış oranına bölümünü 2-5 arasındadır. Hipersensitivite reaksiyonları daha sık görülür. Mix tipte hasar saptanan bir olguda olası neden büyük ihtimalle ilaç toksisitesi olabileceği düşünülmelidir. Kolestatik ve mix tipte hasarlar hepatosellüler tipe göre nadiren akut karaciğer yetmezliğine ilerler. Kolestatik ve mix tipte ilaç hasarında düzelme periyodu daha uzundur.

Akut ilaç reaksiyonlarının %5-10'unda kronikleşme gelişir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nin yaptığı çalışmada, ilaca bağlı hepatotoksite tanısı alan 170 hastanın %11'inde kronikleşme gözlenmiştir (77). Genel olarak kronikleşme kolestatik mix tipte daha sık görülmektedir.

Granulamatöz hepatit, makroveziküler steatoz, mikroveziküler steatoz, steatohepatit, sinuzal obstruksiyon sendromu, peliozis hepatis ve hepatik ven trombozu ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilen patolojik tablolardır.

2.3.7.Karaciğer toksisite mekanizmasına göre sınıflandırma

İlaça bağlı karaciğer hasarı, oluşum mekanizması (Doz Bağımlı, İdiyosenkratik) ve klinikopatolojik özelliklere göre sınıflandırılabilir.

A.Doğ bağımlı (İntrinsik) Hepatotoksisite:

Doğ bağımlı hepatotoksisitede ilaç dozu belirgin bir eşik değeri aşarsa toksisite gelişmektedir. Bu ilaçlara bağılı öngörülebilir bir toksisite vardır. Asetaminofen, amiodaron, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, tetrasiklin gibi ilaçlar doğ bağımlı hepatotoksisite yapmaktadır.

B.Doğ bağımlı Olmayan (İdiyosenkratik) Hepatotoksisite:

Bu tip ilaç reaksiyonunda normalde tolere edilebilen ilaçlara karşı hastaya özğü nedenlerle toksik reaksiyon gelişmesidir. Nadir görülen bir durumdur. Bu hastalarda ilaç toksisitesinin nedeni aydınlatılamamış olup genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (79).

İdiyosenkratik ilaç reaksiyonları alerjik ve non alerjik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Alerjik reaksiyonlarda adaptif immün sistem devreye girmektedir. Bu tip ilaç reaksiyonlarında karakteristik olarak ateş, raş ve eozinofili görülmektedir. Otoantikorlar gelişebilmektedir. Latent periyot genelde kısadır (bir ay veya daha kısa süre). İlaça yeniden maruz kalındığında hızlı bir şekilde hepatotoksisite gelişebilmektedir. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının genel de dozdan bağımsız olduğı kabul edilmektedir. Fakat herhangi bir ilacın <10 mg/gün kullanımında alerjik reaksiyonlar çok nadiren gelişmektedir (80).

Non-allerjik idiosenkratik ilaç reaksiyonlarında hipersensitivite bulguları genelde görülmez. Bu tip ilaç reaksiyonlarının en dikkat çekici yani uzun latent dönemidir. Karaciğer testleri normale döndükten sonra bu ilaçlar yeniden kullanıldıklarında karaciğer hasarı gelişmemektedir (79).

2.4.KEMOTERAPİK İLAÇLARIN KARACİĞER TOKSİSİTESİ

2.4.1.Tanım

Bazı kemoterapötik ajanlar hepatotoksiktir (Tablo-1). Bu toksisite üç ana formda oluşur; kimyasal hepatit, venooklusiv hastalık (VOH) ve kronik fibrozis ile birlikte

hepatosellüler disfonksiyon vardır. Hepatosellüler disfonksiyon sıklıkla ilacın veya metabolitin doğrudan etkisiyle oluşur. Hücresel hasar olduğunda serumda karaciğer enzimleri yükselir. Yağ infiltrasyonu ve kolestaz toksik etki sürecinde ortaya çıkabilir. Karaciğerde birçok metabolik fonksiyon yerine getirilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri için kalitatif ölçümler günlük pratikte kullanılmazlar. Bundan dolayı karaciğer harabiyetini dolaylı olarak tahmin etmek gerekir. Bu harabiyetin şiddetini anlamak ciddi bir sorundur.

Tablo-1. Hepatotoksisiteye neden olan kemoterapötik ajanlar.

Hepatotoksisite için yüksek potansiyele sahip olanlar	L-Asparajinaz, Sitarabin Interferonlar (yüksek dozda) Metotreksat (uzun süreli tedavi), Streptozosin
Hepatotoksisite için yüksek potansiyele yüksek dozda sahip olanlar	Busulfan Karmustin Siklofosfamid Sitarabin Daktinomisin Metotreksat Mitomisin
Sıklıkla irriversibl hepatotoksisiteye neden olanlar	Busulfan (yüksek dozda) Karmustin (yüksek dozda) Sitarabin Dakarbazin Metotreksat Mitomisin
İzole vakalarda hepatotoksisiteye neden olanlar	Dakarbazin, Hidroksiüre Interferon (düşük dozda) 6-Merkaptopürin Pentostatin 6-Tioguanin Vinkristin

Tablo-2'de Ulusal Kanser Enstitüsü Yaygın Toksisite Kriterleri (*Common Toxicity Criteria National Cancer Institute Version 2.0*) gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisi nadiren akut hepatotoksisitenin evre ve karakterizasyonu için gereklidir (81).

Tablo-2. NCI hepatik toksisite kriterleri.

Dsna	0	1	2	3	4
Alkalen Fosfataz	Normal limitler içinde	Üst sınır - 2.5 x üst sınır	2.5-5.0 x üst sınır	5.0 - 20.0 x üst sınır	>20 x üst sınır
Bilirubin	Normal limitler içinde	1 - 1.5 x üst sınır	1.5 - 3.0 x üst sınır	3.0- 10.0 x üst sınır	>10 x üst sınır
Bilirubin*	Normal	2 - 3 mg/dl	3 - 6 mg/dl	6- 15 mg/dl	15 mg/dl
GGT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5-5.0 xN	5.0-20.0 xN	> 20.0 x N
Hipoalbuminemi	Normal limitler içinde	N - 3.0 g/dl	2 - 3 g/dl	<2 g/dl	-
Klinik Karaciğer Yetmezliği	Yok	Yok	Yok	Asteriks	Ensefalopati veya koma
Portal Kan Akımı	Normal	Normal	Azalmış	Tersine akım	-
SGOT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5-5.0 xN	5.0 - 20.0 x N	>20.0 x N
SGPT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5-5.0 xN	5.0 - 20.0 x N	>20.0 x N

*Kemik iliği transplantasyonunda Graft-versus-host hastalığı ile ilgili.

2.4.2.Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanlar nitrojen mustard, etilen aminler, alkil sülfonatlar, nitrosüreler ve triazenlerdir. Beş çeşit nitrojen mustard tedavide kullanılır: Mekloreタミン, Siklofosamid, ifosamid, melfalan, klorambusil. Mekloreタミン intravenöz olarak verilir. Hızlı bir şekilde kimyasal dönüşüme uğrar. Hepatik metabolizmanın önemli olmadığı düşünülmektedir. Karaciğer bozukluğuna neden olmaz (82). Bu hızlı metabolizmaya bağlı olabilir. Siklofosamid karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde yükselmeye neden olabilir. Ancak hepatotoksitesi sık değildir. Sadece birkaç bildiri vardır (83-88). Bu etki doğrudan sitotoksiteden ziyade idiosenkratik olabilir. Siklofosamid daha önceden azatiopirin kullanılmış vaskülit tedavisinde verildiğinde karaciğerde toksitesi görülebilir (88). Bu durum iki ilacın etkileşmesiyle karaciğer hasarının olduğunu düşündürmektedir.

Ifosamid oksafosforin ile ilişkili olarak hepatik p-450 oksidazlara (aktif ürünlere dönüşmesi için) ihtiyaç duyar. Hepatik aktivasyon ile aldehit formuna dönüşür. Plazma ve

periferik dokuda akrolein ve alkilleyici metabolite ayrışır (89). Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklere göre doz modifikasyonuna gerek yoktur.

Melfalan plazmada hızlıca hidrolize olur ve %15'i idrarla değişmeden atılır. Sık kullanılan dozlarda hepatotoksik değildir. Bununla birlikte kemik iliği transplantasyonlarında yüksek dozlarda kullanıldığı zaman karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulmalara yol açabilir (90, 91).

Klorambusil nitrojen mustart derivativesidir. Yüz seksen bir lösemi ve lenfoma hastasında yapılan otopside 6 hastada karaciğer hasarı geliştiği görülmüştür (92). Bu hastalarda post nekrotik siroz (2 hasta), fibrozis (3 hasta), çeşitli derecelerde sentrilobüller veya periportal karaciğer dejenerasyonu görülmüştür. Bu ilacın nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünülmelidir.

Busulfan alkilsulfonat sınıfından tek ilaçtır. Miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılabilir. Verildikten sonra kandan hızlıca temizlenir. Hepatik metabolizmanın önemli olmadığı düşünülmektedir. Standart dozlarda nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ancak kolestatik hepatite neden olduğu bildirilmiştir (93).

Alkilleyici ajanlar nadiren hepatotoksiktirler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda da güvenle verilebilirler.

2.4.3.Nitrosüreler

Nitrosürelere karmustin (BCNU), lamustin (CCNU) ve streptozosin örnek verilebilir. Bunlar hem alkilleyici hem de karbamilleyici özelliklere sahiptirler. BCNU glutatyonun hepatik deposunu azaltır (94). Asetaminofen gibi farklı nedenlerle oluşan oksidatif zedelenmeyi artırır. Tedaviden 6-127 gün sonra serum aminotransferaz, alkelen fosfataz ve/veya bilirubin orta derecede yükselir ve kısa bir sürede normale döner (95). CCNU'da benzer özellikler vardır. Streptozosine bağlı hepatotoksisite primer hepatosellüler hasar özellikleri gösterir (96, 97). Bu değişiklikler tedaviden günler ve haftalar içinde görülür. Kronik değişikliklere yol açmaz.

2.4.4.Antimetabolitler

Başlıca şunlardır: sitozin arbinosid (Ara-c), 5-fluorourasil (5-Fu), 6 merkaptopürin, azatiopürin, 6 tiyoguanin, metotreksat ve gempitabindir.

Ara-c başlıca AML ve varyantlarının tedavisinde kullanılır. DNA sentezini inhibe eder. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepatotoksisteye ait kesin deliller bulunamamıştır. Sık trombositopeni nedeniyle biyopsi genellikle yapılamaz. Biyopsi yapılan hastalarda ise ilaca bağlı kolestaz gösterilmiştir (98, 99).

5-FU meme, başboyun ve gastrointestinal kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. İntravenöz verildiği zaman dokularda aktif formu olan 5 fulorodeoksiüridinmonofosfata dönüşür. Bu ise timidilat sentetazı inhibe eder. Bu ilaç primer olarak karaciğerde metabolize edilir. İlacın yaklaşık % 15'i değişmeden idrarla atılır. Karaciğer metabolizmada anahtar rol oynamasına rağmen 5-Fu ağızdan verildiği zaman karaciğer hasarı yaptığı rapor edilmemiştir. Nadiren hepatotoksisteye neden olur (100). 5-FU metaboliti fulorodeoksiüridin intra arteriyel şekilde kolorektal kanserin karaciğer metastazlarına pompa ile verildiği zaman toksisite görülmüştür (101). Bu duruma, hepatoselüler zedelenme, aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve serum bilirubinde yükselme ve intrahepatik veya ekstra hepatik strüktür olması eşlik eder (102-104). Toksisite doz bağımlı görünmektedir. Hepatit tablosu sıklıkla kemoterapinin kesilmesinden sonra düzelir. Fakat sekonder sklerozan gelişmesi irreversibldir (105, 106) İki tip sklerozis görülebilir. Diffüz pattern ve diffüz patternle birlikte sıkı sitriktür. Sıklıkla proksimal safra kanalında lokalize olur (107).

Pürin analogu 6-merkaptopürin (6-Mp) çoğunlukla ALL tedavisinde kullanılır. Hepatotoksisteye 6-Mp tarafında çeşitli şekillerde indüklenir. Özellikle yetişkinlerde ilaç dozu 2 mg/kg/gün geçtiğinde belirginleşir. Hepatosellüler veya kolestatik karaciğer hasarına neden olabilir (108, 109) . Serum bilirubin seviyesi sıklıkla 3-7 mg/dl arasında, aminotransferazlar ve alkalen fosfatazdada ılımlı yükselme olur. Bütün bu değişiklikler tedavinin başlamasından 30 günden sonra olur. İlacın uygulaması oral yoldan İV yola değiştirildiğinde de hepatotoksistede değişiklik olmamıştır.

Azatiopürin (AZ) 6-Mp derivesinden elde edilen nitroimidazoldür. Solid organ transplantasyonlarında rejeksiyona karşı kullanılır. Ayrıca otoimmün hastalıklarda da (otoimmün hepatit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi) kullanılır (110). AZ hepatotoksisteyi indükler. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğunun yanı sıra kolestaz ve parankimal nekroz görülebilir. AZ muhtemelen hepatotoksiktir. Ancak 6-Mp ile karşılaştırıldığında toksisitesi daha ılımlıdır.

6-tioguanin diğer bir antipürindir. Hepatik venooklusif hastalık yapabilmektedir (111-114).

Folik asit analogu metotreksat meme kanseri, baş boyun kanseri, gestasyonel trofoblastik hastalık, ALL ve Non-Hodgkin lenfomada kullanılan kombine kemoterapinin bir bileşenidir. Yüksek dozda osteosarkomda kullanılır. Malign olmayan hastalıklarda (psöriazis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi) kullanılır. Metotreksat çocuklarda akut lösemi tedavisinde kullanılır. Hepatik siroz ve fibrozis gelişmesine neden olur (115-117).

Aminotransferaz ve serum LDH yükselmesi genellikle yüksek doz metotreksat tedavisini takiben ortaya çıkar. Bir çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde %14,1 sıklığında saptanmıştır (118). Bu değişiklikler tedavinin kesilmesinden sonra bir ay içinde normale döner. Yüksek doz metotreksat tedavisi sonrasında akut serum transaminaz yükselmesi geçicidir. Çocuklarda kronik karaciğer hastalığına yol açmaz (119). Kronik düşük doz metotreksat fibrozis ve siroza yol açarken yüksek doz karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açar. Metotreksata bağlı fibrozisi takiben gelişen hepatosellüler karsinom iki vakada bildirilmiştir (120, 121).

Gemcitabin nükleosid analogudur. Siklus bağımlı ve S fazına spesifiktir. DNA sentezini inhibe eder. Pankreas, meme, akciğer gibi birçok solid tümörde kullanılır. Genellikle geçici olarak transaminaz yükselmesine yol açar (122). Fakat nadiren klinik öneme sahiptir ve nadiren doz ayarlaması gerekir.

2.4.5.Antitümör antibiyotikler

Doksorubisin, daunorubisin, mitoksantron, bleomisin, mitomisin, mitramisin (plicamisin) ve daktinomisin bu gruba giren ilaçlardır. Doksorubisin bir antrasiklin antibiyotiktir. Bu grup ilaçlar büyük ölçüde karaciğerde metabolize olurlar Benjamin doksorubisin alan 8 hastada (ciddi pansitopeni ve mukozit gelişen hastalar) karaciğer fonksiyonlarında bozulmayı tarif etmişlerdir (123). Bu tecrübe doz azaltılmasını gündeme getirmiştir. Bununla birlikte doksorubisine bağlı hepatotoksisite nadirdir. Bir seride ALL tedavisi alan 6 hastada vincristin, prednisolon ve doksorubisin ile indüksiyondan kısa bir süre sonra AST, ALT ve bilirubinde artış gözlenmiş ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve steatoz biyopsi ile gösterilmiştir (124). Bunlarda idiosenkratik reaksiyon düşünülmüştür.

Mitoksantron bir antrokinon türevi bir antibiyotiktir. Diğer antrasiklinlerden daha düşük insidansta toksisite görülür (125). Lösemi hastalarında kullanıldığı zaman geçici olarak AST ve ALT seviyeleri yükselir (126).

Bleomisin birçok polipeptitten oluşur. Belirgin myelosupresyon yapmadığı için diğer ajanlarla kombinasyonda kullanılır. Lenfomalar, testiküler karsinomlar ve çeşitli skuamöz karsinomlarda kullanılır. Bleomisin idrarla atılır. Karaciğerde dâhil birçok dokuda bulunan aminopeptidaz ile inaktive edilir. Akciğer ve deride aminopeptidaz yoktur ve bleomisin buralarda belirgin toksik etki gösterebilir. Bütün insan çalışmalarında kalıcı karaciğer fonksiyon bozukluğu rapor edilmemiştir (127).

Mitomisin antitümör türevi bir antibiyotiktir fakat alkilleyici ajan gibi rol oynar. Primer olarak DNA sentezini inhibe eder. Metabolizması açık değildir fakat safrada yüksek konsantrasyonda bulunur. Mitomisin geniş bir antitümör aktiviteye sahiptir. Ancak etkinliği düşüktür.

Plicamisin (Mitramisin) en fazla hepatotoksik kemoterapötik ajandır (128, 129). Daha az toksik ve daha etkin ilaçların bulunması ile diğer ilaçlara dirençli tümör hiperkalsemilerinde kullanılması dışında nadiren kullanılır. Bu ilaç DNA'ya bağlanır ve RNA transkripsiyonunun potent bir inhibitörüdür Plikamisin ile tedavi edilen hastalarda aminotransferazlarda (sıklıkla yüksek seviyelerde) ve LDH da yükselme olur. Alkalen fosfatazda ılımlı yükselme olur. Ancak serum bilirubini normaldir. Karaciğer biyopsisinde sentrilobüler hepatosellüler nekroz görülür. Koagülasyon faktörlerinden II, V, VII, X' un karaciğerdeki sentezleri baskılanır. Bir derlemede düşük doz plikamisin ile tedavi edilen hiperkalsemik hastalarda %16 oranında orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (130).

Daktinomisin hepatotoksisiteye neden olabilir. Geçici AST yükselmesi karaciğer bölgesine radyoterapi alan çocuklarda görülmüştür. Hepatik radyoterapiyi takiben kemoterapi uygulaması beklenenden daha fazla lökopeni ve trombositopeni meydana getirmektedir. Bu durum radyasyona bağlı hepatik toksisitenin ekskresyonu uzattığı ve toksisiteyi arttırdığını düşündürmektedir (131).

2.4.6.İğ inhibitörleri

İğ inhibitörü vinkristin esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Fakat nadiren hepatotoksiktir. Radyasyonla kombine edildiğinde hepatotoksik olur. Bir vakada geçici aminotransferaz yükselmesi ilacı tekrar verilmesiyle doğrulanmıştır (132). ALP yükselmesi vinkristin klerensinde gecikmeye yol açmış ve nörotoksisiteyi arttırmıştır (133).

Paklitaksel (Taxol) ve doketaksel (taxotere) iğ inhibitörlerinin yeni üyeleridir. Her ikisi de karaciğerde sekrete edilirler. Karaciğer bozukluğunda kullanımlarından sakınılmalıdır. Paklitaksel hepatik fonksiyonlarda yükselmeye yol açar (bilirubin %8, ALP %23, transaminazlar %33). Karaciğer fonksiyon bozuklukları %4-%12 oranında düşük dozlarda ve %16-%37 oranında ise yüksek dozlarda görülmüştür (134).

2.4.7.Topoizomeraz inhibitörleri

Etoposid (VP 16-213) topoizomeraz II inhibitörüdür. Primer olarak safra ile ekskrete edilir. Standart dozlarda hepatotoksik kabul edilmemektedir (135). Bununla birlikte son zamanlarda standart dozda da üç hastada ciddi hepatosellüler hasar gözlenmiştir (136). Yüksek dozda etoposid hiperbilirubinemiye indükler. Aminotransferaz seviyesi ve ALP aktivitesi uygulamadan yaklaşık üç hafta sonra yükselir (137, 138) 12 haftadan daha uzun sürede düzelir. Serum bilirubin yükselmesi lökopeni ile koreledir (139).

Topoizomeraz I inhibitörü iki tanedir. Bunlar İrinotekan (CPT-11, Campto) ve Topotekan (Hycamtin)'dir. İrinotekan barsak, plazma ve karaciğerde metabolize olur ve aktif metaboliti SN-38'e dönüşür. Karaciğerde glukuronidasyonla inaktive edilir. Kolorektal, over ve akciğer kanserlerinde kullanılır. Serum transaminaz ve bilirubin yükselmesi %25 hastada görülür (140). Topotekan yüksek oranda metabolize edilmeden idrarla atılır. Over kanserinde ve miyelodisplastik sendromda kullanılır. Düşük seviyede ve reversibl olarak ALP ve transaminaz yükselmesi olur. %5-%8 hastada topotekan güvenilir olarak bilirubin 10 mg/dl seviyesine gelene kadar kullanılabilir. Fakat irinotekan verilmesi tavsiye edilmez.

2.4.8.Platinumlar

Sisplatin standart dozlarda nadiren hepatik toksisite sebebidir (141) (steatoz ve kolestaz). Fakat minör AST yükselmesi görülebilir (142). Yüksek dozlarda özellikle AST ve ALT olmak üzere anormal karaciğer testleri rapor edilmiştir. Sisplatine bağlı hepatik zedelenme doza bağımlıdır.

Karboplatin cisplatin derivesidir ve daha iyi bir terapötik indeks ihtiyacı ile bulunmuştur. Bir vakada karboplatine bağlı karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir (143). Bir vakada ise otopsi ile gösterilmiş hepatik VOH rapor edilmiştir. Bu hasta yüksek doz

karboplatin ve etoposid almıştır (144). Karboplatinin potansiyel karaciğer hastalığındaki kullanımına dikkat etmelidir.

2.4.9.Çeşitli ajanlar

E.coli L-asparajinazı (L-Asp) serumdaki L-asparajini hidrolize eder. Bu nonesansiyel aminoasit azalması ALL hücrelerinde ölüme yol açar. Çünkü bu aminoasiti sentezleyemezler. Hepatik toksisite L-asparajinaz tedavisinde sıklıkla gözlenir. Mekanizması kesin değildir. Fakat asparajin azalmasına bağlı protein sentezi bozulabilir. Karaciğerde steatoz lipoprotein sentezinin azalmasına bağlı olabilir. Otopside %42-%87 hastada bulunmuştur (145-147). Serum albumin, seruloplazmin, haptoglobulin, transferrin ve gama globulin, koagülasyon faktörleri II, VII, IX, fibrinojen azalması sıklıktır. PTT progresif olarak yükselir. Aminotransferazlarda, bilirubin ve ALP de ılımlı yükselme olur. Asparajin kırılmasına bağlı hiperamonemi olabilir. Bu genel değişiklikler orta seviyede ve geri dönüşümlüdür.

Prokarbazin, başlangıçta monoaminoksidaz inhibitörü olarak sentez edilmiştir. Daha sonra Hodgkin hastalığı, NHL, küçük hücreli akciğer kanseri ve melanomada etkinliği bulunmuştur. Doz modifikasyonu hepatik disfonksiyonda tavsiye edilir (148). Granülomatöz hepatit nedeni olarak kabul edilir (149).

Bir vakada hidroksiürenin karaciğer toksisitesi olduğu bildirilmiştir. Bu vakada ilacın yinelenmesi ile hipersensitivite hepatiti tekrar etmiştir (150).

Dakarbazin ile tedavi edilen melanoma hastalarında hepatik vasküler zedelenme olduğu birçok kez rapor edilmiştir (151, 152). Klinik bulgular akut hepatik yetmezlik, şok ve ölümdür. Sendrom başladıktan birkaç gün içinde ölüm olur (151). Patolojik olarak küçük ve orta boy venleri tutar. Fakat klasik nontrombotik VOH'a benzemez. Akut trombotik oklüzyon görülür. Eozinofili ve eozinofilik infiltratlar sıklıkla bulunur. Bu allerjik idiosenkratik mekanizma olduğunu destekler (151-153).

2.4.10.Biyolojik cevap düzenleyicileri

Rekombinant alfainterferon hairy cell lösemi, multipl myeloma, NHL, AIDS ile ilişkili kaposi sarkom ve miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılır. Sıklıkla aminotranferaz rekombinant alfainterferon kullanımı sırasında artar. Tedavi kesilince düzelir (154, 155).

Yüksek dozlardaki (>10 milyon ünite/gün) hepatotoksisite doz bağımlıdır (156, 157). Düşük dozlarda kronik viral hepatitte kullanılır.

İnterlökin-2 (IL-2) renal hücreli karsinoma ve melanomada kullanılır. Birçok hastada IL-2 ile tedavi sırasında serum bilirübini 2-7 mg/dl arasında yükselir ve intrahepatik kolestaza bağlıdır (158). AST, ALT ve ALP yükselmesi ve hipoalbuminemi ve uzamış PT sıklıkla bulunur. IL-2 Kupffer hücrelerini aktive eder. Hepatik sinüzoidal endotele doğru lökosit ve platelet adezyonunu aktive eder. Sinüzoidal perfüzyon bozulur ve hepatik hasar olur (159). Tedavi kesildikten birkaç gün sonra normale döner.

2.4.11.Hormonlar

Birçok yeni ajan bulunmasına rağmen androjenler halen meme kanserinde hormonal girişim için kullanılır ve intrahepatik kolestaz riski taşır (160). 17-alkil androjen potansiyel olarak hepatik adenokarsinom geliştirme riski taşır (161, 162).

Kolestatik hepatit idiosenkratik olarak prostat kanserinde antiandrojen flutamid, megastrol asetat ve tamoksifenin meme kanserinde kullanımında geliştiği rapor edilmiştir (163, 164).

2.4.12.Kombinasyon kemoterapisi

Kombinasyon kemoterapisinin gelişmesi hepatotoksisite ile ilgili yeni delilleri ortaya koymuştur ve ileride daha fazla örnek olacaktır. Kombine kemoterapide birçok kemoterapitik ajan kullanılır. Her biri farklı etki mekanizması ve toksisite profiline sahiptir. Daha çok tümör öldürme potansiyeli ile birlikte toksisitede artmaktadır. 6-MP, doksorubisin ile beraber refrakter lösemi hastalarında kullanıldığında bu fenomen görülmektedir (165). Hiperbilirubinemi, AST ve alkalen fosfataz yüksekliği her iki tedavi arasında normale döner. Otopside karaciğerde intrahepatik kolestaz, hepatosellüler nekroz, lösemik infiltrasyon veya yağlı değişiklikler görülmüştür. Araştırmacılara göre doksorubisinin intrasellüler toplanması 6-MP'nin hepatotoksik etkisini potansiyelize etmektedir.

Hepatik noduler rejeneratif hiperplazi (NRH) kronik granülositik lösemili hastalarda busulfan ve 6-tiyoguanin kombinasyonu ile tedavide gözlenmiştir (166). NRH dejeneratif hepatositlerin diffüz nodulleri ile karakterizedir. Sirozdaki fibröz septa yoktur ve siroza

ilerleme olmaz. Kronik olarak sessiz olabilir veya portal hipertansiyona doğru ilerleme olabilir. VOH'da olduğu gibi başlangıç hasarının vasküler olduğuna inanılmaktadır (167).

Yüksek grade'li gliomalarda yüksek doz BCNU ve etoposid kullanıldığında 4 hastadan 2'sinde asit, hiperbilirubinemi ve trombositopeni gelişip ölüm bildirilmiştir (168). ALL tedavisinde kullanılan ajanların birçoğu potansiyel hepatotoksiktir.

Meme kanserinde metotreksat, siklofosfamid ve 5-FU ile adjuvan kemoterapi sırasında anormal karaciğer testleri ve fokal radyonüklid defektler olmuştur (169). Karaciğer biyopsisinde ciddi lokal inflamasyon görülmüştür. Büyük bir çalışmada siklofosfamid ve 5-FU ile doksorubisin adjuvan tedavide 77 hastada karaciğer fonksiyon anormallikleri bulunmuştur (170). Bu anormallikler tedavinin ilk üç ayında görülmüştür. 5-FU ile levamizol kombinasyonu stage 3 kolon kanseri rezeksiyonunda adjuvan tedavide kullanılmıştır. Potansiyel hepatotoksitesi vardır. Bir seride randomize çalışmada yalnız levamizol veya levamizol 5-FU kombinasyonunda %39 her iki ilacı alan hastada karaciğer toksisitesi görülmüştür (171). Alkalen fosfataz yüksekliği en sıktır. Transaminaz veya serum bilirubin yüksekliği bunu takip eder. Bu değişiklikler asemptomatiktir. Tedavi kesilince durur. Reversibl hepatik steatoz metastatik kolorektal kanserin alfa-interferon ve 5-FU kombinasyonu ile tedavi edilen 30 hastada gözlenmiştir (172).

Lenfomada vinkristinin abdominal radyoterapi ile kombinasyonunda ciddi hepatik toksisite görülmüştür. Araştırmacılar hepatik toksisitenin radyasyonun vinkristinin karaciğerden geçişini geciktirmesi sebebiyle oluştuğunu bulmuşlardır.

2.5.AKUT KARACİĞER YETERSİZLİĞİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.5.1.Tanımı ve etiyopatogenezi

Akut karaciğer yetersizliği (AKY); önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer fonksiyonlarının aniden, tam veya tama yakın bir şekilde kaybıyla karakterize, hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği, potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek olan bir klinik sendromdur (173). Nispeten nadir görülen bu tablonun mortalitesi karaciğer transplantasyonunun keşfinden önceki dönemde %80'nin üzerinde iken (174), günümüzde posttransplant dönemde sürvinin %65'in üzerinde olduğu bilinmektedir (175). Bernuau ve arkadaşları sarılığın ortaya çıkışından itibaren hepatik ensefalopati gelişene dek geçen süre 2 hafta ise fulminan karaciğer yetersizliği, 2-12 hafta arasında ise subfulminan karaciğer yetersizliği olarak tanımlamışlardır (176). Gimson ise, 8-

24 hafta arasında ensefalopati gelişen olguları geç başlangıçlı karaciğer yetersizliği şeklinde tanımlamıştır (177). Nihayet 1993'te King's Collage grubu konuyu 3 kategoride ele alarak yeni bir sınıflama önermiştir: hiperakut, akut ve subakut karaciğer yetersizliği. Önceki tanımlamalardan ayrıldığı noktalardan en önemlisi, karaciğer yetersizliği gelişmeden önce hastalar ya hiç karaciğer hastalığına sahip değildir veya asemptomatik, sessiz bir kronik karaciğer hastasıdır. Sarılık ile ensefalopati arasında geçen süre 1 hafta ise hiperakut, 1-4 hafta ise akut ve 5-12 hafta ise subakut karaciğer yetersizliği olarak tanımlanmıştır (178). Bu tanımlamanın hastalığın prognozunu tayininde ve karaciğer transplantasyonunda daha faydalı olduğu düşünülmekte ve gittikçe daha çok merkez tarafından benimsenmektedir.

İlk kez O'Grady ve arkadaşlarının dikkati çektiği, zeminde bir kronik karaciğer hastalığı mevcut olan hastalarda aynı hastalığa bağlı spontan veya bir başka etkene bağlı akut hepatitik atak sonucu karaciğer yetersizliği gelişen grup "akut-on-kronik" karaciğer yetersizliği olarak tanımlanır. Süperinfeksiyonlar ve taşıyıcılık zemininde spontan veya değişik nedenlere bağlı reaktivasyonlar (kortikosteroid kullanımı, antiviral kesilmesi veya direnci vb.) sonucu AKY gelişebilmektedir. Mortalite ise %3.7-60 arasında değişmektedir (179).

Genel olarak değerlendirdiğimizde, AKY olgularının %60-80'inde etiyolojik faktör belirlenebilmekte (180) ve ilk sırayı hepatit virüsleri (tüm AKYli olguların %70'i) , ikinci sırayı da toksinler (ekstazi, kokain, mantar) ve ilaçlar (asetaminofen, halotan, antitüberküloz ilaçlar ve idyosinkratik reaksiyona bağlı toksik hepatit geliştirenler) (tüm AKY'lerinin yaklaşık %10-20'i) almaktadır. Koinfeksiyon veya süperinfeksiyon şeklindeki akut delta hepatiti olgularında AKY riski artmakta ve tüm delta hepatiti olgularının %2,5-6'ında görülmektedir (181). Akut HCV infeksiyonu uzak doğu ülkelerinde AKY etkenlerinden biri iken, akut A hepatiti erişkinde nadiren (çoğunlukla zeminde kronik karaciğer hastalığı mevcutken akut hepatit atağına yol açarak) AKY'e yol açar. Sitomegalovirus, herpes simpleks, Epstein-Barr ve Varisellazoster gibi hepatotrop olmayan virüsler de özellikle immunsupressif konaklarda olmak üzere fulminan hepatite yol açabilmektedir (182, 183). Diğer nedenler; otoimmün, iskemik, metabolik (Wilson hastalığı), hepatik venöz çıkış yolu obstrüksiyonu (Budd-Chiari sendromu), masif metastatik karaciğer tümörü, gebelikle ilişkili hastalıklar (gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu)'dır (184). Miliyer tüberkülozun seyrinde de AKY gelişebildiği bildirilmiştir (185).

Akut karaciğer yetersizliğinde, etiyolojik faktörün hızlı bir şekilde belirlenmesi bazı durumlarda hayati önem taşımaktadır. Çünkü bu olgularda genel tedbirlerin yanısıra spesifik tedavinin uygulanması oldukça yararlı olmaktadır. Örneğin; asetaminofen toksisitesine bağlı

olgularda asetilsistein, HSV ve CMV'a bağı olgularda sırasıyla asiklovir ve gansiklovir ve mantar zehirlenmesinde penisilin tedavisi uygulanması prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Akut karaciğer yetersizliği; hepatositlerin sitotoksik veya sitopatik hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Sitotoksisite HAV gibi virüsler, ilaçlar veya metabolitleri ya da diğer toksinler tarafından direkt hasar şeklinde oluşturulabilmektedir. Buna karşın sitopatik hasar; HBV enfeksiyonu ve idyosinkratik ilaç reaksiyonlarında olduğu gibi immunolojik mekanizmayla da indirekt olarak oluşmaktadır. Viral etiyolojili AKY'nin patogenezi hakkında bilgilerimiz giderek artmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde de kanıtlandığı üzere, HBV ile infekte hepatosit MHC Class 1 tarafından sitotoksik T lenfositine sunulmakta, STL fas-fas ligand etkileşimi yoluyla kaspazları aktive ederek hepatosit apoptozisini uyarmaktadır. Yine STL IFN- γ sekrete ederek makrofajlar, nötrofiller, Kupffer hücreleri ve lenfositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarıp, hepatosit hasarını hızlandırmaktadır. Ayrıca aktive makrofajlar ve Kupffer hücrelerinin ürettiği fgI2 protrombinaz, koagülasyon kaskadını aktive ederek, protrombinin trombine dönüşümüne ve ardından yapımı hızla artan fibrin matriks oluşumuna ve karaciğer kan akımında azalmaya yol açmaktadır. Böylece meydana gelen hepatosit apoptozu, inflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu hasar ve koagülasyon, hızlı hepatosit kaybına ve fulminan hepatit gelişimine yol açmaktadır (186).

2.5.2.Klinik özellikler ve komplikasyonları

Gerçekte AKY bir multiorgan yetersizliğidir. Sarılık hemen tüm vakalarda vardır. Ancak çok genç hastalarda, hiperakut karaciğer yetersizliği geliştiğinde hepatik ensefalopati, sarılık klinik olarak fark edilir hale gelmeden önce ortaya çıkabilir. Bu durumda karaciğer yetersizliğinin koagülopati başta olmak üzere diğer tüm bulguları mevcuttur. Fotör hepatikus, flapping tremor ve asit AKY'nin ensefalopatisine genellikle eşlik etmez ve daha çok subakut karaciğer yetersizliği olgularında karşımıza çıkar. Karaciğer atrofiktir; perküsyonla karaciğer matitesi alınamaz veya küçülmüştür. Ancak Wilson hastalığı, hepatik venöz çıkış yolu obstrüksiyonu gibi nedenlerle meydana gelen AKY'de karaciğerin atrofik olması şart değildir.

Hepatik ensefalopati AKY'nin prognostik değerdeki en önemli bulgusudur. Başlangıçta basit kişilik değişiklikleri, antisosyal davranışlar, huzursuzluk ve başağrısı şeklinde kendini gösterirken, hızla evre 4 komaya ilerlediğinde intrakranial hipertansiyon (hiperakut karaciğer yetersizliklerinin %70'inde, akut karaciğer yetersizliklerinin %55'inde ve subakut karaciğer

yetersizliklerinin %15'inde) gelişir (187). Evre 3-4 hastalarda prognoz daha kötüdür. Sirotik hastalardaki portosistemik şantlar nedeniyle gelişen ensefalopatiden farklı olarak ensefalopatinin etiopatogenezi multifaktöriyel olup, özellikle karaciğerin dolaşımdaki başlıca azotlu maddeler olmak üzere toksik maddeleri uzaklaştıramamasına ve daha da önemlisi artmış intrakraniyal basınca bağlanmaktadır. Kan amonyak düzeyi artmıştır ancak amonyak düzeyi ile prognoz ve komanın derinliği arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (173). Başlangıçta kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak aralıklı olan intrakranial hipertansiyon beyin ödeminin gelişmesiyle birlikte devamlı hal alır. Böylece serebral perfüzyon basıncı (serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteriyel basınç – intrakranial basınç) kalıcı olarak azalır; serebral otoregülasyon bozularak, serebral hipoksemi meydana gelir. Beyin ödemeine bağlı serebral herniasyon ve hipoksik beyin hasarı AKY'de mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir ve fulminan vakalarda subfulminanlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır (178). Beyin ödeminin; Na-K ATP'az aktivitesinin inhibisyonu, astrosit ödemi ve intraselüler bir molekül olan glutaminin osmotik etkisi gibi mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir (188). Karaciğerin dolaşımdan uzaklaştıramadığı toksinler ve aktive makrofajlardan salınan TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin oluşturduğu endotoksemiye bağlı olarak meydana gelen periferik vasküler dirençte ve kardiyak debide azalma, hipotansiyona yol açmaktadır (189). Sepsis ve endotoksemi dışında, artan nitrik oksid ve prostoglandinler de vazodilatasyona yol açarak hemodinamiyi bozmakta, nonkardiyojenik akciğer ödemi ve böbrek yetmezliğine (fonksiyonel veya akut tubuler nekroza bağlı) zemin hazırlamaktadırlar. Bozulmuş glukojenoliz ve glukoneogenez nedeniyle sıklıkla hipoglisemi gelişebilir; ağır hipoglisemi (< 40mg/dl) olguların %40 kadarında görülmekte ve ani ölümlere sebep olabilmektedir (190). Asetaminofen ve mantar intoksikasyonlarında metabolik asidoz, diğer nedenlere bağlı AKY'de çoğunlukla metabolik alkaloz meydana gelir. Serbest su klirensindeki azalma nedeniyle hiponatremi ve başlıca renal kayıp nedeniyle hipopotasemi gibi elektrolit metabolizma bozuklukları da genellikle klinik tabloya eşlik eder. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin bozulması ve trombositopeniye bağlı olarak meydana gelen koagülopati önemli bir komplikasyondur. Yaygın damar içi pıhtılaşma ise daha nadir ve çoğunlukla subklinik seviyede görülür. Protrombin zamanı hepatoselüler hasarın hassas bir göstergesi olup, pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle, hepatosit hasarının artmasına paralel olarak hızla uzamaya başlar ve akut hepatitli bir hastada fulminan gidişin en erken ve en önemli habercilerinden biridir. Olgularda gastrointestinal kanama riski de artmıştır. Ayrıca kompleman sentezinde azalma, Kupffer hücrelerinde fonksiyon bozukluğu, nötrofil adezyon defekti ve bozulmuş opsonik aktiviteden dolayı

enfeksiyon riskinde de artış söz konusudur: grade 2 ensefalopatili olguların %80'inde bakteriyel ve %30'unda da fungal enfeksiyonlar görülmektedir. En sık rastlanan etkenler *S. aureus*, streptokoklar, koliform bakteriler ve *candida* cinsi mantarlardır (191).

2.5.3.Klinik gözlem, tedavi ve prognoz

Akut karaciğer yetersizliği olgularının erken dönemde tanınması ve gereken önlemlerin alınarak karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi büyük önem taşımaktadır. Acil polikliniğe başvuran bu hastalarda çoğunlukla tipik bir anamnez söz konusudur. Hasta sarılık, halsizlik, şuur bulanıklığı ve/veya uykuya eğilim yakınmaları ile başvurur. Sarılık genellikle başvurudan 7-10 gün önce farkedilir. Acil poliklinik hekimi hastanın ilk değerlendirmesini yapmalı, damar yolu açılmalı, solunum, dolaşım ve kan şekerini kontrol etmelidir. Muayenede karaciğer matitesinin kaybolduğu dikkati çeker. Bilinç durumunda değişik derecelerde bozulma (konfüzyondan komaya dek olabilir) mevcut olup, bazen flapping tremor da eşlik eder. Laboratuvar olarak başvuru sırasında akut hepatitik düzeyde 8-10 katı bulan transaminaz yüksekliği ve hiperbilirubinemi mevcut iken, kısa sürede transaminazlarda düşme, hiperbilirubinemide artış ve PTZ uzaması dikkat çekicidir. Protombin zamanı takibi fulminan gidişin en önemli göstergelerindendir. Bu nedenle mukozal kanaması olmadıkça bu hastalara taze dondurulmuş plazma verilmemelidir. Zeminde bir kronik karaciğer hastalığının olup olmadığı konusunda anamnezden bilgi edinebilmek mümkün olmamakla birlikte, kronik karaciğer hastalığının periferik bulgularının varlığı, uzun süreli alkol kullanım öyküsü veya HBV taşıyıcılığı gibi anamnez bilgileri “akut-on-kronik” hepatit olasılığını akla getirmelidir. Bu olgular hızla transplantasyon yapılabilen bir merkeze uygun koşullarda (solunum ve kardiyak açıdan monitörizasyonu tam yapılarak) sevk edilmelidir.

Akut karaciğer yetersizliği tanısı konulan hastalar yoğun bakım koşullarında izlenmelidir. İlk olarak arter kan gazı değerlendirilerek mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı belirlenmelidir. Grade 3 hepatik ensefalopatili hastalar genellikle ajitedirler; bu durum intrakranial basınç artışına da yol açabileceği için sedasyon ve entübasyon ihtiyaçları mevcuttur. Sedatif olarak benzodiazepinler veya propofol tercih edilmelidir.

Hastanın detaylı nörolojik muayenesi yapılmalı, kranial BT çekilerek, beyin ödemi açısından hızla değerlendirilmelidir. Bu herniasyon gelişme riskine karşın hastanın başı 30 derece olacak şekilde yüksek tutulmalı; mannitol infüzyonu ve kısa süreli ataklarda

hiperventilasyon uygulanarak intrakranial basınç düşürülmeye çalışılmalıdır. Hastanın sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, hemodinamik açıdan desteklenmesi büyük önem taşır. Hipovolemi ve hipotansiyon kolloid sıvı ve vazopressörler uygulanarak engellenmeye çalışılmalıdır. Akut renal yetersizlik AKY'li olguların %50 kadarında görülür ve kötü prognoz habercisidir (192). Renal yetersizlik gelişmesi halinde hemofiltrasyon uygulanmalıdır. Artmış infeksiyon riski nedeniyle profilaktik antimikrobiyal tedavi uygulamasının infeksiyon insidansını azalttığı bilinmekle birlikte, AKY'li hastada sürviyi arttırdığına dair kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır (193). Ancak infeksiyon gelişimi açısından yakın takip şarttır; bu amaçla günlük akciğer grafisi çekilmeli; kan, kateter, idrar ve trakeal aspirat kültürleri alınmalı ve gerektiğinde hızla antibiyoterapi başlanmalıdır. Stres gastriti ve koagülopati nedeniyle üst gastrointestinal kanama riski yüksek olan bu hastalarda proton pompa inhibitörleri ile profilaksi uygulanmalıdır. Enteral ve parenteral beslenme de kanama riskini azaltmaktadır.

Akut karaciğer yetersizliğine yol açan bazı durumlarda spesifik tedaviler söz konusudur. Asetaminofen intoksikasyonunda N-asetilsistein (150 mg/kg yükleme dozunu takiben, 70 mg/kg, her 4 saatte bir, toplam 12 doz, intravenöz), mantar zehirlenmelerinde kristalize penisilin (300000-1000000 Ü/kg/gün) ve slymarin (20-50 mg/kg/gün), otoimmün hepatitte yüksek doz steroid (40-60 mg/gün) veya siklosporin, herpes hepatitinde asiklovir ve gebelikte görülen AKY'de gebeliğin sonlandırılması spesifik tedavi örnekleridir (191). Bazı merkezler N-asetilsisteini her AKY'li hastaya uygulamaktadır.

Bu uygulamalara rağmen AKY'nin mortalitesi yüksek olup, sürviyi büyük ölçüde etiyolojik faktörler belirlemektedir. King's Collage serisinde grade 3-4 ensefalopati vakalarında sürvi oranları gebeliğe bağlı sebeplerde %98, hepatit A'da %67, asetaminofen toksisitesinde %56, hepatit B'de %38, seronegatif hepatitte %20, idyosinkratik ilaç reaksiyonunda %2.5 ve Wilson hastalığında %1'dir (178). Sarılık ve ensefalopati arasında geçen süre ne kadar kısa ise, spontan iyileşme şansı da o kadar fazladır. Takayashi ve arkadaşlarının çalışmasında on gün içinde ensefalopati gelişen hastalarda sağkalım oranı %29.6 iken, on günden daha uzun sürelielerde oran %14.8 düzeyine inmektedir (194). O'Grady ve arkadaşlarının verilerine göre hiperakut, akut ve subakut karaciğer yetersizliği olgularında sağ kalım oranı sırasıyla %36, %34.4 ve %14 bulunmuştur (178). Diğer önemli bir prognostik gösterge de yaştır; <10 yaş ve >40 yaşta mortalite daha yüksektir. Sağkalım açısından en iyi gösterge protrombin zamanı olup, >50 sn ve serum bilirubin düzeyi > 17.6 mg/dl ise prognoz daha da kötüleşmektedir.

Akut karaciğer yetersizliği olgularında transplantasyonsuz sağkalım oranını arttırmak ve esas olarak karaciğer transplantasyonu yapılana dek köprü işlevi görmek amacıyla son yıllarda bazı destekleyici sistemler ("hepatic support system" veya "bioartificial liver") geliştirilmiştir. Bu sistemler karaciğerin detoksifikasyon fonksiyonunu yerine getirmeye çalışırlar; sentez fonksiyonları yoktur. Özellikle renal yetersizlik de gelişmiş olan olgularda dolaşımdaki diğer toksinlerle beraber hemofiltrasyon-hemodiyaliz de yapabiliyor olmaları avantajlı gözükmemektedir. MARS (molecular adsorbent recycling system); safra asitleri, bilirubin ve proteine bağlı toksinleri kandan uzaklaştırabilmektedir. Bu sistem "akut-on-kronik" karaciğer yetersizliği ve ilaç intoksikasyonlarına bağlı AKY olgularında FDA onaylı olarak kullanılmaktadır. Nitekim "akut-on-kronik" karaciğer yetersizliği olgularında mortaliteyi %33 oranında azattığı bilinmektedir. Ancak AKY olgularındaki etkinliği kanıtlanmış değildir (195).

Akut karaciğer yetersizliğinin radikal tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Hasta seçimi birçok merkezde King's Collage kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo-3). Beyin ölümü, ciddi pnömoni ve kontrolsüz septik şok karaciğer transplantasyonu için başlıca kontrendikasyonlardır. Hasta yoğun bakım ünitesinde hepatolog, transplant cerrahı, yoğun bakım uzmanı ve nörolog tarafından izlenmelidir. Radyoloji, infeksiyon hastalıkları uzmanları ve nefroloğun da izlem sırasında zaman zaman görüşlerine başvurulması gerekecektir. Karaciğer transplantasyon kararı alınmasında geç kalınmamalıdır. Organ kaynağı kadavra olabilir ve bunun için organ istemi zaten transplantasyon birimi tarafından yapılacaktır. Ancak çoğunlukla acil olarak organ temininin güç olması nedeniyle bir yandan da hastanın ailesi ile görüşülerek, canlı verici konusunda araştırma yapılmalıdır.

Akut karaciğer yetersizliği olgularında entübasyondan sonraki birkaç gün içerisinde hasta ensefalopatiden çıkmaz ise tablo giderek kötüleşmekte ve beyin ölümü ve sepsis hastayı ölüme götürmektedir. Daha sonraki dönemde organ temin edilmiş olsa bile, septik şoktaki bir hastaya transplantasyon yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle AKY tanısı düşünülen olgular izlenirken enerjik davranılmalı; en erken dönemde hasta transplantasyon yapılabilen bir merkeze uygun koşullarda sevk edilmelidir. Ülkemizde canlı vericili karaciğer transplantasyonu konusundaki deneyimlerin artmış olmasının AKY'li olguların prognozunu iyileştireceği ümit edilmektedir.

Tablo-3. King's College kriterleri.

Asetaminofen İlişkili AKY Arteriyel pH < 7,3 (HE'den bağımsız) PT>100 sn, INR>6,5 Serum kreatinin >3,4 mg/dl Grade III-IV HE
Asetaminofen İlişkisiz AKY PT>100 sn, INR>6,5 (HE'den bağımsız) (OKT listesi için) Yaş <10 veya >40 Serum bilirubin >17,4 mg/dl Etyoloji (non-A, non-B hepatiti, ilaç reaksiyonu PT>50 sn, INR>3,5 Sarılık ile HE arası >7 gün

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2008-2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Hematoloji kliniğinde lösemi tanısıyla tedavi edilen hastalar alındı. Hastaların kliniğe yatışından kemoterapi protokolünün bitimine kadar olan verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların kayıtlarından yaş, cinsiyet, asıl tanısı, ilk tanı tarihi, kemoterapi öncesi ultrasonografi bulguları, hepatit paneli (HBsAg, Anti HBs, Anti HCV), ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, protrombin zamanı, albumin, üre ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Buna ilaveten kemoterapi sırasında ve sonrasında serum ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, protrombin zamanı, albumin, üre ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastaların aldığı kemoterapi protokolleri, tedavi süresince aldığı tam kan miktarı (ünite olarak), taze donmuş plazma miktarı (ünite), trombosit miktarı (ünite), alınan kan kültürü ve idrar kültürü sonuçları ve tedavi sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar ve hastanın yaşam durumu kaydedildi.

Kemoterapi sırasında ve/veya sonrasında ALT ve/veya AST düzeyleri kemoterapi öncesine göre iki kat veya daha fazla artış gösteren hasta grubu akut hepatit olarak kabul edildi. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiş olup, son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalar, hastane otomasyon

sisteminden verilerine ulaşılarak tespit edildi. Hastane otomasyon sistemi verilerinden sonuçlarına ulaşılamayan hastalar ise aranarak son durumları hakkında bilgi alınmıştır.

İstatistik

Veriler SPSS 16 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatistikî testler gene bu program üzerinde yapıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Kesikli değişkenler çapraz tablolar haline dönüştürülerek Khi-Kare testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlere ait ortalama değerler Student's t testi ile analiz edildi.

Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 125 lösemili hastası alındı. Hastaların 62'si erkek ve 63'ü kadın olup, yaş ortalaması 45,2 olarak saptandı.

Hastaların 63'ü (%50.4) akut myeloblastik lösemi (AML), 17'i (%13.6) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 21'i (%16.8) kronik myelositer lösemi (KML) ve 24'ü (%19.2) kronik lenfositer lösemi (KLL) tanılarını almıştı.

Tablo-4'de akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin primer tanısı, yaş ve cinsiyeti gösterilmiştir. Tedavi edilen 125 lösemi hastasından 34 kadın ve 39 erkek olmak üzere toplam 73 (%58.4) hastada tedaviye bağlı akut hepatit geliştiği halde, 31 kadın ve 21 erkek olmak üzere toplam 52 (%41.6) hastada akut hepatit gelişmedi. Akut hepatit gelişimi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ($p=0,203$). Akut hepatit gelişenlerin ortalama yaşı ($42,11 \pm 17,9$) akut hepatit gelişmeyenlere göre ($49,9 \pm 19$) anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0.021$).

Akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin primer tanıları tablo 4'da gösterilmiştir. Akut hepatit gelişen 73 hastadan 42'sinde (%57.5) AML, 14'ünde (%19.2) ALL, 5'inde (%6.7) ve 12'inde (%16.4) KLL vardı. Akut hepatitli olmayan 52 hastanın 21'inde (%40.4) AML, 3'ünde (%5.8) ALL, 16'ında (%30.8) KML ve 12'inde (%23.1) KLL vardı. Akut hepatit AML ve ALL tanılı hastalarda anlamlı olarak daha sıkı ($p=0.002$).

Akut hepatit gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimya değerleri tablo 5 ve tablo 6'da gösterilmiştir. Hastalarımızın tedavi öncesi değerlerine baktığımızda akut hepatit gelişen grupla, akut hepatit gelişmeyen grup arasında anlamlı bir fark görülmemektedir. Bu da bize kemoterapi öncesi grupların bir birine benzediği sonucuna götürmektedir. Ancak kemoterapi sonrası ALT değerine baktığımızda akut hepatit gelişen grupta ortalama olarak yaklaşık 10 katlık bir artış görülürken, akut hepatit gelişmeyen grupta ise böyle bir artış görülmemiştir. Bu da bize kemoterapi sonrası özellikle ALT değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olduğunu göstermektedir.

Akut hepatit gelişen ve gelişmeyen hastaların aldığı kan ürünleri miktarı tablo 7'de gösterilmiştir. Akut hepatit gelişen hastalar ortalama $9,3\pm7,7$ ünite tam kan aldığı halde, akut hepatit gelişmeyen grup ise $5,6\pm7,4$ ünite tam kan almıştı. Akut hepatit gelişen hasta grubu akut hepatit gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla tam kan almıştı ($p=0.008$). Akut hepatit gelişen hastalar ortalama $10,04\pm28,2$ ünite taze donmuş plazma aldığı halde, akut hepatit gelişmeyen hastalar ortalama $6,9\pm16,2$ ünite taze donmuş plazma almıştı. İki grup arasında alınan taze donmuş plazma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.481$). Akut hepatit gelişen hastalar ortalama $8,2\pm8,6$ ünite trombosit aldığı halde, akut hepatit gelişmeyen hastalar ise $4,8\pm7,6$ ünite trombosit almıştı. Akut hepatit gelişen hastalar akut hepatit gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla trombosit almıştı ($p=0.027$).

Akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin kültür sonuçları tablo 7'te gösterilmiştir. Takip süresince akut hepatit gelişen 73 hastadan 65'inden (%89) kan kültürü alındı. Kan kültürü alınan 65 hastadan 30'unda (%46,2) kan kültüründe üreme oldu. Akut hepatit gelişmeyen 52 hastanın 33'ünden (%63,4) kan kültürü alındı. Alınan kan kültürlerinden 8'inde (%24,2) üreme oldu. Akut hepatit gelişen grupta en sık üreyen bakteriler; 11 hastada stafilokok ve 4 hastada E.coli iken, akut hepatit gelişmeyen grupta ise en sık üreyen bakteri, 3 hastada stafilokok olarak tespit edildi. Akut hepatit gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak kan kültüründe anlamlı derecede daha fazla üreme saptandı (%46,2 vs 24,2; $p=0.048$). Akut hepatitli 73 hastadan 63'ünden (%86,3) idrar kültürü alındı. Alınan idrar kültürlerinden 23'ünde (%36,5) üreme saptandı. Akut hepatit olmayan grupta ise 52 hastadan 33'ünden idrar kültürü alındı. Alınan 33 idrar kültüründen 6'ında (%18,2) üreme oldu. Akut hepatit gelişen grupta idrar kültüründe en sık üreyen bakteri 10 hasta ile E. coli oldu. Akut hepatit gelişmeyen grupta ise idrar kültüründe en sık üreyen bakteri 2 hasta ile E.coli olarak tespit edildi. İdrar kültüründe üreme oranları bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.1$).

Çalışmaya alınan 125 hastadan 8'inde (%6,4) hepatit B virusu (HBV) pozitif saptandığı halde, hiç birinde hepatit C virusu (HCV) saptanmadı. HBV saptanan 8 hastanın 4'ünde KLL, 3'ünde AML ve 1'inde ALL mevcuttu. HBV pozitif olan 8 hastanın 3'ünde hepatit Delta virusuna (HDV) bakılmış ve bunların hepsinde HDV negatif saptanmıştı.

HBsAg pozitif olan 8 hastadan 7'sinde kan kültürü ve idrar kültürü alınmıştı. Bu hastalardan 3'ünün kan ve idrar kültürlerinde üreme olduğu tespit edilmiştir. HBsAg pozitif saptanan hastalar ortalama 8,25 ünite tam kan, 23,6 ünite taze donmuş plazma ve 6 ünite trombosit almıştı.

HBsAg pozitif olan hastalara Lamivudin tedavisi başlandı. HBsAg pozitif 8 hastadan 2'sinde kemoterapi öncesi HBsAg negatifken kemoterapi sonrası HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. HBsAg pozitif 8 hastanın tamamında kemoterapiye bağlı olarak akut hepatit gelişimi tespit edildi. HBsAg negatif grubun %58.4'ünde akut hepatit gelişti. HBsAg pozitif hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerine baktığımızda, ALT'de yaklaşık olarak 13,5, AST'de 26, ALP'de 2 ve GGT'de 3 kat tedavi sonrası değerlerde artış tespit edildi. Bu değerler HBsAg negatif akut hepatit gelişen gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu değerler bize HBsAg pozitifliğinin akut hepatit gelişiminde daha riskli olduğunu göstermektedir. Hastaların tedavi öncesi değerlerine baktığımızda HBsAg pozitif grupla, HBsAg negatif grup arasında anlamlı bir fark görülmemektedir. Bu da bize kemoterapi öncesi grupların bir birine benzediği sonucuna götürmektedir (Tablo-8, Tablo-9).

HBsAg pozitif 8 hastanın kemoterapi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; ALT için "p" değeri 0,012, ALP için "p" değeri 0,029 ve GGT için "p" değeri 0,028 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hastaların takibi süresince akut hepatit gelişen 73 hastadan 22 hasta (% 30,1) vefat ettiği halde, akut hepatit gelişmeyen 52 hastadan 9 hasta (%17,3) vefat etmişti. Ancak bu tür lösemi tanılı hastalarda ölüme yakın kliniğe sepsis, multiorgan yetmezliği, kanamalar gibi farklı ölüm nedeni etkileyeceğinden bu arada ki farkı direk olarak akut hepatit'e bağlayamadık. Takip süresince vefat eden hasta sayısı bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.141$).

Tablo-4. Akut hepatit gelişen ve gelişmeyenlerin primer tanıları, yaş ve cinsiyetleri

Tanı	Akut hepatit gelişen grup (n=73)	Akut hepatit gelişmeyen grup (n=52)	P değeri
AML	42	21	0,002
ALL	14	3	
KML	5	16	
KLL	12	12	
Yaş (ortalama ±SS)	42,11±17,9	49,9±19	0,021
Cins (kadın/erkek)	34/39	31/21	0,203

Tablo-5. Hastalarımızın tedavi öncesi biyokimya değerleri.

Parametre	Akut hepatit gelişen Grup (n=73)	Akut hepatit gelişmeyen grup (n=52)	P değeri
ALT (U/L)	18,9±11,4	33,5±55,6	0,031
AST (U/L)	24,6±14,8	44,3±95,1	0,084
ALP (U/L)	81,1±42	110,5±176,3	0,174
GGT (U/L)	45±55,3	66,5±175,2	0,330
Tbil (mg/dL)	0,71±0,43	0,9±0,7	0,227
AKŞ (mg/dL)	111,1±43,8	109,7±34,6	0,845
Üre (mg/dL)	33,5±16,5	38,5±27	0,207
Kre (mg/dL)	0,8±0,6	1±1	0,438
Albumin (g/dL)	3,5±0,6	3,5±0,7	0,761
PTZ (U/mL)	13,9±2,2	13,9±3,8	0,957

Tablo-6. Hastalarımızın tedavi sonrası biyokimya değerleri.

Parametre	Akut hepatit gelişen grup (n=73)	Akut hepatit gelişmeyen grup (n=52)	P değeri
AKŞ (mg/dL)	116,5±47,6	111±38,6	0,495
ALT (U/L)	179,1±162,7	41,9±66,5	0,000
AST (U/L)	159,7±417,6	48,8±81,7	0,062
ALP (U/L)	133,1±90,4	107,4±128,7	0,194
GGT (U/L)	131±122,6	63,8±146,7	0,060
Tbil (mg/dL)	1,2±1,7	1,1±1,3	0,608
PTZ (U/mL)	14,3±5,2	14,2±4,5	0,857
INR (U/mL)	1,2±0,4	1,1±0,3	0,496
Üre (mg/dL)	37,7±27,1	40,6±24,5	0,537
KRE (mg/dL)	0,7±0,4	0,89±0,69	0,156
Albumin (g/dL)	3,2±0,7	3,5±0,7	0,041

Tablo-7. Akut hepatit gelişen/gelişmeyen grupların yaş, mortalite, kültür sonuçları ve aldığı kan ürünü miktarı yönünden karşılaştırılması.

Parametre	Akut hepatit gelişen grup (n=73)	Akut hepatit gelişmeyen grup (n=52)	P değeri
Kan kültürü pozitifliği (%)	46.2	24.2	0.048
İdrar kültürü pozitifliği(%)	36.5	18.2	0.1
Ortalama alınan tam kan sayısı (Ünite)	9.3±7.7	5.6±7.4	0.008
Ortalama alınan taze donmuş plazma sayısı (Ünite)	10±28.2	6.9±16.2	0.481
Ortalama alınan trombosit sayısı (Ünite)	8.2±8.6	4.8±7.6	0.027
Yaş	42,11±17,9	49,9±19	0,021
Ölüm oranı (%)	30,1	17,3	0,141

Tablo-8. HBsAg pozitif grupla negatif grup hastalarının tedavi öncesi biyokimya değerlerinin karşılaştırması.

Parametre	HBsAg pozitif grup (n=8)	HBsAg negatif grup (n=117)	P değeri
ALT (U/L)	20,7±9,5	27±38,5	0,644
AST (U/L)	24,1±6,4	33,7±63,1	0,669
ALP (U/L)	86,2±51,3	95,7±118,4	0,822
GGT (U/L)	51±49,3	54,9±120,4	0,928
Tbil (mg/dL)	0,6±0,3	0,9±0,6	0,794
PTZ (U/mL)	13±1,3	13,9±2,9	0,388

Tablo-9. HBsAg pozitif grupla negatif grup hastalarının tedavi sonrası biyokimya değerlerinin karşılaştırması.

Parametre	HBsAg pozitif grup (n=8)	HBsAg negatif grup (n=117)	P değeri
ALT (U/L)	290.8±231.1	111.9±135.7	0,006
AST (U/L)	704.2±1255.2	78.2±102.3	0,001
ALP (U/L)	164.5±83.5	119.9±109	0,059
GGT (U/L)	158±124.5	99.9±136.7	0,019
Tbil (mg/dL)	2.4±3.7	1.1±1.3	0,412
PTZ (U/mL)	17.8±11.5	14±4.2	0,412

Tablo-10. HBsAg pozitif grupla negatif grup arasındaki akut hepatit gelişim durumunun karşılaştırması.

Parametre	Hbsag pozitif grup (n=8)	Hbsag negatif grup (n=117)	P değeri
Akut hepatit gelişen	8	66	0,04
Akut hepatit gelişmeyen	0	51	

5.TARTIŞMA

Kemoterapi altındaki immunsupresif hastalarda HBV reaktivasyonu ciddi klinik problemlere neden olabilir. Hematolojik malignite nedeniyle KT alan hastalarda, yeni gelişen bir viral hepatit infeksiyonu veya var olan hepatitin alevlenmesi, KT'ye uzun süre ara verilmesine, birincil hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta malignitenin kontrol altına alınmasında güçlük yaşanmasına yol açmaktadır.

Lau ve ark. Hematolojik kök hücre transplantasyonu yapılan çalışmada 137 hasta 25 ay takip edilmiş. Çalışmaya alınan hastaların 23'ü HBsAg pozitif,(11/23) 37'si HBsAg negatif, 77'si HBsAg ve anti-HBs negatif (2/114). Bu grupların HBV reaktivasyonu ve akut hepatit gelişimi açısından HBsAg pozitif grup diğer gruplara göre istatistiksel olarak ileri derece anlam ifade etmektedir($p<0,0001$) (196).

Hui ve arkadaşlarının 803 Hematolojik kök hücre transplantasyonu olan hastalarda yapılan 83 aylık takip süreli çalışmada; 721 hasta HBsAg negatif 82 hasta ise HBsAg pozitif tespit edilmiş. Grupların kendi arasında karşılaştırılmasında HBV reaktivasyonu ve akut hepatit gelişimi açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlam ifade etmektedir ($p<0.001$) (197).

Moses ve ark. Hematolojik kök hücre nakli yapılan 15 hastayı 96 ay takip edilmiş 10 hasta anti HBc pozitif saptanmış ve 8 hastaya lamivudin profilaksisi verilmiş. 2 hastada akut hepatit veya HBV reaktivasyonu gelişmiş. 5 hasta ise anti HBc negatif saptanmış ve profilaksi verilmemiş. Akut hepatit veya HBV reaktivasyonu da gelişmemiş (198).

Bizim de çalışmaya aldığımız 125 hastanın 8'inde HBsAg pozitifliği saptadık. Biz de HBsAg pozitif grup ile HBsAg negatif grubun akut hepatit gelişimi açısından karşılaştırdık. HBsAg pozitif grup akut hepatit gelişimi açısından istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir.

Nükleozid analoglarının HBV reaktivasyonu profilaksisinde klinik pratikte kabul edilen geniş bir kullanımı mevcuttur. İmmünsupresif tedavi altındaki hepatit B taşıyıcılarında şu anda kabul gören 5 nükleozid analogu vardır. Bunlar, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovirdir (199). Genellikle lamivudin HBV de viral yükü düşürmede efektif bir ilaçtır. Buna rağmen 4 yıl içinde lamivudine direnç gelişimi %70 oranında görülmektedir (200, 201). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda daha potent anti viral ilaçlar tercih edilebilir (202).

Li ark. Lenfoma tanılı ve steroid içeren kemoterapi rejimi alan 156 hastayı dahil ettikleri çalışmada; lamivudin profilaksisi alanlarda HBV reaktivasyon oranı %17,5 lamivudin profilaksisi almayanlarda ise %51,7 tespit edilmiş (203).

Anti viral ajanların etkinliklerini kıyaslayan Li ve ark. yaptığı çalışmada lenfoma tanılı Rituximab bazlı kemoterapi rejimi alan 54 hastanın 34'ü entakavir almış 20'si ise lamivudin almış. Entekavir alan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmemiş. Lamivudin alan hastalarda ise %12,4 oranında HBV reaktivasyonu tespit edilmiş (204).

Bizim yaptığımız çalışmada ise 8 HBsAg pozitif hasta lamivudin profilaksisi almıştı ve HBV reaktivasyonu tespit etmedik.

Hematolojik maligniteli hastalarda lamivudin profilaksisiyle ilgili bir randomize kontrollü çalışma (45), bir arşiv hastalarıyla karşılaştırmalı prospektif çalışma (40) ve 3 prospektif çalışma olduğu görülmektedir (36, 53, 54). Bu çalışmaların analizi lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyonu 4-7 kat azalttığını göstermektedir (55). Kemoterapilerini zamanında alan hastalarda sağkalımının olumlu etkilenmesi beklenmektedir (35, 40, 45). Lamivudin profilaksisine karşın hastaların % 9'unda HBV reaktivasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır (46).

Bizim çalışmamızda 8 Hbsag pozitif hastanın 4'ü KLL tanılı idi. Bu hastalar kemoterapi olarak fludarabinli ve rituximablı rejimler almıştı. Bir pürin analogu olan fludarabinle tedavide T hücre alt gruplarında 1-2 yıl sürebilen sayısal anormallikler görülür (205). Fludarabinle ilişkili HBV reaktivasyonu bildiren serilerin incelenmesiyle HBsAg (+) hastaların 8/8'inde (% 100), anti-HBc (+) 2 olgudan birisinde reaktivasyon olduğu görülmüştür (206). Bunun yanı sıra 4/9 olgu (% 45) lamivudin tedavisine yanıt vermiştir. Bu oran literatürdeki lamivudin yanıtına göre oldukça düşüktür. Fludarabinle ilişkili HBV reaktivasyonu sırasında virüste oluşan mutasyonların lamivudin direnci ve yanıtsızlıkta rolü olabilir (206).

Rituximab, HBV'ye karşı sitotoksik T lenfosit yanıtını güçlendiren CD20 (+) antijen sunan hücrelerin kaybına neden olur. Rituximab kullanımı anti-HBs (+) hastalarda bile HBV reaktivasyonu ile karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabileceğine dikkat çeken yayınlar vardır (58).

Literatürleri incelediğimizde; Kemoterapi veya immünsupresif tedavi alacak HBsAg(+) hastalarda reaktivasyon riski yüksek olduğu için kemoterapi başlanmadan önce HBsAg ve Anti-HBc taraması tüm hastalara yapılmalıdır. Seronegatif hastalar aşılanmalıdır.

İmmüsupresif hastalarda yüksek doz aşılama gerekebilir. Hem HBsAg(+) hem de Anti-Hbc (+)/Anti HBs (+) hastalarda HBV DNA çalışılmalıdır (207) Mümkünse anti viral ajan kemoterapiden önce veya kemoterapi ile eş zamanlı verilmelidir (208). Lamuvidin profilaksisi HBV reaktivasyonunda ve HBV ile ilişkili mortalitede anlamlı azalmaya yol açmıştır (209). Kemoterapiden sonra lamivudin 6-12 ay daha verilmelidir (210, 211) HBV DNA >2000 IU/mL ise entekavir ve tenofovir tercih edilebilir (207).

Pullukçu H ve ark. yaptığı çalışmada, bu hasta grubunda HBV taşıyıcılığının %4 olarak tespit edilmiştir. Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji BD'na kabul edilen 590 hematolojik maligniteli hastada HBV taşıyıcılığının yaygınlığı % 6,1 olarak bulunmuştur (212).

Bizim yaptığımız çalışmaya dâhil ettiğimiz 125 lösemi hastasının hiç birinde HCV pozitifliğine rastlanılmadı. Ancak 8 hastamızda (%6,4) ise Hbsag pozitifliği tespit edildi. HCV pozitifliğine rastlanılmamasının bir nedeni de kan bankalarının bu konuda hassas çalışması olabilir.

Günümüzde geliştirilen duyarlı serolojik testlere rağmen akut hepatitlerin %15-17'de sebep açıklamamaktadır. Birçok çalışmada etkeni açıklanamayan akut hepatit olguları bildirilmiştir. Yılmazhan ve arkadaşlarının çalışmasında (213) akut hepatitli 246 olgunun yarısında, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında (214) 241 olgunun altısında etken saptanamamıştır.

Burçak ve arkadaşlarının 2001-2005 yılları arası yaptığı retrospektif 596 olguluk çalışmada 21'inde viral etyoloji saptanmamış non viral akut hepatit olarak kabul edilmiş. Bu 21 olgunun 7 (%33,3)'si ilaca bağlı toksik hepatit olarak kabul edilmiş (215).

İlaçlar %20-40 oranında fulminan karaciğer yetmezliği nedenidirler. Daha önce kullanımı onaylanmış bir ilacın piyasadan toplatılmasında en sık neden ilaca bağlı oluşan karaciğer toksisitesidir. FDA tarafından bromfenac (NSAİİ), Troglitazon (antidiyabetik), pemolin (dikkat eksikliği, narkolepsi), hepatotoksite yapmaları nedeni ile yasaklanmıştır (216).

Uludağ üniversitesi çocuk hastalıkları bölümünde 1993-2009 yılları arasında 187 lösemi tanıli kemoterapi almış hastalarda karaciğer toksisitesi %55,1 bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise 125 lösemi hastasının 73 (%58,4)'de toksik hepatit tespit ettik.

Özellikle yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında karaciğer toksisitesi daha belirgindir. Literatürde metotreksata bağlı hepatotoksosite ile ilgili yapılan çalışmada; 500 mg/m² dozda % 20,1, 3 gr/m² dozda %44,1 ile %53,3 arasında, 5 gr/m² dozda ise %56,5 ile

%76,4 arasında hepatotoksisite bildirilmiştir (217-221). Yüksek doz metotreksat alan olguların hemen hepsinde transaminazlar geçici olarak yükselebilir. Geçmiş yıllarda yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı olgularda %6 oranında mortalite gelişirken, günümüzde lökoverin kullanımı ile mortalite oranı azalmıştır (222).

Bizim de çalışmamızda metotreksat alan hastalarımız da geçici karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği dışında metotreksat'a bağlı morbidite ve mortalite gelişmedi.

Literatüre baktığımızda toksik hepatit gelişiminde etkili olan risk faktörlerinden biri de kadın cinsiyet olarak kabul edilmektedir. Hâlbuki bizim çalışmamızda 73 lösemi tanılı toksik hepatitli hastanın 34 (%46,5)'ü kadın 39 (%53,5)'u da erkek cinsiyet olarak tespit ettik. Toksik hepatit gelişiminin çalışmamızda cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı değerlendirilmektedir.

Bizim çalışmamızda akut hepatit olarak kabul ettiğimiz hasta grubu akut hepatit olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında; alınan ortalama eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve kan kültüründe üreme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatüre baktığımızda benzer bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu çalışma ile bulgularımız ileride yapılacak daha kapsamlı araştırmalara ışık tutacaktır. Ancak; kemoterapi veya radyoterapi uygulanmış hematolojik ve onkolojik maligniteli hastalarda hastane enfeksiyonları sık gelişmektedir. Gören ve arkadaşlarının onkoloji ve hematoloji kliniklerinde yaptığı derlemede nötropeni veya fagositik fonksiyonlarda kalitatif defekte bağlı olarak en sık üreyen bakteriler gram pozitif olarak; S.aureus, gram negatif olarak E.coli, olarak bulunmuş (223).

Bizim yaptığımız çalışmada da hem toksik hepatit gelişen hem de toksik hepatit gelişmeyen grupta en sık üreyen bakteriler E.coli ve stafilokok olarak tespit ettik.

Sonuç olarak, lösemi hastalarında tedavi sırasında akut hepatit gelişimi ile düşük yaş, akut lösemi varlığı, HBsAg pozitifliği, alınan kan ürünleri miktarı ve kan kültürlerinde üreme olması arasında ilişki olmakla beraber, lamivudin tedavisi alanlarda akut hepatit gelişiminin mortalite üzerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis. Diseases Of The Liver And Biliary System. Ed:Sherlock S, Dooley J.Blackwell Science Ltd,Malden, Massachusetts,USA. 10th Edition. 1997, p 265-302.
- 2.Broulac- Sage p, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pankreas.Philadelphia: Saunders; 2004; 833-61.
- 3.Lucena MI, Cortes MG, Cueto R, Duran L, Andrade RJ. Assesment of drug induced liver injury in clinical practive. Fundam Clin Pharmacol 2008;22: 141-58.
- 4.Kaplowitz N, Drug induced liver injury. Clin Infect Dis. 2004;38: 544-8.
- 5.Abboud G, Kaplowitz N. Drug induced liver injury. Drug Saf. 2007;30: 227-94.
- 6.Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf.2007;6: 673-84.
- 7.Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 222–27.
- 8.Zimmerman HJ, Ishak KG Hepatic injury due to drugs and toxins In: Mac Sween RNM, Burt A, Portman B eds. Pathology of the liver 4th ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2002;14: 622-709.
- 9.Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4 th ed. Elsevier Churchill Livingstone;2006;1475-1500.
- 10.Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. Liver Transpl 2005; 11: 594-605.
- 11.O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 439-45.
- 12.Kebudi R, Ayan M, Yılmaz G, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus İnfections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 102-5.
- 13.Sarı R, Özkan Hİ, Sevinç A, et al. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B ve hepatit C virüs seropozitifliği. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000; 7: 109-12.
- 14.Haydon GH, Mutimer DJ. Hepatitis B and C virus infections in the immune compromised. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 473-9.
- 15.Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer

- patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
- 16.Xunrong L, Yan AW, Liang R, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy-pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11: 287-99.
 - 17.Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 14-20.
 - 18.Orlando R, Tosone G, Tiseo D, et al. Severe reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with hairy cell leukemia: Should lamivudine prophylaxis be recommended to HBsAg negative, antiHBc-positive patients *Infection* 2006; 34: 282-4.
 - 19.Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, et al. Reactivation of hepatitis in a bladder cancer patient receiving chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 461-3.
 - 20.Gürol E, Saban C, Oral O, et al. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006;21: 299-305.
 - 21.Yenicesu. Reduction of hepatitis B seroprevalence in blood banking units by combined utilisation of self exclusion forms and clinical evaluation of blood donation candidates in a developing country; Turkey experience. *Tropical Doctor*
 - 22.Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62: 299-307.
 - 23.Locasciulli A, Alberti A, de Bock R, et al. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the Euro-pean Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group--Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:833-7.
 - 24.McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25 Suppl 1:3-8.
 - 25.Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-1108.
 - 26.Hui CK, Bowden S, Jackson K, Au et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005;105: 2616-2617.
 - 27.Wands JR. Subacute and chronic hepatitis after withdrawal of chemotherapy. *Lancet* 1975;7942:979.

28. Galbraith RM, Eddlestone AL, Williams R, et al. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;7934:528-530.
29. Yeo W, Chan PK, Chan HL, et al. Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis. *J Med Virol* 2001;65:473-7.
30. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003 ;37:1320-8
31. Yağcı M, Acar K, Sucak GT, et al. A prospective study on chemotherapy induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematological malignancies and preemptive therapy with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1608-1612.
32. Hsu HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24:3035-3040.
33. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1627-1631.
34. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
35. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22: 927-934.
36. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemo-therapy. *Gut* 2005;54:1597-603.
37. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
38. Li YH, He YF, Jiang WQ, et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006;106:1320-5.
39. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*

2003;125:1742-9.

40. Dilman R, Arat M, Soydan E, et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004;11:141-7.
41. Markovic S, Drozina G, Vovk M, et al. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immuno suppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2925-2930.
42. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemi-ological study in Japan. *Annals of Oncology* 1997; 8 Suppl 1: 107-109.
43. Özgüroğlu M, Bilici A, Turna H, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004;21:67-72.
44. De Vita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphoma looking back, moving forward: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award Lecture. *Cancer Res* 1987;47:5810-5824.
45. Lim ST, Fei G, Quek R, et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007;79:132-7.
46. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699 712.
47. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H, et al. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat* 1997;4:387-94.
48. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004 ;83:270-5.
49. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/ nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:350-9.
50. Persico M, De Marino F, Russo GD, et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 724-725.
51. Liao CA, Lee CM, Wu HC, et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*

2002;116:166-169.

52. Su WP, Wen CC, Hsiung CA, et al. Long-term hepatic consequences of chemotherapy-related HBV reactivation in lymphoma patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:5283-8.
53. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58-62.
54. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, et al. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy a prospective case series. *Am J Hematol* 2005;80:197-203.
55. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 1;24:1003-16.
56. Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004;83:769-74.
57. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74:254-8.
58. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
59. Cortelezzi A, Vigano M, Zilioli VR, et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006;35:467-9.
60. Lee SO, Razonable RR. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2010;2:325-36.
61. Macsween KF, Crawford DH. Epstein- Barr virus- recent advances. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:131-40.
62. Lawee D. Mild infectious mononucleosis presenting with transient mixed liver disease: case report with a literature review. *Can Fam physician.* 2007;53:1314-6.
63. Uluğ M, Celen MK, Ayaz C, et al. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein- Barr virus (EBV) infection. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4:668-73.
64. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol.* 2001;32:757-62.
65. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, et al. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant.* 2009;23 (suppl 21): 37-41.

66. Moldovan B, Mentha G, Majno P, et al. Demographics and outcomes of severe herpes simplex virus hepatitis: a registry-based study. *J Hepatol*. 2011;55: 1222-6.
67. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, et al. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl*. 2007;13:1428-34.
68. Roque-Afanzo AM, Bralet MP, Ichai P, et al. Chickenpox-associated fulminant hepatitis that led to liver transplantation in a 63-year-old woman. *Liver Transpl*. 2008;14:1309-12.
69. Garnett CT, Erdman D, Xu W, et al. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol*. 2002;76:10608-16.
70. Aydin M, Bulut Y, Poyrazoglu G, et al. Detection of human parvovirus B19 in children with acute hepatitis. *Ann Trop Pediatr*. 2006;26:25-8.
71. Eid AJ, Brown RA, Patel R, et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;43:40-48.
72. Teoh NC, Chitturi S, Farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th edition, Saunders (Elsevier), 2010, pp 1413-1446.
73. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:5;474-485.
74. Chang CY, Schiano TD. Review article: Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-1151.
75. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2000;36:451-455.
76. Ibanez L, Perez E, Vidal X, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592-600.
77. Idilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The Characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:128-132.
78. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologist. *World J Gastroenterol* 2007;13:329-340.
79. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-499.
80. Seguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:235-242.
81. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271.

- 82.**DeSmet VJ. Drug induced liver disease: pathogenetic mechanisms and histopathological lesions. *Eur J Med* 1993; 2: 36-47.
- 83.**Aubrey DA. Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide. *Br Med J* 1970; 3: 588.
- 84.**Walters D, Robinson RG, Dick-Smith JB et al. Poor response in two cases of juvenile rheumatoid arthritis to treatment with cyclophosphamide. *Med J Aust* 1972; 2: 1070.
- 85.**Bacon AM, Rosenberg SA. Cyclophosphamide hepatotoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; 97: 62-66.
- 86.**Goldberg JW, Lidsky MD. Cyclophosphamide associated hepatotoxicity. *South Med J* 1985; 78: 222-223.
- 87.**Snyder LS, Heigh RL, Anderson ML. Cyclophosphamide induced hepatotoxicity in a patient with Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1203-1204.
- 88.**Shaunak S, Munro JM, Weinbren K et al. Cyclophosphamide induced liver necrosis: a possible interaction with azathioprine. *Q J Med, New Series* 1988; 252: 309-317.
- 89.**Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- 90.**Lazarus HM, Herzig RH, Graham Pole J et al. Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 359-367.
- 91.**Leff RS, Thompson JU, Johnson DB et al. Phase II trial of high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1586-1591.
- 92.**Amromin GD, Delman RM, Shanbran E. Liver damage after chemotherapy for leukemia and lymphoma. *Gastroenterology* 1962; 42: 401-410.
- 93.**Morris LE, Guthrie TH. Busulfan induced hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 682-683.
- 94.**Meredith MJ, Reed DJ. Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosourea (BCNU). *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 1383-1388.
- 95.**De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr et al. Clinical trials with 1,3-bis (2-chloroethyl)-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res* 1965; 25: 1876-1881.
- 96.**Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma II: results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; 79: 108-118.
- 97.**Schein PS, O'Connell MJ, Blom J et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974; 34: 993-1000.

98. Pizzuto J, Aviles A, Ramos E et al. Cytosine arabinoside Induced liver damage: histopathologic demonstration. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 287-290.
99. George CB, Mansour RP, Redmond J et al. Hepatic dysfunction and jaundice folio wing high-dose cytosine arabinoside. *Cancer* 1984; 54: 2360-2362.
100. Bateman JR, Pugh RP, Cassidy FR et al. 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971; 28: 907-913.
101. Hohn D, Melnick J, Stagg R et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol* 1985; 3: 98-102.
102. Doria MI Jr, Shepard KV, Levin B et al. Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy: hepatic toxicity with FUDR. *Cancer* 1986; 58: 855-861.
103. Kemeny N, Daly J, Reichman B et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
104. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693.
105. Pettavel J, Gardiol D, Bergier N et al. Fatal liver cirrhosis associated with long term arterial infusion of floxuridine. *Lancet* 1986: 1162-1163.
106. Shepard KV, Levin B, Karl RC et al. Therapy for metastatic colorectal cancer with hepatic artery infusion chemotherapy using a subcutaneous implanted pump. *J Clin Oncol* 1985; 3: 161-169.
107. Niederhuber JE, Grochow LB. Status of infusion chemotherapy for the treatment of liver metastases. *Princ Pract Oncol Updates* 1989; 3: 1-9.
108. Einhorn M, Davidson I. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *JAMA* 1964; 188: 802-806.
109. Shorey J, Schenker S, Suki WN et al. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968; 122: 54-58.
110. Rosman M, Bertino JR. Azathioprine. *Ann Intern Med* 1973; 79: 694-700.
111. Griner PF, Elbad AWA, Packman CH. Veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy of acute leukemia. *Ann Intern Med* 1976; 85: 578-582.
112. Satti MB, Weinbren K, Gordon-Smith EC. 6-thioguanine as a cause of toxic veno-occlusive disease of the liver. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1086-1091.
113. Gill RA, Onstad GR, Cardamone JM et al. Hepatic veno-occlusive disease caused by 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982; 96: 58-60.
114. Krivoy N, Raz R, Carter A et al. Reversible hepatic veno-occlusive disease and 6

- thioguanine [letter], *Ann Intern Med* 1982; 96: 788.
- 115.** Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia! after therapy with folic acid antagonists. *Arch Pathol Lab Med* 1955; 59: 198-206.
 - 116.** McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT et al. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr* 1977; 90: 10X9-1021.
 - 117.** Hutter RVP, Shipkey FH, Tan CTC et al. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia: a complication of therapy. *Cancer* 1960; 13: 288-307.
 - 118.** Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 111-118.
 - 119.** Podurgiel BJ, McGill DB, Ludwig J et al. Liver injury associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 787-792.
 - 120.** Warm AP, Landells JW, Leveae GM et al. A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. *Br J Dermatol* 1975; 93: 321-322.
 - 121.** Fried M, Kalra J, Ilardi C et al. Hepatocellular carcinoma in a long term survivor of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60: 2548-2552.
 - 122.** Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy. Efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high dose schedule. *Cancer* 1974; 33: 19-27.
 - 123.** Apro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 191-201.
 - 124.** Aviles A, Herrera J, Ramos E et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 912-913.
 - 125.** Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1986; 105: 67-81.
 - 126.** Paciucci PA, Sklarin NT. Mitoxantrone and hepatic toxicity [letter]. *Ann Intern Med* 1986; 105: 805-806.
 - 127.** Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903-914.
 - 128.** Brown JH, Kennedy BJ. Mithramycin in the treatment of disseminated testicular neoplasms. *N Engl J Med* 1965; 272: 111-118.
 - 129.** Kennedy BJ. Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *Am J Med* 1970; 49: 494-503.
 - 130.** Green L, Donehower RC. Hepatic toxicity of low doses of mithramycin in hypercalcemia. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1379-1381.

131. Tefft M, Traggis D, Filler RM. Liver irradiation in children: acute changes with transient leukopenia and thrombocytopenia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969; 106: 750-765.
132. Huizing MT, Sewberath Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381-404.
133. Desai ZR, Van den Berg HW, Bridges JM et al. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 211-214.
134. Huizing MT, Sewberath Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381-404.
135. Issell BF, Crooke ST. Etoposide (VP-16). *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 107-124.
136. Tran A, Housset C, Boboc B et al. Etoposide (VP-213) Induced hepatitis. Report of three cases following standard-dose treatments. *J Hepatol* 1991; 12: 36-39.
137. Johnson DH, Greco FA, Wolff SN. Etoposide induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1023-1024.
138. Chan HY, Meyers FJ, Lewis JP. Highdose VP-16 with intermediate dose cytosine arabinoside in the treatment of relapsed acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 265-266.
139. Peny MC, Moertel CG, Schutt AJ et al. Phase II studies of dianhydrogalactitol and VP-213. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1247-1250.
140. Burns HA, Fields FM. Topoisomerase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 333-355.
141. Cavalli F, Tschopp L, Sonntag RW et al. A case of liver toxicity following cis-diammine dichloroplatinum (II) treatment. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 2125-2126.
142. Hill JM, Loeb E, MacLellan A et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 647-659.
143. Hruban RH, Sternberg SS, Meyers P et al. Fatal thrombocytopenia and liver failure associated with carboplatin therapy. *Cancer Invest* 1991; 9: 263-268.
144. Christian MC. Two toxicities associated with carboplatin use: a. gross hematuria b. hepatic veno-occlusive disease. Bethesda, MD: Department of Health & Human Services bulletin. National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1989.
145. Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG et al. L-Asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1969; 281: 1028-1034.
146. Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-Asparaginase. *Annu Rev Med* 1970; 21: 433-444.

- 147.Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK et al. Toxicity of E. coli L-asparaginase in man. *Cancer* 1970; 25: 253-278.
- 148.Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 349-393.
- 149.McMaster KR, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44: 61-73.
- 150.Heddle R, Calvert AF. Hydroxyurea induced hepatitis. *Med J Aust* 1980; 1: 121.
- 151.McClay E, Lusch CJ, Mastrangelo MJ. Allergy-induced hepatic toxicity associated with dacarbazine [letter]. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 219-220.
- 152.Goldberg RM, Ayoob M, Sigals R et al. Phase r-II trial of lymphoblastoid interferon in metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 813-816.
- 153.Erichsen C, Jonsson R. Veno-occlusive liver disease after dacarbazine therapy (DTIC) for melanoma. *J Surg Oncol* 1984; 27: 268-270.
- 154.Asbuivy RF, Rosenthal SN, Descalzi ME et al. Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer* 1980; 45: 2670-2674.
- 155.Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 336-352.
- 156.Quesada JR, Talpaz M, Rios A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234-243.
- 157.Figlin RA, DeKernion JB, Maldazys J et al. Clinical and phase I-II studies: treatment 'of renal cell carcinoma with alpha (human leucocyte) interferon and vinblastine in combination. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:, 263-267.
- 158.Fisher B, Keenan AM, Garra BS et al. Interleukin-2 induces profound reversible cholestasis: a detailed analysis in treated cancer patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1852-1862.
- 159.Nakagawa K, Miller FN, Simds DE et al. Mechanisms of interleukin-2 induced hepatic toxicity. *Cancer Res* 1996; 56: 507-510.
- 160.Werner SC, Hanger FM, Kritzler R. Jaundice during methyl testosterone therapy. *Am J Med* 1950; 8: 325-331.
- 161.Bernstein MS, Hunter RL, Hachnin S. Hepatoma and peliosis hepatitis in Fanconi's anemia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1135-1136.
- 162.Henderson JT, Richmond J, Sumerling MD. Androgenic-anabolic steroid therapy and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1973; 1: 934.

163. Rosman AS, Frissora-Rodeo C, Marshall AT et al. Cholestatic hepatitis following flutamide. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1756-1759.
164. Foitl DR, Hyman G, Lefkowitz JH. Jaundice and intrahepatic cholestasis following high dose megestrol acetate for breast cancer. *Cancer* 1989; 63: 438-439.
165. Minow RA, Stern MH, Casey JH et al. Clinicopathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-mercaptopurine and adriamycin. *Cancer* 1976; 38: 1524-1528.
166. Key NS, Kelly PMA, Emerson PM et al. Oesophageal varices associated with busulphan-thioguanine therapy for chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 1987; 1050-1052.
167. Wanless IR, Godwin TA, Allen F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematological disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with a hypothesis on the pathogenesis. *Medicine* 1980; 59: 367-379.
168. Wolff S. High-dose carmustine and high-dose etoposide: a treatment regimen resulting in enhanced hepatic toxicity. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1464-1465.
169. Vaughan WP, Wilcox PM, Alderson PO et al. Hepatic toxicity of adjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7: 351-359.
170. Larroquette CA, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Subclinical hepatic toxicity during chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1986; 256: 2988-2990.
171. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2386-2390.
172. Sorenson P, Edal AL, Madsen EL et al. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer* 1995; 75: 2592-2596.
173. Sherlock S, Dooley J. *Disease of the Liver and Biliary System*. 10. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1997; 103-117.
174. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
175. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17; 137(12): 947- 54.
176. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
177. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, et al. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-294.
178. O'Grady J, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*

1993;342:273-275.

- 179.**Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000;60:249-255.
- 180.**Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:257-269.
- 181.**Sterling RK, Shiftman ML. Fulminant hepatic failure. In Brant LJ. ed: *Clinical practice of Gastroenterology*. Philadelphia, Current Medicine Tnc 1999;1010-1018.
- 182.**Papatheodoridis GV, Delladetsima TK, Kavallierou L, et al. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. *J Hepatol* 1995;23:348-350.
- 183.**Riodan SM, Williams R. Cause and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1999;5:86-89.
- 184.**Williams R. Classifications, etiology and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:343-348.
- 185.**Asada Y, Hayashi T, Sumiyoshi A, et al. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. *Hum Pathol* 1991;22:92-94.
- 186.**Liu M, Chan CWY, McGilvray ID, et al. Fulminant viral hepatitis: molecular and cellular basis, and clinical implications. *Expert Reviews In Molecular Medicine* 2001, <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>.
- 187.**Kaymakoglu S. Akut Karaciğer Yetersizliği. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2004; s:177-179.
- 188.**Swain M, Butterworth RH, Blei AT. Ammonia and related amino acids in the pathogenesis of brain edema in acute ischemic liver failure in rats. *Hepatology* 1992;15:449-453.
- 189.**Sherlock S. Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut* 1990;31:365-67.
- 190.**Munoz SJ, Maddrey WC. Major complications of acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:265-287.
- 191.**Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197.
- 192.**Ring Larsen, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: A comparison between incidence, types and prognosis. *Gut* 1981;22:585-591.
- 193.**Vaguero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schidot FV, Reisch J, et al. Infection and progression of encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755-764.

194. Takayashi Y, Shimizu M. Aetiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: a multicentre study. The Study Group of Fulminant Hepatitis. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991;6:159-164.
195. Allen J, Hassenein T, Bhatia S. Advances of bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001;34:447-455.
196. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et. al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
197. Hui CK, Lie A, Au WY, et. al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005;106: 464-9.
198. Moses SE, Lim ZY, Sudhanva M, et.al. Lamivudine prophylaxis and treatment of hepatitis B virus-exposed recipient receiving reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplants with alemtuzumab. *Journal of Medical Virology* 2006;78:1560-3.
199. M. Mandala et al. / *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 87 (2013) 12-27.
200. Lomba R, Rowley A, Wesley R. et. al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:519-28.
201. Chand TT, Gish RG, de Man R, et. al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1001-10.
202. Lomba R, Liang TJ. Novel approaches to new therapies for hepatitis B virus infection. *Antiviral Therapy* 2006;11:1-15.
203. Li YH, He YF, Jiang WQ, et. al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006;106:1320-5.
204. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *Journal of Viral Hepatitis* 2011;18:877-83.
205. Wijermans PW, Gerrits WBJ, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur J Haematol* 1993;50:292-296.
206. Picardi M, Pane F, Quintarelli C, et al. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine based regimens for indolent non Hodgkin's lymphomas: high prevalence of acquired viral

- genomic mutations. *Haematologica* 2003;88: 1296-1303.
- 207.**EASL. *J Hepatol.* 2012. Lok AS, et al. *Hepatology.* 2009;50:661-662.
- 208.**EASL. *J Hepatol.* 2012. Lok AS, et al. *Hepatology.* 2009;50:227-242.
- 209.**Ziakas et al.*Haematologica.*2009Jul;94(7):998-1005.
- 210.**Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et. al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
- 211.**Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, et al. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996;78:2210-5.
- 212.**Pullukcu H, Ertem E, Karaca H, et al. Hematolojik malignitesi bulunan hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19: 225-8.
- 213.**Yamazhan T, Arda B, Tunçel M, ve ark. Akut hepatitli olgularımızın değerlendirilmesi: Retrospektif bir inceleme. *Viral Hepatit Dergisi.* 2001; 294-7.
- 214.**Özkurt Z, Erol S, Ertek M, et al. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi.* 2001; 7: 379-82.
- 215.**Yöntem B, Hakyemez İN, Aksu A, et al. Retrospective Analysis of 596 Adult Patients with Acute Hepatitis, *Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(3): 87-90.
- 216.**Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology.* 2006;43:618-31.
- 217.**Warrier AR, Rejiv R, Biswajit D, et al. High-dose methotrexate in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Toxicity profile and comparison of tolerability between two dosage schedules. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15-16.
- 218.**Totan M, Ak AR, Albayrak D. Yüksek Doz Metotreksat Tedavisine Bağlı Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi. *T Klin Pediatri* 1999; 8: 185-8.
- 219.**Farrow AC, Buchanan GR, Zwiener RJ, et al. Serum aminotransferase elevation during and following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 1560-6.
- 220.**Green DM, Brecher MI, Blumenson LE, et al. The Use of Intermediate Dose Methotrexate in Increased Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1982; 50: 2722-27.
- 221.**Cohen IJ. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphatic leukemia. *Blood* 2008; 112: 910-14.
- 222.**Frei E, Blum RH, Pitman SW, et al. High dose methotrexate with leucovorin rescue.

Am J Med 1980; 68: 370-6.

223.Gören D, Fen T, Nosocomial Infections in Hematology And Oncology Clinics: Preventive Measures: Review. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005, 25:706-723.