İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARI VE TEDAVİSİ

Dr.Nurten Türkel Küçükmetin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Güvenli | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=drug-induced+liver+injury

NCBI Resources How To Sign in to NCB

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | drug-induced liver injury | Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Clear all

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to

Search results

Items: 1 to 20 of 35732

<< First < Prev Page 1 of 1787 Next > Last >>

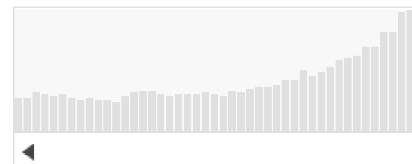
1. [Clinical analysis of two diagnosis methods for herb-**induced liver injury**].
He TT, Gong M, Bai YF, Zhu Y, Wang JB, Niu M, Liu B, Li YG, Xiao XH.
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2016 Aug;41(16):3096-3099. doi: 10.4268/cjcmm20161626. Chinese.
PMID: 28920355
Similar articles

2. Protective role of quercetin against manganese-**induced injury** in the **liver**, kidney, and lung; and hematological parameters in acute and subchronic rat models.
Bahar E, Lee GH, Bhattarai KR, Lee HY, Kim HK, Handigund M, Choi MK, Han SY, Chae HJ, Yoon H.
Drug Des Devel Ther. 2017 Sep 5;11:2605-2619. doi: 10.2147/DDDT.S143875. eCollection 2017.
PMID: 28919711
Similar articles

3. Polyphenols reported to shift APAP-**induced** changes in MAPK signaling and toxicity outcomes.
Nguyen NU, Stamper BD.
Chem Biol Interact. 2017 Sep 13. pii: S0009-2797(17)30690-7. doi: 10.1016/j.cbi.2017.09.007. [Epub ahead of print]

Filters: Manage Filters

Results by year



Download CSV

Related searches

idiosyncratic **drug-induced liver injury**

biomarkers **drug-induced liver injury**

PMC Images search for *drug-induced liver injury*

İlaca Bağlı Karaciğer Hasarı (İBKH) Tanımı

- İlaç, yabancı madde (xenobiyotikler) yada toksik ajanlara maruz kalma sonucunda çeşitli derecelerde olan karaciğer hasarı olarak tanımlanır.

Epidemiyoloji

•Gelişmiş ülkelerde insidans 1/100.000-20/100.000 arasında değişmektedir.
•Fransa ve İzlanda'da yıllık insidans 13,9-19,1/100.000

•İBKH marketlerden ilaç çekilmesinin en önemli nedenidir.
•1000'nin üzerinde ilaç, bitkisel ürün İBKH yol açtığı bildirilmiş ve liste gittikçe büyümektedir.

•Akut hepatit hastalarının 10% 'da neden İBKH'dır
•Akut karaciğer yetmezliğinde 50% neden İBKH'dır.

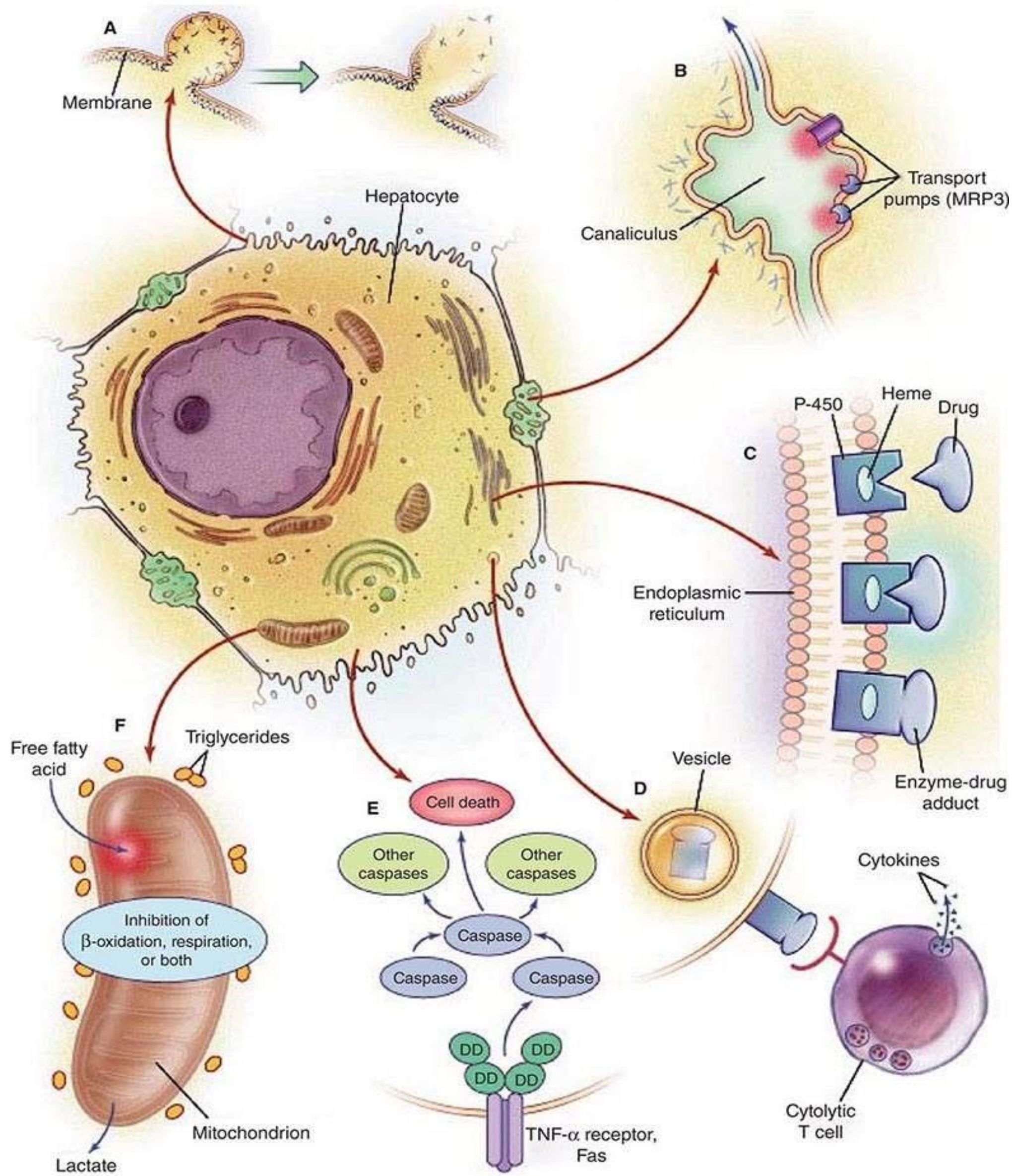
•ABD'de akut İBKH'nın en sık sebebebi asetaminofen
•Dünyada akut İBKH'nın en sık sebebi amoksisilin-klavulonat

Marrone G ve ark. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017
Alempijevic T. Ve ark.World J Hepatol 2017
Licata A ve ark. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017

Karaciğer Hasarının Mekanizmaları

A. Hücre mebranın rüptürü
B. Safra kanaliküllerinin hasarı
C. P450 enzimine ilaç kovalen bağlanması (drug adduct)
D. Sitotoksik T lenfositler ve sitokinler tarafından «drug adduct»ın hedef alınması
E. TNFα/Fas apapitotik yolağın aktivasyonu
F. Mitokondriyal fonksiyonun inhibisyonu

Six Mechanisms of Liver Injury



A. Rupture of cell membrane.
B. Injury of bile canaliculus (disruption of transport pumps).
C. P-450-drug covalent binding (drug adducts).
D. Drug adducts targeted by CTLs/cytokines.
E. Activation of apoptotic pathway by TNFα/Fas.
F. Inhibition of mitochondrial function.

İBKH Sınıflaması

1. Hepatotoksisite mekanizmasına göre
    a. İntrinsik
    b. İdiosinkratik (immunoallerjik, metabolik)

2. Klinik prezentasyona göre
    a. Hepatoselüler hasar
    b. Kolestatik hasar
    c. Mikst tip hasar

3. Histopatolojik bulgulara göre
    a. Selüler nekroz yada apopitoz
    b. Kolestaz
    c. Steatoz
    d. Fibroz
    e. Granulomatoz
    f. Fosfolipidoz
    g. Sinuzoidal obstriksiyon send

Hepatotoksisite Mekanizmalar

İntrinsink İBKH

- Öngörülebilir
- Doza bağımlı
- Deneysel çalışmalarda gösterilebilir
- Kısa latent dönem
- Sabit klinik presentasyon
- Mortalitesi yüksek
- Hasar direk/indirek olabilir
  - ✓Direk → hücre ve organellerde destrüksiyon
  - ✓İndirek→ metabolik yollarla

Asetaminofen, Valproat, MTX, OKS, Kokain, Siklofosfamid

İdiosinkratik İBKH

- Önceden tahmin edilemez
- Doza bağımlı değil
- Deneysel çalışmalarda gösterilemez
- Değişken latent dönem
- Klinik prezentasyon değişken
- Mortalitesi değişken
- Tipleri
  - ✓İmmunoallerjik
  - ✓Metabolik

INH, Amoksisilin-klavulonat, Eritromisin, Diklofenak, Halotan, Fenitoin, Klorpromazin, Asetilsalisilat

İdiosinkratik İBKH

Metabolik

- ✓Hasar ilaç alındıktan 1 hafta ile 1 yıl içinde görülür.
- ✓Hipersensitivite özelliği yok
- ✓Tekrar verildiğinde cevap gecikmeli (haftalar)

İmmunoallerjik

- ✓Hasar ilaç alındıktan 1-5 hafta sonra görülür.
- ✓ Hipersensitivite özelliği (raş, ateş, eozinofili ..)
- ✓Tekrar verildiğinde cevap kısa sürede

En sık hangi ilaçlar karaciğer hasarı yapar??

Table 5. Most common or well-described DILI agents and the patterns of their liver injury

Antibiotics	Latency[a]	Typical pattern of injury/identifying features
Amoxicillin/clavulanate	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; DILI onset is frequently detected after drug cessation
Isoniazid	Moderate to long	Acute hepatocellular injury similar to acute viral hepatitis
Trimethoprim/sulfamethoxazole	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; often with immunoallergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia)
Fluoroquinolones	Short	Variable: hepatocellular, cholestatic, or mixed in relatively similar proportions
Macrolides	Short	Hepatocellular, but can be cholestatic
Nitrofurantoin		
Acute form (rare)	Short	Hepatocellular
Chronic form	Moderate to long (months–years)	Typically hepatocellular; often resembles idiopathic autoimmune hepatitis
Minocycline	Moderate to long	Hepatocellular and often resembles autoimmune hepatitis
Anti-epileptics		
Phenytoin	Short to moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia) (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Carbamazepine	Moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Lamotrigine	Moderate	Hepatocellular often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome
Valproate		
Hyperammonemia	Moderate to long	Elevated blood ammonia, encephalopathy
Hepatocellular	Moderate to long	Hepatocellular
Reye-like syndrome	Moderate	Hepatocellular, acidosis; microvesicular steatosis on biopsy
Analgesics		
Non-steroidal anti-inflammatory agents	Moderate to long	Hepatocellular injury

En sık hangi ilaçlar karaciğer hasarı yapar??

Immune modulators		
Interferon-β	Moderate to long	Hepatocellular
Interferon-α	Moderate	Hepatocellular, autoimmune hepatitis-like
Anti-TNF agents	Moderate to long	Hepatocellular. Can have autoimmune hepatitis features
Azathioprine	Moderate to long	Cholestatic or hepatocellular, but can present with portal hypertension (veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia)
Herbals and dietary supplements		
Green tea extract (catechin)	Short to moderate	Hepatocellular
Anabolic steroids	Moderate to long	Cholestatic; likely contained as adulterants in performance-enhancing products
Pyrrolizidne alkaloids	Moderate to long	Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; contained in some teas
Flavocoxib	Short to moderate	Mixed hepatocellular and cholestatic
Miscellaneous		
Methotrexate (oral)	Long	Fatty liver, fibrosis
Allopurinol	Short to moderate	Hepatocellular or mixed. Often with immune-allergic features. Granulomas often present on biopsy
Amiodarone (oral)	Moderate to long	Hepatocellular, mixed, or cholestatic. Macrovesicular steatosis and steatohepatitis on biopsy
Androgen-containing steroids	Moderate to long	Cholestatic. Can present with peliosis hepatis, nodular regenerative hyperplasia, or hepato-cellular carcinoma
Inhaled anesthetics	Short	Hepatocellular. May have immune-allergic features±fever
Sulfasalazine	Short to moderate	Mixed, hepatocellular, or cholestatic. Often with immunoallergic features
Proton pump inhibitors	Short	Hepatocellular; very rare

DILI, drug-induced liver injury; TNF, tumor necrosis factor.
[a]Short=3–30 days; moderate=30–90 days; long >90 days.

Table I. Principal DILI registries and epidemiological records around the world.

Setting	Time period	Country (or countries)	Number of recorded DILI-cases	Comments
DILIN[23]	2004-2013	USA	899	Only idiosyncratic reactions. Most involved classes of drugs: antimicrobial (45%) and HDS (16%). Main single agents involved: amoxicillin/ clavulanic acid (10%) and isoniazid (5%). Fatal cases: 10%. Main biochemical pattern of damage at presentation: hepatocellular (54%).
Spanish Registry of Hepato-toxicity[24,26]	1994-2007	Spain	603	Most involved class of drugs: anti-infectious (33%). Most involved single agent: amoxicillin/ clavulanic acid (17%). Fatality rates significantly higher among female population ($p<0.01$). Main biochemical pattern of damage at presentation: hepatocellular (55%).
LatinDILIN[27]	2011-2015	Argentina, Uruguay, Chile, Mexico, Paraguay, Venezuela, Ecuador, Brazil, and Peru	206	Most involved classes of drugs: anti-infective, musculoskeletal agents and sex hormones. Most involved single agents: amoxicillin/ clavulanic acid (10%) and diclofenac (6%). Fatal cases: 4,6%. Main biochemical pattern of damage at presentation: hepatocellular (54%).
Population-based study of DILI in Iceland[14]	2010-2012	Iceland	96	Crude annual incidence of idiosyncratic DILI among the population of Iceland: 19.1/100,000. Most involved classes of drugs: antibiotics (37%) and immunosuppressant (10%). Most involved single agents: amoxicillin/ clavulanic acid (22%) and diclofenac (6%). Fatal cases: 1%.
Korean prospective nationwide study of DILI[28]	2005-2007	South-Korea	371	Most involved class of drugs: HDS (73%). Main biochemical pattern of damage at presentation: hepatocellular (78%). Fatal cases: 1.5%.

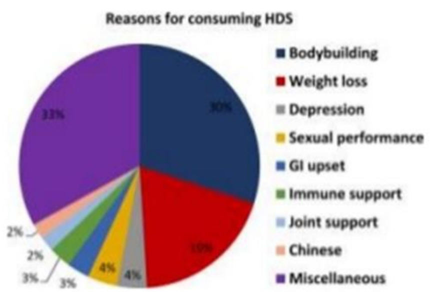
Table 2 The most common individual drugs and classes responsible for idiosyncratic drug-induced liver injury according to various Global Registries

	Iceland[78], n = 96	India[79], n = 313	Spain[76], n = 446	Sweden[77], n = 784	United States DILIN[72], n = 899
Individual drugs (%)					
	Amoxicillin-clavulanate 22.9	INH + anti-TB 57.8	Amoxicillin-clavulanate 13.2	Flucloxacillin 16.5	Amoxicillin-clavulanate 10%
	Diclofenac 6.3	Phenytoin 6.7	INH + anti-TB 6.9	Erythromycin 5.4	INH 5.3%
	Nitrofurantoin 4.2	Dapsone 5.4	Ebrotidine 4.9	Disulfiram 3.4	Nitrofurantoin 4.7%
	Infliximab 4.2	Olanzapine 5.4	Ibuprofen 4	TMP-SMX 2.7	SMX-TMP 3.4%
	Azathioprine 4.2	Carbamazine 2.9	Flutamide 3.8	Diclofenac 2.6	Minocycline 3.1%
	Isotretinoin 3.1	Cotrimoxazole 2.2	Ticlopidine 2.9	Carbamazepine 2.2	Cefazolin 2.2%
	Atorvastatin 2.1	Atorvastatin 1.6	Diclofenac 2.7	Halothane 1.9	Azithromycin 2%
	Doxycycline 2.1	Leflunamide 1.3	Nimesulide 2	Naproxen 1.4	Ciprofloxacin 1.8%
		Ayurvedic 1.3	Carbamazepine 1.8	Ranitidine 1.3	Levofloxacin 1.4%
Drug classes (%)					
Antibiotics	37	65	32	27	45.4
HDS	16	1.3	2	NS	16.1
CNS	7	12	17	3	9.8
Hypolipidemic	3.1	1.6	5	1	3.7
Others	37	20	44	69	25.7

United States DILIN: United States Drug-Induced Liver Injury Network; INH: Isoniazid; SMX: Sulfamethoxazole; TMP: Trimethoprim; TB: Tuberculosis; HDS: Herbal and dietary supplements; CNS: Central nervous system; NS: Not specified.

Bitkisel ve Diyet Suplementlerine Bağlı KC hasarı

Reasons for Consuming HDS in Patients Enrolled into the US DILIN Network



Navarro VJ, et al. (DILIN). *Hepatology* 2014, in press.

- ✓ İnsidansı son yıllarda artmakta
- ✓ ABD'de İBKH'nın en sık 2. nedeni
- ✓ Vücut geliştirme için kullanılan suplementler ve kilo kaybı için kullanılan maddeler en fazla yeri tutuyor.
- ✓ Bitki ve suplementlerin preklinik ve klinik toksisite çalışmaları yok.

Karaciğer Hasarı Yaptığı Bilinen ve Sık Kullanılan Bitkiler

Bilinen Adı	Bilimsel Adı	Potansiyel Toksik İçerik	Kullanım Sebebi
Takke otu	Scutellaria lateriflora	Kristalin glikosid	Tansiyon, epilepsi, histeri
Gür çalı	Larrea tridentata	Nordihidroguarietik asid	Yaşlanma önleyici, cilt hastalıkları, artrit
Dalak otu	Teucrium chamaedrys	Furano neoclerodane flavonoids	Obezite, antipiretik, astım, diüretik
Ökse otu	Viscum album	Flavonoidler, asetilkolin	Kısırlık, hipertansiyon, astım, epilepsi
Kedi otu	Valeriana officinalis	Alkaloidler	Tansiyon, baş ağrısı, barsak krampları
Karakafes otu	Symphytum officinale	Pirolizidin tipi alkaloidler	Gastrik ve duodenal ülserler
Sinameki	Cassia angustifolia	Sennozidler	Kabızlık
Öksürük otu	Tussilago farfara	Pirolizidin tipi alkaloidler	Nezle, grip, astım, abortisid
Yeşil çay ekstresi	Camellia sinensis	Belirsiz	Kilo verme, yaşlanma önleyici, anti-enflamatuar
Siyah yılan kökü	Cimicifuga racemosa	Kinolozidin tipi alkaloid	Menapoz

Risk Faktörleri

Konakçıya bağlı	Çevresel	İlaca bağlı
Yaş	Sigara	Günlük doz
Cinsiyet	Alkol kullanımı	Metabolik profil
Gebelik	İnfeksiyon yada inflamatuar epizod	İlaç etkileşimleri ve polifarmasi
Malnutrisyon		Lipofilik oluşu
Obesite		
DM		
Altta yatan KC hastalığı		
Tedavi endikasyonu		

Klinik Prezentasyon

Hepatosellüler hasar

- ✓ R≥5
- ✓ ALT≥3 xNUS

Kolestatik hasar

- ✓ R≤2
- ✓ ALP≥2 xNUS

Mikst Tip hasar

- ✓ 2<R<5
- ✓ ALT≥3xNUS, ALP≥2xNUS

Karaciğer Hasar Paterni

- R-değeri: Karaciğer hasar paternini gösterir.

$$R = ALT/NUS \div ALP/NUS$$

Table III. Biochemical pattern of liver damage and related drugs according to major registries[4,48].

Hepatocellular	Cholestatic	Mixed
Acetaminophen	Amoxicillin-clavulanic acid	Allopurinol
Allopurinol	Anabolic steroids	Azathioprine
Clindamycin	Captopril	Carbamazepine
Clopidogrel	Cefazolin	Chlorpromazine
Disulfiram	Chlorpromazine	Clindamycin
Fluoxetine	Cyproheptadine	Cyproheptadine
Flutamide	Enalapril	Doxycycline
Herbals	Estrogens	Methimazole
Imatinib	Griseofulvin	Mycophenolate mofetil
Interferon alpha and beta	Macrolides	Phenobarbital
Irbesartan	Methimazole	Phenytoin
Isoniazid	Oral contraceptives	Sulfonamides
Ketoconazole	Sulfonylureas	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Lamotrigine	Terbinafine	Verapamil
Levofloxacin	Ticlopidine	
Lisinopril	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Losartan	Verapamil	
Methotrexate		
Methyldopa		
Minocycline		
Mycophenolate mofetil		
Nitrofurantoin		
NSAIDs		
Omeprazole		
Pyrazinamide		
Propylthiouracil		
Rifampin		
Valproic acid		

Marrone G ve ark European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017

Klinik Bulgular

Subklinik
Enzim Yüksekliği

Akut
Karaciğer Hasarı

Hepatoselüler, Kolestatik, Miks

Kronik
Karaciğer Hasarı

- Vasküler Hastalıklar
- Kronik kolestaz
- Granülamatöz Hepatit
- Neoplaziler

Subklinik Enzim Yüksekliği

- ALT seviyesinin <3x NÜS olduğu asemptomatik vakalar
- Özellikle lipid düşürücü ajanlar, antidepresanlar ve antibiyotikler bu grupta en sık. (% 5-10)
- INH 'ta % 20' ye varan oranlar
- Genellikle kesilince hafta-aylar içinde düzelme

Akut Karaciğer Hasarı

Hepatoselüler, Kolestatik, Miks

- En sık etkenler:

- Asetaminofen ve amoksisilin-klavulanattır

- Hepatoselüler Tip:

  -Akut viral hepatit kliniği gibidir

  -Asetaminofen, aspirin, diklofenak

  -% 10 mortalite olabilir

  -Bilirubinin yükselmesi prognozun kötü olacağının göstergesidir

- Kolestatik Tip

  -Klinik obstrüktif ikter gibidir

  -Kaşıntı, sarılık, idrar renginde koyulaşma

  -Düzelme aylar alabilir ancak

  -Prognoz hepatoselüler hasardan daha iyidir

- Mikst Tip

  -Kombine bir klinik vardır

  -Saf veya kolestatik tipte olabilir

  -Beraberinde hipersensitivite semptomları sık

  -Fenitoin ve kinolonlarda sık görülür

  -Kronikleşme daha fazla görülür

- Ekstrahepatik Bulgular

  -Ateş, döküntü ve eozinofili

  -Mononükleoz benzeri semptomlar (fenitoin sülfonamidler)

  -Multiorgan toksisiteleri (Klorpromazin, eritromisin)

Kronik Karaciğer Hasarı

Kronik Karaciğer Hasarı Tipleri

- Kronik hepatit
  - -Tip-1 OIH, Tip-2 OIH benzeri
  - -Oto antikorlar (-) olduğu form
- Kronik steatoz ve steatohepatit
  - -Haftalar-aylar içine steatoz steatohepatit ve siroza ilerleyebilir
  - -5FU, cisplatin, tamoksifen, ibuprufen, indometasin, sulindak, nifedipin, amiadaron ve TPN
- Fibrozis ve siroz
  - -Mtx ve metil dopa
- Fosfolipidozis
  - -Amiadaron, klorokin ve klorpromazin

- Kronik kolestaz
- Vasküler Hastalıklar
- Granülamatöz Hepatit
- Neoplaziler

Kronik Kolestaz

- Kronik intrahepatik kolestaz

  -Kolestaz bulguları 3 aydan uzun sürmesi

  -Amoksisilin, ampisilin, eritromisin, TMP-SMX, OK ve anabolik steroidler

- Vanishing bile duct sendromu

  -Amoksisilin, tenoksikam, TMP-SMX

- Bilier skleroz

  -İntra-arteriyel 5FU veya floxuridine

  -Klinik ve histopatolojisi PSC gibidir

Vasküler Hastalıklar

- Hepatik ven trombozu

  -Oral kontraseptifler

- Sinozoidal obstrüksiyon sendromu

  -Terminal hepatik venül ve sinozoidal mesafede

  -AZT, merkaptopürin, vitamin A, OK’ler,

  -Siklofosfamid, tetrasiklin ve pek çok KT ajanı

- Peliozis Hepatis

  -Hepatik parankimde kanla dolu kaviteler

  -AZT, merkaptopürin, vitamin A, OK’ler, anabolik steroidler, tamoksifen

Neoplaziler

- Hepatik adenoma

  -OK alan kadınlar ve anabolik steroid alan erkekler

  -Genelde 5 yıldan uzun kullanım

- Anjiyosarkom

  -Arsenik, bakır, PVC ve anabolik steroid

  -Lezyonun görülmesi 10 yıllar alabilir

- Hepatoselüler kanser

  -Aflatoksin, OK' ler ve alkol

TANI

- ✓ Tanısı kolay değildir, spesifik bir test yoktur.
- ✓ Belli altın-standart tanı yöntemi yoktur.
- ✓ Şüphe etmek ve olası diğer etiyolojileri ekarte etmek temel yaklaşımdır.

<u>Olayın ilaca bağlı olduğunu kuvvetle düşündüren faktörler</u>

1. İlaç öncesinde enzimlerin normal olması
2. İlaç sonrasında klinik ve lab. bozulmanın görülmesi
3. Kesilince düzelme olması
4. Eğer olayda immünolojik bir neden varsa tekrar başlandıktan sonra yeniden benzer etkinin olması (etik nedenlerden dolayı yapılmamalıdır)

Tekli ve Çoklu İlaç Kullanımında Genel Yaklaşım Nasıl Olmalı ?

- İlaçlara başlanma zamanı kronolojik olarak çıkarılmalı
- Semptomların ne zaman başlandığı belirlenmeli
- Özellikle son 3 ay içinde ek bir ilaç alıp almadığı
- Başka bir karaciğer hastalığı olup olmadığı
- İlaç etkileşimleri düşünülmelidir
- Bu şekilde muhtemel toksik ilaç tespit edilmelidir

Detaylı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile olası diğer nedenler ekarte edildikten sonra karaciğer hasarı tipi ve olayın şiddeti belirlenmeli

Ne Zaman İlaç Kesilecek?

- ALT veya AST > 8 X NÜS ise
- ALT veya AST 2 hafta boyunca > 5 X NÜS ise
- ALT veya AST > 3 x NÜS ve / veya ALP > 1,5 x NÜS ve <u>T. Bilirubin > 2 x NÜS veya INR > 1,5 x NÜS</u> ise
- ALT veya AST > 3 x NÜS ve hastada bulantı-kusma, ateş, döküntü, eozinofili (>%5) gibi <u>semptomlar varsa</u>

✓ Sadece ALT ve AST yükselmesinden ziyade albumin düşmesi veya INR yükselmesi olunca kesilmesi gerektiğini düşünen görüşlerde vardır

July 2009 Report of U.S. Department of Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Tanıda Kullanılan Skorlama Sistemleri

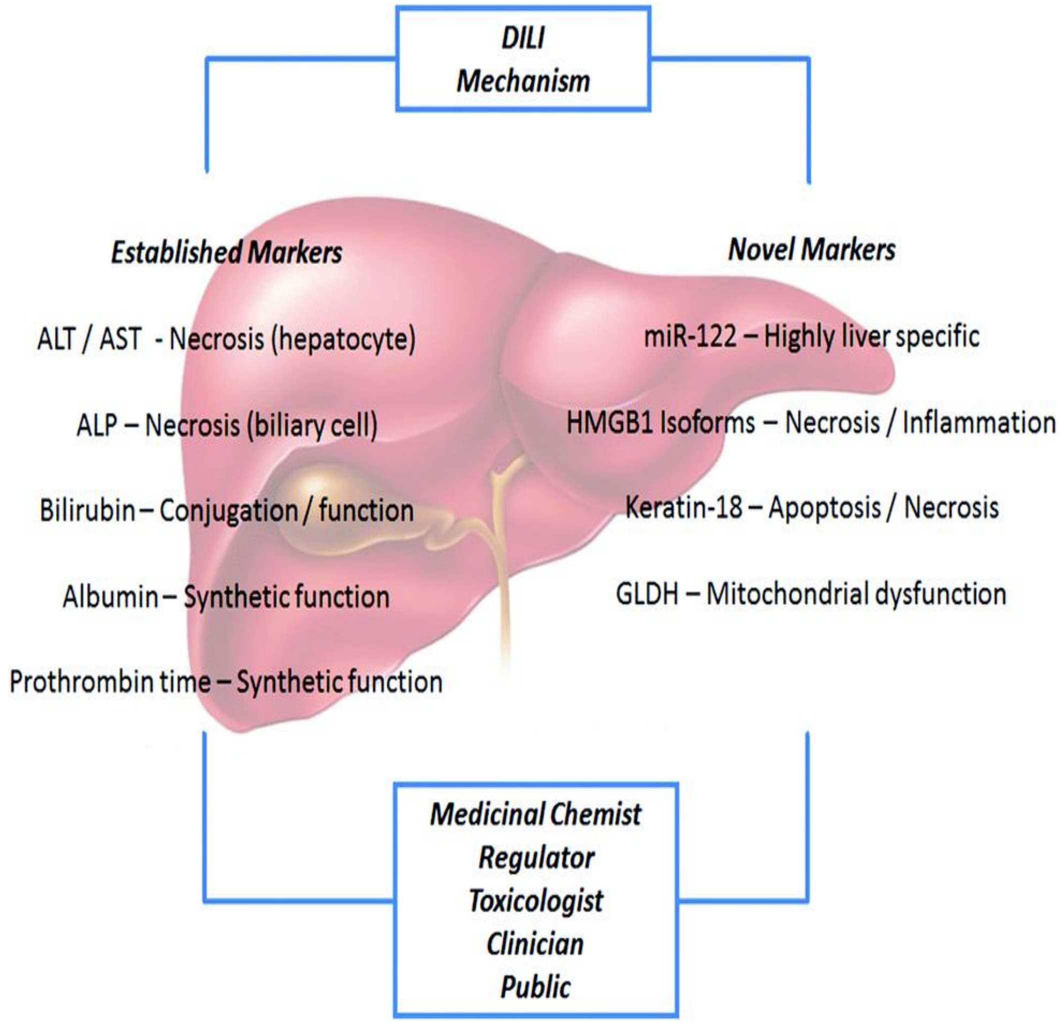
Table 3 Axes and scores of four representative scales utilized for diagnosis of drug-induced liver injury

NADRPS		CIOMS/RUCAM		M&V		DDW-J	
Axis	Score	Axis	Score	Axis	Score	Axis	Score
Chronological criteria		Chronological criteria		Chronological criteria		Chronological criteria	
Illegibility in onset	-1 to +2	From drug intake until onset	+1 to +2	From drug intake until onset	+1 to +3	From drug intake until onset	+1 to +2
		From drug withdrawal until onset	0 to +1	From drug withdrawal until onset	-3 to +3	From drug withdrawal until onset	0 to +1
Course of the reaction	0 to +1	Course of the reaction	-2 to +3	Course of the reaction	-3 to +3	Course of the reaction	-2 to +3
		Risk factors Age	0 to +1			Risk factors	
		Alcohol (or Pregnancy)[1]	0 to +1			Alcohol (or Pregnancy)[1]	0 to +1
		Concomitant therapy	-3 to 0				
Exclusion of other causes	-1 to +2	Exclusion of other causes	-3 to +2	Exclusion of other causes	-3 to +3	Exclusion of other causes	-3 to +2
		Previous information	0 to +2	Previous information	0 to +2	Previous information	0 to +1
Rechallenge	-1 to +2	Rechallenge	-2 to +3	Rechallenge	0 to +3	Rechallenge	0 to +3
Placebo response	0 to +1						
Drug concentration and monitoring	0 to +1			Extrahepatic manifestations rash, fever, arthralgia, eosinophilia, cytopenia	0 to +3	Extrahepatic manifestations eosinophilia	0 to +1
Dose relationship	0 to +1						
Previous exposure and cross-reactivity	0 to +1						
Any objective evidence	0 to +1					DLST	0 to +2
≥ 9	Definitive	> 8	Definitive	≥ 18	Definitive	≥ 5	Definitive
5 to 8	Probable	6 to 8	Probable	14 to 17	Probable	3 to 4	Probable
1 to 4	Possible	3 to 5	Possible	10 to 13	Possible	≤ 2	Unlikely
≤ 0	Unlikely	1 to 2	Unlikely	6 to 9	Unlikely		
		≤ 0	Excluded	≤ 5	Excluded		

Tajiri et al. World J Gastroenterol 2008 28; 14(44): 6774-6785

Tanı-Biyomarkerlar??

- **MicroRNAs, cytokeratin-18** ve **high mobility group box protein-1** çalışmaları ümit verici olmasına rağmen, şu ana kadar kesin bir biyomarker bulunamamıştır.



Alempijevic T. World J Hepatol 2017

Karaciğer Biyopsisi Ne Zaman Yapılır?-1

CME

ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury

Naga P. Chalasani, MD, FACG[1], Paul H. Hayashi, MD[2], Herbert L. Bonkovsky, MD, FACG[3], Victor J. Navarro, MD[4], William M. Lee, MD, FACG[5] and Robert J. Fontana, MD[6], on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

1. Ayırıcı tanıda otoimmun hepatit tanısı düşünülüyor ve immunsupresif tedavi verilmesi planlanıyorsa KC biyopsisi **yapılmalıdır.**

Karaciğer Biyopsisi Ne Zaman Yapılır?-2

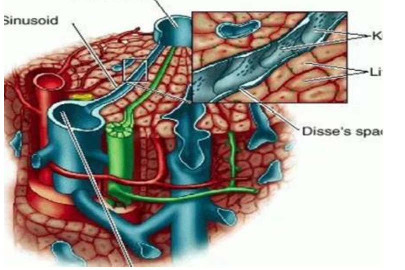
2. KC biyopsisinin **yapılabileceği** durumlar:

✓Şüpheli ajanın kesilmesine rağmen KC enzimleri yükselmeye devam ediyorsa yada hastada kötüleşme varsa

✓Hepatoselüler hasarda ALT değeri ilacın kesilmesinden sonraki 30-60. günlerde 50%'den fazla düşmediyse, yada kolestatik hasarda ALP değeri ilacın kesilmesinden sonra 180. günde 50%'den fazla düşmediyse

✓İlaca devam edilmesi yada tekrar verilmesi düşünülüyorsa

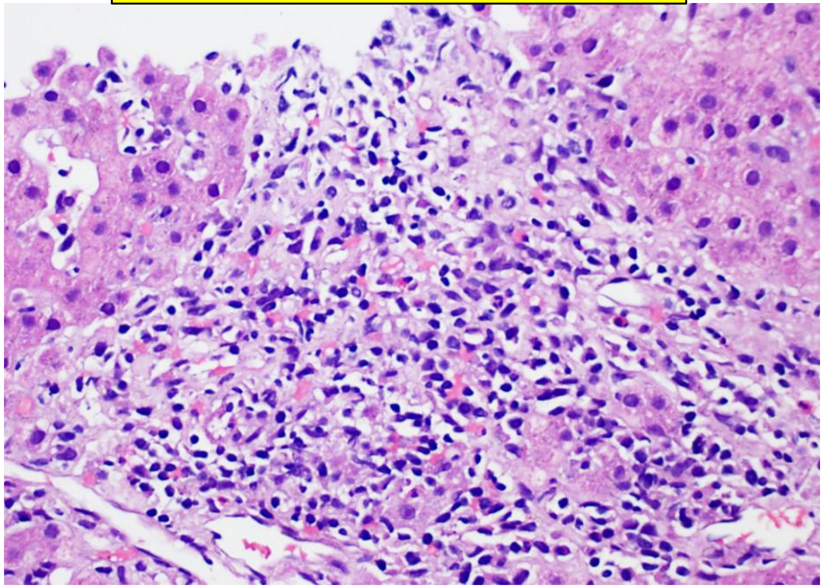
✓KC testlerinde anormallik 180 günden daha uzun devam ediyorsa kronik KC hastalığını kronik İBKH'dan ayırt etmek için



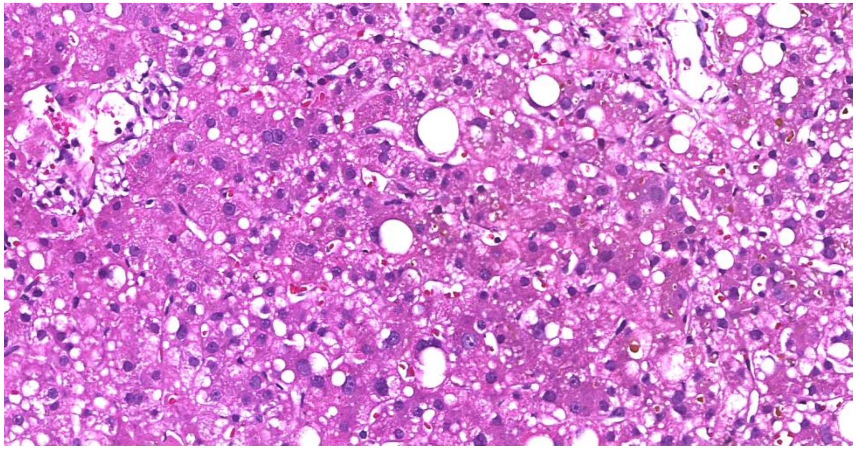
Histopatolojik Bulgular

- Zonal nekroz (Asetaminofen, halotan)
- Nonspesifik hepatit (Aspirin, oksasillin)
- Viral hepatit benzeri değişiklikler
  (Halotan, INH, fenitoin)
- Otoimmün kronik hepatit
  (Metildopa, dantrolen)
- Noninflammatuar kolestaz (Östrojen)
- İnflammatuar kolestaz (Amoksillin, piroksikam, nitrofurantoin)
- Sklerozan kolanjit
- Yağlı karaciğer, büyük damla (Etanol, kortikosteroid)
- Yağlı karaciğer, küçük damla (tetrasiklin, valproik asit)
- Yağlı karaciğer, fosfolipidosis (Amiodaron)
- Granüloma (Allopurinol, kinidin)
- Fibrozis (Metotreksat, hipervitaminoz A)
- Vasküler lezyonlar; hepatik ven trombozu (Östrojen)
- Vasküler lezyonlar; venookluziv
  (Azatioprin, antineoplastik)
- Vasküler lezyonlar; nonsirotik portal HT (Azatiopurin)
- Vasküler lezyonlar; peliosis hepatitis (Anabolik steroidler, östrojen)
- Tümör, adenom (Östrojen)
- HCC (Östrojen, anabolik steroidler)

Eozinofil infiltasyonu

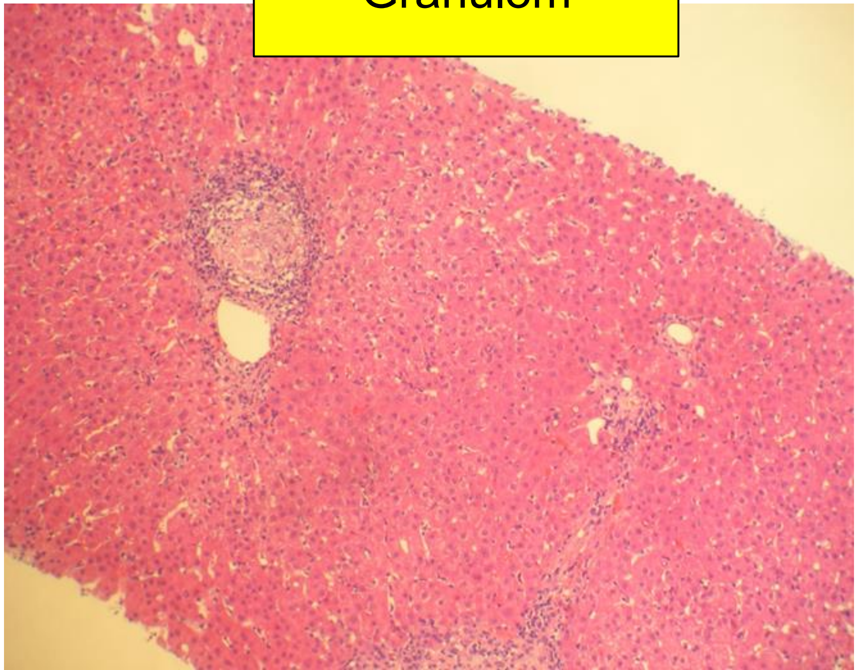


Steatoz

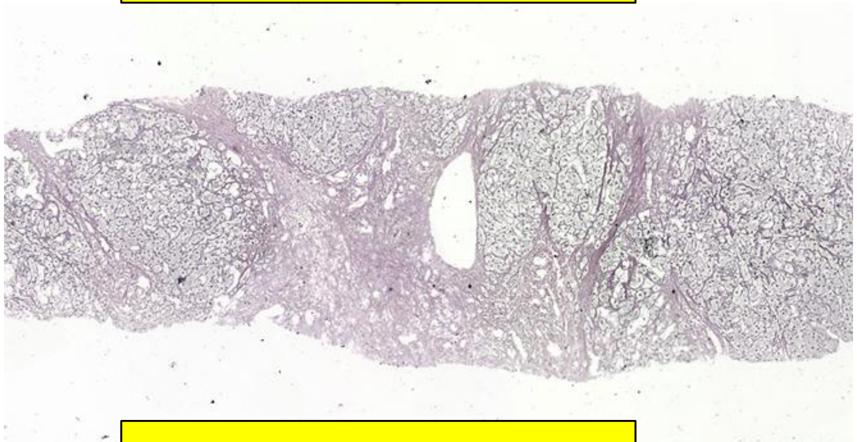


Safra stazı

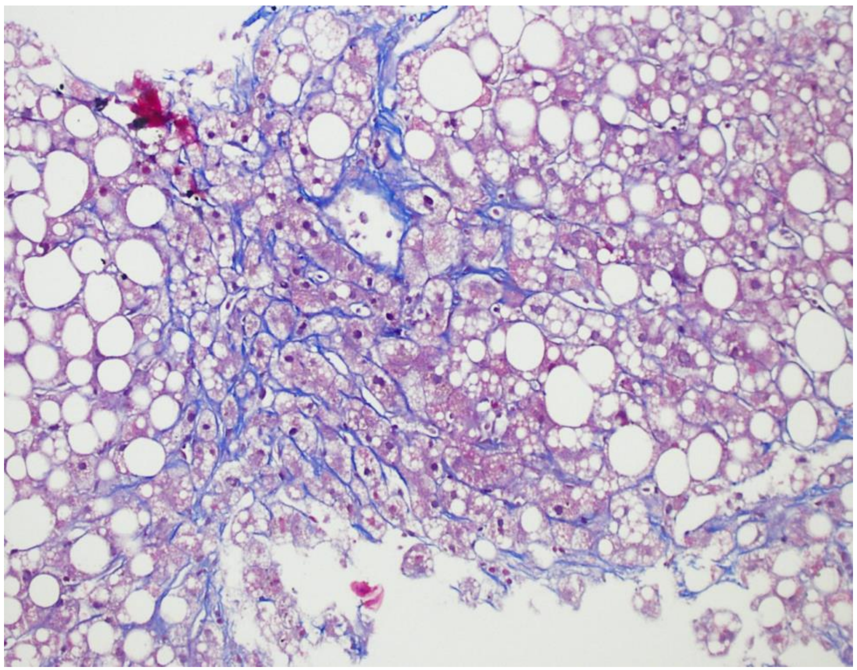
Granülom



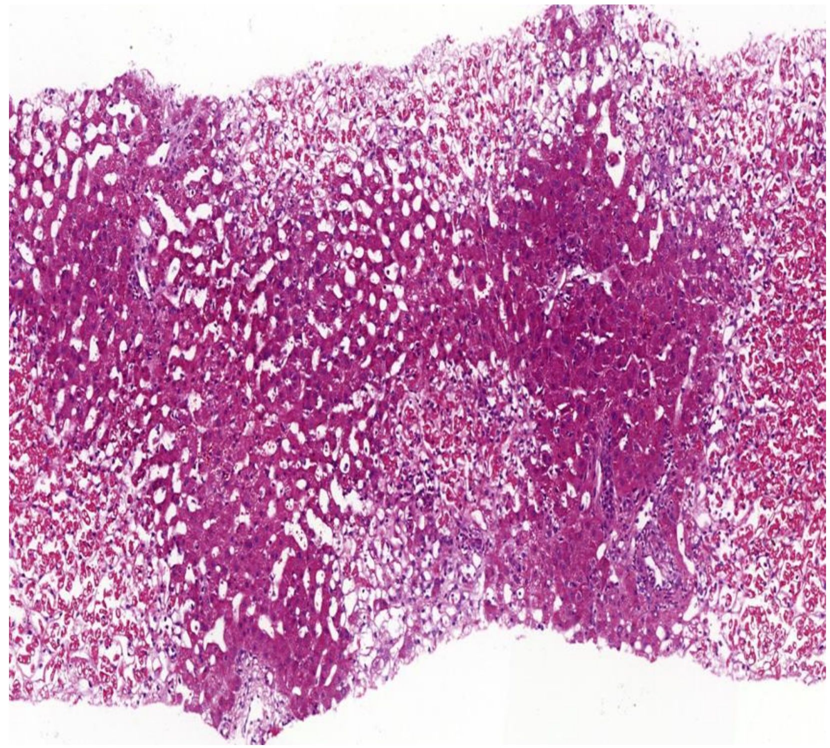
Fibrozis



Fibrozis



Asetaminofen toksisitesi



Prognoz ve Prognostik faktörler-1

- Hepatosellüler hasarda prognozun daha kötü olabileceği,
- Kolestatik tiplerin kronikleşme oranının daha fazla olduğu,
- Serum ALP ve GGT seviyelerinin aylarca yüksek seyredebileceği akılda bulundurulmalıdır.

DILIN çalışması……..300 hasta

⇩

33% hasta hospitalize edilmiş, 15% hasta şiddetli KC hasarı ve 6% hasta ölmüş yada KC Tx

Chalasani ve ark Am J Gastroenterol 2014

Prognoz ve Prognostik faktörler-2

- İlaca bağlı gelişen AKY’nin prognozu kötüdür, 40%’ı KC TX gerektirir.

- KC Tx için MELD skorlama sistemi ve Kings College kriterleri kullanılır.

Hy’s Law

- ✓ İlaca bağlı karaciğer hasarı olan bir bireyde sarılık varsa mortalite minimum % 10 dur.
- ✓ ALT> 3xNUS
- ✓ T.Bil > 2XNUS

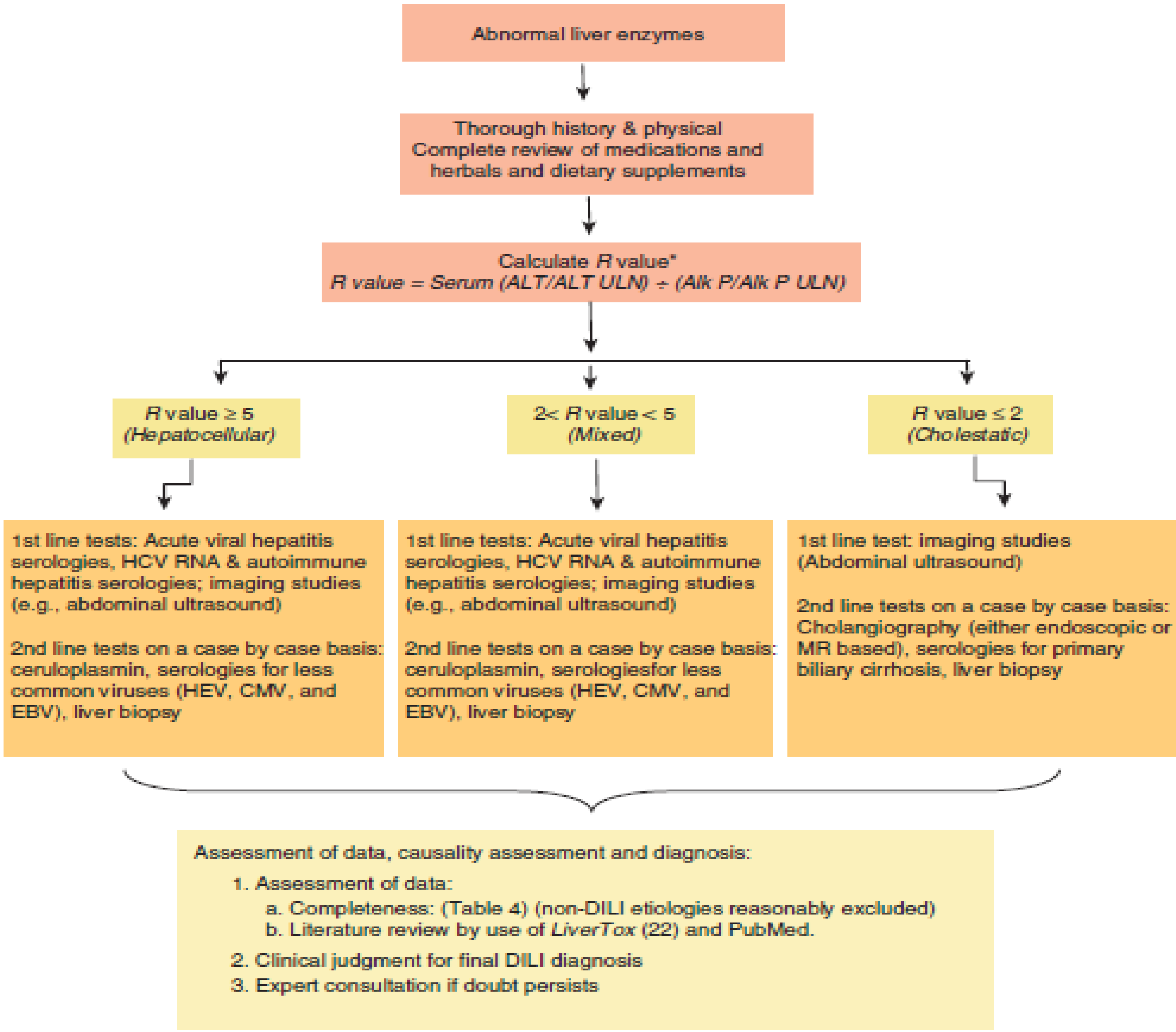
(ALP artışı olmadan)

- ✓ ALT, AST ve Bil artışı için başka bir neden olmaması yada önceden bilinen KC hastalığı olmaması

Hy Zimmerman

1917-1999

İdiosinkratik IBKH'da Tanısal Algoritm (ACG guideline 2014))



TEDAVİ

- İlacın kesilmesi (the earlier the better)
- Steroid……Kontrollu çalışmalar yok (hipersensitivite ve otoimun benzeri toksisite)
- UDCA…… Etkisi bilinmiyor, kolestazda
- N-astilsistein (NAC)…… Overall survival üzerine etkisi yok, erken AKY ve erken evre komada transplant free survival üzerine etkisi gösterilmiş (58% vs 27%)
- FDA asetominofene bağlı AKY dışında NAC'ı onaylamıyor.
- Asetaminofen…….N-asetilsistein
- Valparoik asit……Karnitin
- KC transplantasyonu

Sonuç

- İlaçların yaptığı karaciğer hasarı sık rastlanılan bir sorundur

- Klinikte hemen hemen her tip karaciğer hastalığına benzeyen şekilde prezente olabileceği unutulmamalı

- Bu tip vakaları değerlendiririrken;
  -İlaç veya bitkisel madde kullanımının kronolojisi
  -Hastanın altta yatan bir karaciğer hastalığı
  -Hastanın kliniği ve INR ve bilirubin değerlerinin önemli olduğu asla unutulmamalıdır

United States National Library of Medicine

NIDDK NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES

LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Home | NIDDK | NLM | SIS Home | About Us | Contact Us | Search Enter a drug name

- Home
- Introduction
- Clinical Course
- Phenotypes
- Immune Features
- Clinical Outcomes
- Causality
- Severity Grading
- Likelihood Scale
- Classes of Drugs
- Submit a Case Report
- Meetings/Alerts/News
- Information Resources
- Glossary
- Abbreviations

SEARCH THE LIVERTOX DATABASE

Search for a specific medication, herbal or supplement:

Search

Browse by first letter of medication, herbal or supplement:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

LIVERTOX® provides up-to-date, accurate, and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, patterns, and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications, herbals and dietary supplements. LIVERTOX also includes a case registry that will enable scientific analysis and better characterization of the clinical patterns of liver injury. The LIVERTOX website provides a comprehensive resource for physicians and their


Güvenilir ilaç yoktur