

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER
HASARININ ETİYOLOJİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat YILDIRIM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burcu GÜVEN

Trabzon 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve hoşgörüsünü esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim, kendisinin tez asistanı olmaktan onur ve gurur duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Burcu GÜVEN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocalarıma, beraber çalıştığım asistan doktor, yandal asistan doktor, intern doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Üzerimde büyük emeği olan, iyi ki varlar dediğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Hayriye YILDIRIM ve sevgili babam Abdulkерim YILDIRIM ile sevgili kardeşlerime,

Hem hayat arkadaşım hem meslektaşım olan, gerek çalışma ve öğrenme azmi ile gerek hastalara yaklaşımı ile örnek aldığım, her zaman yanımda olan, varlığı ile huzur veren sevgili eşim Elif GÖRÜŞEN YILDIRIM'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ

KISALTMALAR DİZİNİ

ÖZET

SUMMARY

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.2. Patogenez

2.1.3. Sınıflama

2.1.4. Risk Faktörleri

2.1.5. Klinik

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanılar

2.1.7. Tedavi

2.1.8. Prognoz

2.1.9. İİKH ile İlişkili Olduğu Bilinen Bazı İlaçlar

2.1.10. Bitkisel ve Diyet Takviyelerinin İndüklediği Karaciğer Hasarı

3. MATERYAL ve METOT

3.1. İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. RUCAM (Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi) ölçeği

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 3. Hastaların hepatotoksisite öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Hastaların AST ve ALT artış düzeyleri ve ALT/ALP oranları

Tablo 5. Hastaların aldıkları ilaçları alışı yolu, ilaç endikasyonları ve kullanım süresi

Tablo 6. Hastaların kullandıkları ilaç sayısına göre AST ve ALT artış düzeyleri

Tablo 7. Hastaların kullandıkları ilaçların/ajanların dağılımı

Tablo 8. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre kolestatik hepatit varlığı

Tablo 9. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre AST artış düzeyi

Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre ALT artış düzeyi

Tablo 11. Hastalarda uygulanan tedaviler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerde gerçekleşen biyotransformasyon basamakları

Şekil 2. Karaciğer hasar tiplerine göre hastaların dağılımı

Şekil 3. Hastalarda gelişen ilaç ilişkili karaciğer hasarının derecelerinin dağılımı

Şekil 4. En sık kullanılan bazı ilaçlara göre karaciğer hasar tipleri

Şekil 5. Metotreksat kullanan hastaların ilaç kullanım dozu dağılımı

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

AST: Aspartat Aminotransferaz

AKY: Akut Karaciğer Yetmezliği

BSEP: Safra Tuzu Boşaltım Proteini

CRP: C reaktif protein

ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım

DILIN: Drug Induced Liver Injury Network (İlaca Bağlı Karaciğer Hasarı Ağı)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HEV: Hepatit E Virüs

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HLA: Human Lökosit Antijeni

IgG: İmmünoglobulin G

INH: İzoniazid

IFN: İnterferon

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

İİKH: İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MHC: Major Doku Uygunluk Kompleksi

NAC: N Asetil Sistein

NAFLD: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAPQI: N-asetil-p-benzoquinon imin

NSAİİ: Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar

NÜS: Normalin Üst Sınırı

OİH: Otoimmün Hepatit

PLT: Platelet, Trombosit

PPİ: Proton Pompa İnhibitörü

PT: Protrombin Zamanı

RNA: Ribonükleik Asit

RUCAM: Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi

SD: Standart Deviasyon

TBİL: Total Bilirubin Seviyesi

UDCA: Ursodeoksikolik Asit

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

YILDIRIM S. Pediatrik Yaş Grubunda İlaç İlişkili Karaciğer Hasarının Etiyolojisi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Trabzon 2023.

Giriş ve Amaç: İlaçların, doğal toksinlerin ve ilaç olmayan kimyasal maddelerin yol açtığı karaciğer hasarına toksik hepatit denir. Toksik hepatitin en sık sebebi ilaçlardır. Genel olarak risk faktörleri ilaca ve hastaya bağlı değişkenlerden oluşmaktadır. Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda ilaç ilişkili karaciğer hasarının (İİKH) sıklığı, etiyolojisi, risk faktörleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servis ve polikliniklerinde Mayıs 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında karaciğer enzim yüksekliği olan ve İİKH tanısı konulan hastalarda prospektif olarak yapıldı. Hastaların kullandıkları ilaçlar, verilme endikasyonları, verilme süresi ve dozları, beraberinde başka ilaç kullanımı, bitkisel veya kimyasal hepatotoksik maddeye maruz kalma durumları, altta yatan karaciğer hastalığı durumu kaydedildi. R indeksine (ALT/ALP) göre karaciğer hasarı, hepatosellüler, mikst ve kolestatik tip olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: İki yıl süren çalışmamızda, hastaneye başvuran 75.314 hastadan 1188' inde transaminaz yüksekliği (ALT >2 kat) saptandı ve bu hastalardan 300' üne İİKH tanısı konuldu. Bu sonuca göre pediatrik yaş grubunda İİKH insidansı 17/100.000 olarak bulundu. Yaş ortalaması 7,8±5,5 yıl, ortanca 7 yıl (yaş aralığı 0,1-17,5 yıl) olup hastaların 187'si ise (%62,3) erkekti. Hastaların %94'ü asemptomatik olmakla birlikte semptom olarak en sık sarılık (%3,3) ve döküntü (%1,7) görüldü. Karaciğer hasarına en sık neden olan ilaç grubu antibiyotiklerdi (%53). Antibiyotikler içinde ise en sık sefalosporin grubu ilaçların (% 34) ve karbapenemlerin (%14) kullanıldığı gözlemlendi. Karaciğer hasarı ile ilişkilendirilen diğer ilaçların sıklık sıralaması; kemoterapötik ilaçlar (%30,7), anti epileptik ilaçlar (%16,3), analjezik/antiinflamatuvar ilaçlar (%8), immünsüpresif ilaçlar (%6) ve hormon tedavileri (%1,3) idi. Hastaların karaciğer hasar tiplerine bakıldığında %67,0 hepatosellüler tip, %28 mikst tip, %5 kolestatik tip olduğu görüldü.

Sonuç: İlaç ilişkili karaciğer hasarına yol açan en yaygın ilaçlar antibiyotiklerdi. Bu grupta en sık sefalosporinler ve karbapenemler yer almaktadır. Hepatosellüler tip en çok görülen karaciğer hasarı tipidir.

Anahtar Kelimeler: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, çocuk, hepatosellüler hepatit, kolestatik hepatit

SUMMARY

YILDIRIM S. Etiology of Drug-Induced Hepatotoxicity in Children

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Trabzon 2023.

Abstract

Introduction and Objective: Toxic hepatitis is a liver damage caused by drugs, natural toxins and non-pharmaceutical chemicals while drugs are the most common cause. In general, risk factors consist of drug- and patient-related factors. In our study, we aimed to evaluate the frequency, etiology, risk factors and clinical outcomes of drug-induced liver injury (DILI) in the pediatric age group.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively in patients with elevated liver enzymes and diagnosed with DILI in pediatric services and outpatient clinics between May 2020 and September 2022. The drugs used by the patients, indications for administration, duration of administration and doses, use of other drugs, exposure to herbal or chemical hepatotoxic agents, and underlying liver disease were recorded. According to the R index (ALT/ALP), liver damage was classified as hepatocellular, mixed and cholestatic type.

Results: In our study lasting two years, 1188 of 75,314 patients admitted to the hospital had elevated transaminases (ALT >2 fold) and 300 of these patients were diagnosed DILI. According to this result, the incidence of DILI in the pediatric age group was found to be 17/100.000. The mean age was 7.8 ± 5.5 years, median 7 years (range 0,1 to 17,5 years); 187 (62.3%) were male. 94% of patients were asymptomatic and the most common of symptoms were jaundice (3.3%) and rash (1.7%). The most common drugs causing DILI were antibiotics (53%) whose of used most frequently were cephalosporins (34%) and carbapenems (14%). The other drugs were chemotherapeutics (30.7%), antiepileptics (16.3%), analgesic/anti-inflammatory drugs (8%), immunosuppressive drugs (6%), and hormone treatments (1.3%) respectively. According liver damage, 67% of patients were hepatocellular type, 27% mixt type and 5% cholestatic type.

Conclusion: Antibiotics were the most common drugs causing DILI. The most commonly used drugs in this group were cephalosporins and carbapenems. Hepatocellular type was the most seen liver damage type.

Keywords: Drug-induced liver injury, child, hepatocellular hepatitis, cholestatic hepatitis



GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç ilişkili karaciğer hasarı (İİKH); ilaç veya ilaç olmayan toksik ajanlara maruz kalma sonucunda çeşitli derecelerde olan karaciğer hasarı olarak tanımlanır (1). Semptom vermeden izole karaciğer fonksiyon testi yüksekliğinden, akut veya kronik karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik spektrum vardır. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte en sık görülen bulgu sarılıktır (2). Döküntü, karın ağrısı, ateş, güçsüzlük, koyu renkli idrar ve dışkı görülebilen diğer semptomlardır (3).

Çocuk yaş grubunda İİKH sıklığına dair net bilgiler bulunmamaktadır. Klinikte çok sık karşılaşılmamasına rağmen, çoğu vaka subklinik olduğu için rapor edilmemektedir. İnsidans ile ilgili erişkinlerde yapılan çalışmalarda, yılda 100.000 kişide yaklaşık 14 olarak bildirilmiştir (4). Pediatrik yaş grubunda İİKH insidansı, literatürde yeterli çalışma olmaması nedeni ile iyi bilinmemekle birlikte 100.000’de 10 civarı olduğu tahmin edilmektedir (5).

İlaç ilişkili karaciğer hasarı tanısı için spesifik bir test ya da altın standart yöntemi olmayıp tanının esası, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapan diğer sebeplerin dışlanması ile birlikte hepatotoksik ilaç kullanımı öyküsü olmasıdır (6). Yapılan çalışmalarda pediatrik yaş grubunda İİKH’nin en sık nedeni antibiyotikler olup santral sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlar ve kemoterapötikler diğer en sık nedenlerdir. Antibiyotiklerden sefalosporinler, kemoterapötiklerden metotreksat, santral sinir sistemi üzerinde etkili olan ilaçlardan ise valproik asit İİKH ile en sık ilişkilendirilmiş ilaçlardır (5,7,8). Erişkin yaş grubunda da benzer şekilde etiyolojiden en çok sorumlu tutulan ilaç grubu antimikrobiyallerdir (9).

Çalışmamızın amacı, Mayıs 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik ve servislerinde tedavi gören hastalarda İİKH insidansını tespit etmektir. Ayrıca İİKH etiyolojisinden sorumlu ilaç grupları, ilaçların dozu, kullanım süreleri ve ilaca göre toksisitenin tipi hakkında bilgi sahibi olmak ve sonuçlara göre tedavi rejimlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı

İlaç ilişkili karaciğer hasarı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve diğer sebepler dışlanmış olarak serum alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) veya bilirubin düzeylerinde normal sınırın en az iki katı kadar yükselme olarak tanımlanmaktadır (3). Hastanın önceden bilinen bir kronik karaciğer hastalığı varsa ilaca maruz kalmadan önceki ortalama karaciğer enzim değerleri bazal düzeyler olarak kabul edilir ve bu hastalar için normalin üst sınırı buna göre belirlenir (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnsidans ile ilgili daha çok çalışmanın yapıldığı yetişkinlerde, İİKH yılda 100.000 kişide yaklaşık 14 olarak bildirilmiştir (4). Pediatrik yaş grubunda ise literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte 100.000’de 10 civarı olduğu tahmin edilmektedir (5). İİKH insidansı çocuk ve erişkin hastalar ile toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum İİKH’nin sınıflandırılması ve tanısı için kullanılan kriterlerdeki farklılıklar, kullanılan ilaçların doz ve çeşitliliğindeki farklılıklar, bitkisel ürün ve diyet takviyelerinin farklı toplumlarda farklı şekillerde kullanımı ile açıklanabilir (11). Ayrıca alkol ve sigara kullanımı (ilaç metabolizmasını değiştirebildiği öngörülmekte), daha fazla miktarda ilaç kullanımı nedeni ile yetişkinlerde çocuklara kıyasla daha yüksek İİKH insidansı olduğu düşünülmektedir. Hepatotoksisite ile daha az ilişkili ilaç kullanmaları, ilacı yetişkinlerden daha hızlı metabolize etmeleri de pediatrik yaş grubunda insidansın daha düşük olduğunu düşündürür (12).

Çocuklarda şiddetli İİKH vakaları, tüm pediatrik akut karaciğer yetmezliği vakalarının %19’unu oluşturur ve İİKH’ye bağlı akut karaciğer yetmezliği vakalarının %73’ünden asetaminofen sorumlu tutulmuştur (13,14). Yine ‘DILIN Prospektif Çalışması’nda, pediatrik İİKH vakalarının %50’sinden antimikrobiyaller, %40’ından santral sinir sistemine yönelik kullanılan ilaçlar suçlanmıştır (15).

Çocuklarda ve yetişkinlerde İİKH’ye yol açan ajanlar da farklılık göstermektedir. Örneğin antimikrobiyaller ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan ilaçlar erişkinlere kıyasla çocuklarda daha sık İİKH yapmaktadır (15). Bunun nedeni ilaçların kullanım endikasyonlarının farklı olması ve yaşla birlikte ilaçlara duyarlılıktaki değişkenliktir (16). Benzer şekilde, sodyum valproat toksisitesi de aspirin kullanımına bağlı Reye sendromu gelişme riski de çocukluk yaş grubunda daha yüksektir (17). Propiltiourasil ilişkili hepatotoksisite de çocuklarda daha şiddetli ve ölümcül seyretmektedir. Yetişkinlere göre daha düşük risk altında olmalarına rağmen İİKH, çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinin önemli bir nedenidir (18,19).

2.1.2 Patogenez

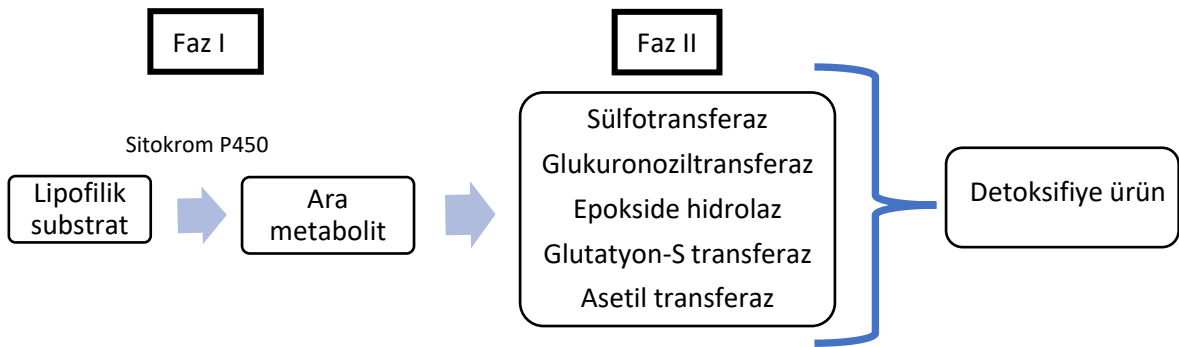
İlaçların birçoğu lipofilik yapıya sahiptirler ve safra ya da idrar ile vücuttan atılabilmeleri için hidrofilik yapı kazanmaları gerekir. Ayrıca bazı ilaçlar inaktif formlarda bulunur. Bu ilaçların aktif hale gelebilmeleri için de biyotransformasyon adı verilen işleme uğramaları gerekir ve bu işlem karaciğerde gerçekleşir (20). Biyotransformasyon, basamaklar halinde gerçekleşen reaksiyonlar zincirinden oluşur. Bir ilacın ya da toksik bileşiğin karaciğerden atılabilmesi için gerçekleşen bu reaksiyonlar faz I, II ve III olarak üç aşamalıdır (3,21–23).

Faz I (Aktivasyon): İlaçlar, hepatositlerde ‘hem’ grubu içeren Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri tarafından yükseltgenme (oksidasyon), indirgenme ve hidroliz gibi reaksiyonlarla aktif gruplar eklenerek faz II reaksiyonlarına hazırlanır. Faz I reaksiyonu ile ilaç, bir oksijen molekülü eklenerek daha hidrofilik bir yapı kazanır ancak bu, ilacı daha toksik bir ara metabolit haline getirir.

Faz II (Detoksifikasyon): Ana madde veya ara metabolitler glukuronozil transferaz, sülfotransferaz, glutatyon-S-transferaz, asetil transferaz ve aminoasit-N-transferaz tarafından sülfat, glutatyon, asetat gibi maddelerle konjuge edilip hidrofilik yapı kazanarak zararsız ve vücuttan atılabilir hale getirilir.

Faz III (Boşaltım): Toksisitesi nötrle edilmiş olan son ürünün safraya atılmasını sağlar. Bu aşamada MDR-3 (multidrug rezistant protein) ve BSEP (bile salt excretory protein) transmembran proteinleri işlev görür.

Şekil 1. Karaciğerde gerçekleşen biyotransformasyon basamakları



İlaç ilişkili karaciğer hasarına en sık olarak Faz I metabolitlerinin birikmesi neden olur. İntrinsik hepatotoksikite yapan ilaçlar, yüksek dozda kullanıldığında doza bağlı olarak öngörülebilir karaciğer hasarına neden olur. İntrinsik karaciğer hasarına en iyi örnek asetaminofendir. Asetaminofen faz I reaksiyon ile CYP450 tarafından metabolize edildiğinde N-acetyl-p benzoquinone'e (NAPQI) dönüştürülür ve glutatyon tarafından nötrle olur. Fakat yüksek doz asetaminofen kullanımında oluşan aşırı NAPQI, glutatyon rezervini tüketir ve biriken ara metabolit

olan serbest NAPQI hücrel proteinlerle kovalent bağ kurarak mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif strese neden olarak hepatositlere zarar verir (22,24).

İlacın kendisi veya faz I reaksiyon sonucu oluşan ara metabolitler; hücre zarı, hücre içi enzimler ve mitokondriye zarar vererek enerji yokluğuna sebep olurlar ve dolayısıyla enerji bağımlı birçok hücre işlevini aksatırlar. Hepatositlerde hasar yapan 5 mekanizma (3,23,25–27) vardır:

- a) **Hücre içi iyon dengesinin bozulması:** İlaçlar metabolize olurken intraselüler proteinlere kovalent bağ ile bağlanması ile hücre içindeki kalsiyum iyonunun dengesi bozulur ve aktin yapısı dağılır. Hücre içine sıvı geçişi olur ve hücre şişer. Bu da hücre zarında parçalanmaya ve hücre yıkımına sebep olur.
- b) **Safra asidi transportunun bozulması:** Bazı ilaçlar safra kanalikül membranlarındaki transport proteinlerini etkiler veya safranin salgılandığı bölgedeki aktin liflerini yıkar ve safra sekresyonuna engel olur. Böylece safra asitleri karaciğerde birikir, kolestaz tablosu gelişir. Hücre içinde safra asitleri birikince programlanmış hücre ölümü (apoptozis) gerçekleşir.
- c) **Programlanmış hücre ölümü (Apoptozis):** Hücrel hasar (mitokondriyal hasar ya da direkt oksidatif stres yoluyla) immün sistemi uyarır. Sitokinler (TNF ve fas yolları) aktif hale gelerek hücre içi ‘caspase’ sistemi uyarılır ve apoptozis gerçekleşir.
- d) **İmmün mekanizma:** İlaçlar tek başına immün cevap oluşturmaz. Ancak biyotransformasyon sırasında p450 enzim reaksiyonlarıyla oluşan ara metabolit, enzimlere kovalent bağ ile bağlanınca ‘addükt’ isimli bileşiklere dönüşür. Hücre yüzeyine taşınan bu bileşikler antijen özelliğinden dolayı humoral bağışıklığı uyarır ve antikor üretimine, hücrel bağışıklığı uyarıp direkt T hücre ile sitolizise (selüler immünite) sebep olur.
- e) **Mitokondriyal disfonksiyon:** Bazı ilaçlar yağ asidi (beta) oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu veya mitokondriyal DNA’ya doğrudan etki ile enerji üretimini bozar. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Anaerobik glikoliz ile oluşan laktik asit ve trigliserid hücre içinde birikerek yağlanmaya neden olur. Valproik asit, tetrasiklin ve aspirin bu şekilde hasara sebep olan ilaçlara örnek verilebilir.

Pediyatrik yaş grubunda İİKH ile yakın ilişkili olduğu bildirilen ilaçların yarısından fazlası mitokondriyal disfonksiyona neden olmakla suçlanmaktadır (28). Mitokondriyal enzim mutasyonları olan kişiler mitokondriyal disfonksiyon gelişimi açısından daha duyarlıdır. Örneğin mortal seyreden sodyum valproat toksisitesi, mitokondriyal DNA polimeraz gama geni (POLG) polimorfizmleri ile ilişkilendirilmiştir (17).

İdiyosenkratik İİKH’de detoksifiye edilememiş reaktif ilaç metabolitleri oksidatif stres ve mitokondriyal hasara sebep olarak immünolojik mekanizmaları tetikleyebilir. Ayrıca ilaç metabolitleri hücrel proteinlere (CYP enzimleri gibi) bağlanarak hapten oluşturabilir. Oluşan haptenler neoantijen görevi görerek, MHC-II (majör histocompatibility complex) ile CD4 hücrelerini, sonrasında hepatik sistem içindeki makrofajları ve ‘doğal katil’ hücrelerini uyarır (11,29). Aktifleşen bu hücreler, immünoallerjik İİKH’de görülen ekstra hepatik etkilerden (döküntü, ateş, eozinofili gibi) de sorumludur (30,31).

2.1.3 Sınıflama

2.1.3.1 Klinik Prezantasyona Göre Sınıflama

Klinik pratikte rutin olarak karaciğer biyopsisi yapılmadığından şüpheli İİKH vakaları genellikle histopatolojik özelliklere göre karakterize edilemez. Bunun yerine karaciğer hasarının tipini tanımlamak için ‘R (oran) değeri’ kullanılır (16).

$$R = \frac{\text{Hasta ALT/NÜS ALT}}{\text{Hasta ALP/ NÜS ALP}}$$

Serum ALT düzeyi normalin üst sınırının 2 ila 5 katından daha fazla yükselmiş ve/veya R değeri ≥ 5 ise hepatoselüler hasar olarak değerlendirilir. Serum ALP düzeyi normalin 3 katından fazla ve/veya R değeri ≤ 2 ise kolestatik hasar olarak kabul edilir. Serum ALT değerinde normalin 2 ila 5 katından daha fazla artış ve ALP değerinde NÜS’den 3 kat daha fazla artış ve/veya R değeri 2-5 aralığında ise mikst tip hasar olarak değerlendirilir (1). İİKH; çocukların %82’sinde hepatosellüler hasar, %10’unda mikst tip ve sadece %8’inde kolestatik hasar olarak kendini gösterir (15).

2.1.3.2 Hepatotoksisite Mekanizmasına Göre Sınıflama

İlaç ilişkili karaciğer hasarı, hepatotoksisite gelişim mekanizmasına göre Tip A (intrinsik) ve Tip B (idiyosenkratik) olarak da sınıflandırılır. İntrinsik İİKH doz bağımlı, öngörülebilir, deneysel çalışmalarda gösterilebilir ve kısa latent dönemde görülür (32). Öngörülebilir olması nedeni ile intrinsik reaksiyonlar genellikle daha düşük mortaliteye sahiptir, çünkü ilacın etkileri izlenebilir ve yönetilebilir (33). İdiyosenkratik yolla gelişen İİKH ise öngörülemez, doz ilişkisiz, değişken latent döneme sahiptir ve deneysel çalışmalarla gösterilemez. İdiyosenkratik hasar, immünoalerik veya metabolik yollarla gelişebilir (3,32,34,35). İdiyosenkratik İİKH’nin, toksik ilacın kendi özelliklerine ek olarak hepatotoksisite gelişen hasta ile ilgili faktörler (yaş, cinsiyet, mevcut hastalık, birden fazla ilaç kullanımı veya bitkisel ürünlerle birlikte ilaç kullanımı, beslenme içeriği, bağışıklık durumu ve genetik), ilaca bağlı faktörler (metabolizma şekli, toksik metabolitlerin varlığı ve ilacın potansi) ve çevresel koşullar (toksik kimyasallara maruziyet, antioksidanlar ve

probiyotikler) dahil çeşitli risk faktörlerinin işin içinde olduğu bir süreç olduğuna inanılmaktadır (36,37).

2.1.3.3 Morfolojik Değişikliklere Göre Sınıflama

İlaçlar karaciğeri farklı mekanizmalarla hasara uğratarak çeşitli morfolojik değişikliklere neden olurlar. Genel olarak hepatositler, safra kanalikülleri, vasküler sistem, sinüzoidal hücreler ve Kupffer hücreleri en çok etkilenen karaciğer bileşenleridir. Bunun sonucu olarak İİKH akut hepatit, kolestaz, kronik hepatit, steatozis, fibrozis, vasküler hasar ve hatta neoplaziler gibi çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilir (24,38).

1-Hepatosellüler Hasar: Akut ya da kronik olabilir. Akut hepatit, kısa sürede ALT yüksekliği ile kendini gösteren hepatosellüler hasardır ve minimal morfolojik değişikliklerden fulminan hepatite ilerleme potansiyeli taşımaktadır. Akut hepatosellüler hasar; sitotoksik, kolestatik veya mikst tip olabilir. Değişken derecede hepatosit hasarı, inflamasyon (lobuler-portal) ve nekroz sitotoksik tip hepatosellüler hasarda görülebilir. Asetaminofen, INH, NSAİİ, ketokanazol, antidiyabetik ilaçlar, halotan, sülfonamid ve antidepresanlar sitotoksik tip hepatosellüler hasar yapan ilaçlara örnek gösterilebilir. Parankim dokusunda hasar olmadan sentrolobüler hepatosit ve safra kanaliküllerinde oluşan safra tıkaçları ile safra akışında bozulma varsa kolestatik tip hepatosellüler hasar gelişmiştir. Kolestaz durumunda ALP yüksekliği ön plandadır. Trimetoprim-sülfometoksazol, tamoksifen, oral kontraseptifler ve azatioprin kolestatik tip hepatosellüler hasar yapan ilaçlara örnek gösterilebilir. Sitotoksik ve kolestatik tip hasar özellikleri birlikte bulunuyorsa mikst tip hepatosellüler hasar tablosu vardır. İlaç ilişkili karaciğer hasarı ile ilişkili ilaçların yarısı kolestatik ve mikst tip (hepatosellüler nekroz ve kolestaz) hasar yapar. Makrolidler, amoksisilin/klavulonik asit, sülfonamidler, NSAİİ, antidepresanlar, fenotiazinler mikst tip hepatosellüler hasar yapan ilaçlara örnek verilebilir (38–41).

İlaç ilişkili karaciğer hasarı hepatosteatozis, fosfolipidozis, kronik hepatit ve siroz ile de kendini gösterebilir ve bu tablolar zamanla birbirlerine dönüşebilir. Kronik hepatitin zaman içerisinde önce fibrozis sonrasında da siroz tablosuna dönüşebilmesi, uzun süreli metotreksat kullanımı sonucu oluşan kronik hepatit tablosunun yağlı karaciğer hastalığı, fibrozis ve hatta siroz gelişimine ilerlemesi buna örnek gösterilebilir. Steatozis tablosu en sık kronik hepatosellüler hasar şeklidir. Mikroveziküler ya da makroveziküler steatozis şeklinde olabilir ve mitokondrideki oksidatif mekanizmaların hasarına bağlı gelişir. Makroveziküler steatoz daha çok amiodaron, 5-florourasil, glukokortikoidler, metotreksat ve tamoksifen gibi ilaçlarla ilişkilendirilirken, mikroveziküler steatoz glukokortikoidler, nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, tetrasiklin ve valproik asit ile ilişkilendirilmiştir (1,11,39–42).

2- Safra Yolları Hasarı: Biliyer epitel ve portal yolların %50'sinden fazlası etkilendiği zaman ilaca bağlı kolanjiopati ve sıklıkla biliyer sirozla sonuçlanan duktopeni ve kaybolan safra kanalı sendromuna (intrahepatik safra yollarının ilerleyici yıkımı ve kaybolması) neden olabilir. Trisiklik antidepressan, fenotiazin, karbamazepin, amoksisilin-klavulonik asit, meropenem ve azatioprin bu tabloyu yapan ilaçlardır. Kolestaz, saf kanaliküler kolestazdan ağır hepatosellüler nekrozun eşlik ettiği kolestaza kadar değişik spektrumda olabilir (40,42–44).

3- Vasküler Hasar: Portal ven, santral ven, hepatik arter ve sinuzoidler karaciğerin vasküler yapılarını oluşturur. Venooklüziv hastalık, hepatik ven trombozu ve peliosis hepatitis (hepatik parankimde küçük, içi kanla dolu kavitelerin oluşumu) vasküler endotelin hasarı sonucunda meydana gelebilir. Azatioprin, merkaptopurin, antiretroviral ajanlar, metotreksat, vitamin A vasküler hasar ile ilişkilendirilmiş ilaçlardır (39,40,45,46)

4- Sinüzoidal Hücre Hasarı: Sinüzoidal hücreler, bazı ilaçlar ve bitkisel ürünler tarafından üretilen reaktif metabolitler için potansiyel bir hedeftir. Kupffer hücreleri ve iğsi hücreler karaciğerin sinüzoidal hücre grubundandır. Bazı ilaçlar bu hücrelerde hasara sebep olarak da toksik hepatit tablosu yapabilir. Fenilbutazon toksisitesine bağlı granülomatöz hepatit ve amiodoron ile bazı antianjinal ilaçların sebep olduğu fosfolipidozis tablosu sinüzoidal hücre hasarına örnek olarak verilebilir. Fosfolipidozis nadir görülür ve akut gelişebildiği gibi daha çok sorumlu ilacın uzun süreli kullanımına bağlı gelişir. Lizozomlarda fosfolipid birikimi sonucu köpüksü hepatositler ortaya çıkar (39,40).

5-Neoplazi Gelişimi: Hepatosellüler adenom, karsinom ve anjiosarkom ilaca bağlı hepatik toksisite ile ilişkilendirilmiş neoplazilerdir. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı hepatik iyi huylu hepatik adenomlarla, anabolik steroidler hepatosellüler karsinom ve iyi huylu hepatik adenomlar ile bağlantılıdır. Sorumlu tutulan ilacın kesilmesi ile adenomların gerilediği bildirilmiştir (39,40,47).

2.1.4 Risk Faktörleri

Yaş: İİKH insidansı her yaş grubunda farklı olmakla beraber pediatrik yaş grubunda da kendi içinde yenidoğan, süt çocuğu ve adolesan yaş grubu için farklıdır (38). Örneğin valproik asidin sebep olduğu İİKH insidansı, 10 yaşından küçük çocuklarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir ve 2 yaşından küçük çocuklarda daha ağır seyreder (48). İzlanda'da yapılan bir çalışmada genç yaş grubuna göre yaşlılarda üç kat daha fazla İİKH görüldüğü sonucuna varılmıştır. Bu durum, çoklu ilaç tüketiminin genç nüfusa oranla yaşlılarda daha fazla olmasına, yaşlılarda ilaç dozlarının daha yüksek olmasına ve tedavi sürelerinin daha uzun olmasına bağlanmıştır (11).

Cinsiyet: Yapılan birçok çalışmada kadın cinsiyetin İİKH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar bunu ilaçların farmakodinamiği ve farmakokinetiğine bağlamıştır (49). İlaç ilişkili

karaciğer hasarı gelişmesi durumunda akut karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimali, kadınlarda daha fazla görülmektedir (38).

Beslenme: İİKH gelişmesinde bir diğer önemli risk faktörüdür. CYP aktivitesi protein alımı ile artarken malnütrisyon durumunda azalır. Hem faz I hem faz II reaksiyonları beslenme şekline etkilenmektedir. CYP aktivitesini arttıran ve azaltan gıdalar da mevcuttur. Örnek olarak salatalık CYP aktivitesini artırır, gıfurf ise azaltır. Alkol kullanımı ise glutatyon miktarının azalmasına, asetaminofen, metotreksat, A vitamini ile izoniazidin toksisitesinin artmasına neden olmaktadır (3,38).

Mikrobiyota: Bağırsak florasının ilaç metabolizmasını doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebileceği kabul görmektedir. Bağırsak bakterileri demetilasyon, deaminasyon, dehidroksilasyon, deasilasyon ve oksidasyonlar ile ilaç biyotransformasyonlarında rol oynar ve ilaç metabolizması üzerinde etkisini gösterir (50). Her insanın mikrobiyotası farklıdır ve diyet, coğrafya, toksin maruziyeti ve hormonlarla birlikte hem genetik hem de çevresel faktörlerle şekillenir (11). Ayrıca mikrobiyotanın, idiyosenkratik İİKH mekanizmasında bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (18).

İlaç özelliği: Bir ilacın lipofilitesi, dozu, süresi ve hangi yoldan alındığı, o ilacın hepatotoksite potansiyelini etkilemektedir. Lipofililik, ilaç emilimini ve metabolizmasını etkileyen önemli bir özelliktir. İlaç dozuyla birlikte İİKH için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (11). Çoklu ilaç kullanımı ve bazı ilaç-ilaç etkileşimleri de İİKH riskini arttırmaktadır. Ayrıca antitüberküloz ajanlar ve sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların başka ilaçlarla etkileşimi durumunda İİKH şiddeti potansiyel olarak artar (18). Bazı ilaçların diğer ilaçlardan daha hepatotoksik olduğu bilinmektedir. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Ağı (DILIN), bir ilacın İİKH ile ilişkili olma olasılığına dair yayınlanmış literatüre dayandırılan bir kategorizasyon geliştirmiştir (41). Uzun bir süredir yaygın olarak kullanılan ilaçlar için doğruluk payı yüksek olup, az kullanılan yeni geliştirilmiş ilaçlar ve bitkisel ürünler için doğruluk payı daha düşüktür. Bu kategorilere "Olasılık puanları" adı verilir.

Kategori A: Doğrudan veya idiyosenkratik hepatotoksiteye neden olduğu iyi bilinen, karakteristik kliniği olan ilaçlardır. Literatürde 50'den fazla bildirilmiş vaka vardır.

Kategori B: İdiyosenkratik karaciğer hasarına neden olduğu bildirilmiş ve bilinmekte olan ya da yüksek olasılıkla karakteristik kliniği olan ilaçlardır. Literatürde bildirilmiş 12-50 vaka mevcuttur.

Kategori C: İlaç muhtemelen idiyosenkratik hepatotoksite ile ilişkilidir, ancak nadiren rapor edilmiştir ve karakteristik bir kliniği yoktur. Bildirilmiş 12'den az vaka vardır.

Kategori D: Karakteristik klinik yoktur. Literatürde bildirilen vaka sayısı 3'ten azdır ve bu vaka raporları genellikle çok ikna edici değildir. Olası bir hepatotoksin veya nadir bir karaciğer hasarı nedeni olduğu söylenebilir.

Kategori E: Yaygın kullanımına rağmen, karaciğer hasarına neden olduğuna dair veriler yetersizdir. Tek vaka raporları olabilir ancak İİKH ile ilişkisi açısından ikna edici değildir. Bu kategorideki ilaçların karaciğer hasarına neden olmadığı düşünülür. Ayrıca kullanıma yeni giren veya nadiren kullanılan ilaçlar ile mevcut kategorizasyona yerleştirilemeyen ilaçlar için 'X kategorisi' tanımlanmıştır. Bu ilaçların hepatotoksik etkisinin olup olmadığı bilinmediğinden değerlendirmeye alınmamıştır.

Genetik: Genetik varyasyonların İİKH'de çok önem arz ettiği kabul edilmektedir. Şimdiye kadar tanımlanmış genom çapında öneme sahip genetik varyasyonların çoğu 6. kromozomun üzerindeki HLA bölgesinde yer alır ve farklı ajanların neden olduğu İİKH ile ilişkilidir (51).

Mevcut Hastalıklar: Altta yatan bir karaciğer hastalığı olmasının İİKH riskini arttırdığına dair kesin kanıtlar olmamakla birlikte hepatotoksisite gelişmesi durumunda önceden sağlıklı olduğu bilinen bireylere oranla daha progresif seyrettiği görülmektedir (11).

2.1.5 Klinik

Asemptomatik izole karaciğer fonksiyon testi yüksekliğinden, akut veya kronik karaciğer yetmezliği hatta ölüme kadar uzanan geniş bir klinik spektrum vardır. En sık görülen semptom sarılık olmakla birlikte İİKH genellikle semptom vermez. Döküntü, karın ağrısı, ateş, güçsüzlük, koyu renkli idrar ve dışkı görülebilen bazı diğer semptomlardır ve İİKH için spesifik değildir (2,3).

Uluslararası İİKH Uzman Çalışma Grubu karaciğer hasarını hafif, orta, ağır ve ölümcül / transplantasyonla sonuçlanan olmak üzere derecelendirmiştir. Burada İİKH vaka tanımı için hastanın serum karaciğer enzim düzeyleri; $ALT \geq 5 \times NÜS$, $ALP \geq 2 \times NÜS$ veya $ALT \geq 3 \times NÜS$ ile birlikte $TBL > 2 \times NÜS$ anlamlı yükseklik olarak kabul edilmiştir (52).

Grade 1 (Hafif) İİKH: Total bilirubin değerinde artış olmaksızın izole ALT veya ALP değeri yüksekliği

Grade 2 (Orta) İİKH: ALT ve ALP değeri yüksekliğiyle birlikte bilirubin yüksekliği veya hepatit semptomları olması

Grade 3 (Ağır) İİKH: Orta İİKH kriterlerine ek olarak Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) $\geq$ 1.5, asit ve/veya ensefalopati varlığı

Grade 4 (Karaciğer nakil ihtiyacı ve/veya ölüm) İİKH: Ölüm ya da transplantasyon ile sonuçlanan İİKH vakaları olarak belirlenmiştir.

İmmünoallerjik nedenli olduğu düşünülen ateş, döküntü, eklem ağrısı veya lenf nodu büyümesi İİKH hastalarının %25'inde görülebilir (53). Bazı ilaçların sebep olduğu İİKH spesifik olmayan cilt döküntüleriyle, eozinofili ve sistemik semptomlarla (DRESS), ilaç nedenli cilt reaksiyonuyla (Stevens-Johnson sendromu) toksik epidermal nekroz ile kendini gösterebilir (54). Cilt bulguları olan İİKH hastalarının prognozunun kötü seyrettiği, %36 ila %44'ünde akut karaciğer yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, karaciğer nakli ihtiyacı veya yüksek mortalite oranı olduğu görülmüştür (9,54).

2.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanılar

İlaç ilişkili karaciğer hasarı, ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra fizik muayene, kan tetkikleri, hepatobiliyer görüntüleme ve gereklilik halinde karaciğer biyopsisinin akıllıca kullanılmasına dayanan bir dışlama tanısıdır (18). Karaciğer hasarı geliştiği zaman ekarte edilmesi gereken en önemli hastalıklar; hepatit A, B, C ve E, sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV), otoimmün hepatit (OIH), iskemik hepatit, primer biliyer kolanjit (PBC), primer sklerozan kolanjit (PSC), koledokolitiazis ve intra-ekstrahepatik safra kanallarını etkileyen diğer bozukluklardır (12).

Karaciğer hasarının diğer spesifik nedenlerinin dışlanmasına ek olarak, ilaç alımı ile karaciğer hasarı arasında bir ilişki kurulması gerekmektedir. Suçlanan ajanın, karaciğer hasarı başlamadan önce kullanıldığını belirlemek önemlidir. İlacın alınmasından karaciğer hasarı gelişene kadar olan gecikme süresinin günlerden aylara hatta yıllara kadar değişebildiği göz önünde bulundurulmalıdır (12). Bazı ilaçlarda ise ilaç kesildikten sonra karaciğer hasarı gelişebildiği ya da karaciğer hasarı klinik semptomları görülebildiği unutulmamalıdır (örneğin amoksisilin-klavulonat son dozdan 1-6 hafta sonra karaciğer hasarı geliştirebilir) (41). Ayrıca karaciğer enzim seviyelerinin, suçlanan ajanın kesilmesinden sonra kısa süre içinde düşmeye başlaması beklenir. Aminotransferaz seviyeleri, hepatosellüler hasar gelişmiş vakalarda ilacın kesilmesi ile hızla düşerken belirgin ALP yükselmeleri olan kolestatik hasar vakalarında laboratuvar iyileşmesi daha yavaştır (12).

Birden fazla ilaç kullanımıyla beraber gelişen İİKH vakalarında etkeni açıklayabilmek için daha önce yayınlanmış hepatotoksisite raporları, klinik benzerlikler ve hepatotoksisite sıklığı, hangi ilacın toksisiteden sorumlu tutulabileceğine dair yol gösterir. Çünkü bazı ilaçların kendine özgü bir

linik modeli vardır. ‘‘Livertox’’, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından desteklenen, reçeteli ve reçetesiz satılan 1000’e yakın ilacın ve ayrıca reçetesiz satılan bitkisel destekleyici ürünlerin hepatotoksisite potansiyelini açıklamak üzerine kurulmuş bir web sitesidir (41).

 la  kullanımı – karaciğer hasarı gelişimi ilişkisini göstermeye yönelik daha önce puanlamalar yapılmıştır. Bunlardan en sık kullanılan Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi’dir (RUCAM) (55). RUCAM  l eėi, mevcut karaciğer hasarını klinik, biyokimyasal, serolojik ve radyolojik özelliklerine göre puanlandırır. Hesaplanan puan, karaciğer hasarının ilgili ilaca bağlı olma olasılığını belirler (56). RUCAM yetişkinler için oluşturulmuştur fakat daha önce bazı pediatrik çalışmalarda da kullanılmıştır (57,58). Karaciğer enzim düzeyleri, karaciğer hasarının tipi, olayın zamanlaması, risk faktörleri, eşlik eden ek hastalıklar, ilacın hepatotoksisite potansiyeli, yeniden maruz kalmaya verilen yanıt ve en önemlisi alternatif nedenlerin dışlanması puanlandırılır. Hepatosellüler hasar için ayrı, kolestatik ve mikst tip hasar için ayrı puanlama yapılır. Sonuçta elde edilen puan arttıkça hepatotoksisitenin suçlanan ilaç ile ilişkili olma olasılığı artar (16). Puanlamada her kategori kendi içinde -3 ve +3 puan arasında değişen puanlar alır. Toplam puan ise -9 ile +14 arasında değişir (55,56,59). Hesaplanan puanın yorumlanması  u şekildedir;

- >8: Yüksek olasılıklı
- 6-8: Olası
- 3-5: Mümkün
- 1-2: Olası deėil
- <0: Tanı dı lanır

Tablo 1. RUCAM (Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi) ölçeği (56,60)

KRİTER	RUCAM					
Enzim paterni	Hepatosellüler tip			Kolestatik veya mikst		
Maruz kalma	İlk tedavi	Sonraki tedavi	Puan	İlk tedavi	Sonraki tedavi	Puan
1.Başlama zamanı						
İlaç başlangıcından itibaren						
	5 – 90 gün	1 – 15 gün	+2	5 – 90 gün	5 – 90 gün	+2
	< 5, > 90 gün	> 15 gün	+1	< 5, > 90 gün	>90 gün	+1
Kesildikten sonra	≤15 gün	≤15 gün	+1	≤30 gün	≤30 gün	+1
Not: Reaksiyon ilaca başlamadan önce veya kesildikten> 15 gün sonra (hepatosellüler) veya kesildikten>30 gün sonra (kolestatik) başlarsa, yaralanma ilgisiz olarak kabul edilmelidir ve RUCAM hesaplanamaz.						
2.Hastalık süresi	Tepe ALT değeri ile NUS arasındaki değişim			Tepe ALP (veya toplam bilirubin) ile NUS arasındaki değişim		
Kesildikten sonra	8 günde ≥ 50% azalma		+3	180 günde ≥ 50% azalma		+2
	30 günde ≥ 50% azalma		+2	180 günde < 50% azalma		+1
	>30 günde ≥ 50% azalma		0	Kalıcılık veya artış veya bilgi yoksa		0
	>30 günde < 50% azalma		-2			
3.Risk faktörü						
	Alkol var		+1	Alkol veya gebelik var		+1
	Alkol yok		0	Alkol veya gebelik yok		0
	Yaş ≥ 50		+1	Yaş ≥ 50		+1
	Yaş <50		0	Yaş <50		0
4.Eşlik eden ilaçlar	Yok veya bilgi yok		0	Yok veya bilgi yok		0
	Hepatotoksik olduğu bilinmeyen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-1	Hepatotoksik olduğu bilinmeyen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-1
	Hepatotoksik olduğu bilinen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-2	Hepatotoksik olduğu bilinen ve başlangıç için düşündürücü veya uyumlu zamana sahip eşlik eden ilaç		-2
	Rolü için net kanıtlara sahip eşlik eden ilaç (yaralanma ve tipik imza ile pozitif rechallenge veya net bağlantı)		-3	Rolü için net kanıtlara sahip eşlik eden ilaç (yaralanma ve tipik imza ile pozitif rechallenge veya net bağlantı)		-3
5.Karaciğer hasarının diğer Nedenleri						
	Grup I* ve II**deki tüm nedenler dışlandı		+2	Grup I* ve II**deki tüm nedenler dışlandı		+2
	Grup I'in 6 nedeni dışlandı		+1	Grup I'in 6 nedeni dışlandı		+1
	Grup I'in 4-5 nedeni dışlandı		0	Grup I'in 4-5 nedeni dışlandı		0
	Grup I'in 4'ten az nedeni dışlandı		-2	Grup I'in 4'ten az nedeni dışlandı		-2
	Yüksek olasılıkla ilaç dışı neden		-3	Yüksek olasılıkla ilaç dışı neden		-3
6. İlacın hepatotoksitesi hakkında önceki Bilgiler						
	İlaç özelliklerinde belirtilmiş daha önce hepatotoksite yaptığı etiketi		+2	İlaç özelliklerinde belirtilmiş daha önce hepatotoksite yaptığı etiketi		+2
	İlacın hepatotoksite reaksiyonu saptanmış fakat özelliklerinde etiketlenmemiş		+1	İlacın hepatotoksite reaksiyonu saptanmış fakat özelliklerinde etiketlenmemiş		+1
	Hepatotoksite etkisi bilinmiyor		0	Hepatotoksite etkisi bilinmiyor		0
7.Yeniden maruziyet cevabı						
Pozitif	ALT sadece şüpheli ilaç ile 2 katına çıktı ise		+3	ALP (veya toplam bilirubin) sadece şüpheli ilaç ile 2 katına çıktı ise		+3
Uyumlu	ALT ek başka ilaç varlığında 2 katına çıktı ise		+1	ALP (veya toplam bilirubin) ek başka ilaç varlığında 2 katına çıktı ise		+1
Negatif	ALT artmış ama NUS'ten az ise		-2	ALP (veya toplam bilirubin) artmış ama NUS'ten az ise		-2
Maruz kalınmadı ya da yorumlanamadı	Diğer durumlar		0	Diğer durumlar		0
Grup I: Akut HAV, HBV, HCV, safra tıkanıklığı, alkolizm, iskemik hepatit. Grup II: Otoimmün hepatit, sepsis, kronik hepatit B veya C, primer biliyer siroz veya sklerozan kolanjit gibi altta kalan hastalıkların komplikasyonları, CMV, EBV, herpes virus enfeksiyonu.						

2.1.7 Bitkisel Ürün ve Diyet Takviyelerinin İndüklediği Karaciğer Hasarı

İlaçların haricinde, şifalı olduğu düşünülen bitkisel ürünler ve diyet takviyeleri, çocuklarda İİKH için yüksek risk taşımaktadır. ABD'de şifalı bitkisel ürün kullanımının arttığı ve ABD'li yetişkin nüfusunun neredeyse yarısının bitkisel ürün kullandığı bildirilmiştir (61). 2007 yılında 2,9 milyon çocuk ve ergenin bitkisel ürün kullandığı tespit edilmiştir (62). Bazı Asya ülkelerinde Çin bitkisel tıbbı, 'ayurveda' tıbbı, kocakarı ilaçları ve şifalı olduğu düşünülen bitkisel ürünler, modern tıbbı alternatif olarak yaygın kullanılmaktadır. Bunun bir sonucu olarak Asya ülkelerinde; bitkisel ürünler ile ilişkili İİKH diğer ülkelere göre daha yaygındır (63). Bugüne kadarki en büyük İİKH kohortu Çin'de yapılmış, 3 yıllık retrospektif taramada 25.927 vaka değerlendirilmiş ve geleneksel Çin ilaçları ile bitkisel ürünler İİKH'nin en sık nedenleri olarak bulunmuştur (64).

2.1.8 Tedavi

İlaç ilişkili hepatotoksisite tedavisinde en önemli adım, bu tabloya neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesidir. Bazen ilk değerlendirmede İİKH'den şüphelenilmez ve bu nedenle suçlanan ajana maruziyet devam eder. Bu da karaciğer hasarının ilerlemesine ve karaciğer yetmezliğine veya kronik hasara neden olabilir (65). Suçlanan ilaç tanımlandıktan ve kesildikten sonra klinik ve biyokimyasal iyileşmeler birkaç gün veya hafta içinde kendini gösterir ama bazı durumlarda karaciğerin fonksiyonları düzelmeyebilir ve kronik hasara yol açabilir. Bu hastanın yakından izlenmesi gerekir (38).

Hangi hastaların yatış endikasyonu olduğuna dair standart kriterler olmasa da progresyonda olan İİKH veya akut karaciğer yetmezliği (AKY) belirti veya bulguları olan hastaların hastaneye yatırılması önerilmektedir (66). Hastada akut karaciğer yetmezliğinden şüpheleniliyorsa, yüksek mortalite nedeni ile erken karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (2). İlaça bağlı AKY, karaciğer nakli için kabul görmüş bir endikasyondur ve naklinden sonraki ilk 1 yılda hayatta kalma oranı yaklaşık %80'dir (18).

Asetaminofen toksisitesine bağlı intrinsik İİKH tedavisinde N-asetil-sistein (NAC) kullanılır. NAC, glutatyon rejenerasyonunu ve böylece toksik metabolitin detoksifikasyonunu sağlar (1). Ursodeoksikolik asit (UDCA), sitotoksik safra tuzlarının hücreden uzaklaştırılmasını sağlar ve safra akışını artırarak hepatositleri ve kolanjiyositleri korur; kolestatik karaciğer hasarını tedavi etmek için kullanılmaktadır ancak ne kadar etkili olduğu konusu hala tartışmaya açıktır (16). UDCA'nın İİKH'nin tedavisi veya önlenmesindeki rolüne ilişkin 32 çalışmanın sonuçları derlenmiş ve kısmen olumlu sonuçlar alındığı, bu olumlu sonuçların kolestatik ya da hepatosellüler tipteki karaciğer hasarı için benzer olduğu sonucuna varılmıştır (67). Başka bir çalışmada UDCA, ilaca bağlı hepatotoksisite gelişimini önleme amaçlı akut lenfoblastik lösemili çocuklarda profilaktik olarak kullanılmış ve hepatoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (68). Glukokortikoid

tedavisi genellikle İİKH'nin histopatolojik olarak otoimmün hepatite benzediği vakalarda kullanılır. O yüzden kullanımı sınırlıdır (69). Diğer bir ilaca spesifik tedavi, valproik asit toksikasyonunda L-karnitin kullanımıdır (2). Valproik asit, yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu bozarak karnitinin biyosentezini engeller. Tedavide kullanılan karnitin ise yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu arttırarak endojen karnitin biyosentezinin inhibisyonunu önler (70).

2.1.9 Prognoz

Yapılan çalışmalarda hepatotoksisite mekanizmasına göre hepatosellüler tipin en iyi prognoza, mikst tipin en kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (9). 1978'de Dr Hyman Zimmerman tarafından geliştirilen 'Hy Kanunu' prognoz tahmin edilmesinde kullanılır. Bu kanuna göre bilirubinin NÜS'nin 3 katı ve daha fazla artması %10'luk mortalite riskini yükseltir (%5 ila 50 arasında değişir) ve prognoz kötü olduğunu gösterir (24). Bu kanun daha sonra Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından düzenlenmiş ve 'modifiye Hy Kanunu' olarak isimlendirilmiştir (71).

2.1.10 İİKH ile İlişkili Olduğu Bilinen Bazı İlaçlar

1) Asetaminofen

Kategori A: Yüksek dozlarda kullanıldığında ağır karaciğer hasarı yaptığı bilinen, İİKH'nin iyi bilinen bir nedenidir.

Yapılan çalışmalar, düşük dozlarda zararsız olan asetaminofenin kademeli artışlarla alınması durumunda da adaptif mekanizmaların geliştiğini göstermiştir. Doz aşımalarında ise hepatotoksik etki gösterir. Çocuklarda 150 mg/kg/gün ya da adolesan yaş grubunda kilodan bağımsız >7.5 gr/gün dozları hepatotoksik kabul edilir. Genelde dördüncü saatte serum asetaminofen düzeyi maksimuma ulaşır ama ALT ve AST yükselmeleri 24-72 saat içinde görülür (41). Normalde faz I reaksiyon ile CYP450 tarafından metabolize edildiğinde N-acetyl-p benzoquinone'e (NAPQI) dönüştürülür ve glutatyon ile nötrlenir. Toksik doz asetaminofen alımlarında NAPQI, glutatyon rezervini tüketir ve biriken ara metabolit olan serbest NAPQI zonal hücre nekrozu (direk toksite) ile karaciğer hasarı yapar. Asetaminofen toksisitesi, glutatyon üretimini arttıran N-asetilsistein (NAC) ile tedavi edilebilir (22). Tedavide kullanılan NAC, glutatyon depolarını arttırarak NAPQI konjugasyonunu ve idrar ile atılımını sağlar (22,72). Çocuklarda kasıtsız doz aşımı vakaları genellikle doğru dozajın hesaplanmasındaki hatalardan kaynaklanır.

2) Amoksisilin Klavulonat

Kategori A: Klinik olarak belirgin İİKH ile ilişkisi iyi bilinen bir ilaçtır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde ilaca bağlı akut karaciğer hasarının en yaygın nedenidir. Hasar başlama süresi genelde birkaç gün ile 8 hafta arasındadır ve genelde hepatotoksisite görüldüğünde ilaç tedavisi tamamlanmıştır. Erişkinlerde hasar tipi çoğunlukla kolestatiktir, alkalen fosfataz ile gama glutamil transpeptidazda belirgin yükselmeler olur fakat çocuklarda hepatosellüler hasar gelişme olasılığı daha yüksektir. Çocuklarda sarılık ve kaşıntıdan ziyade bulantı, kusma ve karın ağrısı en sık semptomlardır. Amoksisilin-klavulonat hepatotoksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ama immünoallerjik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Döküntü, ateş ve eozinofili gibi alerjik belirtiler ortaya çıkabilir (41,73).

3) Aspirin

Kategori A: Yüksek dozlarda kullanıldığında klinik olarak belirgin İİKH yaptığı iyi bilinen bir ilaçtır.

Aspirin çocuklarda juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, akut romatizmal ateş ve Kawasaki hastalığının tedavisinde sık kullanılmaktadır. Genellikle 100 mg/kg/g'den daha düşük dozlarda ılımlı ALT yükselmeleri görülürken daha yüksek dozlarda ağır hepatotoksisite gelişebilmektedir. İlacın kesilmesi ile ALT düzeylerinde gerileme görülmekte olup yüksek olmayan dozlarda adaptif mekanizmalar da devreye girebilmektedir. Aspirin hepatotoksisitesinin özel bir formu Reye Sendromu'dur. Karaciğer fonksiyon bozukluğuyla birlikte laktik asidoz, mikroveziküler karaciğer yağlanması ve ensefalopati ile kendini gösterir. Genelde influenza B veya suçiçeği gibi prodromal ateşli hastalıklarda aspirin kullanımı sonucu gelişir. Yüksek doz, kısa gecikme süresi ile hepatotoksisite ilişkisi düşünüldüğünde aspirinin bir intrinsik hepatotoksik ilaç olduğu düşünülür. Sebep olduğu mitokondriyal hasar geri dönüşlüdür ve tedavide semptomatik yaklaşım hakimdir. Yüksek glukoz içerikli mayiler ile mitokondiyal yetmezliğin sebep olduğu metabolik tablo kompanse edilmeye çalışılır (1,18,41,74).

4) Metotreksat

Kategori A: Klinik olarak anlamlı İİKH ve buna bağlı kronik karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon ve sirozun iyi bilinen nedenidir.

Metotreksat çocuklarda lösemi, lenfoma, bazı solid tümörlerde ve psöriazis, inflamatuvar barsak hastalıkları ile bazı inflamatuvar artritlerin tedavisinde kullanılan bir folat inhibitörüdür. Serum aminotransferaz değerlerini yükselttiği bilinen bir ilaç olup uzun vadeli (5-10 yıl) ve yüksek doz kullanımlarda yağlı karaciğer hastalığı, fibrozis ve hatta siroz geliştirebileceği gösterilmiştir. Farklı endikasyonlarda farklı dozlarda ve sürelerde kullanılan metotreksatın hepatotoksisite derecesi bununla ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Beraberinde obezite, diyabet ve başka hepatotoksik ilaç kullanımları gibi risk faktörleri varsa hepatosteatoz ve fibrozis için risk de artar. Modernize edilmiş (haftalık 5-15 mg/doz) dozlarda, beraberinde folat takviyesiyle birlikte

kullanılırsa uzun süreli tedavilerde bile fibrozis gelişmesi veya klinik bulgu vermesi nadirdir. Metotreksat RNA ve DNA sentezini inhibe ederek mitoz inhibisyonu ve hücre ölümüne sebep olarak doğrudan karaciğer toksisitesi oluşturur (8,41,75).

5) Sodyum Valproat

Kategori A: Klinik olarak belirgin İİKH'ye farklı şekillerde sebep olduğu iyi bilinen ilaçtır.

Yapılan çalışmalar, uzun süreli sodyum valproat tedavisi alan hastaların %5-10'unda asemptomatik ALT yükselmeleri görüldüğünü ve tedaviye devam edilmesi durumunda kendiliğinden düzelebildiğini göstermiştir. Sodyum valproatın üç farklı hepatotoksosite formu bilinmektedir. Birincisi hiperamonyemidir ve tedavinin kesilmesi ile 3-5 gün içinde spontan düzelir fakat karnitin tedavisi bu iyileşmeyi daha da hızlandırabilir. İkincisi hepatoselüler veya mikst tip karaciğer hasarı olup sarılıkla birlikte transaminaz yükseklikleri görülür. Üçüncüsü ise yüksek amonyak ve ALT yükseklikleri ile kendini gösteren, çocuklarda ateş, halsizlik ve letarji kliniği yapabilen Reye sendromu benzeri bir tablodur. Bu üç farklı karaciğer hasarı formunda da mitokondriyal hasar ön plandadır. Beraberinde başka antiepileptik ilaç kullanımı veya 2 yaşından küçük olmak, sodyum valproata bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişim riskini artırır (17,24,41,70,76). Epilepsi tedavisinde kullanılan sodyum valproata bağlı karaciğer toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar, Mitokondriyal DNA Polimeraz γ Geni (*POLG*) polimorfizmi ile ilişkili olduğunu ve sodyum valproatın intrinsik yoldan karaciğer hasarına sebep olduğunu göstermiştir (70).

6) İzoniazid

Kategori A: Klinik olarak belirgin İİKH yaptığı bilinen ilaçtır.

Çocuklar arasında tüberküloz tedavisine bağlı İİKH insidans verileri kısıtlıdır. Antitüberküloz tedavide hepatotoksosite gelişmesiyle en çok ilişkilendirilen ilaç izoniaziddir. 1954'ten beri kullanılmakta olan izoniazid, hastaların %10 ila %20'sinde ılımlı ALT ve AST yükseklikleri, %3 ila %5'inde ise $> 5 \times$ NÜS ALT ve AST yükselmeleri yapar. Bu durum genellikle asemptomatiktir ve doz ayarlamasına gerek kalmadan izlemde kendiliğinden düzelir. Fakat hastaların %0,5 ila %1'inde AKY tablosuna sebep olmaktadır. Yaş artışı risk faktörü olduğundan izoniazid hepatotoksitesi çocuklarda daha az görülür. Hepatosellüler tip karaciğer hasar tipi ön plandadır. Genellikle izoniazidi bıraktıktan sonraki bir hafta içinde iyileşme görülür fakat sarılık gelişen vakaların en az %10'u şiddetli seyir gösterir ve karaciğer naklinden ölümüne kadar ilerleyebilir. İzoniazide bağlı hepatotoksitenin, toksik bir ara metabolitin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Serum ALT'nin $>5 \times$ NÜS veya $>3 \times$ NÜS ile semptom varlığı durumunda kesilmesi önerilmektedir (41,77).

7) Kortikosteroidler

Kategori A: Akut hepatoselüler hasar nedeniyle iyi bilinen İİKH nedeni ilaç grubudur.

Uzun süreli veya yüksek dozlarda kullanıldığında, kortikosteroidler akut hepatoselüler karaciğer hasarı yapabilmektedir. Glukokortikoid nedeni ile gelişen İİKH, hepatosteatoz veya hepatik glikojenoz (karaciğerde glikojen birikimi) ile de sonuçlanabilir. Özellikle metilprednizolon yüksek dozlarda kullanıldığında akut karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilecek akut karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve tekrar maruz kalındığında daha hızlı ve şiddetli bir karaciğer hasarı tablosu oluşturabilmektedir. Hepatik glikojenoz kötü kontrollü tip 1 diyabetli hastalarda daha sık görülmekle birlikte alkalen fosfataz veya bilirubin düzeylerinde değişiklik olmadan serum ALT düzeylerinde yükselmelerle sonuçlanabilir (41,78).

8) Meropenem

Kategori D: Klinik olarak belirgin İİKH'nin muhtemel, nadir nedenlerinden olan bir ilaçtır.

Karbapenemlerin çoğu, tedavinin kesilmesiyle hızla düzelen geçici, hafif-orta ve asemptomatik aminotransferaz yükselmelerine neden olur. Meropenem, çoğu kez kolestatik karaciğer hasarına sebep olan fakat genelde asemptomatik transaminaz yüksekliği ile kendini gösteren sık hepatotoksisite yapan antibiyotiklerden biridir. On dört günlük intravenöz meropenem kullanımlarında hastaların %1 ila %6'sında serum aminotransferaz yükselmeleri bildirilmiştir. Genellikle geçici, hafif, asemptomatiktir ve nadiren doz ayarlaması gerektirir. İki haftadan uzun süre kullanımlarda kolestatik sarılık ile de ilişkilendirilmiştir. İlerleyici – ağır hepatotoksisite yapmadığı öngörülmektedir (41).

9) Kolşisin

Kategori E: Klinik olarak belirgin İİKH yapmadığı düşünülen ilaçtır.

Kolşisin, çayır safranı veya sonbahar çiğdemini içinde olduğu Liliaceous colchicum ailesi bitkilerinden elde edilen bir alkaloiddir. Gut, ailesel akdeniz ateşi, amiloidozis gibi hastalıklarda hem erişkin hem pediatrik yaş gruplarında kullanılır. Hücre içi mikrotübül ve iğsi yapıların oluşumunu bozarak mitotik aktiviteyi ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder. Kolşisin doz aşımına bağlı bildirilen akut karaciğer hasarı vakaları kendi kendini sınırlamıştır. Muhtemelen düşük dozlarda kullanılıyor olması buna katkı sağlar (41,79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı servis ve polikliniklerinde Mayıs 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında karaciğer enzim yüksekliği olan ve ilaca bağlı karaciğer hasarı tanısı konulan hastalarda prospektif olarak yapıldı.

3.1 Etik Kurul İzni

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu onayı ile yapıldı (Karar No: 2021/48 ve Tarih:05.03.2021). Etik kurul onayı Ek-1'de belirtilmiştir

3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri

1. İlaç kullanım öyküsüyle birlikte İİKH saptanan, Pediatri polikliniklerine başvuran veya Pediatri servislerinde yatan hastalar
2. 0-18 yaş grubundaki hastalar
3. ALT değeri referans üst sınırın en az iki katı kadar yükselmiş olan hastalar
4. Altta yatan bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan hastalar
5. Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM) kriterlerine göre 3 ve üzeri puan alan hastalar

3.1.2 Dışlama Kriterleri

1. Önceden bilinen karaciğer hastalığı olan ya da karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek hastalığı olanlar
2. Yaşı 18'in üzerinde olan hastalar
3. Altta yatan bilinen bir karaciğer hastalığı olan hastalar
4. Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM) kriterlerine göre 3'ten daha düşük puan alan hastalar

3.2 Metot

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, etiyoloji, laboratuvar değerleri (beyaz küre sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, trombosit sayısı (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama

glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, protrombin zamanı (PT), uluslararası düzeltme oranı (INR) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)) ve hastalara uygulanan tedaviler (n-asetilsistein, ursadeoksikolik asit (UDCA), sorumlu ilacın kesilmesi, steroid) incelenip kayıt altına alındı.

Hastaların kullandıkları ilaçlar, hangi endikasyondan dolayı kullandıkları, bu ilaçları ne kadar süre ve miktarda kullandıkları, beraberinde başka ilaç kullanımı, bitkisel veya kimyasal hepatotoksik maddeye maruz kalma durumları, altta yatan karaciğer hastalığı durumu incelendi. Çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>) internet adresinden hepatotoksisite tipleri göz önünde bulundurularak birden fazla ilaç verisi kaydedildi.

Hastalar karaciğer hasarı tipine (hepatosellüler, kolestatik, mikst tip) ve hepatotoksisite şiddetine (Grade 1-4) göre sınıflandırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 22 istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sürekli sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS), ortanca ve %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım (ÇAD), kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-square Test ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Metotreksat kullanım dozuna göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Test ve post-hoc ikili karşılaştırmalarda ise Dunn's Test kullanıldı. Hepatotoksisite öncesi ve sonrası dönem laboratuvar testlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma süresince hastaneye başvuran 75.314 hastadan 1188'inde transaminaz yüksekliği (ALT >2 kat) saptandı ve bu hastaların 300'üne İİKH tanısı konuldu. Bu sonuca göre pediatrik yaş grubunda İİKH insidansı 17/100.000 olarak tespit edildi.

Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 300 hastanın yaş ortalaması $7,8 \pm 5,5$ yıl ve ortancası 7,0 yıl (yaş aralığı 0,1-17,5 yıl) iken, hastaların %36,0'sı (n=108) 0-5 yaş grubunda, %26,0'sı (n=78) 5-10 yaş arasında, %21,0'i (n=63) 10-15 yaş arasında ve %17,0'si (n=51) 15 yaş ve üzerindeydi. Hastaların 113'ü (%37,7) kız, 187'si ise (%62,3) erkekti (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen 300 hastanın 282'sinde (%94) ise herhangi bir semptom veya bulgu yoktu. Hastaların 5'inde (%1,7) döküntü, 10'unda (%3,3) sarılık, 3'ünde (%1,0) ödem ve 5'inde (%1,7) hepatomegali, 12'sinde (%4,0) kolestaz mevcuttu (Tablo 2).

Hastalarda hepatotoksisite yaratan en sık ilaç grubu antimikrobiyal ilaçlar iken, hastaların %53'ü (n=159) antibakteriyel ilaç, %8,7' si (n=26) antifungal ilaç ve %1,3' ü (n=4) antiviral ilaç kullanmaktaydı (Tablo 2).

Hastaların %30,7'sinin (n=92) kemoterapötik ilaç, %16,3'ünün (n=49) antiepileptik ilaç, %8,0'inin (n=24) analjezik/antienflamatuvar ilaç, %6,0'sının (n=18) immünsupresif ilaç ve %1,3'ünün hormon ilaçları kullandığı tespit edildi (Tablo 2).

Bununla beraber, 54 hasta (%18,0) diğer grup ilaçları (kolşisin, pantoprozol, amiodaron, enalapril, deferasiroks vs.) kullanırken, bir hastada (%0,3) bitkisel ajan (Colchicum Autumnale: Kolşisin hammaddesi bulunan çiğdem türü) nedenli hepatotoksisite gelişti (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikler

Özellik		Sayı (%)
Ortalama±SD: 7,8±5,5 yıl Ortanca (ÇAD): 7,0 yıl (0,1-17,5 yıl)		
Yaş	0-5 yaş	108 (60)
	5-10 yaş	78 (26)
	10-15 yaş	63 (21)
	15 yaş ve üzeri	51 (17)
Cinsiyet	Kız	113 (37,7)
	Erkek	187 (62,3)
Klinik	Asemptomatik	282(94)
	Kolestaz	12 (4)
	Sarılık	10 (3,3)
	Hepatomegali	5 (1,7)
	Döküntü	5 (1,7)
	Ödem	3 (1)
İlaçlar	Antimikrobiyal	161 (53,7)
	*Antibakteriyel	159 (53)
	*Antifungal	26 (8,7)
	*Antiviral	4 (1,3)
	Kemoterapötik	92 (30,7)
	Antiepileptik	49 (16,3)
	Analjezik/Antiinflamatuvar	24 (8)
	İmmüsupresif	18 (6)
	Hormon	4 (1,3)
	Diğer İlaçlar	54 (18)
	Bitkisel Ajan	1 (0,3)
Toplam		n=300(100)

Hastaların hepatotoksisite öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyi, nötrofil yüzdesi, glukoz düzeyi, PT, PTZ ve INR değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 3).

Buna karşın, hastaların hepatotoksisite öncesi beyaz küre düzeyi ortancası $7580,0 \times 10^9/L$, hepatotoksisite sonrası ise $6920,0 \times 10^9/L$ idi. Hepatotoksisite öncesi trombosit düzeyi ortancası $275000,0 \times 10^9/L$, hepatotoksisite sonrası ise $259000,0 \times 10^9/L$ idi. Hepatotoksisite öncesi ANS ortancası $3390,0 \times 10^9/L$, hepatotoksisite sonrası ise $2855,0 \times 10^9/L$ idi. Aradaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$) (Tablo 3).

Ayrıca, hastaların hepatotoksisite öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ALT, AST, GGT, ALP, direkt bilirubin ve total bilirubin düzeyleri hepatotoksisite sonrası belirgin olarak yükseldi ($p<0,001$) (Tablo 3).

Son olarak, hastaların hepatotoksisite öncesi ESH ortancası 17,0 saniye, hepatotoksisite sonrası ise 14,0 saniyeydi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,044$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların hepatotoksisite öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hepatotoksisite öncesi Ort±SD	Hepatotoksisite sonrası Ort±SD	p*
Hemoglobin (g/dL)	11,5±2,1	11,5±2,2	0,632
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	9299,2±9850,2	7730,8±6116,5	<0,001
Trombosit ($\times 10^9/L$)	287227,1±162198,2	275046,7±178565,5	0,015
Nötrofil (%)	51,4±22,6	50,8±23,4	0,939
ANS ($\times 10^9/L$)	5541,7±10252,5	4253,1±4248,8	0,004
Glukoz (mg/dL)	104,7±53,0	104,1±23,3	0,486
AST (IU/L)	32,4±13,4	221,9±343,1	<0,001
ALT (IU/L)	29,9±12,4	259,3±235,8	<0,001
GGT (IU/L)	39,6±44,7	187,8±392,4	<0,001
ALP (IU/L)	158,8±80,0	223,7±200,1	<0,001
T.Bilirubin (mg/dL)	0,55±0,52	1,05±4,07	<0,001
D.Bilirubin (mg/dL)	0,15±0,22	0,28±0,58	<0,001
ESH (mm/saat)	28,9±27,2	25,2±24,3	0,044
CRP (mg/L)	41,2±71,6	26,6±51,2	<0,001
PT (saniye)	11,7±2,2	12,2±7,5	0,455
PTZ (saniye)	26,5±5,8	26,4±6,1	0,793
INR	1,05±0,64	1,05±0,97	0,367

SD: Standart deviasyon, **ANS:** Absolute nötrofil sayısı, **AST:** Aspartat transaminaz, **ALT:** Alanin transaminaz, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C reaktif protein, **PT:** Protrombin zamanı, **PTZ:** Parsiyel tromboplastin zamanı, **INR:** International normalized ratio.

* Wilcoxon Signed Rank Test kullanılmıştır.

AST düzeyi hastaların %74'ünde (n=216) 5 kata kadar, %9,2'sinde (n=27) 5-10 kat arası ve %16,8'inde (n=49) 10 kat üzerinde arttı. ALT düzeyleri ise, %63,9 hastada (n=191) 5 kata kadar, %20,4 hastada (n=61) 5-10 kat arası ve %15,7 hastada (n=47) 10 kat üzerinde arttı (Tablo 4).

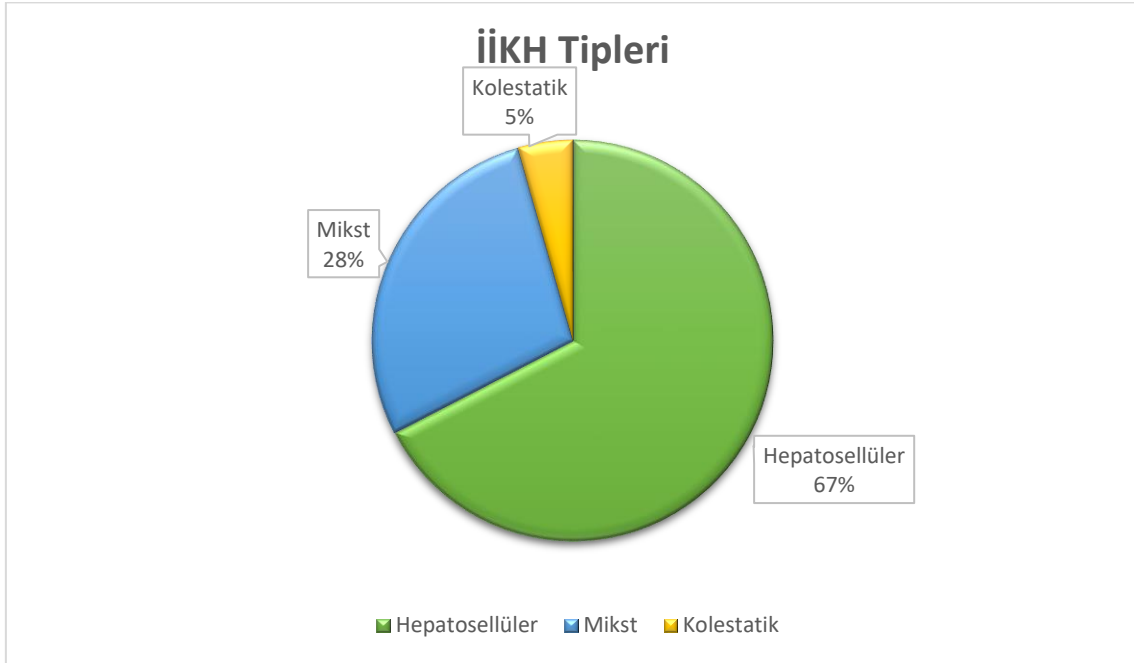
Tablo 4. Hastaların AST ve ALT artış düzeyleri ve R oranları

Özellik		Sayı (%)
AST artış düzeyi (n=292)	<5 kat	216 (74)
	5-10 kat	27 (9,2)
	>10 kat	49 (16,8)
ALT artış düzeyi (n=299)	<5 kat	191 (63,9)
	5-10 kat	61 (20,4)
	>10 kat	47 (15,7)
R oranı (n=181)	≤ 2	8 (5)
	2-5	51 (28)
	≥ 5	122 (67)

Not: R oranı ≤ 2 kolestatik hasar, 2-5 mikst tip hasar, ≥ 5 hepatosellüler hasar olarak değerlendirilmiştir.

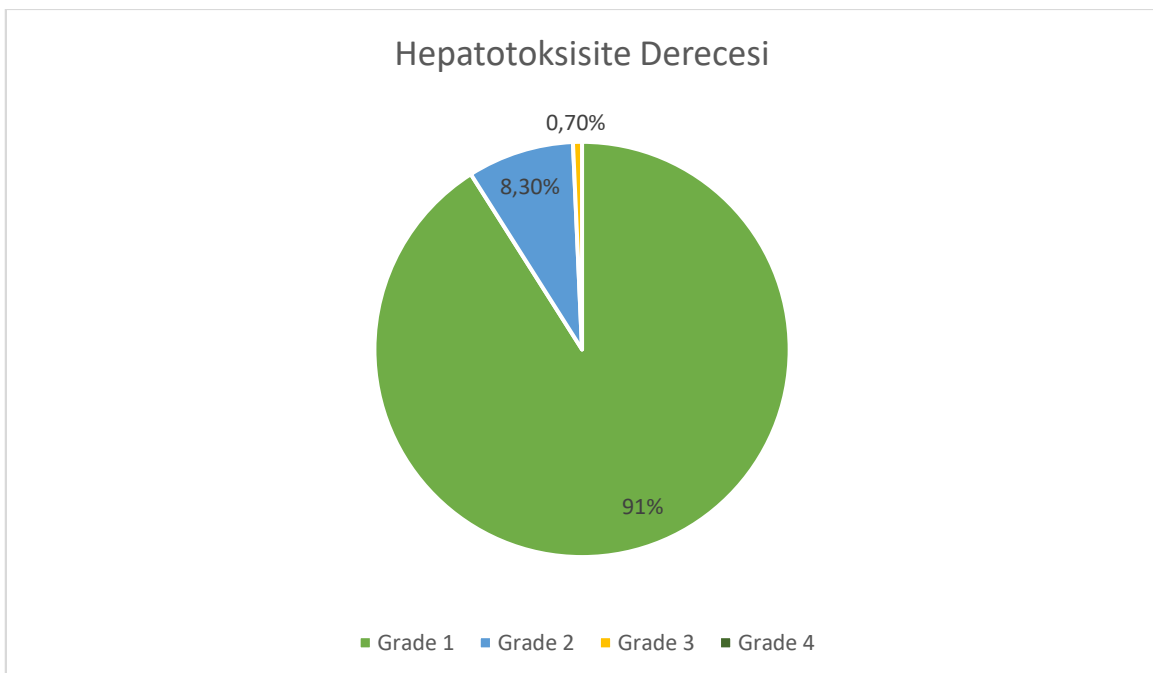
Bununla beraber, R oranı hesaplanabilen 181 hastanın %67'sinde ise (n=122) hepatosellüler hasar, %28'inde (n=51) mikst tip hasar, %5'inde (n=8) kolestatik tip hasar gelişti (Şekil 2).

Şekil 2. Karaciğer Hasar Tiplerine Göre Hastaların Dağılımı



Hastaların büyük çoğunluğunda (n=273, %91.0) Grade 1 karaciğer hasarı gelişmişken, 25 hastada (%8,3) Grade 2 ve 2 hastada (%0,7) Grade 3 hasar gelişmiştir. Buna karşın, hiçbir hastada Grade 4 hasar gelişmemiştir (Şekil 3).

Şekil 3. Hastalarda gelişen ilaç ilişkili karaciğer hasarının derecelerinin dağılımı



Çalışmaya dahil edilen ve ilaç kullanımı sonrası hepatotoksisite gelişen 300 hastanın 79'u (%26,3) bir ilaç, 115'i (%38,3) iki farklı ilaç, 98'i (%32,7) üç farklı ilaç ve 8'i (%2,7) eş zamanlı dört farklı ilaç kullanmıştı. Hastaların 112'si (%37,5) ilaçları oral yol ile kullanmışken, 187 hastada (%62,5) ilaç kullanımı intravenözdü. Bu hastalarda ilaç kullanım endikasyonu, sıklık sırasına göre, kemoterapi nedeni (%27,1), sepsis (%20,4), alt solunum yolu enfeksiyonu (%12,7), üst solunum yolu enfeksiyonu (%5,0), idrar yolu enfeksiyonu (%4,3) ve epilepsiydi (%3,7) (Tablo 5).

Bununla birlikte, ortalama ilaç kullanım süresi 8 gün iken, hepatotoksisite vakalarının %32,4'ü ilk 5 gün içinde, %25,4'ü 6-10. günlerde, %5,4'ü 11-15. günlerde, %7,0'si 16-20. günlerde ve %29,8'si 21 gün ve üzeri kullanım durumunda ortaya çıkmıştır (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların aldıkları ilaçları alışı yolu, ilaç endikasyonları ve kullanım süresi

Özellik		Sayı (%)
Alınan ilaç sayısı	1	79 (26,3)
	2	115 (38,3)
	3	98 (32,7)
	4	8 (2,7)
Alış yolu	Oral	112 (37,5)
	İntravenöz	188 (62,5)
İlaç endikasyonları	Kemoterapi	81 (27,1)
	Sepsis	61 (20,4)
	Alt solunum yolu enfeksiyonu	38 (12,7)
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	15 (5)
	İdrar yolu enfeksiyonu	13 (4,3)
	Epilepsi	11 (3,7)
	Diğer	80 (26,8)
İlaç kullanım süresi	İlk 5 gün	97 (32,4)
	6-10. günler arası	76 (25,4)
	11-15. günler arası	16 (5,4)
	16-20. günler arası	21 (7)
	21 gün ve üzeri arası	89 (29,8)
Ortanca (ÇAD): 8,0 gün (5,0-30,0 gün)		
Toplam		n=299

* Bir hastada hepatotoksisite bitkisel ajan ile gerçekleşmiştir.

Hastaların kullandıkları ilaç sayısı ile AST düzeyindeki artış miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tekli ilaç kullanan hastaların 63'ünde (%80,8) ALT düzeyinde 5 kata kadar artış, 8'inde (%10,3) 5-10 kat arasında artış, 7'sinde (%9,0) 10 kat üzerinde artış saptanmışken, çoklu (birden fazla etken içeren) ilaç kullananların 128'inde (%57,9) ALT düzeyinde 5 kata kadar artış, 53'ünde (%24,0) 5-10 kat arasında artış, 40'ında (%18,1) ise 10 kat üzerinde artış saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların kullandıkları ilaç sayısına göre AST ve ALT artış düzeyleri

Kullandığı ilaç sayısı	AST Artış Düzeyi						<i>p</i>
	<5 kat		5-10 kat		>10 kat		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tekli grup	64	83,1	5	6,5	8	10,4	0,101*
Çoklu grup	152	70,7	22	10,2	41	19,1	
	ALT Artış Düzeyi						<i>p</i>
	<5 kat		5-10 kat		>10 kat		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tekli grup	63	80,3	8	10,3	7	9,0	0,001*
Çoklu grup	128	57,9	53	24,0	40	18,1	

Çalışmaya dahil edilen 300 hastada ilaçlar arasında en sık kullanılanlar, sıklık sırasına göre; metotreksat (%8,66), sefalosporin grubu antibiyotikler (%8,66), karbapenem grubu antibiyotikler (%6,77), steroidler (%6,77), merkaptopürin (%5,04), levetirasetam (%4,72), trimetoprim/sulfametoksazol (%4,09) ve triazol grubu antifungallerdi (%3,31) (Tablo 7)

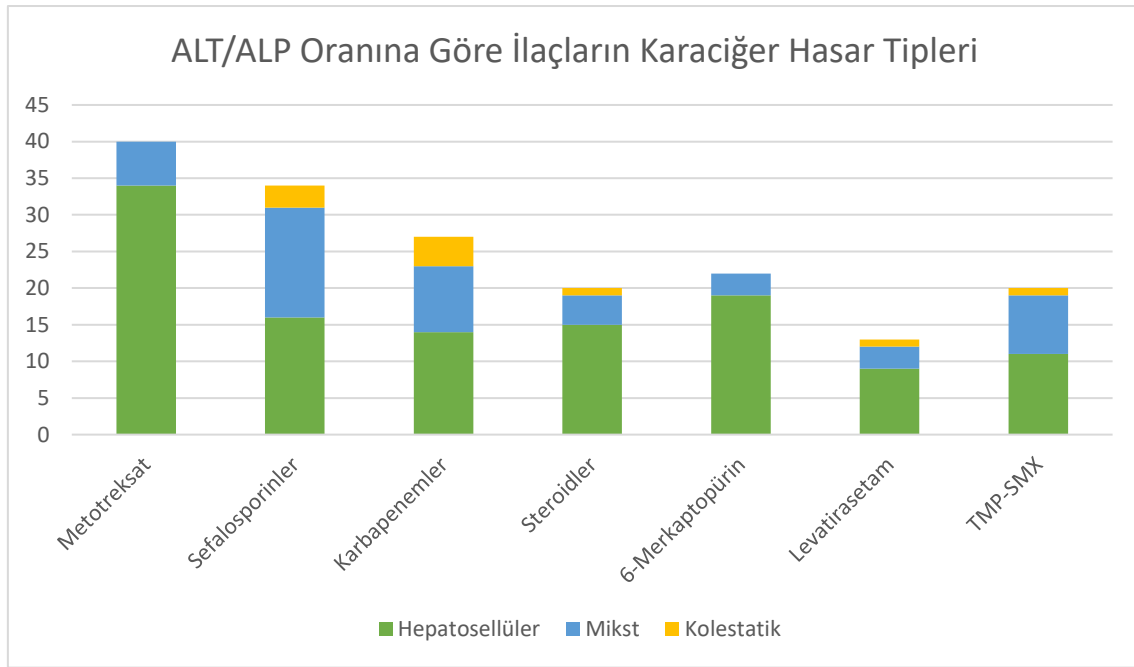
Tablo 7. Hastaların kullandıkları ilaçların/ajanların dağılımı

İlaç adı	Grup*	Sayı	Yüzde*	İlaç adı	Grup	Sayı	Yüzde*
Metotreksat	A	55	8,66	Antrasiklin	E	5	0,79
Sefalosporin grubu	B	55	8,66	Kaspofungin	D	5	0,79
Karbapenem grubu	D	43	6,77	Ketamin	B	5	0,79
Steroid	A	43	6,77	Klindamisin	B	5	0,79
Merkaptopürin	A	32	5,04	L-Asparajinaz	A	5	0,79
Levetirasetam	C	30	4,72	Ofloksasin grubu	A	5	0,79
Trimetoprim/Sulfametoksazol	A	26	4,09	Parasetamol	A	5	0,79
Triazol grubu	B	21	3,31	Platin grubu	C	5	0,79
Sitarabin	C	20	3,15	Rifampisin	A	5	0,79
Vankomisin	B	20	3,15	Amfoterisin B	C	4	0,63
Amoksisilin klavulanik asit	A	15	2,36	Aminoglikozid grubu	E	4	0,63
Piperasilin/Tazobaktam	B	14	2,20	Ampisilin sulbaktam	C	4	0,63
Asetilsalisilik asit	A	13	2,05	İzoniazid	A	4	0,63
Vinkristin	C	13	2,05	Albendazol	B	3	0,47
PPI	C	12	1,89	Asiklovir	D	3	0,47
Siklofosamid	B	12	1,89	Etambutol	C	3	0,47
Fenobarbital	B	11	1,73	Karbamazepin	A	3	0,47
Benzodiazepin	D	9	1,42	Klaritromisin	B	3	0,47
Kolşisin	E	9	1,42	Metronidazol	C	3	0,47
Valproat	A	9	1,42	Propranolol	E	3	0,47
Etoposid	C	8	1,26	Tetrasiklin	A	3	0,47
Teikoplanin		8	1,26	Zonisamid	D	3	0,47
Fenitoin	A	7	1,10	ACE inhibitörü	B	2	0,31
Amiodaron	A	2	0,31	Eltrombopag	E	1	0,16
Ampisilin	C	2	0,31	Etanersept	B	1	0,16
Azatioprin	A	2	0,31	Fentanil	E	1	0,16
Deferasiroks	C	2	0,31	Fludarabin	E	1	0,16
Haloperidol	B	2	0,31	Growth hormon	E	1	0,16
İbuprofen	A	2	0,31	INF Beta	A	1	0,16
İnfliksımab	A	2	0,31	IVIG		1	0,16
Kamptotekinler	B	2	0,31	İzotretinoin	D	1	0,16
Levotiroksin	C	2	0,31	Ketotifen		1	0,16
Naproksen	B	2	0,31	Kolimisin		1	0,16
Pamidronat	E	2	0,31	Melatonin	E	1	0,16
Pirazinamid	A	2	0,31	Mikofenolat mofetil	D	1	0,16
Sulfasalazin	A	2	0,31	Montelukast	B	1	0,16
Temezolamid	B	2	0,31	Nimotuzumab	C	1	0,16
Topiramet	C	2	0,31	Pegaspargaz	A	1	0,16
Tosilizumab	C	2	0,31	Sertralin	B	1	0,16
Adalimumab	B	1	0,16	Setirizin	C	1	0,16
Aminofilin	E	1	0,16	Sidofovir	E	1	0,16
Atomoksetin	C	1	0,16	Statin	A	1	0,16
Bevacizumab	E	1	0,16	Sultiam		1	0,16
Bitkisel kaynaklı (Colchicum automunale)		1	0,16	Varfarin	C	1	0,16
Daktinomisin	C	1	0,16				
Deksmetomidin		1	0,16	Toplam		635	100,0

PPI:proton pompa inhibitörü, ACE: Angiotensine Converting Enzyme, , INF: İnterferon, IVIG: İntravenöz İmmünglobulin,*yüzde ler sütun yüzdesidir, Grup*: ilaçların LiverTox'a göre hepatotoksisite derecesi

İlaçların karaciğer hasar paternlerine göre (hepatosellüler tip, mikst tip ve kolestatik tip) hepatotoksisite sıklığına bakıldığında en sık hepatosellüler hasar yapan iki ilaç 6-MP (%86) ve metotreksat (%85), en sık mikst tip hasar yapan ilaçlar sefalosporin grubu antibiyotikler (%44) ve trimetoprim/sulfometaksazol (%40) iken en sık kolestatik hasar yapan ilaçlar karbapenem grubu antibiyotikler (%33) ve sefalosporin grubu antibiyotikler (%9) idi (Şekil 4).

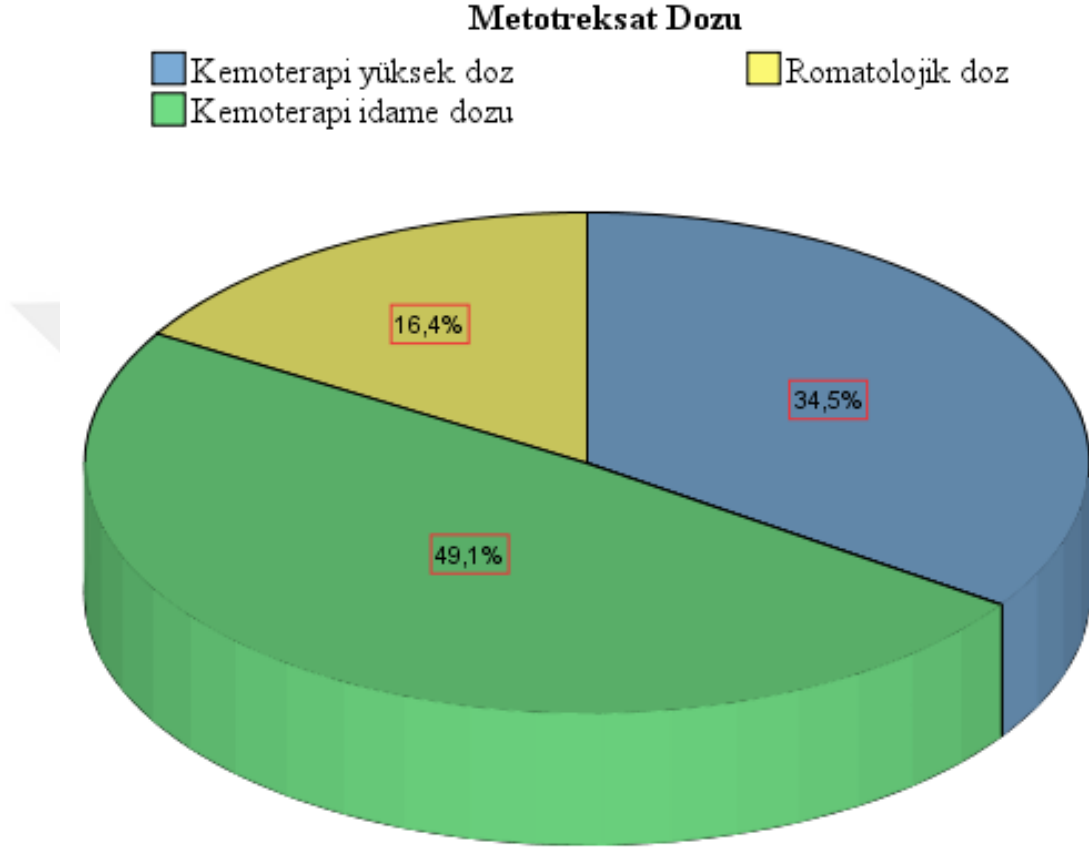
Şekil 4. En sık kullanılan bazı ilaçlara göre karaciğer hasar tipleri



ALT/ALP ≤ 2 kolestatik hasar, 2-5 mikst tip hasar, ≥ 5 hepatosellüler hasar olarak değerlendirilmiştir.

Metotreksat kullanan 55 hastanın %34,5'i kemoterapi amaçlı yüksek dozdan (>500 mg/m²), %49,1'i kemoterapi amaçlı idame dozdan (50 mg/m²/hafta) ve %16,4'ü romatolojik dozdan (5-15 mg/hafta) kullanmıştı (Şekil 5).

Şekil 5. Metotreksat kullanan hastalar ilaç kullanım dozu dağılımı



Hastaların kullandıkları ilaç grupları ile kolestatik/nonkolestatik akut hepatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre kolestatik hepatit varlığı

İlaç Grubu (n=300)		Hepatit Türü				P
		Nonkolestatik		Kolestatik		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Antimikrobiyal	Kullanmayan	136	97,8	3	2,2	0,130*
	Kullanan	152	94,4	9	5,6	
Kemoterapötik	Kullanmayan	200	96,2	8	3,8	>0,999**
	Kullanan	88	95,7	4	4,3	
Antiepileptik	Kullanmayan	240	95,6	11	4,4	0,698**
	Kullanan	48	98,0	1	2,0	
Analjezik/Antiinflamatuvar	Kullanmayan	266	96,4	10	3,6	0,248**
	Kullanan	22	91,7	2	8,3	
İmmünsupresif	Kullanmayan	270	95,7	12	4,3	>0,999**
	Kullanan	18	100,0	0	0,0	
Hormon	Kullanmayan	284	95,9	12	4,1	>0,999**
	Kullanan	4	100,0	0	0,0	
Diğer ilaçlar	Kullanmayan	235	95,5	11	4,5	0,700**
	Kullanan	53	98,1	1	1,9	

* Pearson Chi-square Test kullanılmıştır.

** Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Hastaların kullandıkları ilaç grupları ile AST düzeyindeki artış miktarı arasındaki ilişkiye bakıldığında, antimikrobiyal ilaçlar dışında diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Antimikrobiyal ilaç kullananların 106'sında (%67,5) AST düzeyinde 5 kata kadar artış, 19'unda (%12,1) 5-10 kat arasında artış, 32'sinde (%20,4) ise 10 kat üzerinde artış saptandı. Antimikrobiyal ilaç kullanan hastalarda AST'nin anlamlı olarak daha fazla yükseldiği görüldü (p=0,023) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre AST artış düzeyi

İlaç Grubu (n=300)		AST Artış Düzeyi						p
		<5 kat		5-10 kat		>10 kat		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Antimikrobiyal	Kullanmayan	110	81,5	8	5,9	17	12,6	0,023*
	Kullanan	106	67,5	19	12,1	32	20,4	
Kemoterapötik	Kullanmayan	147	72,4	20	9,9	36	17,7	0,656*
	Kullanan	69	77,5	7	7,9	13	14,6	
Antiepileptik	Kullanmayan	186	76,2	20	8,2	38	15,6	0,130*
	Kullanan	30	62,5	7	14,6	11	22,9	
Analjezik/Antiinflamatuvar	Kullanmayan	197	73,5	26	9,7	45	16,8	0,823**
	Kullanan	19	79,1	1	4,2	4	16,7	
İmmünsupresif	Kullanmayan	201	73,4	25	9,1	48	17,5	0,468**
	Kullanan	15	83,3	2	11,1	1	5,6	
Hormon	Kullanmayan	213	74,0	27	9,4	48	16,7	0,703**
	Kullanan	3	75,0	0	0,0	1	25,0	
Diğer ilaçlar	Kullanmayan	170	71,1	25	10,5	44	18,4	0,060*
	Kullanan	46	86,8	2	3,8	5	9,4	

* Pearson Chi-square Test kullanılmıştır.

** Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Hastaların kullandıkları ilaç grupları ile ALT düzeyindeki artış miktarı arasındaki ilişkiye bakıldığında, kemoterapötik ilaçlar dışında diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kemoterapötik ilaç kullananların 46'sında (%50,0) ALT düzeyinde 5 kata kadar artış, 23'ünde (%25,0) 5-10 kat arasında artış, 23'ünde (%25,0) ise 10 kat üzerinde artış saptandı. Kemoterapötik ilaç kullanan hastalarda ALT'nin anlamlı olarak daha fazla yükseldiği görüldü ($p=0,002$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre ALT artış düzeyi

İlaç Grubu (n=300)		ALT Artış Düzeyi						p
		<5 kat		5-10 kat		>10 kat		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Antimikrobiyal	Kullanmayan	92	66,2	27	19,4	20	14,4	0,730*
	Kullanan	99	61,9	34	21,2	27	16,9	
Kemoterapötik	Kullanmayan	145	70,0	38	18,4	24	11,6	0,002*
	Kullanan	46	50,0	23	25,0	23	25,0	
Antiepileptik	Kullanmayan	158	63,2	50	20,0	42	16,8	0,505*
	Kullanan	33	67,3	11	22,4	5	10,2	
Analjezik/Antiinflamatuvar	Kullanmayan	173	62,9	58	21,1	44	16,0	0,582**
	Kullanan	18	75,0	3	12,5	3	12,5	
İmmünesupresif	Kullanmayan	179	63,7	56	19,9	46	16,4	0,778**
	Kullanan	12	66,7	5	27,8	1	5,6	
Hormon	Kullanmayan	188	63,7	61	20,7	46	15,6	0,786**
	Kullanan	3	75,0	0	0,0	1	25,0	
Diğer ilaçlar	Kullanmayan	148	60,4	54	22,0	43	17,6	0,027*
	Kullanan	43	79,6	7	13,0	4	7,4	

* Pearson Chi-square Test kullanılmıştır.

** Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan 300 hastanın 87'sinde (%29,0) medikal tedavi verilmeden ve hepatotoksisite ile ilişkilendirilen ilaç kesilmeden sadece izlem yapılmasına rağmen 55 hastada (%18,3) medikal tedavi verilmeden sadece sorumlu tutulan ilaç kesildi. 14 hastada (%4,7) hem sorumlu tutulan ilacın kesilmesi hem de medikal tedavi verilmesi tercih edildi. 144 hastada (%48,0) sorumlu ilaç kesilmeden medikal tedavi verilmesi tercih edildi. Sadece medikal tedavi uygulanan 144 hastanın 11'inde NAC, 61'inde UDCA ve 72'sinde NAC ve UDCA birlikte verildi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarda uygulanan tedaviler

Tedavi modalitesi (n=300)	Sayı (%)
Tedavisiz izlem	87 (29)
Sadece medikal tedavi	144 (48)
NAC	11 (3,7)
UDCA	61 (20,3)
NAC+UDCA	72 (24)
Sadece ilaç kesintisi	55 (18,3)
İlaç kesintisi ve medikal tedavi	14 (4,7)
İlaç kesintisi ve NAC	1 (0,3)
İlaç kesintisi ve UDCA	13 (4,4)

NAC: N-acetyl cysteine, UDCA: Ursodeoxycholic acid.

5. TARTIŞMA

İlaç ilişkili karaciğer hasarı, ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve diğer sebeplerin dışlandığı hepatit tablosudur (3). Hafif transaminaz yüksekliğinin geliştiği asemptomatik vakalardan akut karaciğer yetmezliğine ve hatta ölüme kadar gidebilen geniş bir klinik spektruma sahiptir (2). Tespit edilebilmiş 1100 civarı ilaç ve ilaç olmayan takviye ürünün, alternatif tıp amaçlı bitkisel ürünün ve doğal toksinlerin çeşitli mekanizmalar ile toksik hepatit tablosuna yol açabildiği bilinmektedir (18).

İlacı bağı karaciğer hasarı oluşumunda rol oynayan etkenler; ülkelerin kültürel yapısı, gelişmişlik düzeyi ve etnik yapısına göre farklılık göstermektedir. Bundan dolayı İİKH'nin etiyojisi; çalışmaların yapıldığı ülkelere, çalışmanın yapıldığı yıllara ve çalışmanın yapıldığı yaş grubuna göre farklılıklar taşır (80). Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar için klinik ve laboratuvar parametrelerinde bir standart tanı yöntemi olmaması nedeni ile bulunan insidanslar arasında fark olduğu görülmektedir. Erişkin yaş grubunda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen pediatrik yaş grubunda İİKH ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır ve bu çalışmaların da çoğunluğu son yıllarda yapılmıştır (16,81). Çalışmamızda İİKH tanısı konulan 300 hastanın demografik özellikleri, etiyojileri, laboratuvar değerleri, klinik bulguları ve tercih edilen tedavi seçenekleri incelendi.

Yetişkinlere göre hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiş daha az ilaç kullanmaları, yetişkinlerden farklı şekilde ilaçları metabolize etmeleri nedeni ile pediatrik yaş grubunda İİKH insidansının daha düşük olduğu düşünülmektedir (12). Literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte pediatrik yaş grubunda İİKH insidansının 100.000'de 10 civarı olduğu tahmin edilmektedir (5). Yakın zamanda prospektif genel popülasyonda yapılan çalışmalarda; Fransa'da (4) 3 yıllık sürede İİKH insidansı 100.000 'de 13,9, İzlanda'da (82) 2 yıllık sürede 100.000'de 19,1, Delaware'de (ABD) (83) ise 2 yıllık sürede 100.000'de 2,7 olarak bulunmuştur. Ancak vaka tanımı yapılırken alanin aminotransferaz (ALT) değerleri Fransa'daki çalışmada $>2 \times$ normalin üst sınırı (NÜS), İzlanda'da $>3 \times$ NÜS ve ABD'de $>5 \times$ NÜS anlamlı kabul edilmiştir. Tanı için baz alınan ALT sınırı, insidanslar arasındaki farklı sonuçları açıklayabilir. Sandritter ve ark. yaptıkları 2 yıllık retrospektif çalışmada, hastaneye başvuran 27.130 pediatrik hastadan 453 hastada ALT yüksekliği saptanmış ve bu hastalardan 12 tanesi İİKH olarak değerlendirilmiş. Buna göre pediatrik yaş grubunda İİKH insidansı 100.000 de 22 olarak bulunmuştur (84). İki yıl süren çalışmamızda, hastaneye başvuran 75.314 hastadan 1188'inde transaminaz yüksekliği ($ALT >2 \times$ NÜS) saptanmış ve bu hastalardan 300' ünün transaminaz yüksekliği ilaç kullanımına bağlanmıştır. Bu sonuca göre sağlık merkezimizde, pediatrik yaş grubunda ilacı bağı hepatotoksisite insidansını 100.000'de 17 olarak bulduk. Sandritter ve ark. (84) çalışmasına benzer olarak çalışmamızda bulunan insidans, literatürdeki diğer benzer çalışmalara göre daha yüksekti. Çalışmamıza dahil edilen hastaların

çoğunluğunu (%62,5) yatan hastalar oluşturmaktadır. Bu çocuklar normalden daha sık antibiyotik almaktadır. Ayrıca sağlık merkezimizin Doğu Karadeniz bölgesinde çocuk onkoloji birimine sahip tek merkez olması nedeni ile kemoterapi alan çocukların sayısı fazlaydı. Bu durum, çalışmamızın diğer çalışmalara göre insidansının daha yüksek olmasının nedenini açıklayabilir.

Hastalarımızın 113'ü (%37,7) kız, 187'si ise (%62,3) erkekti. Zhu ve ark. (85) 69 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %66,7'si, Ling Ye ve ark. (58) çalışmasında 261 pediatrik hastanın %57,5'i, Kumar ve ark. (86) çalışmasında 36 pediatrik hastanın %69'u erkek olmasına rağmen DiPaola ve ark. (7) pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada ise %67'si kadındı. Erişkin yaş grubunda kadın cinsiyetin hepatotoksisite için risk faktörü olarak değerlendirildiği göz önüne alındığında (11,38); pediatrik yaş grubunda kadın cinsiyetin baskın olmadığı, hatta bizim çalışmamız da dahil olmak üzere birçok çalışmada erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda yaş ortalaması $7,8 \pm 5,5$ yıl ve ortancası 7,0 yıl iken, hastaların %36'sı (n=108) 0-5 yaş grubunda, %26'sı (n=78) 5-10 yaş arasında, %21'i (n=63) 10-15 yaş arasında ve %17'si (n=51) 15 yaş ve üzerindeydi. Kumar ve ark. 36 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada median yaş 7 yıl idi (86). Zhu ve ark. 69 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada medyan yaş 8 yıl idi (85). DiPaola ve ark. çalışmasında medyan yaş 14,3 yıl idi (7). Çalışmamızdaki hastaların medyan yaşı, literatürdeki diğer pediatrik çalışmalarla genel olarak benzerdi. Çalışmamızda 0-5 yaş arası hasta popülasyonu anlamlı olarak çoğunlukta idi. Bununla ilgili olarak literatürdeki çalışmalara bakıldığında hangi yaş aralığında hepatotoksisitenin daha sık olduğuna ilişkin veri bulunamadı.

Genellikle asemptomatik olmakla birlikte İİKH'de en sık görülen belirti sarılıktır. Döküntü, ödem, karın ağrısı, ateş, güçsüzlük, koyu renkli idrar ve dışkı görülebilen diğer semptomlardır (2,3). DiPaola ve ark. çalışmasında en yaygın başvuru belirti ve semptomları sarılık (%53), ateş (%37) ve döküntü (%25) idi (7). Xin-Xin ve ark. çalışmasında döküntü (%16), gastrointestinal bulgular (%15), ateş (%14) ve karında şişlik (%12) en sık görülen klinik semptomlardı (87). Çalışmamızda hastaların %94'ünde herhangi bir semptom veya bulgu yokken sarılık (%3.3) ve döküntü (%1,7) en sık görülen bulgular idi.

Uluslararası DILIN Çalışma Grubunun yaptığı hastalık şiddetine göre sınıflandırmaya göre DiPaola ve ark. çalışmasında şiddet skorlarının dağılımı; %35 hafif , %42 orta, %19 şiddetli ve %5 ölümcül/nakil şeklindeydi (7). Yakın zamanda Türkiye'de erişkin yaş grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada hastalarda %48,6 Grade-1 (hafif), %36,3 Grade-2 (orta), %11,7 Grade-3 (şiddetli) ve %3,4 Grade-4 (ölümcül) karaciğer hasarı geliştiği sonucu elde edilmiştir (60). Romanya'da 2022 yılında pediatrik hastalarda yapılan retrospektif çalışmadan 48 hastanın %81'inde Grade-1, %19'unda orta-ağır İİKH gelişmiş, karaciğer transplantasyonu-ölümle sonuçlanan vaka olmadığı

belirtilmiştir (88). Hastalık şiddetine göre hastalarımızın %91'i Grade-1 (hafif), %8,3'ü Grade-2 (orta), %0,7'si Grade-3 (şiddetli) karaciğer hasarı vardı. Hiçbir hastamızda Grade-4 (ölümcül/trasplantasyon) İİKH tablosu gelişmedi. Çalışmamızda hastaların daha iyi seyirli olmasının nedeni yakın izlem ve hepatotoksisite gelişiminde erken müdahale edilmesi olabilir.

Çalışmamızda hepatotoksisite gelişimi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık saptanan laboratuvar bulgularına bakıldığında; eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin hepatotoksisite öncesi anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulduk. Antimikrobiyal ilaçların en sık kullanılan ilaç grubu olduğunu ve hastalarımızın %42'sinin sepsis, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu endikasyonlarından tedavi aldığını düşündüğümüzde bu beklenen bir sonuçtur. Benzer şekilde WBC, ANS ve trombosit sayılarının hepatotoksisite öncesi anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Sağlık merkezimizin bir çocuk hematoloji-onkoloji biriminin olduğunu, kemoterapötik ilaçların İİKH ile ilişkili en sık ikinci ilaç grubu olduğunu ve kemoterapötiklere bağlı WBC, ANS ve platelet sayılarının düştüğünü göz önünde bulundurduğumuzda bu öngörebildiğimiz bir sonuçtu.

“Councils for International Organizations of Medical Sciences” tarafından hastaların ALT ve ALP değerleri göz önüne alınarak oluşturulan ve karaciğer hasarını kolestatik, mikst ve hepatosellüler tip olarak yansıtan hepatotoksisite sınıflandırma sistemi yıllardır kullanılmaktadır (89). Zhu. ve ark. 2009 – 2011 yılında pediatrik yaş grubunda 69 hasta ile yaptığı çalışmada hastalarda %89.9 hepatosellüler, %2.9 kolestatik ve %7.2 mikst tip karaciğer hasarı geliştiği sonucu elde edilmiştir (85). Kumar ve ark. 2017 yılında 36 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada ise karaciğer hasar paterni %50 hepatosellüler, %27,8 kolestatik ve %22,2 mikst tipte idi (86). Retrospektif olarak 2020 yılında Ling Ye ve ark. pediatrik yaş grubunda 338 hasta ile yaptığı çalışmada ise %59.4 hepatosellüler, %28.4 kolestatik ve %12.2'si mikst tip karaciğer hasarı sonucu elde edilmiştir (58). Amerika'da prospektif yapılan bir başka çalışmada DiPaola ve ark.; 57 pediatrik hastada %82 hepatosellüler, %10 mikst ve %8 kolestatik tip karaciğer hasarı geliştiğini göstermiştir (7). Yine 2008-2017 yılları arasında YangFan ve ark. 187 pediatrik hasta ile Çin'de yaptığı çalışmada karaciğer hasar paterni %51,3 hepatosellüler, %20,3 kolestatik ve %28,3 mikst tip olarak gösterilmiştir (90). Aynı sınıflamayı çalışmamızda kullandığımızda 'R' oranı hesaplanabilen 181 hastanın %67'sinde ise (n=122) hepatosellüler tip, %28'inde (n=51) mikst tip, %5'inde (n=8) kolestatik tip karaciğer hasar paterni geliştiği görüldü. Çalışmamız literatürdeki pediatrik popülasyon çalışmalarıyla benzerlik göstermiştir. Çocuklarda, yetişkinlere kıyasla hepatosellüler karaciğer hasar tipi sıklığı daha fazladır. Çocuklarda kemik metabolizması nedeni ile ALP üst limitinin daha yüksek olması ve bunun daha yüksek R oranlarına doğru yapay bir sapma yapabileceği düşünülmüştür (58). Hastalarımızın kullandığı ilaçlar alt gruplara göre sınıflandırılıp

karşılaştırıldığında kolestatik ve hepatosellüler karaciğer hasarı potansiyeli açısından anlamlı bir fark görülmedi.

İki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı, özellikle hastanede yatarak tedavi alan pediatrik hastalarda çok yaygındır. Aynı enzim üzerinden metabolize olan ilaçların birlikte kullanımında bu ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı etkilenir. Bu da İİKH sıklığı ve şiddeti için bir risk faktörüdür. Metabolik ilaç etkileşimlerinin %90'ından fazlası CYP enzim aktivitesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (91). CYP, faz I metabolizmasının en önemli enzimidir. Bu enzimler vücuttaki ilaçların %70-80'ini metabolize eder. Bunların içinde CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 enzimlerinin aktiviteleri yenidoğanlarda, çocuklarda ve yetişkinlerde önemli ölçüde farklılık gösterir ve ilaç metabolizmasında çok önemli bir rol oynar (92). Ling Ye ve ark. bu CYP enzim düzeylerinin yenidoğan ve çocukluk çağında erişkinlere göre daha düşük seviyede olması nedeniyle çocuklarda daha az toksik metabolit biriktiğini, buna bağlı olarak çocuklarda erişkinlerden daha az hepatotoksisite vakası görüldüğünü belirtmiştir. Ling Ye ve ark. çalışmasında, ayrıca birden fazla ilaç kullanımının hepatotoksisite gelişimi açısından riski arttırdığı ve hepatotoksisite geliştiğinde, tek ilaç kullanan hastalara göre çoklu ilaç kullananlarda hepatotoksisitenin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (58). Çalışmamızda İİKH gelişen sadece 79 (%26,3) hasta tek ilaç kullanıyorken 221 (%73,6) hasta birden fazla ilaç kullanıyordu. Birden fazla ilaç kullanan hastalarda ALT artış miktarlarının, tek ilaç kullanan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulduk. Çalışmamızın bulguları da birden fazla hepatotoksik ilacın birlikte kullanımının hepatotoksisite şiddetini arttırdığını göstermektedir.

Hepatotoksik potansiyeli olduğu bilinen ya da bilinmeyen ajanların kullanımı sonrası hepatotoksisite gelişimi, saatler içerisinde olabilmekle birlikte aylar da sürebilir (32). DILIN prospektif çalışmasında 7 günden önce İİKH gelişen vakaların %71'inden antimikrobiyal ilaçların sorumlu olduğu gösterilmiştir (9). Çalışmamızda da benzer şekilde antibiyotik kullanan hastaların %74.5'inde ilk 10 gün içinde hepatotoksisite gelişti.

Hepatotoksisitenin en yaygın nedeni ilaçlardır. Hangi ilaç gruplarının daha sık hepatotoksisite ile ilişkili olduğuna yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında; DiPaola ve ark. prospektif çalışmasında antimikrobiyaller (%51) ve antiepileptik ilaçlar (%21) en sık pediatrik İİKH sebebi olarak bulunmuştur (7). 2011 yılında yapılan 'DILIN Prospektif Çalışması'nda, pediatrik İİKH vakalarının %50'sinden antimikrobiyaller, %40'undan santral sinir sistemine yönelik kullanılan ilaçlar suçlanmıştır (15). Çalışmamızda benzer şekilde en sık kullanılan ilaç grubu antibiyotikler (%53) (antibiyotikler içinde ise en sık sefalosporin grubu ilaçların (% 34, n=55) ve karbapenemlerin (%14, n=43) kullanıldığı görüldü) idi. İkinci sırada kemoterapötik ilaçlar (%30.7), üçüncü sırada antiepileptik ilaçlar (%16,3) vardı. Sağlık merkezimizin, ayrıca üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir çocuk onkoloji merkezi olması kemoterapötik ilaç ilişkili

karaciğer hasarı sıklığını açıklayabilir. Ayrıca hastalarımızın önemli bir kısmının yoğun bakım ve diğer pediatri servislerinde yatarak tedavi alan hastalardan oluşması nedeni ile dirençli hastane kaynaklı enfeksiyonlara yönelik meropenem tedavisinin sık tercih edildiğini gördük.

Literatürde İİKH nedeni ile bildirilen vakaların da çoğunluğunu antimikrobiyaller oluşturmaktadır. Öyle ki, hepatotoksisite için bildirilen vakalar baz alınarak oluşturulan olasılık puanlarına göre ilaçların kategorize edildiği LiverTox'ta; Kategori A'nın %33'ünü antimikrobiyaller oluştururken, kategori B'nin %30'unu, kategori C'nin %19'unu ve kategori D'nin %27'sini antimikrobiyal ilaçlar oluşturmaktadır (41). Çalışmamızdaki en sık ilk 5 ilaçtan LiverTox'a göre 3 tanesi (metotreksat, kortikosteroidler ve merkaptopürin) kategori A, 1 tanesi (sefalosporinler) kategori B, 1 tanesi (karbapenemler) de kategori D idi.

Karbapenemlerin kategori D (literatürde 3'ten az bildirilmiş vaka) olması, bu ilaç grubunun ağır hepatotoksisite ile daha az ilişkili olmasına, genellikle asemptomatik İİKH yapmasına ve buna bağlı literatürde bildirilmiş az vaka olmasına bağlı olabilir. Fakat son zamanlarda artan dirençli hastane enfeksiyonları nedeni ile karbapenemlerin kullanım sıklığı ve buna bağlı karbapenem ilişkili hepatotoksisite vaka bildirimleri artmaktadır. Ling Ye ve ark. çalışmasında meropenemin yatan hastalarda, İİKH etiyolojisinde %9 gibi bir oranla pediatrik yaş grubunda hepatotoksisitenin önemli nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir (58). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %14'ü (n=43) karbapenem grubu antibiyotik kullanmakta idi.

Antibiyotik nedenli İİKH genellikle idiyosenkratiktir, öngörülemez ve tam olarak anlaşılamayan bir patogeneze sahiptir (93). Sefalosporin grubu antibiyotiklerin İİKH ile ilişkili olduğu, özellikle seftriaksonun kolestatik tip İİKH yaptığı bilinmektedir. Seftriakson, geniş spektrumlu, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Otuz yılı aşkın bir süredir klinik kullanımdadır ve bulaşıcı hastalıklara karşı en çok tercih edilen antibiyotiklerden biridir (94). 2019 yılında Katar'da seftriakson ile tedavi edilen 656 hastayla yapılan bir çalışmada (ALT> 2 X NÜS, hepatotoksisite kabul edilmiş), seftriaksonun %19,7 İİKH geliştirdiği sonucu elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca tek başına seftriakson tedavisi alan hastalara göre ek ilaç kullanan hastalarda daha fazla hepatotoksisite geliştiği gösterilmiştir (95). 2016 yılında Japonya'da 471 hasta ile yapılan çalışmada ise seftriakson kullanan hastaların %3.2'sinde İİKH geliştiği gösterilmiştir (96). 2017 yılında yapılan bir literatür tarama çalışmasında, pediatrik yaş grubunda seftriakson tedavisi alan 5717 hastayı içeren 112 çalışmada aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilen 1136 hastadan 269 (%23) tanesinde kolestatik hepatit geliştiği gösterilmiştir (94). Çalışmamızda, 300 hastadan 55 tanesi sefalosporin grubu antibiyotik kullanmakta idi. Sefalosporin grubu ilaç kullanan hastalarımızın %47'sinde hepatosellüler hasar gelişmişken %44'ünde mikst tip hasar, %9'unda kolestatik tip hasar gelişti. Literatür çalışmaları ile benzer şekilde kolestatik ve mikst tip karaciğer hasarı, sefalosporin grubu ilaç kullanan hastalarımızda diğer ilaç gruplarına göre daha yüksekti.

Amoksisilin/klavulonat, erişkin yaş grubunda hepatotoksisitenin en sık sebeplerinden biri olmasına rağmen pediatrik yaş grubunda sık görülmez. Dünya Sağlık Örgütü veri tabanı VigiBase'de 6.595 pediatrik İİKH vakasından sadece 38'i (%0,5) amoksisilin/klavulonat ile ilişkilendirilmiştir (97). Yine Hindistan'da yapılan bir çalışmada, pediatrik 39 İİKH vakasının sadece 1'i (%3) amoksisilin/klavulonat ile ilişkilendirilmiştir (31). Çalışmamızda amoksisilin/klavulonat kullanan sadece 15 hasta (%2,6) vardı ve literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Tüberküloz, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala sık görülen bir enfeksiyon olup antitüberküloz ilaçlar tüm dünyada karaciğer toksisitesine oldukça sık neden olmaktadır. Özellikle tüberküloz vakalarının sık görüldüğü ülkelerde antitüberküloz ilaçlar hepatotoksisitenin etiolojisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Devarbhavi ve ark. 2019 yılında Hindistan'da pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada hepatotoksisitenin en sık nedeni antitüberküloz ilaçlar olarak saptanmıştır (53). Ülkemizde de tüberküloz vakaları azımsanmayacak kadar görülmekle birlikte çalışmamızda sadece 4 hastada (%1,3) antitüberküloz ilaç ilişkili karaciğer hasarı geliştiği görüldü.

Hastanemizde çocuk onkoloji bölümünün olması nedeni ile çalışmamızda kemoterapötik ilaçlar İİKH etiolojisinde en sık 2. etken idi. Hastalarımızın 55 tanesi (%18) onkolojik ya da romatizmal hastalıklar nedeni ile metotreksat kullanmakta idi. ABD'de 2018'de yapılan bir çalışmada, metotreksat %63.3 oranla lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarından en sık hepatotoksisite yapan ajan olarak bulunmuştur (8). Benzer şekilde 2016 yılında Kore'de yapılan ve antibiyotiklerin %47.2, kemoterapötiklerin %19.2 olarak etiolojiden sorumlu tutulduğu 365 İİKH hastasında, bireysel bazda etiolojiden en sık sorumlu ilacın metotreksat olduğu gösterilmiştir (98). Özdemir ve ark. 48 pediatrik ALL hastasında metotreksat toksisitesiyle ilgili yaptığı çalışmada, metotreksat dozu arttıkça hepatotoksisite sıklığı ve derecesinin de arttığını göstermiştir (99). Çalışmamızda da benzer şekilde metotreksat dozu daha yüksek olan hastaların ALT ve AST değerlerinin daha yüksek olduğunu gördük. Metotreksat, pediatrik yaş grubunda malignite tedavilerinin haricinde romatizmal hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Yassin ve ark. 2018 yılında Mısır'da, juvenil idiopatik artrit nedeni ile metotreksat tedavisi verilen 50 çocuktan 14 tanesinde (%28) hepatotoksisite geliştiğini göstermiştir (100). Çalışmamızda metotreksat kullanan 55 hastanın %16,4'ü romatolojik hastalık nedeni ile tedavi almakta idi. İspanyada 2019 yılında 22 çocuk hastanın kemoterapi amaçlı metotreksat kullanımına bağlı gelişen 98 hepatotoksisite epizodu incelendiğinde bunların 90 tanesinin hepatosellüler hasar, 8 tanesinin mikst tip karaciğer hasarı ile uyumlu olduğu bulunmuştur (8). Qin ve ark. 2012 – 2018 yılları arasında yaptığı çalışmada ise yüksek doz metotreksat tedavisi alan 53 hastanın tamamında hepatosellüler hasar paterni vardı (57). Çalışmamızda, literatür çalışmaları ile benzer şekilde metotreksat kullanan hastalarımızda hepatosellüler tip karaciğer hasarı oranının yüksek (%85) olduğunu gördük.

Metotreksata bağılı hepatotoksisitenin hepatoselüler tip hasar yapması 2 önemli mekanizma ile açıklanmaktadır. Biri, metotreksatın oksidatif strese neden olarak süperoksit oluşturmaları ve glutasyonu tüketmesidir. Diğeri ise direkt mitokondriyal hasar oluşturunarak hücresele solunumu glutatyon dan bağımsız bir şekilde etkilemesidir (101).

Çocuklarda şiddetli İİKH vakaları, tüm pediatrik akut karaciğ er yetmezliğı vakalarının %19'unu oluşturur ve İİKH'ye bağılı akut karaciğ er yetmezliğı vakalarının %73'ünden asetaminofen sorumlu tutulmuştur (13,14). Buna rağmen erişkin popülasyonda sık İİKH yapan asetaminofen, çocuklarda İİKH sebepleri arasında ilk sıralarda yer almaz. Çalışmamızda sadece 5 hastanın (%1,6) parasetamol kullandığını tespit ettik. İnsidansın çocuk yaş grubunda daha düşük olması; ilacın metabolizmasındaki farklı metabolik yollar, çocuklarda daha çok glutasyon üretme kapasitesi ve alkol tüketiminin düşük olması ile açıklanabilir.

Diğ er bir önemli hepatotoksik ilaç grubu antiepileptiklerdir. Antiepileptik ilaçların çoğ u karaciğ erde metabolize olur ve çocuklarda İİKH'nin önemli sebeplerinden biridir (80). Antiepileptik ilaçlar çoğ unlukla idiyosenkratik hepatotoksisite yapar ve çocuklar idiyosenkratik hepatotoksisiteye yetişkinlerden daha duyarlıdır (102). Özellikle 2 yaşından küçük çocuklar, sodyum valproatın sebep olduğ u hepatotoksisiteye duyarlıdırlar (103). Sridharan ve ark. 2016-2018 yılları arasında pediatrik yoğ un bakım ünitesinde yaptığ ı, yatan hastalarda antiepileptik ilaçların hepatotoksik etkisini araştıran çalışmasında ALT $\geq 2 \times$ NÜS referans olarak kabul edilmiş, antiepileptik kullanıp hepatotoksisite geliş en 25 hastanın verileri incelenmiştir (104). Çalışmada fenitoin ve fenobarbital en sık İİKH ile ilişkili antiepileptikler olarak bulunmuş ve birden fazla antiepileptik kullanan hastalarda İİKH geliş me riski daha yüksek bulunmuştur. Çalışma yoğ un bakım ünitesinde yapılmış olup her hastanın kullandığı en az bir antimikrobiyal ilaç bildirilmiştir. Bu yönüyle çalışmamızla benzerlikler barındırmaktadır. Hastalarımızın %16.3'ü (n=49) antiepileptik ilaç kullanmaktaydı ve antiepileptik ilaçlar İİKH etiyolojisinde en sık üçüncü ilaç grubu idi. Levatirasetam, midazolam, sodyum valproat ve fenitoin en sık kullanılan antiepileptiklerdi. Antiepileptik kullanan 49 hastamızın 7 tanesi ek ilaç olmadan tek bir antiepileptik ilaç kullanımına bağılı İİKH geliştirdi. Hastaların 10 tanesi çoklu antiepileptik ilaç kullanırken 31 hastamız en az bir antiepileptikle beraber en az bir antimikrobiyal ilaç kullanmıştı. İki hastada ise antiepileptik ve kemoterapötik ilaç kombinasyonu vardı. Antiepileptik kullanan 49 hastamızın sadece 7 tanesi başka ilaçlarla kombinasyon olmadan tek bir antiepileptik ilaç kullandığı için bu ilaçların hepatotoksisite riskleri üzerine kendi arasında şeffaf bir karşılaştırma yapmak olası değildi.

Çalışmamızda, sadece 1 hastada ilaç olmayan hepatotoksik ajan maruziyeti vardı. Bu hastamız, bölgede Çayır Çiğdemi olarak isimlendirilen Colchicum automunale bitkisinin çiçeğini tüketmişti. Birçok türü olan Colchicum automunale, alkaloid kolşisin içerir ve tüketimine bağılı

bildirilmiş birçok İİKH vakası mevcuttur (105). Kazara tüketimin haricinde tedavi amaçlı çeşitli bitkilerin veya bitkisel ürünlerin tüketimine bağlı hepatotoksisite gelişebilmektedir. Son yıllarda ‘alternatif ve tamamlayıcı tıp’ olarak isimlendirilen ve kanıta dayalı olmayan geleneksel tedavilere ilgi hem erişkin hem de pediatrik popülasyonda artış göstermektedir (106). Ülkelere ve hatta ülkeler içindeki bölgelere göre bitkisel tedavi kullanımları farklılık göstermektedir. Dağ ve Ark. 2014 yılında Türkiye’de (Güneydoğu bölgesinde) 82 toksik hepatit vakası ile yaptığı çalışmada bitkisel tedaviler İİKH etiyolojisinin %12’sinden sorumlu tutulmuştur. Bitkisel tedavilere bağlı İİKH gelişen 10 hastanın 7’sinden, Teucrium polium (halk arasında Keçeli Alman olarak bilinir) isimli bitki sorumlu tutulmuştur (107). Shen ve Ark. 2019 yılında Çin’de yaptığı retrospektif çalışmada 308 sağlık merkezinde İİKH tanısı alan 25.927 hasta değerlendirilmiş, geleneksel Çin tıbbi ve diyet takviyelerinin İİKH’nin etiyolojisinde ilk sırada (%26,8) olduğu gösterilmiştir (64). Alternatif ve geleneksel tedavi yöntemlerine olan talebin artması sonucunda Türkiye’de yasal düzenlemeler yapılmış ve 2018 yılına kadar 18 üniversitede Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama Merkezi, ülke genelinde 480 Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Ünitesi açılmıştır (108). Bu da alternatif tedavilerden kaynaklanan hepatotoksisite sıklığında artışa neden olabilir. Mevcut durum göz önüne alındığında, ülkemizde medikal amaçlı kullanılan geleneksel tedavilerin hepatotoksisite potansiyellerini değerlendirmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İlaç ilişkili karaciğer hasarı tespit edildiğinde esas tedavi sorumlu tutulan ilacın kesilmesidir (80). Çalışmamızda da hastalarda uygulanan ilk tedavi seçeneği, olası hepatotoksik ilacın kesilmesi idi. Hasta bazında, klinik ve laboratuvar durumuna göre medikal tedavi amaçlı NAC ve/veya UDCA tercih edildi. Bordbar ve ark. 2018 yılında ALL nedeni ile idame dozda metotreksat tedavisi alan pediatrik hastalarda hepatoprotektif amaçlı UDCA kullanımının minimal faydası olduğunu göstermiştir (109). Ayrıca erişkin yaş grubunda 2013 yılında prospektif olarak yapılan ve parasetamol toksisitesine bağlı olmayan 173 AKY hastasında NAC kullanımının, bilirubin ve ALT seviyelerinde anlamlı iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (110). Yine 2008 yılında yapılan bir çalışma, parasetamol toksisitesinden kaynaklanmayan 111 AKY’li çocukta NAC tedavisinin güvenli olduğunu, NAC tedavisi almayan çocuklara göre NAC tedavisi alanlarda hastanede kalış süresinin daha kısa ve sağ kalım süresinin daha uzun olduğunu göstermiştir (111). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise parasetamol dışı AKY tanısı olan 184 hastanın 92’sine NAC tedavisi verilmiş ve NAC tedavisi almayan hastalara göre iyileşmede ya da sağkalımda anlamlı fark gösterilememiştir (112). Erişkin yaş popülasyonunda 2010 yılında antitüberküloz tedavisi alan 60 hastanın yarısına hepatoprotektif amaçlı NAC tedavisi verilmiş ve bu hastalardan hiçbirinde antitüberküloz ilaçlara bağlı hepatotoksisite gelişmemişken NAC tedavisi almayan hastaların %37’sinde hepatotoksisite geliştiği gösterilmiştir (113). Sağlık merkezimizde yapılan, Eroğlu ve ark. retrospektif çalışmasında 2015-2019 yılları arasında kemoterapiye bağlı hepatotoksisite gelişen

102 çocuk hasta ile NAC tedavisinin etkinliği incelenmiş; NAC tedavisi verilen 70 hastanın, NAC tedavisi verilmeyen 32 hastaya göre ALT, AST ve GGT değerlerinin anlamlı olarak daha erken gerilediği gösterilmiştir (114). Sadece parasetamol ilişkili hepatotoksisite için FDA onayı olan NAC tedavisinin; diğer ilaçlara bağlı hepatotoksisite ve toksisite dışı karaciğer hasarı tablolarında kullanıldığı ve genellikle olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir.

Tedavi yaklaşımlarına bakıldığında Beşirli ve ark. 2022 yılında Türkiye’de erişkin yaş grubunda yaptığı çalışmada hastaların %48,6’sı tedavisiz izlenmiş, %27,4’ü sadece NAC tedavisi, %2,2’si sadece UDCA tedavisi, %4,5’i sadece steroid tedavisi, %14,0’ı farklı kombinasyonlarda olmak üzere ikili tedavi almış (60). Çalışmamızda 300 hastanın %29’unda tedavisiz izlem uygulanmışken, hastaların %48’ine sadece medikal tedavi (NAC, UDCA, NAC + UDCA) verildi. Ayrıca hastaların %18,3’ünde sadece sorumlu ilaç kesilerek ve medikal tedavi verilmeden izlem yapıldı. Hastaların %4,7’sinde ise hem sorumlu ilaç kesildi hem de NAC ve UDCA tedavilerinden biri ya da her ikisi birlikte verildi.

Çalışmamızda hastaların ALT ve AST artış miktarlarına bakıldığında en çok $> 5 \times \text{NÜS}$ yükseliş vardı. Kemoterapötik ilaç kullanan hastalarımızda ise ALT ve AST $> 10 \times \text{NÜS}$ yükselişleri diğer ilaç gruplarından anlamlı derecede daha fazla idi. Bu durum, kemoterapötik ilaçların çoğunlukla hepatosellüler tip karaciğer hasarı yapması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın dezavantajlarından biri, hastaların çoğunluğunun ($n=221$, %73,6) birden fazla hepatotoksisite ile ilişkili ilaç kullanmaları idi. Bundan dolayı karaciğer hasarının, ilaçlardan herhangi birinin mi yoksa kullanılan çoklu ilaçlardan bazılarının ya da hepsinin mi toksik etkisinden kaynaklandığının net ayrımı yapılamadı. Hastaların kullandığı ilaçlardan LiverTox’a göre hepatotoksisite ile en çok ilişkilendirilmiş olanları seçildi. İstatistiksel analiz yapılırken bu durum göz önünde bulunduruldu. Sağlık merkezimiz 3. basamak bir hastane olup pediatrik onkoloji ve pediatrik yoğun bakım hizmeti vermektedir. Bu nedenle çalışma popülasyonumuzda hepatotoksisite ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar ve ilaç çeşitliliği, tüm toplumu yansıtmayabilir.

.....

6. SONUÇ

Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği bir klinik tablo olması nedeni ile çocukluk çağında ilaç ilişkili karaciğer hasarı ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda ilaç ilişkili karaciğer hasarı sıklığı, etiyolojisi, risk faktörleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

İki yıl süren çalışmamızda, hastaneye başvuran 75.314 hastadan 1188' inde transaminaz yüksekliği (ALT >2 kat) saptanmış ve bu hastalardan 300' ünün transaminaz yüksekliği ilaç kullanımına bağlanmıştır. Bu sonuca göre pediatrik yaş grubunda ilaca bağlı hepatotoksisite insidansını 100.000'de 17 olarak bulundu.

Hastalarımızın yaş ortalaması $7,8 \pm 5,5$ yıl iken %62,3 erkek cinsiyet çoğunluğu vardı. Hastalarımızın %94'ünde herhangi bir semptom veya bulgu yokken sarılık (%3.3) ve döküntü (%1,7) en sık görülen bulgular idi.

Çalışmamızda, İİKH'ye en sık neden olan ilaç grubunun antibiyotikler (%53) olduğu saptandı. Antibiyotikler içinde ise en sık sefalosporin grubu ilaçların (% 34) ve karbapenemlerin (%14) kullanıldığı gözlemlendi. Karaciğer hasarı ile ilişkilendirilen diğer ilaçların sıklık sıralaması; kemoterapötik ilaçlar (%30.7), antiepileptik ilaçlar (%16,3), analjezik/antienflamatuvar ilaçlar (%8), immünsüpresif ilaçlar (%6) ve hormon tedavileri (%1,3) idi.

Hastaların karaciğer hasar tiplerine bakıldığında %67,0 hepatosellüler tip, %28 mikst tip, %5 kolestatik tip olduğu görüldü. Karaciğer hasar derecesi %91 Grade 1 (hafif), %8,3 Grade 2 (orta) ve %0,7 Grade 3 (ağır) idi. Buna karşın, hiçbir hastada Grade 4 (Ölüm ya da transplantasyon ile sonuçlanan) hasar gelişmedi. Pediatrik yaş grubundaki 300 hastamızdan akut karaciğer yetmezliği gelişen olmadı ve herhangi bir hastamızda karaciğer biyopsi endikasyonu gelişmedi.

KAYNAKÇA

1. Fisher K, Vuppalandhi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(7):876–87.
2. Benesic A. Drug-induced liver injury (DILI). MMW-Fortschritte der Medizin. 2019;161(8):57–62.
3. Eren M, Saltik-Temizel IN, Koçak N. İlaça Bağlı Hepatotoksisite. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg. 2004;47(3):222–7.
4. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guillemine C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. Hepatology. 2002;36(2):451–5.
5. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. Drug-Induced Liver Injury in Children: Clinical Observations, Animal Models, and Regulatory Status. Int J Toxicol. 2017;36(5):365–79.
6. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2010;52(2):730–42.
7. Dipaola F, Molleston JP, Gu J, Cirulli ET, Chalasani N, Barnhart H, et al. Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):152–9.
8. Urrutia-Maldonado E, Abril-Molina A, Alés-Palmer M, Gómez-Luque JM, Muñoz de Rueda P, Ocete-Hita E. Chemotherapy-induced liver injury in children. An Pediatría (English Ed. 2019;91(4):256–63.
9. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015 Jun 1;148(7):1340-1352.e7.
10. Teschke R, Danan G. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021 Mar 1;11(3).
11. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. Arch Toxicol 2020 9410. 2020 Aug 27;94(10):3381–

407.

12. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022 Mar 1;97:26–31.
13. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5).
14. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(4):395–405.
15. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):182–9.
16. Monge-Urrea F, Montijo-Barrios E. Drug-induced Liver Injury in Pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(4):391–5.
17. McFarland R, Hudson G, Taylor RW, Green SH, Hodges S, McKiernan PJ, et al. Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1). *Arch Dis Child.* 2008 Feb;93(2):151–3.
18. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66.
19. Koch L. Therapy: Propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Aug;6(8):416.
20. Weinshilboum R. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med.* 2003;348(6):529–37.
21. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology.* 2014;60(4):1399–408.
22. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(5):625–33.
23. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):474–85.
24. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000;4(1):73–96.
25. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004 Mar 1; 38 Suppl 2:S44-8.

26. Kamal MA, French SW. Drug-induced increased mitochondrial biogenesis in a liver biopsy. *Exp Mol Pathol*. 2004 Dec 1;77(3):201–4.
27. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci*. 2002;65(2):166–76.
28. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014 Sep 16;70(2):519–26.
29. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf*. 2007;30(4):277–94.
30. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):511–7.
31. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1344–50.
32. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis*. 2017 Feb 1;21(1):73–87.
33. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.
34. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017;21(1):1–20.
35. Hepatit T, Arici S. Pamukkale Tıp Dergisi. *Pamukkale Med J*. 2008;1(2):113–9.
36. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2003–9.
37. Ulrich RG. Idiosyncratic toxicity: a convergence of risk factors. *Annu Rev Med*. 2007;58:17–34.
38. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61.
39. Klein M. Diagnostic Liver Pathology. *Hepatology*. By R.G. Lee. St. Louis: Mosby, 1994 Jan 1; s.517

40. Bioulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and Drug-Induced Disorders of the Liver. Second Edi. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Elsevier Inc.; 2009. s.1059–1086
41. Bethesda. LiverTox. LiverTox Clin Res Inf Drug-Induced Liver Inj. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. PMID: 31643176.
42. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):661–70.
43. Gudnason HO, Björnsson HK, Gardarsdottir M, Thorisson HM, Olafsson S, Bergmann OM, et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis*. 2015 Jun 1;47(6):502–7.
44. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017 Oct 11;1(8):726–35.
45. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1400–9.
46. Crocetti D, Palmieri A, Pedullà G, Pasta V, D’Orazi V, Grazi GL. Peliosis hepatis: Personal experience and literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 14;21(46):13188–94.
47. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi’s anemia and non-Fanconi’s conditions. *Am J Hematol*. 2004 Nov;77(3):257–67.
48. Felker D, Lynn A, Wang S, Johnson DE. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Mar;7(2):211–8.
49. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(9):928–39.
50. Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*. 2017 Jan 1;179:204–22.
51. Stephens C, Andrade RJ. Genetic Predisposition to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2020 Feb 1;24(1):11–23.
52. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Pharmacol*

- Ther. 2011 Jun 1;89(6):806–15.
53. Devarbhavi H, Raj S. Drug-induced liver injury with skin reactions: Drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. *Liver Int.* 2019 May 1;39(5):802–11.
 54. Devarbhavi H, Raj S, Aradya VH, Rangegowda VT, Veeranna GP, Singh R, et al. Drug-induced liver injury associated with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Patient characteristics, causes, and outcome in 36 cases. *Hepatology.* 2016 Mar 1;63(3):993–9.
 55. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993 Nov 1;46(11):1323–30.
 56. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2016 Jan 1;17(1).
 57. Qin FL, Sang GY, Zou XQ, Cheng DH. Drug-Induced Liver Injury during Consolidation Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia as Assessed for Causality Using the Updated RUCAM. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar 24;2022:5914593
 58. Ye L, Feng Z, Huang L, Guo C, Wu X, He L, et al. Causality Evaluation of Drug-Induced Liver Injury in Newborns and Children in the Intensive Care Unit Using the Updated Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 20;12:790108.
 59. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6.
 60. Beşirli YDÇ. İlaça Bağlı Toksik Hepatit Hastalarının Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. Yayınlanmamış Doktora Tezi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. İZMİR; 2022.
 61. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino C V., Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J Nutr.* 2011 Feb 1;141(2):261–6.
 62. Wu CH, Wang CC, Kennedy J. The prevalence of herb and dietary supplement use among children and adolescents in the United States: Results from the 2007 National Health Interview Survey. *Complement Ther Med.* 2013 Aug;21(4):358–63.
 63. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol.* 2012;18(3):249–57.

64. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230-2241.e11.
65. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One more step forward. *Front Pharmacol*. 2016 Aug 22;7:267.
66. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int*. 2018;38(1):6–14.
67. Robles-Díaz M, Nezic L, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 27;12:744488
68. Mohammed Saif M, Farid SF, Khaleel SA, Sabry NA, El-Sayed MH. Hepatoprotective Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Pediatrics Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012 Oct;29(7):627–32.
69. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014 Oct 1;60(4):1399–408.
70. Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, Bulst S, Watkins PB, et al. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1791–6.
71. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Apr 1;15(4):241–3.
72. Shekunov J, Lewis CP, Vande Voort JL, Bostwick JM, Romanowicz M. Clinical Characteristics, Outcomes, Disposition, and Acute Care of Children and Adolescents Treated for Acetaminophen Toxicity. *Psychiatr Serv*. 2021 Jul 1;72(7):758–65.
73. Moseley RH. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. *Drug-Induced Liver Dis*. 2013;463–81.
74. Göktaş HG, Ad FT, Ad FT. İlaçların Neden Olduğu Karaciğer Hasarı ve Hasarın Belirlenmesinde Kullanılan Biyogöstergeler. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2014;3(1):17-26.
75. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Oct 8;36(7):503–17.

76. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;77:23–36.
77. Li Y, Zhu Y, Zhong Q, Zhang X, Shu M, Wan C. Serious Adverse Reactions from Anti-tuberculosis Drugs among 599 Children Hospitalized for Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug 1;36(8):720–5.
78. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell’Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves’ ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug 1;86(8):3562–7.
79. Guo X, Chen Y, Li Q, Yang X, Zhao G, Peng Y, et al. Studies on hepatotoxicity and toxicokinetics of colchicine. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019;33(9).
80. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol.* 2012 Sep;2(3):247.
81. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022 Mar 1;97:26–31.
82. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of iceland. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1419-1425.e3.
83. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf.* 2017 Sep 1;40(9):783–7.
84. Sandritter TL, Goldman JL, Habiger CJ, Daniel JF, Lowry J, Fischer RT. An electronic medical records-based approach to identify idiosyncratic drug-induced liver injury in children. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1).
85. Zhu Y, Li YG, Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, et al. Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China. *Gut Liver.* 2015 Jul 1;9(4):525–33.
86. Kumar A, Sood V, Khanna R, Verma SK, Mehra N, Rawat D, et al. Clinical Spectrum and Outcome of Pediatric Drug Induced Liver Injury. *Indian J Pediatr.* 2018;85(8):676–8.

87. Zhu XX, Zhu Y, Wan CM. [Clinical features of drug-induced liver injury in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012 Feb;14(2):131-3.
88. Dijmărescu I, Guță OM, Brezeanu LE, Dijmărescu AD, Becheanu CA, Păcurar D. Drug-Induced Hepatitis in Children: The Experience of a Single Center in Romania. *Child (Basel, Switzerland)*. 2022 Aug 1;9(8).
89. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;25(7):825–9.
90. YanFang Z, YuMing G, Ming N, FeiLin G, Jing J, Yun Z, et al. Drug-induced liver injury in children:An analysis of medication and clinical features. *J Clin Hepatol*. 2019 Mar 20;35(3):579–84.
91. Liu Y qing, Hong Y jun, Zeng S. [Recent advances in metabolism-based drug-drug interactions]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;38(2):215–24.
92. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103–41.
93. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection*. 2010 Feb;38(1):3–11.
94. Zeng L, Choonara I, Zhang L, Xue S, Chen Z, He M. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017 Aug 1;7(8).
95. Barman M, Al Hariri B, Mustafa AR, Ambra N, Amjed I, Alharafsheh AEN, et al. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med J*. 2022 Jul 7;2022(3):27.
96. Nakaharai K, Sakamoto Y, Yaita K, Yoshimura Y, Igarashi S, Tachikawa N. Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a retrospective cohort study adjusted for the propensity score. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Aug 1;72(8):1003–11.
97. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KMC, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in Vigibase. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;70(5):721–8.
98. Kang Y, Kim SH, Park SY, Park BY, Lee JH, An J, et al. Evaluation of Drug-Induced Liver Injury Developed During Hospitalization Using Electronic Health Record (EHR)-Based

Algorithm. Allergy Asthma Immunol Res. 2020 May 1;12(3):430–42.

99. Özdemir ZC, Turhan AB, Kar YD, Bör Ö. The frequency of hepatotoxicity and myelotoxicity in leukemic children with different high doses of methotrexate. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2016 Dec;3(4):162.
100. Yassin NA, Haroon M, Elhamshary A. Methotrexate Hepatotoxicity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-Center Study. *Curr Rheumatol Rev.* 2021 Dec 14;17(2):242–6.
101. Schmidt S, Messner CJ, Gaiser C, Hämmerli C, Suter-Dick L. Methotrexate-Induced Liver Injury Is Associated with Oxidative Stress, Impaired Mitochondrial Respiration, and Endoplasmic Reticulum Stress In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23).
102. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Semin Liver Dis.* 2009;29(4):337.
103. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol.* 2017 Apr 4;9(10):491.
104. Sridharan K, Daylami A Al, Ajjawi R, Ajooz HAMA. Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020 Mar 9;92:100580.
105. Folpini A, Furfori P. Colchicine toxicity--clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(1):71–7.
106. Kemper KJ. Complementary and alternative medicine for children: does it work? *West J Med.* 2001;174(4):272.
107. Dağ MS, Aydinli M, Öztürk ZA, Türkbeyler IH, Koruk I, Savaş MC, et al. Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(1):41–5.
108. Biçer İ, Yalçın Balçık P. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP: TÜRKİYE VE SEÇİLEN ÜLKELERİNİN İNCELENMESİ. Vol. 22, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. Hacettepe Üniversitesi; 2019. s. 245–57.
109. Bordbar M, Shakibazad N, Fattahi M, Haghpanah S, Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol.* 2018 Mar 1;29(2):203–9.
110. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are

associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2013 May;58(5):1397–402.

111. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008 Jan;14(1):25–30.
112. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1542–9.
113. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;22(10):1235–8.
114. Eroglu N, Erduran E, Reis GP, Bahadır A. Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury. *Ir J Med Sci*. 2020 Nov 1;189(4):1189–94.