

İlaça bağlı hepatotoksisite

Makbule Eren¹, İnci Nur Saltık-Temizel², Nurten Koçak³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatrik Gastroenteroloji Uzmanı, ³Emekli Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Eren M, Saltık-Temizel İN, Koçak N. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine Ankara, Turkey). Drug-associated hepatotoxicity new advances in pathogenesis and clinical findings. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 222-227.

Drug-induced hepatic injury is often an unrecognized entity, it is the most frequent reason cited for the withdrawal from the market of an approved drug. The liver is essential for the metabolism of drugs and various agents. Most drugs are lipophilic, enabling them to cross the membranes of intestinal cells. They gain a hydrophilic structure through steps of biotransformation by cytochrome P-450 enzyme system in the liver. This process yields water soluble products and these are easily secreted in the urine or bile. Being the center of biotransformation, the liver is also the target organ for drug toxicity. Due to genetic polymorphism of the enzyme system, age, gender differences, infections, coexisting liver pathology and coadministered agents, different individuals exhibit different reactions to the same drug even in the same pharmacological doses. Here we review the type of drug reactions, their clinical outcomes, diagnostic and therapeutic modalities and pathogenesis of drug-induced liver injury.

Key words: hepatotoxicity, isoniazid, acetaminophen, cytochrome P-450, drug reaction.

ÖZET: İlaça bağlı karaciğer zedelenmesi onay almış bir ilacın piyasadan çekilmesinde en önemli faktördür. Karaciğer, birçok ilaç ve değişik ajanların metabolizmasından sorumludur. İlaçların bir çoğu intestinal emilimi kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahiptir. Karaciğerde biyotransformasyon olarak bilinen, sitokrom P-450 enzim sistemi aracılığıyla olan biyokimyasal olaylar ile safra ve idrardan atılımlarını mümkün kılan hidrofilik yapıyı kazanırlar. Biyotransformasyondan sorumlu ana organ olması karaciğeri aynı zamanda ilaç toksisitesinin hedefi haline getirir. Enzim sisteminin genetik polimorfizmi, yaş, cinsiyet farklılıkları, enfeksiyonlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle aynı ilaca, eşit farmakolojik dozda verilmesine rağmen, kişiler farklı reaksiyon verebilirler. Mevcut yazımızda ilaç zedelenmesinin patogenezi, reaksiyonlarının tipleri, klinik bulguları, tanı ve tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: hepatotoksisite, izoniazid, asetaminofen, sitokrom P-450, ilaç reaksiyonu.

Karaciğer gastrointestinal sistemdeki konumu nedeniyle birçok yabancı maddenin metabolizmasından sorumludur ve ilaç toksisitesi için hedef organdır. Amerika Birleşik Devletler'inde onay almış bir ilacın marketten çekilmesinde en sık neden ilaca bağlı gelişen karaciğer zedelenmesi olarak bulunmuştur. İngiltere'de ise 16 yaşın altında ilaç toksisitesine bağlı ölümlerin en sık nedeni karaciğer yetmezliği olarak gözlenmiştir¹. Ayrıca akut karaciğer yetmezliklerinin %50'den fazlasında ilaçlar sorumlu tutulmuştur. İdiosenkrazik ilaç

reaksiyonlarının %75'inden fazlası ise karaciğer transplantasyonu ve ölüm ile sonuçlanmıştır².

Hepatik biyotransformasyon

Bugün için tedavi amaçlı kullanılan ilaçların bir çoğu emilimlerini kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahip olup, hidrofilik özellik kazanabilmek için biyotransformasyona ihtiyaç duyar. Bu şekilde idrar ya da safra ile atılabilir hale gelirler³. Biyotransformasyon ilacın atılabilir hale gelmesi yanında bazı ilaçların aktif hale gelebilmesi için de esastır. Yine

biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitler toksisiteden de sorumlu olabilirler. Bir ilacın biyotransformasyonu için oluşan reaksiyonlar zinciri faz I ve faz II olarak gruplandırılır.

Faz I reaksiyonları yükseltgenme, indirgeme ve hidrolizis gibi reaksiyonlar ile substrata aktif gruplar ekleyerek, faz II konjugasyon reaksiyonlarına substrat hazırlarlar⁴. Faz II'de sulfat, asetat, glukuronik asit, glutatyon ve glisin gibi endojen maddeler ile konjugasyon reaksiyonları gerçekleşir ve ara metabolitin polaritesi arttırılarak böbrek ya da gastrointestinal sistemden atılımı sağlar. Bütün bu basamaklarda görev alan enzimler genetik polimorfizm gösterebileceği gibi gelişimsel basamak, çevresel etmenler, birliktelik gösteren diğer hastalıklar ve ilaçlardan da etkilenebilirler^{5,6}.

Sitokrom P450 faz I reaksiyonları içinde en önemli enzim grubudur. "Hem" içeren bir aile olup birçok endojen (steroidler, yağda çözünür vitaminler, prostoglandinler) ve ekzojen substratın metabolizmasından sorumludur. İnsanlarda bu enzimleri kodlayan 32 gen tanımlanmıştır⁷. P450 enzimleri iki major grupta toplanabilir: (a) Adrenal bezlerde, gonadlarda ve plasentada bulunan steroidojenik enzimler, (b) ilaçların, pestisitlerin ve çevresel atıkların metabolizmasında görevli enzimler⁸.

Geleneksel olarak "CYP (sitokrom)" p450 enzim sistemini simgeler. Benzerlik gösteren p450 enzimleri aynı grup içine alınırlar. Subgruplar ise eklenen bir harfle belirtilir. Örneğin CYP2 ailesi %67 ve üstünde benzerliğe sahiptir⁹.

P450 enzimlerinin hepatik ekspresyonunda belirgin farklılık vardır. "Genetik polimorfizm" olarak adlandırılan bu olay toksisitenin neden bir hastada gözükürken diğerinde gözlenmediğini kısmi olarak açıklar^{10,11}. Klinikte insanlar ilaç metabolizma hızlarına göre hızlı, çok hızlı, yavaş ve çok yavaş metabolize edenler olarak bir yelpazeye oturtulabilirler.

Birçok faz I enzimi çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük düzeydedir. Yenidoğanlar fenotipik olarak yavaş veya çok yavaş metabolize edenler arasında yer alırlar. Ancak ilerleyen yaşlarda genotiplerinin belirlediği yelpazedeki gerçek yerlerine ulaşabilirler¹².

Bugüne kadar CYP2C19 ve CYP2D6 polimorfizmi çok iyi tanımlanmıştır. CYP2D6

polimorfizmi, zayıf metabolize ediciler grubu olup, beta reseptör antagonistleri, antiaritmikleri, antidepressanları ve morfin türevlerini içine alan birçok ilacın yetersiz metabolize edilmesine ve toksisitenin açığa çıkmasına neden olur. Fetal karaciğerde tespit edilemeyecek düzeylerde iken yedi günlük yenidoğanda tespit edilebilir ve yaş ilerledikçe enzim miktarı ve katalitik aktivite artar. En geç on yaşında yetişkin düzeyine ulaşır. Klinikte 28 günün altındaki yenidoğanlarda enzimin aktivitesi yetişkinlerin %20'sinden az olduğu için zayıf metabolize edenler grubuna girerler^{13,14}. CYP2C19 bir antikövlzan olan mephenitoin metabolizmasından sorumludur. Fenitoin ve imipramin dışında çocuklarda bu enzimin metabolizmasına ihtiyaç duyan çok az ilaç vardır¹³.

Birçok faz II enzimi de polimorfizm ve yaşa bağımlı değişiklik gösterir. Örneğin asetaminofenin yenidoğanda glukuronid ile konjuge edilememesi ya da yenidoğanda glukuronil transferaz aktivitesinin immatür olması ve buna bağlı oluşan hiperbilirubinemi gibi⁸. İzoenzim profili yaşla da değişir. Örneğin yetişkinler ve daha büyük çocuklar teofilini inaktif metabolite çevirirken yenidoğan kafeine çevirir. Toksikite doz aralığına bağlı olarak da belirebilir. İlaç metabolizması azalmışsa ilacın etki süresi uzayacağından uygunsuz aralıklarla verilirse toksisite oluşabilir.

Patogenez

İlaç reaksiyonları birçok etkenin birlikteliği sonucu oluşur. İzoenzimlerin genetik yapısındaki farklılıklar tek başlarına neden olmaz^{2,11}. Ayrıca hepatotoksisite alevlenmeler ve baskılanmalarla devam eder. Bu da baskılayıcı ve aktive eden bazı mekanizmaların etkili olduğunu gösterir^{15,16}. İmmün cevap birkez oluştuktan sonra sınıf 1 ve sınıf 2 major histokompatibilite reseptörleri aracılığıyla kontrol edilir¹⁵. Hücre yüzey antijenleri kısa ömürlü olabilir ancak ilaçla tekrar karşılaştıklarında yeniden belirebilir¹⁷. İmmün cevabın son dönemlerinde oluşan interlökin 10 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) da patogenezde rol oynar¹⁸. Bir ilacın antijenik uyarı oluşturma gücü genetik olarak belirlenmiş olup HLA tipine göre değişir. Olaylar hücre içi zedelenme, hücre nekrozu veya apoptozisi takip eden immün cevap sonucunda gelişir.

İlaç reaksiyonlarının çeşitleri

(a) *Yan etki*: Tahmin edilebilir ve engellenemez farmakolojik cevaptır. Genelde doza bağlıdır.

(b) *İntolerans*: Normal doza gösterilen abartılmış reaksiyondur.

(c) *Allerjik reaksiyon*: Kanıtlanmış yada tahmin edilen immün cevaptır. Döküntü, miyokardit, renal yetmezlik gibi diğer organ sistemlerine ait enflamasyon, lenfadenopati, eozinofili ve atipik lenfositoz ile kendini gösteren ilaç hipersensitivite sendromu oluşabilir. Allerjinin eozinofili gibi sistemik bulguları olmadan karaciğer biyopsisinde eozinofilik hücre infiltrasyonu ve granülomlar saptanabilir^{4,8}

(d) *İdiyosekrazik reaksiyon*: İlacın bilinen farmakolojik etkisi ile ilişkisiz ve muhtemel genetik yatkınlığı içerir⁸. Ateş, eozinofili, atipik lenfositoz ve diğer sistemlerdeki organ tutulumları ile birlikteyse "idiosenkrazik hipersensitivite reaksiyonu" adını alır. Görülme sıklığı 1:1000 ile 1:100.000 arasında değişir. Tedavi dozlarında oluşur. İlaç alınımından sonra 5-90 gün arasında değişen semptomsuz bir dönem olur. Genelde reaksiyon başladıktan sonra ilaca devam edilirse fatal seyreder. Ancak izoniazid gibi bazı ilaçlarda hafif başlamışsa ilaç devamına rağmen reaksiyon kaybolabilir. İlaç tekrar verildiğinde baştaki reaksiyondan bağımsız olarak daha ağır bir reaksiyon ile karşılaşılır⁴.

(e) *Doza bağlı reaksiyonlar*: Reaksiyonun derecesini uygulanan doz belirler. Dozaja ek olarak yaş, cinsiyet, vücut kitlesi, beraberinde kullanılan ilaçlar ve besin maddeleri, böbrek ya da karaciğer hastalığı ya da gebelik gibi durumlar da metabolizmayı etkilerler^{5,7,19}. Nedeni bilinmemekle birlikte kadınlarda karaciğer toksisitesi daha sık görülür². Fenobarbital, fenitoin, sigara ve greyfurt suyu; plazma ilaç düzeylerini etkileyebilir⁵. Enzim indükleyicileri ilaç hepatotoksitesini arttırabilirler. Örneğin asetaminofen ve etanolün birlikte kullanımında, etanol enzim indükleyerek toksisiteyi arttırıcı etki gösterir⁴.

Karaciğer hücre zedelenmesinin mekanizmaları

Bugüne kadar tanımlanmış karaciğer zedelenmesinden sorumlu en az beş mekanizma vardır:

(a) *Hücre içi iyon dengesinin bozulması*: İlacın intrasellüler proteinlere kovalent bağ ile bağlanması sonucunda hücre içi kalsiyum

dengesinin bozulması; aktin yapısının dağılmasına neden olup hücrede şişmeye, hücre zarında parçalanmaya ve hücre yıkımına neden olur⁴.

(b) *Safra asiti ile oluşan apoptozis*: Bazı ilaçlar safra kanaliküler membranındaki transport proteinini etkiler yada safra kanaliküllerine yakın, safra sekresyonundan sorumlu bölgedeki aktin liflerinin yıkımına neden olup safra sekresyonuna engel olabilir. Bu durumda safra asitleri karaciğerde birikir. Başlangıçta hafif hücre zedelenmesi oluşurken belirgin kolestaz ön plandadır. Safra asitlerinin hücre içindeki birikimi sitoplazmada bulunan ve hücre ölümünü tetikleyen reseptörlerin plazma membranına geçişine ve apoptozise neden olur^{12,20}.

(c) *Programlanmış hücre ölümü (apoptozis)*: Hücre zedelenmesi ile uyarılan immün sistem sitokinleri (TNF- ve fas yolakları) aktif hale getirip, hücre içi kaspazlarını tetikleyip, hücre ölümüne ve nükleer kromatinin kaybına neden olur²¹⁻²³.

(d) *İmmün mekanizma*: İlaçlar immün cevap oluşturmayacak kadar küçük moleküllerdir. Ancak biyotransformasyon sonrasında p450 enzim reaksiyonları sırasında oluşan ara metabolitler enzimlere kovalent olarak bağlanıp "adduct" adı verilen bileşikler oluştururlar. Yeterince büyük olan bileşikler hepatosit yüzeyine taşınıp ya antikor oluşumuna neden olup humoral immüniteyi uyarırlar ya da direkt sitotoksik T hücre cevabı ile sitolizise (sellüler immünite) neden olurlar⁴.

(e) *Mitokondriyal disfonksiyon*: Üç şekilde gerçekleşebilir. Yağ asiti beta-oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu ya da mitokondriyal DNA'ya doğrudan etki ile. Bazı ilaçlar hem beta-oksidasyonu hem de solunum zinciri enzimlerinin fonksiyonlarını inhibe ederler. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp, laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Bu radikaller mitokondriyal DNA'yı da zedeler. Valproik asit, tetrasiklin ve aspirin bu şekilde zedelenmeye yol açan ilaçlardır^{21,24}.

Bu üç olay sonrasında hücrede enerji sıkıntısı çekilir. Mikrovesiküler steatozis, steatohepatitis ve sitolitik hepatitis gerçekleşir. Anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur (hücre içi mikrovesiküler yağ birikimi)^{24,25}. Nonalkolik steatohepatitis (hücre dışında büyük vesiküllerle enflamasyonun da eşlik ettiği yağ birikimi) ilerleyici olarak

makrovakuoler ya da mikrovesiküler steatohepatitis sonrası gelişir. Hücre ölümü, Mallory cisimciği oluşumu, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis ve sirozla sonuçlanır.

Karaciğerin diğer hücreleri de ilaç hasarının hedefi haline gelebilir. Örneğin Kupffer hücreleri sitokinleri aktive edip zedelenmenin artmasına neden olabilir. “Stellates hücreleri” olarak bilinen yağ depo hücreleri ya da makrofajlar fibrozis ya da granülomlar oluşturarak zedelenmenin artmasına yol açabilirler. Kemoterapötik ajanlar sinozoidal endotelial hücrelere zarar verip venooklusiv hastalık oluşumuna neden olabilirler^{4,24-26}. Hormon tedavileri hepatik hücrelerin farklılaşmasına neden olup, benign adenom yada nadiren karsinom oluşumuna zemin hazırlarlar²⁷.

Klinik bulgular

Birçok ilaç viral hepatite benzer şekilde halsizlik, yorgunluk, sarılık, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi belirti ve bulgu verir. İdiosenkrazik reaksiyonlarda çok değişik klinik tablolar oluşabilir (Tablo I). Tipik olarak hepatit semptomları günler yada haftalar içinde gelişir ve ilaç kesildikten sonra da devam eder. Allerjik reaksiyonlar sulfa ilaçlarında olduğu gibi ateşe, döküntüye ve eosinofiliye neden olabilir. İmmünoallerjik reaksiyonların yavaş yavaş

düzelmesi allerjenin hepatosit yüzeyinde haftalar veya aylar boyunca kaldığını gösterir. Hepatik ya da deri reaksiyonlarını düzeltmenin tek yolu erken dönemde etkiyi fark edip allerjenin uzaklaştırılmasıdır⁴.

Safra kanalı zedelenmesinde kolestazis, sarılık, kaşıntı ve kalıcı safra kanalı zedelenmesi olur²⁸.

Doza bağımlı ilaç toksisitesi için asetaminofen örnek olarak verilebilir. Daha çok sentrilobüler bölgedeki hepatositleri etkiler. Amerika Birleşik Devletler’inde asetaminofen toksisitesi akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir. İntihar girişimleri ya da farkında olmadan tedavi olarak verilen parasetamolün günlük dozunun fazla alınması bu tabloya yol açar. Aminotransferazların çok fazla yükselmesi (genelde 3500 IU/Lnin üstünde) viral hepatitten ayırt edilmesinde yararlı olur. Asetaminofen alınımından sonra 12 ile 24 saat arasında N-asetilsistein alınırsa 36-72 saat içinde glutatyon düzeyini düşürerek zedelenmeyi engelleyebilir.

Hiperfosfateminin 72-96 saat sonra görülmesi, laktik asidoz, ve beraberinde p450 enzimlerini indükleyen ilaçların kullanılması (barbitüratlar, antikonvulsanlar, alkol gibi) kötü prognoz gösterir²⁹⁻³². Nitrik oksit (NO) içeren maddeler ile toksisitenin daha az görüldüğünü gösteren yayınlar varsa da asetaminofene bağlı karaciğer zedelenmesinin NO üzerinden gerçekleştiğini

Tablo I. İdiosenkrazik ilaç reaksiyonu ve etkilenen hücreler

Reaksiyon tipi	Hücreler üzerine etkisi	Örnek ilaçlar
Hepatosellüler	Direk etki veya enzim-ilaç bileşimi hücre disfonksiyonuna neden olur, membran disfonksiyonu, sitotoksik T hücre cevabı	İzoniazid, diklofenak, lovastatin
Kolestazis	Kanaliküler membran veya transporter zedelenmesi	Klorpromazin, eritromisin
İmmünoallerjik	Hücre yüzeyinde enzim-ilaç bileşimine karşı IgE cevabı	Halotan, fenitoin, sulfametaksazol
Granülomatöz	Hepatik lobüllere makrofaj, lenfosit infiltrasyonu	Diltiazem, kinidin
Mikrovesiküler yağlanma	Mitokondriyal solunum ve beta oksidasyonun etkilenmesi, laktik asidoz ve trigliserid birikimi	Asetilsalisilik asit, tetrasilin, valproik asit
Steatohepatitis	Multifaktöriyel	Amiodoron, tamoksifen
Otoimmün	Hepatosit membran parçalarına sitotoksik T hücre cevabı	Nitrofrontein
Fibrozis	Stellat hücrelerin aktivasyonu	Methatroksat
Vasküler yetmezlik	İskemik ve hipoksik zedelenme	Nikotinik asit, kokain
Onkogenesis	Tümör oluşumu	Oral kontraseptifler
Karışık	Sitoplasmik, kanaliküler ve safra kanallarına doğrudan zedelenme	Amoksisilin-klavulanat, siklosporin, karbamazepin

Tablo II. İlaçların artmış ya da kümülatif dozunun etkisi

İlaçlar	Doz etkisi
Asetaminofen	Artmış doz: Hepatosit nekrozu, apopitozis
Amiodaron	Kümülatif doz: Steatohepatitis
Bromfenak	Kümülatif doz: Hepatosit nekrozu
Kokain	Artmış doz: İskemik nekroz
Siklofosamid	Artmış doz: Hepatosit nekrozu
Siklosporin	Artmış doz: Kolestatik zedelenme
Methatroxate	Artmış ve kümülatif doz: Hepatosit nekrozu, fibrogenezis
Niasin	Artmış doz: İskemik nekroz
Oral kontraseptifler	Kümülatif doz: Hepatik adenom ile ilişkili

gösteren yayınlar da vardır^{33,34}. Doza bağlı toksisite gösteren diğer ilaçlar Tablo II'de verilmiştir.

Tanı ve tedavi

Bir ilaç reaksiyonunun %100 emin olarak belirlenmesi oldukça zordur. Ancak tüm karaciğer enzim bozukluklarında ilaç toksisitesi ihtimali düşünülmelidir. Bitkisel tedavi mutlaka sorulmalıdır. Öykü, diğer yöntemler ve ultrasonografi ile diğer etiyolojik nedenler ayırt edilmelidir. Semptomların ilaç alımından 5-90 gün arasında mı olduğu sorulmalıdır. Hasta ilacı kestikten sonraki klinik gidiş (haftalar içinde düzelmeye), gebelik, yaşlılık, alkol kullanımı gibi diğer risk faktörleri araştırılmalıdır. İlacın tekrar verilmesi sadece çok şüphede kalınırsa önerilmelidir⁴. Tedavi ilacın hemen uzaklaştırılması ile başlar. Ağır allerjik reaksiyon olursa kortikosteroid önerilmektedir. Aynı şekilde ursodeoksikolik asit kolestatik durumlarda verilebilir. Ancak bu konularda kontrollü çalışma yoktur. Asetaminofen toksisitesindeki N-asetilsistein dışında bilinen başka antidot yoktur. Eğer koagulopati ya da ensefalopati varsa hasta karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze gönderilmelidir^{4,35-37}.

Kronik karaciğer hastalıklarında hepatotoksisite

Kronik karaciğer zedelenmesi olan hastaların ilaç toksisitesine daha yatkın olduğu halen tartışmalıdır. Aslında enzim aktiviteleri azalmış olacağı için daha az karaciğer zedelenmesi oluşur gibi de düşünülebilir. Genel kanı riskin artmamış olması şeklindedir. Zimmerman'a³⁸ göre de kronik karaciğer hastası olanlarda ilaç toksisitesi riski artmamıştır. Ancak ilaç reaksiyonu geliştiğinde hastanın bu toksisiteyi tolere edebilmesi azalmıştır^{4,38}. Birçok enzim sistem-

lerinin özellikle konjugasyonun çok ileri karaciğer hastalıklarında bile korunmuş olduğu görülmüştür. Buna karşılık p450 enzim reaksiyonuna bağlı ilaç klerensi sepsise bağlı organ yetmezliği olan hastalarda düşük bulunmuştur. Bu nedenle standart dozda ayarlamalar önerilmiştir³⁹. Biyotransformasyon için mevcut alternatif enzimlerin etkilenen enzimleri tolere edip etmemeleri ve ilaca göre değişebilen alternatif reaksiyonlar toksisiteyi belirler. Ağır karaciğer zedelenmesinde CYP2C19 izoenziminin oldukça azalmış olduğu buna karşılık CYP2D6'nin korunmuş olduğu gözlenmiştir^{18,40}. Örneğin izoniasid toksisitesinde altta yatan hepatit B enfeksiyonu aktif tüberküloz tedavisi sırasında ilaç toksisite riskini 11.3 kat artırır. Aktif hepatit B replikasyonu olanlarda ve hatta yüzey antijeni pozitif olanlarda risk yüksek olarak bulunmuştur³⁹. Yetişkinlerde ileri yaş, hastalığın ağır veya orta derecede olması, 3.5 g/dl'den düşük albumin düzeyi, HLA-DQA1*0102 antijen yokluğu, HLA-DQB1*0201'in bulunması hepatotoksisite riskini artırır⁴¹. Çocuklarda ise genç yaş (beş yaşından küçük) ve birlikte pirazinamid kullanımı toksisiteyi artırır⁴².

Kronik karaciğer hastalığında hepatotoksisite riskinin arttığı ilaçlar içinde antitüberküloz ilaçlar, methatroksat, niasin, vitamin A, antiandrojenler sayılabilir. Bu ilaçların kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinin yakın izlemi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Novak D, Lewis JH. Drug induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 203-215.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al, U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.

3. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
4. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349: 474-485.
5. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 611-650.
6. Ikemoto S, Imaoka S, Hayahara N, Maekawa M, Funae Y. Expression of hepatic microsomal cytochrome P450s as altered by uremia. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 2407-2412.
7. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 275-283.
8. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 79-92.
9. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1-51.
10. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 924-930.
11. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 883-889.
12. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 311-320.
13. Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, et al. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 1991; 20: 583-588.
14. Dong H, Haining RL, Thummel KE, Rettie AE, Nelson SD. Involvement of human cytochrome P4502D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dis* 2000; 28: 1397-1400.
15. Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 23-30.
16. Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 521: 511-526.
17. Cai H, Guengerich FP. Reaction of trichloroethylene and trichloroethylene oxide with cytochrome P450 enzymes: inactivation and sites of modification. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 451-458.
18. George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 120-128.
19. Bernal W, Donaldson P, Underhill J, Wendon J, Williams R. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *J Hepatol* 1998; 29: 53-59.
20. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
21. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65: 166-176.
22. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med* 2001; 7: 314-319.
23. Jaeschke H, Lemasters JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology* 2003; 125: 1246-1257.
24. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69.
25. Jonsson JR, Edwards-Smith CJ, Catania SC, et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. *J Hepatol* 2000; 32: 392-398.
26. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27-42.
27. Brosens I, Johannisson E, Baulieu E-E, et al. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986; 292: 1667-1668.
28. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 113-124.
29. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-563.
30. Gyamlani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental. *Crit Care* 2002; 6: 155-159.
31. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.
32. Buckley NA, Srinivasan J. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism?: a case for. *Drug Saf* 2002; 25: 619-624.
33. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 589-599.
34. Gardner CR, Laskin JD, Dambach DM, et al. Reduced hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking inducible nitric oxide synthase: potential role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 27-36.
35. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195-206.
36. Marino G, Zimmerman HJ, Lewis JH. Management of drug-induced liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 38-48.
37. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998; 132: 22-27.
38. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. *Dis Mon* 1993; 39: 675-787.
39. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1198-1203.
40. Adedoyin A, Arns PA, Richards WO, Wilkinson GR, Branch RA. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 8-17.
41. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 916-919.
42. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 220-226.