

# Yaşlanan Karaciğer ve Hastalıkları

Benan KASAPOĞLU<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>1,2</sup>

Fatih Üniversitesi Hastanesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Gelişmiş ülkelerde beklenen yaşam süresinin artması ile birlikte yaşlılarda görülen kronik hastalıklar da artmaktadır. Yaşlı hastalarda diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi karaciğer hastalıklarının seyri ve takibi de değişiklikler gösterebilir. Sadece yaşlanmaya bağlı ortaya çıkabilecek özel bir karaciğer hastalığı yoktur. Ayrıca bazı karaciğer hastalıklarının ileri yaşlardaki tedavileri de diğer yaş grupları ile farklılık göstermez. Yaşlı hastalarda karaciğer hastalıklarından bahsederken akılda tutulması gereken bir diğer önemli nokta ise mortaliteye katkıda bulunabilecek eşlik eden hastalıklardır. Yaşla karaciğer hacim ve kan akımı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Karaciğerin ağırlığı yaşla birlikte erkeklerde %6.5, kadınlarda %14.3 oranında azalır (1). Altmış yaş üstü hastalarda yapılan postmortem analizlerde hepatosit hacminin arttığı, binükleer hepatosit indeksinin arttığı, hepatik endoplazmik retikülüm konsantrasyonunun azaldığı ve monoooksijenaz ve glukoz 6 fosfataz gibi mikrozomal enzimlerin aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir(2). Ayrıca yaşlanmayla birlikte hepatositlerde mitokondri-lerin hacimleri artarken, hepatosit başına düşen mitokondri sayısı azalır. Bu değişiklikler çok büyük oranlarda olmasa da hepatik kan akımındaki azalmayla da birleştirildiğinde bazı ilaçların metabolizmasındaki yavaşlamaları açıklayabilir.

Yaşlı farelerde karaciğerdeki toksik hasarın genç farelere göre daha yavaş bir rejenerasyonla iyileştiği gösterilmiştir (3). Fare karaciğer hücrelerinde gösterilen mitojenle aktive olan protein kinaz aktivitesinde yaşla birlikte azalma bunun bir nedeni olabilir (4). Fakat karaciğerin toplam rejenerasyon kapasitesi değişmediği için hepatoselüler karsinom tedavisinde hepatik rezeksiyon yaşlı hastalarda da uygulanabilir.

Karaciğerde yaşla birlikte görülen bu değişiklikler bazı ilaçların metabolizmalarını etkiler ve ağır hepatik hasarda karaciğerin iyileşme süresini uzatır. Ancak bu değişikliklerin klinikte karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yüksekliğe yol açmayacağı ve yaşlı hastalarda da KCFT'de yükseklikle karşılaşıldığında gençlerde olduğu gibi mutlaka altta yatan sebebin araştırılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu pek çok ülkede giderek azalmaktadır. Yaşlı hastalarda HBV enfeksiyonu genellikle subklinik ya da daha az semptomatik geçmektedir. Kronik hepatit ya da siroz yaşlı hastalarda genellikle yavaş seyirlidir. Klinikte son yıllarda karaciğer hastalarının takiplerinde yaşlı hastaların tedavi ve takipleri önem kazanmaktadır. Bunun bir sebebi kronik hepatit C enfeksiyonlu yaşlı hastaların sayısının artması ya da diyabet ve dislipidemi gibi kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili durumların yaşlı hastalarda daha sık görülmesidir. Ayrıca Hepatoselüler karsinomun (HCC) yaşlı hastalarda sıklığının giderek artmakta olduğu da akılda tutulmalıdır.

## HEPATİT A ENFEKSİYONU

Akut hepatit A enfeksiyonu çocuklarda hafif seyirli bir hastalıkken orta yaş ve yaşlılarda çok daha ağır seyredebilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda gençlere göre akut karaciğer yetmezliği ve mortalite oranları çok daha yüksektir (5). Çocuklarda akut hepatit A enfeksiyonu nedeniyle ölüm oranı %1'in altındayken 50 yaş üstü hastalarda yaklaşık %2.5'lara yaklaşmaktadır. Bunun nedenleri eşlik eden diğer hastalıklar sebebiyle karaciğerde iyileşmenin gecikmesi, bağışıklık sistemindeki değişiklikler ve karaciğerin rejenerasyon kapasitesindeki azalma olabilir.

Amerika'da erişkinler arasında sadece uluslararası seyahat edecek olanlar, homoseksüeller ve damar içi ilaç kullananlar gibi yüksek risk grubunda olanların aşılması önerilmektedir. Aşının ilk dozu yapıldıktan 4 hafta sonra koruyuculuğun başlayacağı da akılda tutulmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ise hepatit A enfeksiyonunun fulminan seyredileceği düşünüldüğünde bu hastalar mutlaka aşılmalıdır.

## HEPATİT B ENFEKSİYONU

Hepatit B virüsü (HBV) genellikle parenteral ya da cinsel yolla bulaşır. Yaşlılarda riskli seksüel davranış ya da damar içi ilaç kullanımı nadir olduğu için 65 yaş üstü hastalarda akut hepatit B de nadir görülür. Ancak yaşlı olgularda kronikleşme eğilimi daha yüksektir. Japonya'da yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 77.4+/-9.3 olan hastaların %59'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Bu oran akut HBV enfeksiyonu geçiren immun sistemi sağlam erişkinlerde %2-7 arasıdır (6).

Yaşlı hastalarda en sık karşılaşılan HBV formu kuşkusuz kronik hepatit B'dir. HBV direkt sitotoksik değildir ve karaciğer hasarını immun mekanizmalarla oluşturur. Yaşlı kronik hepatit B vakalarında tedavi kararı hastanın klinik durumu, viral yük, KCFT, eşlik eden karaciğer hastalıkları, ailede hepatoselüler kanser öyküsü ve karaciğer biyopsisi göz önüne alınarak kişiselleştirilmelidir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatoselüler karsinom riski siroz olmayan vakalarda bile artmıştır. Bu nedenle yakın takip edilmeleri gerekir. Ayrıca aktif ya da inaktif kronik HBV enfeksiyonu olanlara kemoterapi verilmesi ya da kemik iliği transplantasyonu yapılması gerekirse reaktivasyon riski gözönüne alınarak lamivudine profilaksisi verilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

## HEPATİT C ENFEKSİYONU

Yaşlı hastalarda karaciğer hastalıkları ile ilgili en önemli sorun Hepatit C enfeksiyonudur. Anti-HCV pozitifliğinin yaşla birlikte artmasından öte, yaşlı hastalarda histolojik hasar ve siroz gelişme riski de daha yüksektir (7, 8).

Alter ve ark anti-HCV pozitifliğinin Amerika'da 60-69 yaş arası kişilerde %0.9, 70 yaş ve üzerinde ise %1 olarak bulmuşlardır.

Bu oranlar Amerika'da %1.8 olan genel populasyon oranından ve %3.0-3.9 olan 30-49 yaş arası gruptaki oranlardan be-

lirgin şekilde düşüktür. Ancak zaman geçtikçe bu yaş grubundaki hastaların da yaşlanacağı düşünüldüğünde önümüzdeki yıllarda yaşlı popülasyonda HCV enfeksiyonunda bir artış beklenmektedir.

Genç hastalarda ön planda olan dövme, piercing, intravenöz ilaç bağımlılarında ortak iğne kullanımı gibi sık görülen risk faktörlerinin yerini yaşlı hastalarda kan transfüzyonları alır. Hastalık hiçbir bulgunun olmadığı asemptomatik bir klinikten HCC'nin eşlik ettiği dekompanse siroza kadar uzanan bir klinikte seyredebilir (9). Asemptomatik hastalarda histolojik değişiklikler genellikle hafif olmaktadır ve bu hastalarda siroza gidiş de yavaştır. Bu nedenle bu hastalara antiviral tedavi başlamadan 6 ayda 1 kez KCFT ve Alfa fetoprotein (AFP) ve yıllık ultrasonla takip önerilmektedir (10).

Enfeksiyonu daha geç yaşlarda kapmak, erkek cinsiyet ve günlük alkol kullanımı kronik HCV enfeksiyonunun ilerlemesi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Poynard ve ark 2235 vakalık bir çalışmada karaciğerde fibrozis gelişme riskinin yaşla birlikte arttığını ve hastalığı 50 yaşından sonra kapanlarda 20 yaş altında kapanlara göre çok daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (11). Hastalık süresi aynı olan hastalar arasında yapılan çalışmalarda daha yaşlı olanlarda karaciğer hasarının derecesi genç hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (12).

Yaşlı hastalarda HCV enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili pek çok problem bulunmaktadır. Günümüzde Hepatit C tedavisi konusunda geniş çaplı, randomize, çok merkezli ve kontrollü pek çok çalışma olmasına karşın bu çalışmalarda 65 yaş üstü hastaların ve yaşlılarda sıkça rastlanan depresyon, demans, koroner ya da serebral arter hastalığı olanların dahil edilmemiş olması bu grupta tedavi konusunda sıkıntılara neden olmaktadır (13). Günümüzde HCV enfeksiyonunun standart tedavisi pegile interferon-alfa ve ribavirindir (14).

Kalıcı viral yanıt (HCV RNA'nın tedavi ile negatifleşmesi ve tedavi sonrası en az 6 ay negatif kalması) oranı genç hastalarda %55 civarındadır. Bu çalışmalarda artmış yaş tedaviye kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur (15). Yaşlılarda hepatit C tedavisi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yaşlı hastalarda tek başına interferon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalardan Horika ve ark. tedavi alan 60 yaş üstü 19 hastanın sonuçlarını 52 daha genç (yaş ort: 44.1) hasta ile karşılaştırmış ve kalıcı cevap açısından 2 grup arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (16). Benzer şekilde Bresci ve ark ve Van

Thiel ve ark.da 65 yaş üstü (yaş aralığı: 65-81) hastalarda IFN monoterapisinin tedaviye yanıt ve yan etki oranları açısından farklı olmadığını göstermişlerdir (17-18).

Sirotik evrede hepatit C olan hastalarda yapılan bir çalışmada (yaş ortalaması: 57) interferon tedavisinin hepatoselüler karsinom gelişme riskini azalttığı ve sağkalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (19). IFN'un özellikle nörolojik yan etkileri açısından yaşlı hastalarda daha dikkatli olunmalıdır (20). Yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, lökopeni, trombositopeni, otoimmün hastalıklar, iştahsızlık ve depresyon gibi IFN'a bağlı gelişebilecek diğer yan etkiler de akılda tutulmalıdır.

Yaş ortalaması 70.2 +/- 1.2 olan 33 naïve hasta üzerinde yapılan bir çalışmada peg ile IFN 1.5 mg/kg haftada 1 ve ribavirin 6 ile 12 ay arasında uygulanan hastalarda daha genç hastalarla karşılaştırıldığında yan etkilerin daha sık görülmesine karşın virolojik yanıtın daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle 65 yaş üstü hastalarda maliyet oranları da göz önüne alındığında sadece seçilmiş hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir (21).

Thabut ve ark. yaptıkları çalışmada 65 yaş ve üstü 20 hastada standart tedavi ile kalıcı virolojik yanıt oranını %45 bulmuştur. Ancak bu çalışmada hastaların %25'inde tedaviye tolere edememeleri nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalırken; %30'unda da dozların azaltılması gerekmiştir (22). Nudo ve ark. yaptıkları çalışmada ise 60 yaş üstü (ortalama yaş: 65.1 +/- 4.2 yıl) ve 60 yaş altı (ortalama yaş: 44.5 +/- 8.7 yıl) hastalar arasında interferon, interferon ve ribavirin ve pegile interferon ve ribavirin tedavileri ile kalıcı virolojik yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır(23). Ancak bu çalışmada 60 yaş üstü hastalarda tedavi ile anemi, nötropeni ve trombositopeni gelişme oranları daha yüksek bulunmuştur. Son kılavuzlarda nükleozid analoglarının kullanımı ile ilgili bir üst yaş sınırı belirtilmemiştir.

## **ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (ADYKH)**

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, basit yağlanmadan alkol dışı steatohepatite (NASH) kadar ilerleyebilen klinikopatolojik bir spektrumdur. Prevalansı genellikle tanı koyma yöntemine göre değişiklikler gösterse de, Amerika'da tüm toplumun %25'inin etkilendiği düşünülmektedir. Alkol dışı steatohepatitte genellikle obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, nutrisyonel bozukluklar, lipoprotein, metabolizma bozukluk-

ları, ilaç kullanımı ya da toksik maddelere maruziyet gibi metabolik bir bozukluk vardır. NASH'te yaklaşık olarak hastaların %10-15'i karaciğer fibrozu ve sirozuna ilerler (24). Günümüzde kriptojenik siroz olarak kabul edilen vakaların büyük bir kısmının aslında NASH'ten geliştiği kabul edilmektedir (25). Obezite, diyabet varlığı, AST/ALT oranının 1'in üzerinde olması özellikle 45 yaş üstü hastalarda karaciğerde fibrozişi öngörmeye önemlidir (26).

## **ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI**

Yaşlı hastaların yaklaşık yarısı siroz tanısı konduktan sonraki 1 yıl içinde kaybedilmektedir (27). Alkol alımının yoğun olduğu toplumlarda alkolik karaciğer hastalığı özellikle yaşlılarda önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşa bağlı farmakolojik değişiklikler de göz önüne alındığında alkolün hastanın almakta olduğu ilaçlarla da etkileşime girebileceği akılda tutulmalıdır.

## **HEPATOSELÜLER KARSİNOM (HCC)**

HCC, karaciğer sirozunun yaşlı hastalarda en sık görülen komplikasyonudur. Sirotik hastalarda yaşla birlikte HCC oranları da artar. Yaşlı hastalarda HCC'nin sebebi olarak en sık görülen etyolojik faktörler kronik HCV enfeksiyonu, HCV ve HBV koenfeksiyonu ve ADYKH sayılabilir. Yaşlı hastalarda HCC tedavisi ile ilgili de bazı önemli noktalar vardır. Sirotik HCC hastalarında 70 yaş üzerinde olanlarda bile küratif karaciğer rezeksiyonu yapılabilmektedir, ancak sonuçlar 70 yaş altı hastalardaki kadar iyi olmamaktadır (28). Karaciğer transplantasyonu açısından bakıldığında ise pek çok merkezde 65 yaş üst sınır olarak kabul edilmektedir. Radyofrekans ablasyon, alkol enjeksiyonu ve transkateter arteriyel kemoembolizasyon ise yaşlı hastalarda da uygulanabilen HCC'nin cerrahi dışı tedavi yöntemleridir.

## **İLAÇLARA BAĞLI HEPATİT**

Yaşlı hastalardaki yüksek polifarmasi oranları gözönüne alındığında bu grupta ilaçlara bağlı hepatit konusunda da dikkatli olunmalıdır. İlaçlara bağlı hepatit hiçbir semptom vermeden hafif serum aminotransferaz yüksekliği ile seyredebileceği gibi fulminan karaciğer yetmezliğine de yol açabilir. İlaçlara bağlı akut hepatit hepatoselüler (sitotoksik), kolestatik ya da mikst tip olabilir.

Asetaminofen, akut karaciğer yetmezliğinin Amerika'daki en sık

sebeplerinden biridir (29). Bu hastaların %42'sinde karaciğer toksisitesi istem dışı olarak alınan yüksek dozlara bağlı olarak gelişmiştir ve yaşlı hastalar bu konuda daha çok risk altındadırlar. Asetaminofenin karaciğer toksisitesi doz bağımlıdır ve kronik alkol kullananlarda daha düşük dozlarda da gelişebilir. Karaciğer hasarını azaltmak için N-asetilsistein kullanılmalıdır.

İzoniiazid, hastaların %10-20'sinde başlandıktan birkaç hafta sonra aminotransferazlarda yükselmeye yol açabilir. Bu yükseklik genellikle hafiftir ve izoniiazid tedavisine devam edilse bile normale dönme eğilimindedir. Elli yaş üstü hastalarda izoniiazide bağlı klinik olarak belirgin hepatit gelişme riski daha yüksektir (30).

Statinlere bağlı hepatotoksisite, statinlerin kullanıma girdiği günden bu yana bilinmektedir. Altmış beş yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada 40 mg'a kadar olan dozlarda transaminazlarda 3 kattan fazla yükselme açısından değerlendiril-

diğinde atorvastatin ile plasebo arasında anlamlı fark bulunmamıştır (31). Önceden karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan hastalarda statin kullanımına bağlı riskin arttığını gösteren herhangi bir veri yoktur (32).

Diyabet tedavisinde kullanılan tiyazolidinediyonlar da akut karaciğer yetmezliğine yol açabilirler. Bu nedenle troglitazon piyasadan kaldırılmıştır. Ancak 2. jenerasyon tiyazolidinediyonlar (rosiglitazon ve pioglitazon) daha hafif karaciğer toksisitesi yaparlar (33).

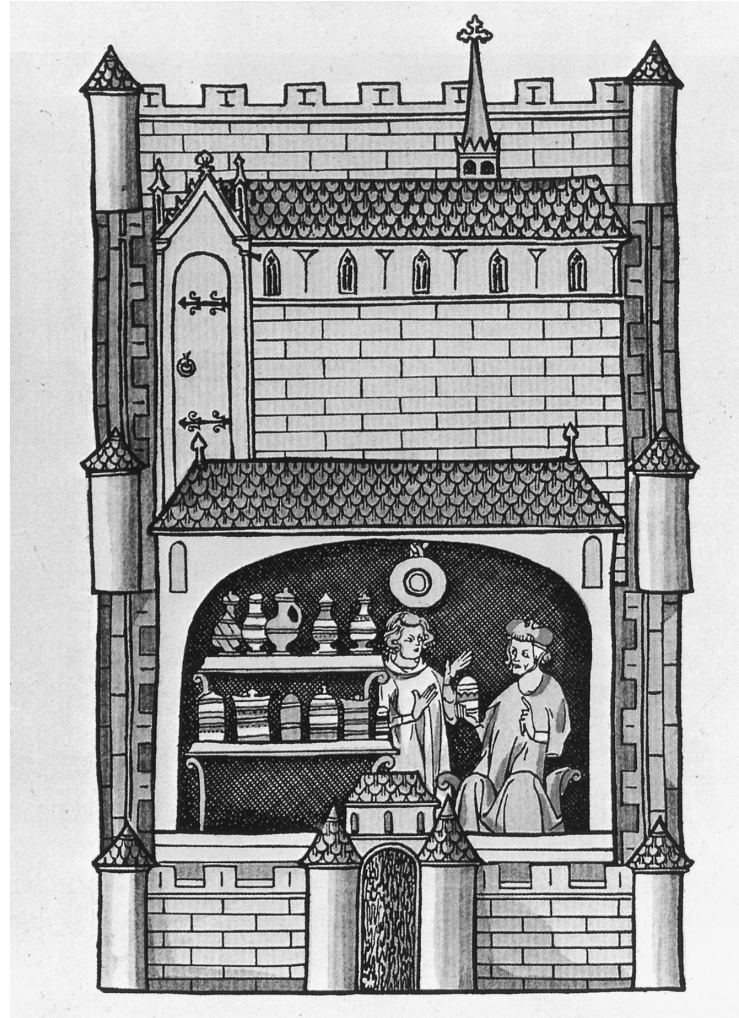
Yaş arttıkça karaciğer hacim ve kan akımının azalması karaciğerde bazı ilaçların metabolizmalarını etkiler ve ağır hepatik hasar da karaciğerin iyileşme süresini uzatır. Kronik hepatit ya da siroz yaşlı hastalarda genellikle yavaş seyirlidir. Klinikte son yıllarda karaciğer hastalarının takiplerinde yaşlı hastalarda artan kronik hepatit C enfeksiyonu ve HCC sıklığı önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age Ageing* 1999;28:29-33.
2. Schmucker DL. Hepatocyte fine structure during maturation and senescence. *J Electron Microscop Tech* 1990;14:106-25.
3. Sanz N, Diez-Fernandez C, Alvarez AM, et al. Age related changes on parameters of experimentally-induced liver injury and regeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154:40-9.
4. Liu Y, Guyton KZ, Gorospe M, et al. Age-related decline in mitogen-activated protein kinase activity in epidermal growth factor-stimulated rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1996; 271:3604-7.
5. Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002;95:826-33.
6. Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, et al. High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. *Hepatology* 1993;18:768-74.
7. Poynard T, Yen MF, Ratzin V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
8. Pagliaro L, D'Amico G, Puleo A. Meta-analysis as a source of evidence in gastroenterology: a critical approach. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:723-42.
9. Marcus E-L, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:1606-12.
10. Floreani A. Liver diseases in the elderly: An update. *Dig Dis* 2007;25:138-43.
11. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
12. Floreani A, Bertin T, Soffiati G, et al. Anti-hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a home for the aged. *Gerontology* 1992;38:214-6.
13. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1): S226-36.
14. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon a-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
16. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:246-9.
17. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, et al. The use of recombinant interferon-alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:857-62.
18. Van Thiel DH, Fridlander L, Caraceni P, et al. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol* 1995; 50:M330-3.
19. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-14.
20. Marcus E-L, Tur-Kaspa R. Viral hepatitis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:755-63.
21. Floreani A, Minola E, Carderi I, et al. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J Am Geriatr Dis* 2006;54:549-50.
22. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: A severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1260-7.
23. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, et al. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2006;20:589-92.



24. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.
25. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003;37:1202-19.
26. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-62.
27. Smith JW. Medical manifestations of alcoholism in the elderly. Int J Addict 1995;30:1749-98.
28. Lui WY, Chau GY, Wu CW, King KL. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. Hepatogastroenterology 1999;46: 640-5.
29. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology 2005;42:1364-72.
30. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7 year evaluation from a public health tuberculosis clinic. Chest 2005;128:116-23.
31. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, et al. Tolerability of atorvastatin in a population aged > or =65 years: A retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:112-22.
32. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004;126:1287-92.
33. Nagasaka S, Abe T, Kawakami A, et al. Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success. Diabet Med 2002;19:344-8.



#### ORTAÇAĞ

Tahta tasvir (1490) bir ecza dükkanında eczacıyla ilaçların hazırlanmasını konuşan hekimi gösteriyor. National Library of Medicine, Bethesda