

İlaç İlişkili Karaciğer Hasarına Güncel Bakış ve Yenilikler

Current Perspective and Innovations in Drug-induced Liver Injury

✉ Esra Nur DURMAZER¹, ✉ Fulya GÜNŞAR²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Özet • İlaça bağlı karaciğer hasarı, ilaca maruz kalmaya atfedilen karaciğer hasarını oluşturur. Her yaşta, akut karaciğer yetmezliğinin önemli bir nedenidir. İlaça bağlı karaciğer hasarı hepatoselüler, kolestatik veya karışık (miks) tip olarak kategorize edilebilir ve immün yanıtları da içerebilir. İlaça bağlı karaciğer hasarı doza bağımlı bir şekilde ortaya çıkarsa bu intrinsik hasar, öngörülemez bir şekilde meydana gelirse de idiosinkrazik hasar olarak adlandırılır. Tedavide benimsenmiş spesifik modaliteler bulunmamaktadır. Patogenezinde birçok immün moleküler mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir. İlaça bağlı karaciğer hasarı için belirlenmiş moleküler mekanizmalar arasında 1) Mitokondri disfonksiyonu, 2) Artan reaktif oksijen seviyeleri, 3) Yüksek apoptoz ve nekroz varlığı ve 4) İmmün aracıli yolaklarla ilişkili safra kanalı hasarları yer alır. Ancak ilaca bağlı karaciğer hasarından sorumlu olan immün mekanizmaların hala büyük çoğunluğunun bilinmediği vurgulanmalıdır. İlaç ilişkili karaciğer hasarı sık meydana geldiğinden ve hasar geliştikten sonra tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan önleme stratejileri kritik öneme sahiptir. Bu derlemede, literatürde bugüne kadar yapılmış prospektif ve retrospektif kohort çalışmalardan yararlanılarak, ilaca bağlı karaciğer hasarının altında yatan mekanizmalara ilişkin bilinenler ele alınarak, klinik özellikler ve potansiyel risk faktörleri değerlendirilecek, ayrıca tanı ve tedavide gelecekte potansiyel olarak kullanılacak moleküller tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, toksik hepatit, hepatotoksisite

Abstract • Drug-induced liver injury constitutes liver damage attributed to exposure to the drugs and is a significant cause of acute liver failure at any age. Drug-induced liver injury can be categorized as hepatocellular, cholestatic, or mixed, and may also involve immune responses. When drug-induced liver injury occurs in a dose-dependent manner, it is termed intrinsic, whereas if the damage occurs unpredictable, it is referred to as idiosyncratic. Specific modalities for the treatment are not currently established. The pathogenesis involves many immunomolecular mechanisms. Among the identified molecular mechanisms for drug-induced liver injury are 1) Mitochondrial dysfunction, 2) Elevated levels of reactive oxygen species, 3) The presence of high apoptosis and necrosis, and 4) Bile duct injuries associated with immune-mediated pathways. However, some mechanisms involved drug-induced liver injury are remained unknown. Frequent occurrence and limited treatment options of drug induced liver injury, prevention strategies have critical importance. In this review, we will discuss the possible mechanisms and clinical features of drug-induced liver injury, potential risk factors, and molecules that may potentially be used in the future in diagnosis and treatment, by prospective and retrospective cohort studies in the literature.

Key words: Drug-associated liver injury, toxic hepatitis, hepatotoxicity

GİRİŞ

Karaciğer, ilaçlar ve çevresel toksinler de dahil olmak üzere organizmaya yabancı tüm maddelerin metabolizması ve atılımında merkezi bir göreve sahiptir. Bu merkezi görev aynı

zamanda karaciğerin birçok farklı mekanizma ile hasarlanmasına da yatkınlık sağlamaktadır. Organizma tarafından yabancı olarak karşılanan her türlü maddeye karşı karaciğer hasarı

İletişim: Esra Nur DURMAZER • Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 35040, Bornova, İzmir, Türkiye • E-mail: dr.esradurmazer@gmail.com • Durmazer EN, Günşar F. • Current Perspective and Innovations in Drug-induced Liver Injury • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:145-157.

meydana gelmesi hepatotoksisite veya toksik hepatit, reçeteli veya reçetesiz kullanılan ilaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarı ise ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI) olarak tanımlanmaktadır. İlaçlara bağlı gelişen hepatotoksisite, karaciğer hasarının en sık nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Toksik hepatitler farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilirler. Akut hepatitlerin yaklaşık %10'unu, fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluştururken kronik hepatit ve sirozun ancak %1'inden sorumludur (1). Bu derlemenin odak noktası ilaca bağlı karaciğer hasarıdır (DILI). DILI klasik olarak intrinsik (doğrudan) ve idiosinkrazik olarak sınıflandırılmaktadır. İntrinsik DILI genellikle doza bağlıdır ve ilaca maruz kalan bireylerin büyük bir kısmında meydana gelir. Hasar tahmin edilebilir ve başlangıcı genellikle saatler günler gibi kısa bir zaman dilimindedir. İdiosinkrazik DILI çoğu zaman doza bağlı değildir, ancak genellikle 50-100 mg/gün doz eşiği gerektirir, karaciğer hasarı ilaca maruz kalan bireylerin sadece küçük bir kısmında meydana gelir, önceden öngörülemez ve ilacın kullanımı sırasında veya sonrasında gelişebilir, semptomların başlangıcı günlerden haftalara kadar değişen bir sürede olabilir (1). Bu nedenle Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD), 2023 DILI güncellemesinde "hastaneye yatış öncesi son 180 gün içinde kullanılan ilaçların incelenmesi gerektiğini" vurgulamaktadır. İntrinsik ve idiyopatik DILI'ye neden olan ilaçlar Tablo 1'de sunulmuştur (2,3).

İlaca bağlı karaciğer hasarının tanısı, büyük ölçüde diğer nedenlerin dışlanmasına dayandığından zordur. Asıl tanı unsurları kısaca; söz konusu ilaç başlandıktan sonra karaciğer hasarının başlama zamanı, ilaç kesildikten sonra iyileşme görülmesi, ilaca tekrar maruz kalındığı durumda nüks gözlenmesi ve ilacın hepatotoksisite potansiyeline ilişkin bilgi ve klinik fenotipik özelliklerin saptanmasıdır. Bazı istisnalar dışında ilaca bağlı karaciğer hasarı için spesifik tanısal belirteçler yoktur. Özel testler (karaciğer biyopsisi, görüntüleme ve seroloji yöntemi) çoğunlukla karaciğer hasarının diğer nedenlerini dışlamada yardımcı olur. Karaciğer hasarına neden olabilecek çok sayıda ajan olması teşhisteki zorlukları arttırmaktadır (4). Hepatotoksisite konusunda Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin sponsor olduğu web sitesi LiverTox'ta 1200'den fazla ajan (reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, bitkisel ürünler, besin takviyeleri, metaller ve toksinler) ile bunların karaciğer hasarına neden olma potansiyelleri hakkında açıklamalar bulunmaktadır (5). Tanımlanan 971 reçeteli ilaçtan 447'sinin (%46) en az bir yayınlanmış vaka raporunda karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (4,5).

EPİDEMİYOLOJİ

DILI'nin gerçek insidansını belirlemek zordur. Hepatotoksisite konusundaki farkındalığın artmasına ve daha az toksik al-

Tablo 1. İlaç ilişkili karaciğer hasarı; intrinsik ve idiyosinkratik nedenler

Intrinsik	İdiyosinkrazik	
Asetaminofen	Allopürinol	Lapatinib
Amiodaron	Amiodaron	Metildopa
Anabolik steroidler	Amoksisilin-Klavulonat	Minoksilin
Antimetabolitler	Bosentan	Nitrofurantoin
Kolestiramin	Dantrolen	Pazopanib
Siklosporin	Diklofenak	Fenitoin
Valproik asit	Disülfiram	Pirazinamid
Yüksek aktiviteli antiretroviraller	Felbamat	Propiltiourasil
Heparin	Fenofibrat	Statin
Nikotinik asit	Flukloksasilin	Sülfonamid
Statinler	Flutamit	Terbinafin
Takrin	Halotan	Tiklopidin
	İzoniyazid	Tolvaptan
	Ketokonazol	Tolcapon
	Leflunamid	Trovafloksasin
	Lisinopril	

ternatiflerin bulunmasına rağmen, reçete edilen ilaç sayısındaki artış ve mevcut farmakolojik ajanların çeşitliliğine uygun olarak, hepatik ilaç reaksiyonlarının mutlak sıklığının azalmadığı görülmektedir. İlaça bağlı hepatotoksitenin büyük bir kısmı, bir ilacın önerildiği şekilde kullanılmasına rağmen öngörülemeyen bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, DILI gibi; ilaçların da yan etkilerinin çoğunun prevalansı ve insidansı hala yeteri kadar bilinmemektedir. DILI görülme sıklığının 100.000 kişi başına 14 ila 19 vaka olduğu tahmin edilmektedir (6). Vakaların %30'una sarılık eşlik etmektedir (6,7). DILI, sarılık nedeniyle hastaneye başvuruların %3 ila 5'inden sorumludur. Çoğu Batı ülkesinde akut karaciğer yetmezliğinin (AKY) en sık nedeni olup, vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır (8,9). DILI ile ilgili çalışmalar genellikle sınırlı sayıda hastayı içerir ve bu nedenle idiyosinkrazik hepatotoksiste gibi nadir yan etkileri tespit etme konusunda yetersizdir (10,11). Çoğu veri genellikle farmakovijilans merkezlerinin ve/veya ilaç şirketlerinin veri tabanlarından retrospektif çalışmalar aracılığıyla sağlanır. Bu çalışmaların amacı, en sık ilişkilendirilen ilaçları ve bunların klinik özelliklerini belirlemektir. Akut karaciğer yetmezliğinin etiyojisi üzerine yapılan çalışmalar ABD, Avrupa (9,12) ve Japonya'da (13) ilaçların AKY'nin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir. ABD ve Avrupa'da, geleneksel ilaçlara bağlı idiyosinkrazik ilaç reaksiyonları, Asya'da geleneksel ve tamamlayıcı besin takviyeleri DILI'nin en yaygın nedenleridir.

PATOGENEZ

DILI patogenezi anlamak için birçok hücre temelli çalışma yürütülmüştür. DILI türleri patogenezi içinde bazı ortak özellikleri paylaşır. Aynı zamanda önemli farkları da içerir. Doğrudan ve dolaylı karaciğer hasarı paterni iyi anlaşılırken idiyosinkrazik karaciğer hasarının patogenezi net değildir. Her iki tipte de ilacın kimyasal özellikleri, özellikle lipofilik olması ve ilaç biyotransformasyonu önemlidir. Esas olarak DILI'de; karaciğerin proteinlere kovalent bağlanabilen reaktif metabolitlere maruz kaldığı, böylelikle oksidatif stresin indüklendiği, ardından sinyal iletim yollarının aktive olduğu [örneğin, mitojen-aktive protein (MAP) kinazları] ve böylelikle organel stresi [örneğin, mitokondriyal veya endoplazmik retikulum (ER) stresi] oluştuğu düşünülmektedir. Bu durum safra asidi taşınmasına müdahale edebilir. En sonunda hücre ölümüne (nekroz veya apoptoz) veya bu süreçleri hafifleten antiok-

sidan savunma, mitokondriyal, ER katlanmamış protein yanıtları, mitokondriyal biyogenez gibi adaptif yanıtlara neden olabilir. Böyle bir durumda hasar meydana gelmez veya çok hafif olur (14,15). Ancak bu stres, genetik yatkınlığı olan bazı bireylerde, adaptif bağışıklık yanıtına bir ko-stimülasyon sağlayan doğal bağışıklık yanıtlarını tetikleyebilir (16,17). Adaptif bağışıklık yanıtının gelişiminde insan lökosit antijen (HLA) ilişkilerinin rolü önemlidir. Bununla birlikte, HLA ilişkili spesifik durumları olan hastaların bile yalnızca bir azınlığı DILI geliştirir. İdiyopatik vakaları inceleyen genom çalışmalarında, çoğunlukla büyük histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesi içinde ve HLA sınıf I ve II alelleri ile ilişkilendirilen birkaç genetik ilişki tespit edilmiştir. Genel olarak, HLA birliktelikleri nadir alellere ait ve seçilmiş ajanlara özgü olarak saptanmıştır. Örneğin yapılan genom çalışmalarından birkaçında flukloksasilin için HLA-B*57:01 (18), amoksisilin-klavulanat için HLA-A*02:01 ve HLA-DRB1*15:01 (19), fenofibrat ve terbinafin için HLA-A*33:01 gibidir (20,21). Bu birliktelikler hala ilaç seçiminde HLA alelleri taramaya değecek kadar güvenilir değildir. Bunlar ancak altta yatan immünolojik bir patogenezi olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotezi destekleyen bir gözlem, etkilenen ilaçların veya metabolitlerinin, HLA birlikteligi tarafından belirlenen aktif T-hücre reseptörüne bağlanmasıdır (22). Daha yakın zamanlarda, genom çalışmaları, HLA bölgesi dışında bir risk alleli tanımlamıştır ve bu allel, PTPN22 adlı bir immün modülasyon genini kodlayan, T hücre reseptör sinyalini down regüle eden bir protein tirozin fosfatazına bağlıdır (23). Bu allel, ilaç ilişkili idiyopatik karaciğer hasarıyla ilişkilendirilmiş bir missense mutasyona (c.C1858T, p.R620W) sahiptir ve aynı missense mutasyonu, otoimmün hastalıkların artan riski ile ilişkilendirilmiştir (24). Bu allel, çeşitli idiyopatik DILI formlarıyla ilişkilendirilmiş gibi görünmektedir (23,24). Bir diğer hipoteze göre; DILI'nin idiyopatik alt tipinde, karaciğerin ilacın anormal bir metabolitini üretmesini takiben hafif bir karaciğer hücresi hasarı ve ardından bu metabolitin hasarlı hepatosit yüzeyine sunulmasına özgü HLA ile bir T hücre reseptörüne karşı immünolojik yanıt oluşur (2,16,22). Adaptasyon olmaması, daha fazla T hücresi aktivasyonuna, sitokin salınımına ve hepatosit hasarına neden olur. Bu durumun potansiyel bir açıklaması, immün toleransın gelişiminin, DILI'nin şiddetini bastırabileceği veya modüle edebileceğidir. Böylece sadece yetersiz bir adaptif yanıtı olan karaciğer hasarına ilerler. Bu hipotez, daha güvenli ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir.

İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARININ TÜRLERİ ve FENOTİPLERİ

İlaça bağlı karaciğer hasarının, yapılan çalışmalarda değerlendirilen, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve AASLD tarafından kabul gören, direk, idiyosinkratik ve dolaylı hepatotoksisite olmak üzere üç farklı tipi vardır.

1. Direk Hepatotoksisite

Karaciğer hasarının en yaygın modelini oluşturur; hiperbilirübinemi olmaksızın alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alkalın fosfataz (ALP) düzeylerinde yükselmeler gözlenebilir (25). Bu yükseliş trendi; suçlanan ilaç ortadan kaldırıldığında ya da vücudun adaptasyon mekanizması sayesinde kendiliğinden de düzelebilir (26). Adaptasyonun mekanizmaları hala tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu konudaki hipotezlerden birkaçı şunlardır; ilacın biyolojik transformasyonu ve metabolizmasında rol alan enzim aktivitesindeki çeşitlilik, hepatosit koruyucu yolakların düzenlenmesindeki artıştan veya ilacın metabolitlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının down regülasyonundan kaynaklanabilir. Bazı durumlarda adaptasyon gerçekleşmez ve enzim seviyeleri progresif olarak artar. Ardından sarılık ve semptomlar ortaya çıkar. İnsidansı oldukça yaygın, aniden, ilaca başladıktan hemen sonra, genellikle tek bir yüksek doza maruz kalmanın veya doz artışının ardından meydana gelebilir ve öngörülebilir. Serum ALT seviyeleri yüksek değerlere ulaşabilirken ALP seviyeleri minimal düzeyde yükselir. Ağır vakalarda koagülopati, hiperamonyemi veya ensefalopati gibi karaciğer yetmezliği belirtileri hızla birkaç gün içinde ortaya çıkar (8,27,28). Karaciğer histolojik incelemesinde akut hepatik nekroz ve az inflamasyonla birlikte iskemik hepatite benzer şekilde sentrilobüler veya panlobüler nekroz görülmektedir. Akut hepatik nekroz ölümcül olabilir, ancak ölümcül değilse iyileşme hızlıdır ve serum enzim düzeyleri genelde yükseldikleri hızla düşer. Yüksek dozda asetaminofen, aspirin, niasin, amiodaron ve birçok antineoplastik ajan akut hepatik nekroza neden olabilir (27-29). Zehirli mantarlar (*Amanita phalloides*) ve diğer çevresel toksinler benzer bir akut hepatik nekroza neden olabilir.

2. İdiyosinkrazik Hepatotoksisite

Direk hepatotoksisiteye göre daha az sıklıkta görülmekte olan idiyosinkrazik hepatotoksisitenin latent periyodu genellikle 5 ile 90 gün arasında değişmektedir. Doz ile ilişkisi yoktur ve genellikle öngörülemez bir şekilde ortaya çıkar. Semptomlar ve seyir, belirgin ALT yükselmeleri (5 ila 50 kat artar) ile akut

viral hepatitinkilere benzer. ALP seviyeleri orta derecede artar. Karaciğer histolojisi, akut viral hepatiti düşündüren değişiklikler gösterebilir ve eozinofiller belirgin olabilir. En sık görülen paterni akut hepatosellüler hasardır (11). Bu vakalarda ölüm oranı genellikle %10 veya daha yüksektir. İlacın neden olduğu idiyosinkratik hepatitin tüm biçimlerine döküntü, ateş ve eozinofili gibi ilaca aşırı duyarlılığın belirtileri olan immüno-alerjik özellikler eşlik edebilir (2,11). İlaça bağlı idiyosinkrazik hasarın en yaygın nedenleri izoniazid, nitrofurantoin ve diklofenaktır.

Kronik hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarının nadir görülen bir şeklidir. Etken olarak görülen ajanın kullanımına devam edilirse, kronikleşme meydana gelir ve genellikle ajan durdurulduktan sonra yavaşça kendiliğinden düzelir. Akut hepatosellüler hasara neden olan birçok ajan, aynı zamanda kronik hepatosellüler hasara da neden olabilir. Uzun süren maruziyetten sonra ortaya çıkar. Otoantikorlar sıklıkla mevcuttur ve bu nedenle ayırıcı tanıda sıklıkla otoimmün hepatitin dışlanmasına odaklanılır. İlaça bağlı, otoimmün benzeri kronik karaciğer hasarının yaygın nedenleri nitrofurantoin, minosiklin, hidralazin, metildopa, statinler ve fenofibrattır. Kronik hepatiti tedavi etmek için sıklıkla kullanılan glukokortikoidler (başlangıç dozu, günlük 20 ila 60 mg prednizon veya eşdeğeri) semptomları hafifletebilir ve iyileşmeyi hızlandırabilir, ancak genellikle kendiliğinden düzelir (30). Glukokortikoidlerin kesilmesinden sonra en az 6 ay hastalar nüksetme yönünden takip edilmelidir. Sonuç olarak etken olduğu düşünülen ilacın kesilmesinden sonra karaciğer hasarının düzeldiğinin kanıtlanmasıyla ve/veya eğer glukokortikoidler kullanıldıysa, tedavide bunlar kesildikten sonra nüks gözlenmediyse otoimmün hepatit dışlanmış olur (31).

Kolestatik hasar, ALP seviyesinde belirgin yükselmenin eşlik ettiği şiddetli kaşıntı ve sarılık semptomlarıyla karakterizedir. İlaça bağlı kolestatik karaciğer hasarı genellikle kendi kendini sınırlar ve sıklıkla nispeten daha iyi seyirlidir. Kolestatik süreç uzun sürebilir ancak sonuçta düzelir (11,32). Karaciğer histolojisi, safra kanalı hasarını ve küçük safra kanallıklarında kolestazi göstermektedir (33). Yüksek enzim düzeyleriyle seyreden, safra kanalı kaybı olan olgularda sarılık geç düzelir, hatta tam düzelmeye 6 ayı bulabilir (34). İlaça bağlı kolestatik hepatitin yaygın nedenleri amoksisilin-klavulanat, sefalosporinler, terbinafin, azatioprin ve temozolomidir.

3. Dolaylı Hepatotoksisite

İlacın doğal hepatotoksik etkilerinden veya immünojenitesinden daha çok ilacın etkilerinden kaynaklanır. Hasarın

indirekt olarak oluştuğu düşünülmektedir. Altta yatan karaciğer hastalığının alevlenmesini temsil eder. Fenotipler çok değişkendir ve altta yatan hastalığın çeşidi ile ilişkilidir. Aynı zamanda yatkinlikler hakkında bilgi sağlar (örneğin; hepatit B'nin yeniden aktivasyonuna neden olan rituksimab gibi) (35). Son araştırmalara göre dolaylı toksisitenin giderek yaygınlaşan şekli; immün modülatör ajanlar (35-37), anti-tümör nekroz faktörü ajanlar (38) ve en dramatik olarak immün checkpoint inhibitörleri kaynaklı gelişen karaciğer hasarıdır (39,40). Bu tip, yeni ve henüz tam olarak kabul edilemeyen araştırmaların devam ettiği bir hepatotoksisite türüdür.

DILI'NİN ÖNDE GELEN NEDENLERİ

Yüzlerce ilaç DILI'ye neden olabilese de, bazı ilaç sınıfları diğerlerinden daha sık suçlanmaktadır. Önde gelen ilaçlar Tablo 1'de belirtilmiştir. Örneğin antimikrobiyaller, merkezi sinir sistemi ajanları, immün modülatör ajanlar ve anti-neoplastik ajanlar antihipertansiflerden daha sık suçlanır (10,12). Yapılan retrospektif çalışmalarda reçetesiz diyet ve beslenme takviye ürünleri Çin, Kore ve Singapur'da farmasötik ürünleri geride bırakarak DILI vakalarının %27 ile %62'sini oluşturmaktadır (41). Buna karşılık, bu takviye ürünleri Japonya, ABD ve İspanya'daki vakaların yalnızca azınlığını temsil etmektedir. Ancak günümüzdeki son verilere göre görülme sıklığı zaman içinde artmaktadır (42,43). Amoksisilin-klavulanat birçok batı ülkesinde en sık suçlanan bireysel ajan iken, Asya ülkelerinde anti-tüberküloz (TB) ajanlar daha baskındır. Asetaminofen (APAP) toksisitesinden kısaca bahsetmek gerekirse; her yerde bulunan, reçetesiz satılan bir analjezik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kuzey Amerika'da APAP aşırı dozunun zehir kontrol merkezlerine gelen 100.000 çağrıya, 50.000 acil servis ziyaretine ve yılda en az 500 ölüme yol açtığı kabul edilmektedir (44). Bu yaygın toksisitenin nedeni, idiyosenkrazi ile ilişkili ilaçlardan farklı olarak parasetamolün terapötik dozun yalnızca 2 ila 3 katı dozlarda karaciğer hasarına duyarlı tüm canlı türlerinde doza bağlı bir toksisite oluşturmasıdır (44,45). Doz aşımı tanısı (tek seferde > 4 gr) yükselen transaminaz düzeyleriyle (genellikle > 1000 U/L) ve değişken şiddette akut hepatosellüler karaciğer hasarı ile saatler içinde ortaya çıkar. Histolojik olarak APAP toksisitesi değişken derecelerde perisantral nekroz ile karakterize edilir. Nekrozun ciddiyeti aşırı dozun miktarı ile bağlantılıdır. Hızlı başlaması nedeniyle hiperakut akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir. İlaveten akut karaciğer hasarına neden olan

bitkisel ve diyet takviyeleri giderek büyüyen bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, bitkisel veya diyet takviyelerinin neden olduğu karaciğer hasarı vakalarının oranları 2004-2007'de %7'den %9'a, 2010-2014'te %19'dan %20'ye çıkmıştır (46).

DILI'YE TANISAL YAKLAŞIM

DILI büyük ölçüde klinik bir dışlama tanısıdır. İlaç maruziyeti, ilaç kesilmeden önce ve sonra karaciğer biyokimya testlerinin seyri ve diğer karaciğer hastalığı nedenlerinin dışlanması dahil olmak üzere ayrıntılı bir tıbbi geçmişe dayanır. Tanı algoritması Tablo 2'de özetlenmiştir. DILI için ilk laboratuvar testi serum aminotransferazları [AST, ALT] ALP, total ve direkt bilirübin seviyelerini içerirken, serum albümin ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) seviyeleri hasarın ciddiyetinin bir göstergesidir. Klinik olarak anlamlı DILI genellikle aşağıdakilerden herhangi biri olarak tanımlanır: 1) En az 24 saat arayla iki ayrı durumda serum AST veya ALT > 5 kat normalin üst sınırı (NÜS) veya ALP > 2 kat NÜS (veya başlangıç düzeyi anormal ise tedavi öncesi başlangıç düzeyi dikkate alınarak); 2) Yüksek serum AST, ALT veya ALP düzeyi ile birlikte total bilirübin > 2.5 mg/dl veya 3) Yüksek serum AST, ALT veya ALP ile birlikte INR > 1.5 (1). DILI aslında daha düşük laboratuvar değerleri ile ortaya çıkabilse de, genel popülasyona bakıldığında %20 kadarı zaten non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkol ve diğer yaygın durumlar nedeniyle hafif derecede artmış karaciğer biyokimyasal testlerine sahiptir (1,46).

Ek takviye ürünlerinin kullanımını da içeren ayrıntılı bir ilaç, madde alım geçmişi, tüm şüpheli DILI vakalarını tanımlamada kritik öneme sahiptir. Bu bilgiler, şüpheli ajanın başlangıç ve bitiş tarihlerini, doz değişikliğini (varsa, ne zaman?), ilacın önceki kullanımını, dechallenge verilerini (yani, ilacın kesilmesini takiben klinik seyir) ve rechallenge sonuçlarını (yani, yeniden maruz kalmaya yanıt) içermelidir. Tipik olarak, DILI yeni bir ilaca başladıktan sonraki 6 ay içinde ortaya çıkar, ancak bazı ilaçların daha uzun gecikme süreleri vardır (örn. nitrofurantoin, metotreksat). Bunun aksine, sadece 24-72 saat gibi çok kısa gecikme sürelerine de sahip olabilir. DILI genellikle oral bir ajana tekrar tekrar maruz kalmayla ilişkilendirilse de, intravenöz bir ajana maruz kalmanın da DILI'ye neden olabileceğini unutmamak gerekir. Bununla birlikte, ilaçların topikal formülasyonları, emilen ilaç dozunun düşük olması nedeniyle nadiren DILI'ye neden olur (1).

Tablo 2. DILI'de tanı algoritması (AASLD'den esinlenilmiştir) (1)**Klinik olarak anlamlı DILI genellikle aşağıdakilerden herhangi biri olarak tanımlanır;**

1. En az 24 saat arayla iki ayrı durumda serum AST veya ALT > 5 kat NÜS veya ALP > 2 kat NÜS (veya başlangıç düzeyi anormal ise tedavi öncesi başlangıç düzeyi dikkate alınarak);
2. Yüksek serum AST, ALT veya ALP düzeyi ile birlikte total serum bilirubin > 2.5 mg/dl;
3. Yüksek serum AST, ALT veya ALP ile birlikte INR > 1.5

Klinik öykü, semptomlar ve/veya fizik muayeneye dayanarak DILI şüphesi

1. Özellikle son 6 ay içinde, (başlangıç ve bitiş tarihleri de dahil olmak üzere) tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçlara, takviye ürünlere ve toksinlere maruziyeti değerlendirin
2. Gerekli olmayan ilaçları ve takviyeleri kesin

R oranını belirleyin

$$R = (ALT/NÜS) / (ALP/NÜS)$$

R > 5: Hepatosellüler**2 < R < 5: Miks****R < 2: Kolestatik**

Karaciğer hasarının paternini Liver Tox, PubMed' de araştır

1. Semptomlar başlayana kadar geçen süre
2. Dechallenge (iyileşme süresi)
3. Klinik fenotip

Tabloda belirtilen karaciğer hasarının diğer nedenleri dışlanmalıdır.

Diğer etiyolojik nedenleri dışla:

1. Viral hepatitler
2. İskemi
3. Otoimmün hepatit
4. Alkolik hepatit
5. İlaç/mantar /toksin/parasetamol
6. Alfa-I antitripsin eksikliği
7. Hereditör hemokromatozis
8. Steatotik karaciğer hastalığı
9. Çölyak hastalığı
10. Rabdomyoliz
11. Hipotiroidi/Tirotoksikoz

Diğer etiyolojik nedenleri dışla:

1. Koledokolitiazis
2. Primer biliyer kolanjit
3. Biliyer striktür (Primer sklerozan kolanjit)
4. Pankreatikobiliyer tümör
5. Malignite, solid tümör, lenfoma
6. TPN kolestazi
7. Kemik hastalıkları

Semptomlar devam ediyorsa, dechallenge beklediği gibi ilerlemiyorsa, otoimmün hepatit şüphesi varsa veya atipik prezentasyon varsa karaciğer biyopsisini düşünün

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; NÜS: Normalin üst sınırı; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; TPN: Total parenteral nütrisyon.

DILI şüphesi olan tüm hastalara akut viral hepatit testi yapılması önerilmektedir (47). Aslında, DILI kohortunun ilk analizinde vakaların %1.3'ünde hepatit C virüs (HCV) RNA testi pozitif çıkmıştır (11). DILI'yi taklit eden bir diğer etken de akut hepatit E virüs (HEV) enfeksiyonudur. HEV enfeksiyonu gelişmiş ülkelerde giderek daha fazla rapor edilmektedir. DILI veri tabanında vakalarda anti-HEV immünglobulin M (IgM) seroprevalansı %3'tür. Şüpheli etken bulunmayan veya yaşlı yetişkinlerde ortaya çıkan çok yüksek aminotransferaz değerlerine sahip vakalarda akla getirilmelidir (48). DILI şüphesi olan tüm hastalarda, otoantikolar (örn. antinükleer ve anti-düz kas antikoları) ve serum Ig seviyeleri bakılmalı, otoimmün hepatit (AIH) taraması da yapılmalıdır. Ancak bazı ilaçlar AIH benzeri bir tablo ortaya çıkarabilir (47,49).

Yakın zamanda hipotansiyon, sepsis veya kalp yetmezliği tablosunda olan hastalar, genellikle serum aminotransferaz değerlerinde hızlı ve belirgin bir artış ardından da hızlı bir düşüşle karakterize olan iskemik karaciğer hasarı riski altındadır ve DILI ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Genç hastalarda, önerilen testler kullanılarak Wilson hastalığı dışlanmalıdır (47). Kolestatik vakalarda, primer biliyer kolanjiti değerlendirmek için antimitokondriyal antikor testi yapılması önerilir. AST'nin ALT'den daha yüksek olduğu hastalarda, özellikle aminotransferaz yükselmeleri daha az ise (örn. AST genellikle < 300 U/L) ve yüksek gama-glutamil transpeptidaz (GGT) ile buna ilaveten eritrosit makrositozu da mevcut ise alkolle ilişkili hepatit düşünülmelidir. DILI şüphesi olan tüm hastalara; siroz, biliyer obstrüksiyon veya diğer fokal karaciğer değişikliklerinin varlığını değerlendirmek için abdominal ultrasonografi ile başlayan karaciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Vasküler anormallikler veya pankreatikobiliyer hastalığı değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) kolanjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (50).

Şüpheli DILI'nin yönetimi açısından en önemli ilk adım, şüpheli ajanın kullanımının sonlandırılmasıdır. DILI'nin büyük çoğunluğunda, herhangi bir tedavi veya özel önlem gerekmeden spontan iyileşme meydana gelir. Aslında, suçlu ilacın kesilmesini takiben spontan iyileşme, doğru tanı koyup tedavi yanıt değerlendirmesinde önemli bir kriterdir (49,51). Buna ek olarak, DILI etkeni olarak düşünülen ilaç kullanımı sonlansa bile düzelme hemen başlamayabilir ve hatta gittikçe

kötüleşen hasar meydana gelebilir. Tedavi sürecinde devamlı olarak karaciğer hasarının şiddeti değerlendirilmelidir. Sarılık olan hastaların aktif gözetim altında tutulmaları gerekmektedir. Alkolik karaciğer hasarı, viral hepatit gibi potansiyel diğer nedenler dışlanmalıdır. AKY belirtileri veya biyokimyasal göstergeleri olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Belirli durumlarda önerilen ve etkinlik kanıtı değişen bazı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır.

PROGNOZ

Hasarın şiddet derecesinin değerlendirilmesi; sarılık, ensefalopati, koagülopatiyeye bağlı kanama, asit semptomlarının varlığına dayanır. Daha az spesifik semptomlar, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, ateş, titreme, karın ağrısı, kaşıntı, cilt döküntüsü vb. de göz önüne alınmalıdır, çünkü bu tür semptomların varlığının daha kötü bir klinik sonuçla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (31,52,53). Total ve direkt bilirübin, INR, Faktör V, protrombin zamanı ve hipoalbuminemi gibi analitik testler de şiddet değerlendirmesinde düşünülmelidir, özellikle INR önemlidir (44,49,51). Bu, Hyman Zimmerman tarafından birkaç dekad önce ortaya konmuş ve Hy's yasasının temeli haline gelmiştir. ABD ve Avrupa'daki çeşitli büyük DILI kohortları, Hy's yasasını doğrulamış olup hepatosellüler hasarı ve sarılığı olan hastaların %10'u aşan bir mortalite/karaciğer nakli oranına sahip olduğunu göstermiştir (54,55). Son zamanlarda önerilen iki DILI şiddet sınıflandırması bulunmaktadır (Tablo 3). ABD DILI şiddet indeksi 5 dereceden (hafif, orta, orta-ağır, şiddetli ve ölümcül) oluşur ve hastaneye yatış ihtiyacını belirler (2,44). Diğer taraftan, Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubu'nun şiddet indeksinde sadece 4 derece (hafif, orta, şiddetli ve ölümcül/nakil) belirtilmektedir (2).

KRONİK DILI

DILI geçiren hastaların büyük çoğunluğunun, karaciğer testlerinin normalleşmesi ve klinik olarak iyileşmesi beklenmektedir. Ancak, karaciğer hasarının takibi sırasında kronik karaciğer hastalığı ve nadir durumlarda karaciğer sirozu gelişebilmektedir. Kolestatik tip hasar oluşturan bazı ilaçlarda, uzun süreli persistan kolestatik hasar ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilendirilmiş olan safra kanal kaybı (vanishing bile duct) sendromunun gelişimi görülebilir. İş-

Tablo 3. DILI şiddet sınıflaması (2)

Kategori	Şiddet	Açıklama
ABD İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı Çalışması		
1	Hafif	Yüksek ALT ve/veya ALP ancak TBL < 2.5 mg/dl ve INR < 1.5
2	Orta	Yüksek ALT ve/veya ALP ancak TBL ≥ 2.5 mg/dl ve INR ≥ 1.5
3	Orta-Ağır	Yüksek ALT, ALP, TBL ve/veya INR ile birlikte hastane yatışı veya DILI'ye bağlı uzamış hastane yatışı
4	Ağır	Yüksek ALT ve/veya ALP ve TBL ≥ 2.5 mg/dl ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin eşlik etmesi: *Hepatik yetmezlik (INR > 1.5, asit ya da ensefalopati) *DILI'ya bağlı başka organ yetmezliği
5	Ölümcül	DILI'ya bağlı ölüm ya da karaciğer nakli
Uluslararası DILI Uzman Çalışma Grubu		
1	Hafif	ALT ≥ 5 veya ALP ≥ 2 ve TBL < 2 x NÜS
2	Orta	ALT ≥ 5 veya ALP ≥ 2 ve TBL < 2 x NÜS veya semptomatik hepatit
3	Ağır	ALT ≥ 5 veya ALP ≥ 2 ve TBL < 2 x NÜS veya semptomatik ve aşağıdaki kriterlerden birinin eşlik etmesi: *INR ≥ 1.5 *Asit ve/veya ensefalopati, 26 haftadan kısa hastalık süresi ve altta yatan siroz olmaması *DILI'ya bağlı başka organ hasarı
4	Ölümcül/Nakil	DILI'ya bağlı ölüm veya karaciğer transplantasyonu

ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, TBL: Total bilirubin, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, NÜS: Normalin üst sınırı.

panyol DILI kaydında prospektif olarak kaydedilen hastalar arasında, kronik karaciğer hasarının gelişimi 493 hastanın 28'inde (%5.7) gözlemlenmiş olup, kolestatik/miks tip hasar gösteren hastaların kronik hasar geliştirme eğiliminde olduğu görülmüştür (56). Klinik özellikleri ve histolojisi DILI'yi düşündüren 33 olgunun retrospektif değerlendirmesinde hastalardan 13'ünde (%39) karaciğer biyokimyasındaki kalıcı anormallikler ve görüntüleme kronikleşme bulguları gösterilmiştir (55).

DILI'de gelişen kronik karaciğer hasarının kesin tanımı veya bir süre sınırlaması yoktur. Kronik karaciğer hasarı tanımı, hepatosellüler ve kolestatik/miks tip hasarlı hastalarda, ilaç tedavisini bıraktıktan sonra karaciğer testlerinde 3 veya 6 aydan daha uzun süre devam eden anormallikleri içermektedir (56,57). Benzer şekilde, retrospektif tek merkezli bir çalışmada, DILI tanısı alan hastaların %6'sında ilaç tedavisini bırakmayı takiben ortalama 48 aylık bir takip sonrasında devam eden anormal karaciğer biyokimyasına rastlanmıştır (58). DILI tanısı alan ve eş zamanlı sarılıkla başvuran hastaların (ortalama 10 yıl takip) takip çalışması şiddetli DILI sonrasında klinik olarak önemli karaciğer hastalığının nadir olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, akut DILI ataklarını atlattıktan sonra hayatta kalan 685 hastanın 23'ünde (%3.4) takip dönemin-

de karaciğer hastalığı nedeniyle hastaneye yatma durumu ve 5'inin karaciğerle ilgili mortalite yaşadığı görülmüştür. Sirozlu 8 hastanın 5'inde kriptojenik siroz saptanmış ve DILI'nin rol oynamış olabileceği düşünülmüştür (57).

TEDAVİ

Genel Prensipler

Şüpheli ilacın kesilmesi ve testlerin takibi ile hastanın günler ve haftalar içinde düzelmesi beklenmektedir. Ancak bu düzelmenin olmadıysa sarılık gelişmesi ve/veya sarılığın giderek artması, akut karaciğer yetmezliği bulguları olarak INR gibi koagülasyon testlerinin bozulması, bilinçte bozulma gelişmesi mutlak yakın izlem, destek tedavi ve hastaneye yatışı gerektirmektedir. Steroidler, AIH ile tam ayırımın yapılamadığı veya hipersensitivite bulgularının belirgin olduğu hastalarda verilebilir.

Özel Tedaviler

Kolestiramin

Leflunomid kaynaklı akut karaciğer hasarı genellikle tedavi durdurulduğunda kendiliğinden sınırlanır. Ancak nadir de olsa ciddi ve ölümcül vakalar bildirilmiştir (5,59). Leflunomi-

din enterohepatik dolaşımı ve uzun yarı ömrü nedeniyle, kolestimamin gibi bir safra asidi reçinesi ile tedavi (günde 4 g her 6 saatte bir, 2 hafta boyunca) ilacın temizlenmesini hızlandırmak amacıyla önerilmiştir. Aynı zamanda kolestimaminin, terbinafin tarafından indüklenen kronik kolestazın düzelmesini de hızlandırdığı bildirilmiştir (60).

Karnitin

Karnitin, valproat hepatotoksitesine karşı özel bir antidot gibi görünmektedir ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile insan çalışmaları, karnitinin hızlı bir şekilde uygulanmasının (özellikle intravenöz olarak verildiğinde) akut valproat hepatotoksitesinde sağ kalımı artırdığını vurgulamaktadır (61,62). Karnitinin, valproat hepatotoksitesine karşı faydalı etkisi, mitokondrial asetil-KoA seviyelerini düzenleme rolüne bağlanmıştır.

N-Asetilsistein

Parasetamol zehirlenmesinde kullanımının yanı sıra, N-asetilsistein (NAC), zaman zaman diğer DILI türlerinin tedavisi için kullanılmış, üç günlük intravenöz tedavi ile erken evredeki hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (63). NAC'nin oral prednizolon ile kombinasyonunun etkinliği, flupirtin'e atfedilen şiddetli idiyopatik hasarı olan 21 hastanın retrospektif analizinde; 7 günlük kombine NAC/prednizolon tedavisinin, 2 hafta içinde önemli ölçüde karaciğer profilini düzelttiği görülmüştür (64).

Ursodeoksikolik Asit

DILI'yi takiben gelişen kronik kolestaz, genellikle ursodeoksikolik asit (UDCA) ile tedavi edilir. Bununla birlikte, UDCA'nın DILI hastalarında etkileri yeterince kanıtlanamamıştır (65). DILI'li hastalarda UDCA ve steroid etkinliğini karşılaştıran kontrollü çalışmalar eksiktir.

DILI İLİŞKİLİ AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

DILI'ye Özgü Olmayan Tedaviler

Günümüzde akut karaciğer yetmezliği (AKY) tedavisine yönelik yaklaşımlar, karaciğer fonksiyonunun geçici olarak düzenlenmesi ve detoksifikasyonu sağlamayı amaçlamaktadır. Bu sırada karaciğer rejenerasyonunu artıran tedavi seçenek-

leri de gündemdedir. Karaciğerin yetersiz fonksiyonları ve detoksifikasyonuna destek olma amacıyla ekstrakorporeal karaciğer destek sistemlerinin kullanılması hedeflenmiştir. Bu genellikle yapay (MARS) ve biyo-yapay sistemleri (insan hepatositlerinin kullanımına dayanan cihazlar) içerir. Ancak, ekstrakorporeal tedavilerin karaciğer yetmezliği olan hastalarda mortalite oranında azalma açısından herhangi bir net fayda gösteremediği görülmüştür. Seçilmiş vakalarda kök hücre tedavilerinin ve özellikle granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımının fayda sağladığına ilişkin çalışmalar gösterilmiştir ancak elde edilen veriler rutin kullanım için sınırlıdır (1,66). Karaciğer nakli, hala AKY için birincil vazgeçilmez kurtarma tedavisi olup, karaciğer nakli alıcıları AKY ile birlikte yaklaşık %80'lik bir 1 yıllık sağ kalım oranına sahiptir (66).

İlaç ile indüklenen AKY için 2 ana tedavi yaklaşımı bulunmaktadır;

- i) Toksik ilaç karaciğere ulaşmadan önce daha fazla hasarı engellemek için vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırma.
- ii) İlaç karaciğere ulaştıktan sonra hasarı önlemek ve/veya durdurmak için bir antidot uygulama. Aktif kömür akut ilaç alımını takiben 3-4 saat içinde uygulandığında ilacın daha fazla emilimini önleyen etkili bir tedavidir (66). Çoğunlukla parasetamol toksisitesi için bir tedavi seçeneği olarak kullanılır.

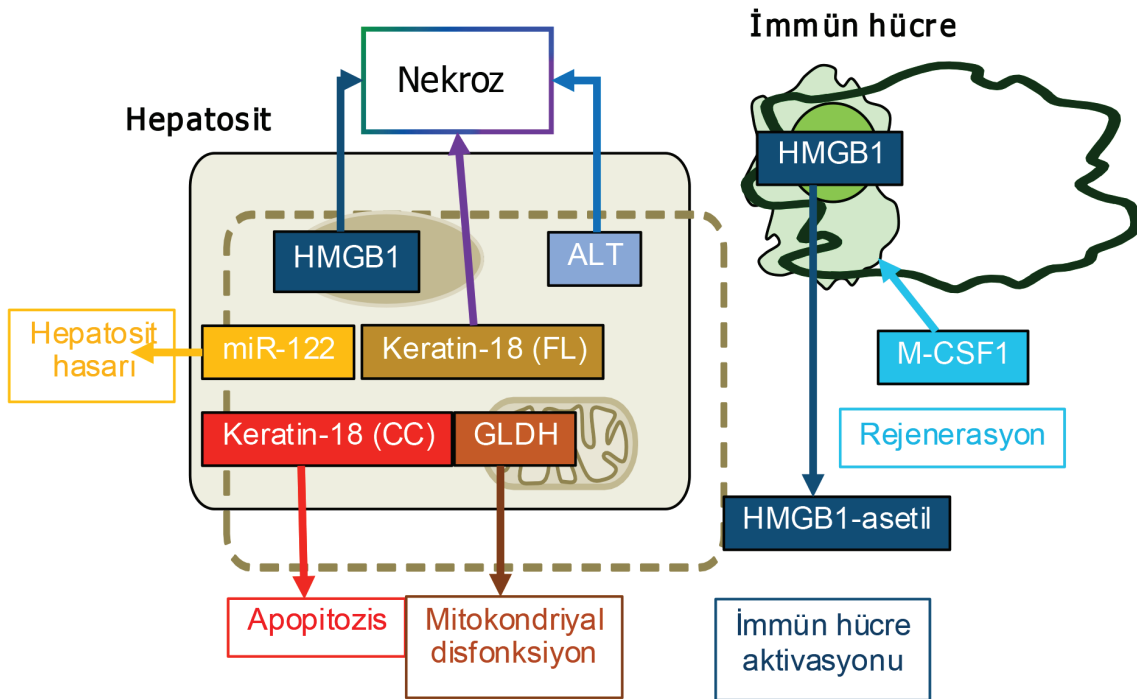
AKY seyrinin erken döneminde en sık kullanılan tedavi ajanı NAC'tır. Ciddi ensefalopatiye ilerlemeyi önleyebilir ve aynı zamanda renoprotektif etkiler de gösterebilir. NAC tedavisinin idiosinkrazik DILI'ye bağlı AKY'li hastalarda faydası yıllar boyunca tartışılmış ve öneriler değişiklik göstermiştir. Yapılan çalışmalar, NAC'ın non-parasetamol AKY'de erken evre ensefalopatisi olan hastalarda ölüm ve transplant sayısını azaltmada etkili olduğunu savunmuştur. Ensefalopati derecesi I-II grubundaki hastalarda spontan sağ kalım oranı, NAC tedavisi ile %30'dan %52'ye çıkmış, ancak genel olarak ve tüm ensefalopati derecelerinde spontan sağ kalım önemli ölçüde iyileşmemiştir. Bir çalışmada idiosinkrazik DILI, AKY alt grubunda, NAC tedavisi ile spontan veya transplantasyonsuz sağ kalımın %27'den %58'e çıktığı gösterilmiştir (63).

Kortikosteroidler, genellikle diğer tedaviler sonuç vermediğinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid tedavisinin, tüm AKY formları için sınırlı fayda sağladığı gösterilmiştir

(67). Tüm formlardan kaynaklı AKY'li 361 hastanın retrospektif analizi, kortikosteroidlerin ilaç kaynaklı, belirsiz veya otoimmün AKY'de genel sağ kalımı artırmadığını ve kortikosteroid tedavilerinin daha ciddi karaciğer hasarı olan hastalarda daha düşük sağ kalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. DILI nedenli AKY'li olan 131 hastadan, kortikosteroid alanların %69'u hayatta kalırken, kortikosteroid tedavisi almayanların %66'sı hayatta kalmıştır (68). AKY'nin yanı sıra, kortikosteroidler aynı zamanda özellikle eozinofili, döküntü ve ateş gibi aşırı duyarlılık özellikleri ile ilişkilendirilen ilaç kaynaklı kolestatik hepatit tedavisinde de kullanılabilir (69). Olası toksik ilacın kesilmesinden sonra 1-2 hafta içinde testler düzelmüyor, sarılık artıyor ve INR uzamaya başlıyorsa, kortikosteroid tedavisi 20-60 mg/gün dozundan verilebilir ve klinik durumun düzelmesine göre yavaş yavaş kesilir (6 aya kadar uzatılarak kesilebilir). Eğer testlerde düzelme olmazsa kortikosteroid tedavisinin devamı konusunda ısrarcı olunmamalıdır. Genel olarak, ilaç kaynaklı AKY için belirli veya özel bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, etkileyici güvenlik profili nedeniyle N-asetilsistein sıkça kullanılmaktadır (68-70).

DILI'de GELECEK

Günümüzde kullanılan karaciğer hasarının mevcut serum belirteçleri (örn. AST, ALT, ALP) ne erken dönemde DILI'yi tespit edecek kadar duyarlı ve spesifik ne de hastalığın bireysel düzeydeki klinik şiddeti üzerinde prognoz tayininde bulunabilmektedir. DILI'nin mekanizmasını daha iyi anlamaya çalıştığımız günümüzde umut vadeden biyobelirteçlerin çoğu apoptoz ve nekroz nedeniyle hücre içinden serbest kalan moleküllerden şekillendirilmiştir. Geliştirilmekte olan DILI biyolojik belirteçleri genel olarak dört kategoriye ayrılır: 1) Hepatosit hasarının kapsamını veya ciddiyetini ölçen dinamik karaciğer hasarı belirteçleri; 2) Karaciğer hasarının hücre içi yollarını aydınlatmayı amaçlayan mekanik biyobelirteçler; 3) Prognostik biyobelirteçler; ve 4) Tek nükleotid polimorfizmlerini içeren tanısal biyobelirteçler. Şu anda, asetaminofen (APAP) doz aşımı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, glutamat dehidrojenaz ve mikro-RNA-122'nin, ALT ile karşılaştırıldığında karaciğer hasarı için daha duyarlı ve spesifik biyobelirteçler olduğundan bahsedilmektedir. Ayrıca APAP nedenli AKY sonrasında kaybedilen vakalarda hayatta



Şekil 1. DILI tanısı için ALT dışında yeni biyobelirteçler (EASL kılavuzundan modifiye edilmiştir) (2).

HMGB1: Yüksek mobiliteli grup box-1, GLDH: Glutamat dehidrojenaz; M-CSF1: Makrofaj koloni stimüle edici faktör 1.

kalanlara göre inflamazom davranışında anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır (71,72). Bunlarla beraber tam uzunluk-taki serum sitokeratin 18 (CK18) ve kaspazla bölünmüş CK18 seviyelerini içeren apoptotik indeks, karaciğer hasarını tespit etmede serum ALT'den daha duyarlı ve ayrıca prognostik değere sahip olabilir (73,74). Sitokinleri ve kemokinleri serbest bırakmak için bağışıklık hücrelerini aktive eden hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) salınmasının DILI patogenezinde önemli olduğuna inanılmaktadır (Şekil 1). Bu bağlamda, serumda çeşitli izoformlarda tespit edilebilen bir DAMP'ın yanı sıra makrofaj-koloni-stimüle edici faktör reseptör (MCSFR) ve osteopontin olan yüksek hareketli grup 1, prognostik biyobelirteçler olarak umut vaat etmektedir (71,75).

DILI teşhisini iyileştirmek için, indeks hastadan alınan lenfositlerin şüpheli ilaçla inkübe edildiği in vitro lenfosit proliferasyon analizlerinin sonuçlarını içeren birkaç grup mevcuttur. DILI grubu, multipleks lenfosit proliferasyon testini test etmiş olup ancak umut vadeden sonuçlar elde edememiştir (76). Diğer gruplar dolaşımdaki makrofajlardan ve insan karaciğer organoitlerinden elde edilen in vitro test sistemlerinin geliştirilmesini araştırmaktadır ancak bu çalışma daha fazla doğrulama gerektirmektedir (77,78). DILI biyobelirteç keşfini ve araştırılmasını kolaylaştırmak için, hem klinik araştırmalarda hem de kayıt çalışmalarında tutarlı vaka tanımlarının yanı sıra standartlaştırılmış protokoller kullanılarak biyolojik numunelerin toplanması şiddetle tavsiye edilir.

SONUÇ

İlaça bağlı karaciğer hasarı, karaciğer hastalığının nadir fakat klinik açıdan önemli bir şeklidir; görülme sıklığı, ilaçların alınma sıklığına ve bunların ne kadar hasar oluşturduğuna bağlıdır. Karaciğer hasarının birden fazla türü ve fenotipi etkene göre değişiklik gösterir. Bu durum tanınabilir bir zorluk teşkil eder. İlaça bağlı karaciğer hasarının fenotiplerinin tanınması; tanının konulmasında, sorumlu ajanın belirlenmesinde ve patogeneze hakkında bilgi sağlanmasında faydalıdır. Günümüzde ilaca bağlı karaciğer hasarının patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar; hızlı teşhise ve tedaviye hatta belki de önlemeye yönelik geliştirilmiş yaklaşımlara olanak tanıyacaktır.

Yazar Katkıları:

Esra Nur Durmazer: Yazım, verilerin toplanması, makalelerin gözden geçirilmesi.

Fulya Günşar: Yazım, verilerin toplanması, makalelerin gözden geçirilmesi.

Tüm yazarlar makalenin son halini onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Yapay Zeka ve Yapay Zeka Destekli Teknolojilerin Kullanımı Bildirimi: Yoktur.

Çıkar Beyanları: Yoktur.

Finansal Açıklama: Bu makale kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki fon sağlayıcı kuruluşlardan herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023;77:1036-65.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair.; Panel members; EASL Governing Board representative.: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-61.
- 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;46:1323-30.
- Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology* 2016;63:590-603.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
- 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;144:1419-25.
- Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-76.
- Wei G, Bergquist A, Broomé U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007;262:393-401.

10. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
11. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ, et al; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-52.
12. Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1095-101.
13. Ohmori S, Shiraki K, Inoue H, et al. Clinical characteristics and prognostic indicators of drug-induced fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1531-4.
14. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013;17:507-18.
15. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *Int J Mol Sci* 2017;18:1018
16. Noureddin N, Kaplowitz N. Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. In: Chen M, Will Y (Eds). *Drug-induced liver toxicity. Methods in pharmacology and toxicology.* Humana Press 2018;3-18.
17. Light DS, Aleo MD, Kenna JG. Interpretation, integration, and implementation of in vitro assay data: the predictive toxicity challenge. In: Chen M, Will Y (Eds). *Drug-induced liver toxicity. Methods in pharmacology and toxicology.* Humana Press 2018;345-64.
18. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al; DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-9.
19. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al; Spanish DILI Registry; EUDRAGENE; DILIN; DILIGEN; International SAEC. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011;141:338-47.
20. Ahmad J, Odin JA, Hayashi PH, et al. Identification and characterization of fenofibrate-induced liver injury. *Dig Dis Sci* 2017;62:3596-604.
21. Fontana RJ, Cirulli ET, Gu J, et al. The role of HLA-A*33:01 in patients with cholestatic hepatitis attributed to terbinafine. *J Hepatol* 2018;69:1317-25.
22. Kim SH, Saide K, Farrell J, et al. Characterization of amoxicillin- and clavulanic acid-specific T cells in patients with amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Hepatology* 2015;62:887-99.
23. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators; International DILI consortium (iDILIC). A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2019;156:1707-16.e2.
24. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:602-11.
25. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
26. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol* 2005;33:1-5.
27. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al; Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
28. Pye M, Northcote RJ, Cobbe SM. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J* 1988;59:690-1.
29. Dalton TA, Berry RS. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med* 1992;93:102-4.
30. De Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, et al; Drug-Induced Liver Injury Network. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:103-2.e2
31. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-8.
32. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci* 2016;61:2406-16.
33. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014;59:661-70.
34. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, et al; U.S. Drug Induced Liver Injury Network Investigators. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65:1267-77.
35. Nociti V, Biolato M, De Fino C, et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav* 2018;8:e00968.
36. Aliberti S, Grignani G, Allione P, et al. An acute hepatitis resembling autoimmune hepatitis occurring during imatinib therapy in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Am J Clin Oncol* 2009;32:640-1.
37. Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, et al. Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2013;58:1766-75.
38. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al; US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:558-64.e3.
39. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233-40.
40. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. *Am J Clin Oncol* 2018;41:760-5.
41. Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology* 2019;156:2230-41.e11.
42. Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena ML. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver Dis* 2018;38:21-40.
43. Devarbhavi H, Joseph T, Kumar NS, et al. The Indian network of drug-induced liver injury: etiology, clinical features, outcome and prognostic markers in 1288 patients. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:288-98.
44. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:398-405.
45. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20.
46. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014;60:1399-408.

47. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al; DILIN Study Group. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009;32:55-68.
48. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141:1665–72.
49. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730-42.
50. Ahmad J, Rossi S, Rodgers SK, et al. Sclerosing cholangitis-like changes on magnetic resonance cholangiography in patients with drug induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:789-90.
51. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806-15.
52. Agal S, Bajjal R, Pramanik S, et al. Monitoring and management of anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1745-52.
53. Lobato MN, Reves RR, Jasmer RM, et al; 2RZ Study Group. Adverse events and treatment completion for latent tuberculosis in jail inmates and homeless persons. *Chest* 2005;127:1296-303.
54. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34, 1934.e1-4.
55. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-5.
56. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
57. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009;50:511-7.
58. Björnsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R. Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:79-85.
59. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2396-404.
60. Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997;42:1486-8.
61. Lheureux PER, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Crit Care* 2005;9:431-40.
62. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405-9.
63. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
64. Borlak J, van Bömmel F, Berg T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver Int* 2018;38:365-76.
65. Piotrowicz A, Polkey M, Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J Hepatol* 1995;22:119-20.
66. Fontana RJ, Bari K. Acute liver failure. In: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR, (Edts). *Schiff's Diseases of the Liver*. John Wiley & Sons 2017;411-31.
67. Tujjos SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int* 2018;38:6-14.
68. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612-21.
69. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe druginduced liver injury. *Digestion* 2011;84:54-9.
70. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118:281-90.
71. Harrill AH, Roach J, Fier I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:214-20.
72. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013;58:777-87.
73. Thulin P, Nordahl G, Gry M, et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int* 2014;34:367-78.
74. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al; ALF Study Group. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237-43.
75. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrechts J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort. *Hepatology*. 2019;69:767-73.
76. Whritenour J, Ko M, Zong Q, et al. Development of a modified lymphocyte transformation test for diagnosing drug induced liver injury associated with an adaptive immune response. *J Immunotoxicol* 2017;14:31-8.
77. Benesic A, Rotter I, Dragoi D, et al. Development and validation of a test to identify drugs that cause idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1488-94.
78. Shinozawa T, Kimura M, Cai Y, et al. High-fidelity drug-induced liver injury screen using human pluripotent stem cell-derived organoids. *Gastroenterology* 2021;160:831-46.e10.