



T.C.
MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KLARİTROMİSİNİN HEPATOTOKSİK ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DİLEK TÜMER

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç.Dr. Çağlar MACİT

İSTANBUL-2017



T.C.

MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KLARİTROMİSİNİN HEPATOTOKSİK ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DİLEK TÜMER

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Çağlar MACİT

İSTANBUL-2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Dilek TÜMER
Tez Başlığı : Klaritromisin'in Hepatotoksik Etkilerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 15.08.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Yrd.Doç.Dr. Çağlar MACİT

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Ahmet AYDIN

Yeditepe Üniversitesi



Doç.Dr.Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 06 / 09 / 2017 tarih ve 2017 / 25 - 15 sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Dilek TÜMER



TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden, yardımını, bilgisini, desteğini ve zamanını esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. ağlar MACİT'e

Yüksek lisansım sırasında bütün bilgileriyle ve tecrübeleriyle eğitimimde emeği geçen Sayın Barkın BERK hocama ve diğer bütün hocalarıma,

Çalışmam sırasında bana yardımıyla destek veren Sayın Cengizhan CEYLAN Bey'e,

Sonuçlarımı değerlendirmem sırasında yardımcı ve desteği için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları bölümü Eğitim ve İdari Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Serpil EROL'a, tez konumu belirlememde bana yardımcı olan aynı bölüm uzman doktorlarından Sayın Doç. Dr. Asuman ŐENGÖZ İNAN'a,

Ve tabii ki bu zorlu süreçte yanımda olan değerli aileme,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
ATP	:Adenozin Trifosfat
AUC	:Eğri Altında Kalan Alan
Cc	:Kemokin
CIOMS	:Uluslararası Tıp Örgütleri Konseyi
CYP	:Sitokrom P450
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
EGFR	:Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörleri
EGFR-TK	:EGFR Tirozin Kinaz
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	:Gamma-aminobütirik Asit
GGT	:Gama Glutamil Transpeptidaz
GSH	:Glutasyon
HEV	:Hepatit E Virüsü
HLA	:İnsan Lökosit Antijen
HMGB-1	:High Mobility Group B1 Protein
H pylori	:Helicobacter pylori
IGF	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IgG	:İmmunoglobulin G
IgM	:İmmunoglobulin M
IL	:İnterlökin
KRS	:Kronik Rinosinüzit
MCSFR	:Makrofaj koloni –Stimulan Faktör Reseptörü
miR	:mikro RNA
NTCP	:Sodyum Taurokolat Co Transporting Polipeptid
O ₂	:Oksijen
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
OATP1B1	:Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptid 1B1
RNA	:Ribo Nükleik Asit
RSV	:Respiratuar Sinsiyal Virüs

RUCAM	:Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Metodu
Th	:T Helper Hücreleri
TNF	:Tümör Nekroze Edici Faktör
ULN	:Üst Normal Sınır



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Karaciğerin arka görüntüsü.....	7
Şekil 4.2. Karaciğer lobülünün temel yapısı.....	7
Şekil 4.3. Klaritromisin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 6.1. Vakaların değerlendirme grafiği.....	46
Şekil 6.2. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği.....	46
Şekil 6.3. Hastaların yaş dağılımı grafiği.....	47
Şekil 6.4. Servislere göre dağılım grafiği.....	48
Şekil 6.5. ALT değişim grafiği.....	49
Şekil 6.6. AST değişim grafiği.....	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Toksik karaciğer hastalığı nedenleri.....	14
Tablo 4.2. Karaciğer hasarının sınıflandırılması.....	20
Tablo 4.3. İntrinsik ve idiyosenkratik hepatotoksisite farkları.....	20
Tablo 4.4. Karaciğer hasarı mekanizmaları.....	26
Tablo 4.4. Antibiyotikler ve karaciğer hasar tipleri.....	30
Tablo 5.1. Vakaların çalışma dışı bırakılma şeması.....	44



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi	6
4.1.1. Karaciğer anatomisi	6
4.1.1.1. Makroskopik yapı.....	6
4.1.1.2. Mikroskopik yapı.....	7
4.1.1.2.1. Hepatositler	8
4.1.1.2.2. Karaciğer sinüsoidalendotelyal hücreler	8
4.1.1.2.3. Hepatik stellate (yıldızsı) hücreler	9
4.1.1.2.4. Kupferr hücreleri	9
4.1.1.2.5. Kolanjiositler	9
4.1.1.2.6. Hepatik kök hücreleri	10
4.1.2. Karaciğerin fizyolojisi	10
4.1.2.1. Metabolizma	10
4.1.2.2. Safra oluşumu	11
4.1.2.3. Depolama.....	11

4.1.2.4. Ksenobiyotik metabolizması ve eliminasyonu	11
4.2. Hepatotoksisite ve İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı	13
4.2.1. Epidemiyoloji	15
4.2.2. Tanı	17
4.2.3. Sınıflandırma	19
4.2.4. Riskler	22
4.2.4.1. Cinsiyet	22
4.2.4.2. Yaş	23
4.2.4.3. Etnik ve ırk faktörleri	23
4.2.4.4. Alkol kullanımı	23
4.2.4.5. Eşlik eden karaciğer hastalıkları	24
4.2.4.6. Polifarmasi ve ilaç dozu	24
4.2.4.7. Nutrisyonel destek ve diyet	24
4.2.4.8. Fenotip ve genotip polimorfizmi	25
4.2.4.9. Herbal remediler ve destekleyici tedaviler	25
4.2.5. Hasar mekanizmaları	25
4.2.6. Karaciğer histolojisi	27
4.2.7. Karaciğer hasarı belirteçleri	28
4.3. Antibiyotikler ve Makrolid Antibiyotiklere Bağlı Karaciğer Hasarı	29
4.4. Klaritromisin ve Genel Özellikleri	31
4.4.1. Klaritromisinin kimyası	31

4.4.2. Klaritromisinin farmakolojisi.....	32
4.4.3. Klaritromisinin farmakokinetiği	32
4.4.4. Klaritromisine karşı gelişen direnç	33
4.4.5. Klaritromisinin antimikrobiyal spektrumu	33
4.4.6. Klaritromisinin pediatrik kullanımı.....	34
4.4.7. Klaritromisinin klinik kullanımı	34
4.4.7.1. Solunum yolları enfeksiyonları	34
4.4.7.2. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.....	37
4.4.7.3. Helicobacter pylori enfeksiyonu.....	37
4.4.7.4. Mycobacterium avium complex veHIV enfeksiyonu.....	37
4.4.7.5. Diğer kullanımları	37
4.4.8. İlaç etkileşimleri.....	40
4.4.9. Adversetkiler	41
5. MATERYAL VE METOT	43
6. BULGULAR	46
7. TARTIŞMA	51
8. SONUÇ.....	60
9. KAYNAKLAR	61
10. ETİK KURUL ONAYI.....	83
11. ÖZGEÇMİŞ.....	86

1. ÖZET

KLARİTROMİSİNİN HEPATOTOKSİK ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Karaciğerin majör fonksiyonlarından biri olan ksenobiyotik metabolizması ve bu yolla yüksek konsantrasyonlardaki ilaçlara ve ilaçların metabolitlerine sürekli maruz kalması, ilaca bağlı toksisite açısından, karaciğerin primer hedef olmasına yol açar. Karaciğerde metabolize edilen ilaçlardan biri olan klaritromisin alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında çok sık kullanılan bir antibiyotiktir ve klaritromisine bağlı akut toksisite gelişebilmektedir. Çalışmanın amacı, İstanbul Haydarpaşa Numune ve Eğitim Araştırma hastanesinde yatarak tedavi gören ve tedavileri sırasında klaritromisin kullanan hastalarda, klaritromisinin karaciğer enzimleri üzerine olan etkilerini ve hastalarda gelişebilecek hepatotoksitenin hasar mekanizmasını incelemektir. Çalışmamız Ocak 2013-Aralık 2016 yılları arasında oral klaritromisin tedavisi alan 2290 hastanın, klaritromisin tedavisi sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde değişimi gözlenen ve bu değerlerdeki yükselmeye bağlı olarak klaritromisin tedavisi durdurulan toplam, 261'i ile gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden serum AST, ALT ve alkalen fosfataz (ALP) değerleri hasta dosyası kayıtlarından incelenmiştir. Elde edilen veriler SPSS istatistik programı v.20 ile değerlendirilmiş, $p < 0,05$ ise anlamlı olarak kabul edilmiştir. Klaritromisin tedavisi alan hastaların ALT ve AST değerlerinin ilk ve son ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ALT ve AST enzim seviyeleri düzeyi artmıştır. İlaç tedavisi sırasında yaş, cinsiyet, hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanım, eşlik eden karaciğer hastalıkları gibi karaciğer hasarı risk faktörlerinden biri veya birkaçı bulunan hastaların beraberinde klaritromisin tedavisi almaları sürecinde biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ile olası toksisiteye bağlı gelişecek zarar önlenilebilecektir.

Anahtar sözcükler: Hepatotoksosite, ilaca bağlı karaciğer hasarı risk faktörleri, karaciğer, karaciğer fonksiyon testleri, klaritromisin.

2. ABSTRACT

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF HEPATOTOXIC EFFECTS OF

CLARITHROMYCIN

The xenobiotic metabolism, one of the liver's major functions, and thus the continuous exposure to high concentrations of drugs and their metabolites, leads to the liver being the primary target for the associated toxicity. Clarithromycin, one of the drugs metabolized in the liver, is a frequently used antibiotic in lower and upper respiratory tract infections and can develop acute toxicity due to clarithromycin. The study aimed to examine the effects of clarithromycin on liver enzymes and the damage mechanism of hepatotoxicity in patients who are receiving clarithromycin as inpatient treatment in Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Study was conducted with a total of 261 patients from whom 2290 patients treated with oral clarithromycin between January 2013 and December 2016 experienced a change in serum ALT and / or AST values during the treatment of clarithromycin, and the treatment of clarithromycin was discontinued due to the elevation of these values. Serum AST, ALT, ALP values were examined from patient file records. The obtained data was evaluated by v.20 SPSS statistical program and it was accepted as significant when $p < 0,05$. A statistically significant difference was found between the first and last measurements of ALT and AST values of patients receiving clarithromycin treatment. ALT and AST enzyme levels were increased. During the course of treatment with clarithromycin, patients with one or more of the risk factors for liver damage such as age, sex, using with hepatotoxic drugs, accompanying liver diseases, etc. may be able to avoid potential toxicity-related damage by monitoring biochemical parameters.

Key words: Clarithromycin, drug-induced liver injury risk factors, hepatotoxicity, liver, liver function tests.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer vücudun en karmaşık ve en önemli organlarından biridir. Başlıca görevleri sindirim sisteminde absorbe olan bileşiklerin sistemik dolaşım sistemine dağılımından önce akışını kontrol ederek vücudun güvenliğini sağlamaktadır. Karaciğerin bütünüyle fonksiyon kaybına uğraması ve bu fonksiyon kaybının dakikalar içinde ölüme yol açması karaciğerin önemini ortaya koymaktadır (1).

Karaciğer; karbonhidrat metabolizması (glikojen depolanması ve kontrolü), protein metabolizması (immün sistem ve homeostazda önemli rol oynayan albumin ve diğer birçok proteinin metabolizması), yağ ve kolesterol metabolizması ve birçok biyolojik işleyişi yürütmektedir (2).

Karaciğerin majör fizyolojik fonksiyonlarından biri de ksénobiyotik metabolizmasıdır. Gastrointestinal sistemden absorbe olan ilacın karaciğerdeki metabolizasyonu ilk geçiş etkisi olarak adlandırılmaktadır (3) ve lipofilik yapıdaki ilaçların ilk geçiş etkisi sırasında metabolizasyonla hidrofilik metabolitlere dönüştürülerek eliminasyonları gerçekleşmektedir (4). Karaciğerin ilaç metabolizmasıyla olan ilişkisi ve yüksek konsantrasyonlardaki ilaçlara ve ilaçların metabolitlerine sürekli maruz kalması, ilaca bağlı toksisite açısından, karaciğerin primer hedef olmasına yol açar (5). Karaciğer metabolizma reaksiyonları zehirsizleştirme reaksiyonlarıdır ve bu reaksiyonlar ilacın biyolojik aktivitesini azaltmaktadır. Yine bu reaksiyonlar sonrasında reaktif ve toksik metabolitler de oluşabilmektedir (6).

Hepatotoksisite karaciğerin fonksiyonlarının azalması veya karaciğer hasarı ile karakterize ilaçlar, doğal toksinler ve kimyasal maddeler (7, 8) sebebiyle oluşan akut, kronik ve fulminan hepatite varan klinik bir durumdur ve sonraki basamaklarda siroz veya kanser sebebi olabilir.(7).

İlaçlara bağlı gelişen toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. İlaçlar aşırı dozda uygulandıklarında veya bazı

durumlarda terapötik tedavi dozlarında bile karaciğerde hasara sebep olabilirler. 900'dan fazla ilacın karaciğer hasarına sebep olduğu bilinmektedir (9).

İlaca bağlı karaciğer hasarı tanısında Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Metodu (RUCAM)'a başvurulsa da (10), karaciğer hastalığının şiddeti ve tanısı hakkında tek başına fikir verebilecek spesifik bir test henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan klasik biyokimyasal testlerin yani karaciğer fonksiyon testlerinin iyi yorumlanmasının tanıs ve prognostik önemi büyüktür (11). İlaca bağlı karaciğer hasarının teşhisi ALT, aspartat aminotransferaz (AST), ALP, gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), ve bilirubin gibi biyokimyasal karaciğer testlerindeki anormalitelere dayanmaktadır (11).

Sarılığın (bilirubin değerinin 3mg/dl'nin üstüne çıkması) kısa dönem tanıda görülmesi mortalite açısından bir risk oluşturabileceği unutulmaması gereken önemli bir noktadır. Hy'n kuralı olarak tanımlanan Hyman Zimmerman tarafından yapılan gözlemlerde ölümlerle sonuçlanan vakalarda sarılığın da birlikte görülmesi hastalığın ciddiyeti ile ilgili durumu ortaya koymaktadır (12).

Kişinin duyarlılığı ilaca bağlı karaciğer hasarının tanımlanmasında bir diğer etkidir ve bu duyarlılık genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Hasarın ortaya çıkmasında etkili bu faktörler; daha önceden tahmin edilemeyen hepatotoksinlere dönüşen bileşikler, etnik ve ırk faktörleri, sitokrom P (CYP) polimorfizmi, eşlik eden karaciğer hastalıkları, yaş, beslenme ve diyet, hamilelik ve cinsiyet olarak sayılabilir (13).

Antibiyotikler ilaca bağlı karaciğer hasarına sebebiyetin en sık nedeni olarak tanımlanmaktadır (14). Antibiyotiklerin her yıl reçete edilen oranlarına bakıldığında, gelişen hepatotoksisite oranı bu bağlamda seyrek görünse de nüfus bazlı tahminlere göre her 100000 hastanın 5'inde antibiyotiğe bağlı ciddi hepatotoksisiteye rastlanmaktadır (15). Antibiyotiğe bağlı hepatotoksisite genellikle asemptomatik, geçici ve sadece hafif düzeyde hepatik hasara sebebiyet vermektedir (16). Bununla birlikte nadir vakalarda önemli rahatsızlıklar, karaciğer transplantasyonu ve akut karaciğer hasarından dolayı ölüm rapor edilmiştir (17).

Klaritromisinin hepatotoksik etkisi vaka raporları ile değerlendirilmektedir. Makrolidlere bağlı bu reaksiyonlar kısa zamanlı, genellikle serum aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselmelerle ortaya çıkar ve çoğunlukla kolestatik hasar şeklinde görülmekte olup, her 50000 kullanıcının 1-2'sinde rastlanmaktadır (18).

Son yıllarda sıklıkla hepatotoksik advers etkiler sebebiyle ilaçlar piyasadan geri çekilmekte (5) veya ilaç geliştirme sürecinde yer alan bir ilacın, bu sürecin safhaları olan FazI-III'de iken, araştırmalar sonlandırılmakta (19) veya ilaçlar “kara kutu” uyarısı almaktadır (20). İlaça bağlı karaciğer hasarı hem yüzlerce insanın yaşamının yitimine ve hem de ekonomik olarak milyon dolarlar düzeyinde para kaybına sebebiyet vermektedir (21). Bu advers etkilerin incelenerek anlaşılması ve sonraki çalışmalarla minimize edilmesi ile bahsi geçen ekonomik ve sosyal zararların azaltılarak ilaç uygulamalarının iyileştirimelerinde katkı sağlanacaktır.

Bu çalışmamızın amacı, klaritromisin tedavisi alan hastalarda, klaritromisin karaciğer enzimleri üzerine olan etkilerini ve kimi hastalarda ortaya çıkabilecek hepatotoksitenin hasar mekanizmasını incelemektir. Klaritromisin tedavisinin serum aminotransferaz ve diğer karaciğer testlerinin düzeylerine olan etkileri tespit edilerek, karaciğer biyokimyasal testlerinin tanıda öncü biyomarkerlar olarak kullanımlarının ve tedavi sürecinde izlenmelerinin, kullanıcının taşıdığı risk faktörleri de göz önünde bulundurularak olası toksisiteye erken müdahaleye sebebiyle, ilacın hastaya verebileceği zarar azaltılabilecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer vücudun en karmaşık ve en önemli organlarından biridir. Başlıca görevleri sindirim sisteminde absorbe olan bileşiklerin sistemik dolaşım sistemine dağılımından önce akışını kontrol ederek vücudun güvenliğini sağlamaktadır. Karaciğerin bütünüyle fonksiyon kaybına uğraması ve bu fonksiyon kaybının dakikalar içinde ölüme yol açması karaciğerin önemini ortaya koymaktadır (1).

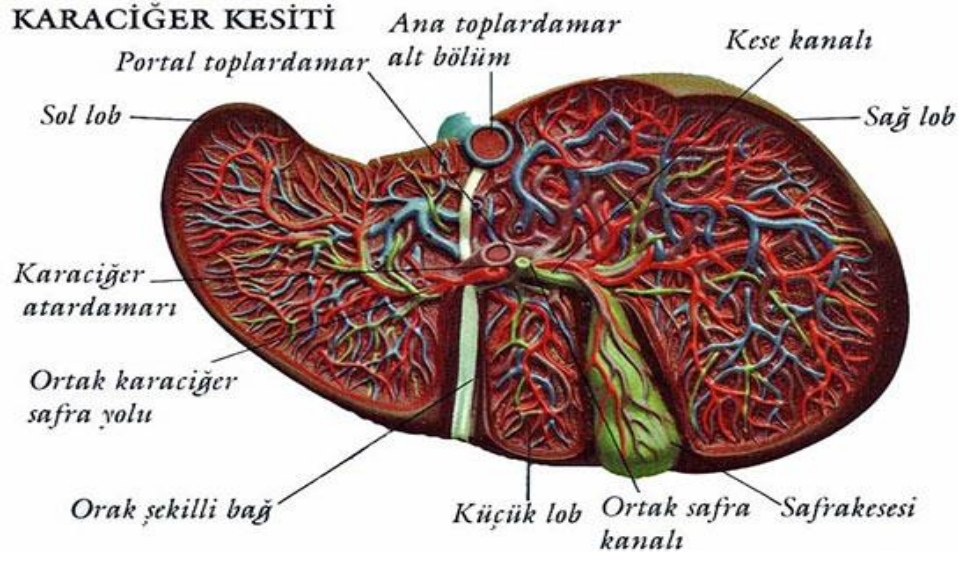
Karaciğerin normal rengi kahverengidir ve dış yüzeyi pürüzsüzdür, bir yetişkinin vücut ağırlığının yaklaşık %2 si ağırlığındadır (22). Vücudun en büyük organıdır ve vücudun sağ tarafında, diyaframın altında, 5. Kaburga ile 10. kaburga arasının arkasında (23), mide, duodenum ve böbreklerin üstüne dayanan (24) büyük bir bölgede yerleşmiştir. Karın zarındaki bağlar hariç, karın içi basıncı sayesinde yerinde tutulmaktadır (25, 26).

4.1.1. Karaciğer anatomisi

4.1.1.1. Makroskopik yapı

Karaciğer, safra yolları ve kan damarları boyunca, organ içine doğru uzanan kollajen ve elastik dokudan yapılmış Glisson kapsülü ile örtülmektedir (27).

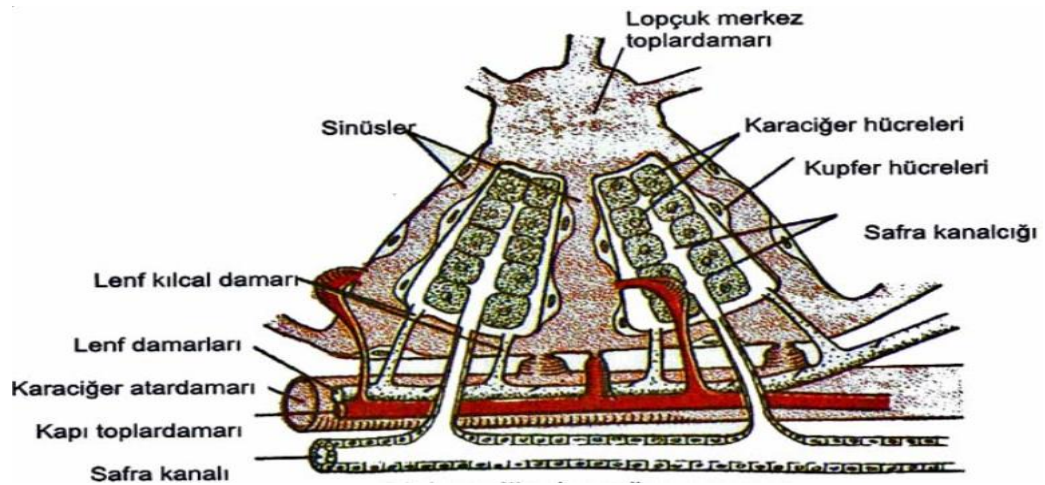
Karaciğeri diyafragma'ya ve kısmen karın ön duvarına bağlayan, orak biçimindeki periton kıvrımı, karaciğerin oraksı ligament (falciform ligament)'tir. Bu ligamentle karaciğer sağ ve sol olarak 2 ayrı loba ayrılmıştır (28, 29, 30). Sağ lob caudate lob, quadrate lob ve sağ özel lobtur. Bu ayrım visseral tarafta, şekil 4.1'de görülebilmektedir (31, 32). Caudate lob ve küçük (quadrate) loblar ve sol loblar sağ loba göre daha küçüktür (23,27, 28) ve önden görülebilirler (23).



Şekil 4.1. Karaciğer kesiti (32)

4.1.1.2. Mikroskopik yapı

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi birkaç milimetre uzunluğunda 0.8- 2 mm çapında (33), hegzagonal yapıda olan karaciğer lobülüdür (23). İnsan karaciğerinde 50000-100000 adet lobül bulunmaktadır (33). Bir lobülün temel kısımları; Şekil 4.2’te görüldüğü gibi hepatosit (karaciğer hücreleri), hepatik portal ven, hepatik arteriyel ve safra kanalı, santral ven (merkez toplardamar), Kupffer hücreleri, safra kanalı, sinüsoidler (sinüsler) ve disse kanalından oluşmaktadır (34).



Şekil 4.2. Karaciğer lobülünün temel yapısı (34)

Karaciğer lobülleri hepatic venlere, oradan da vena kavaya boşalan santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Komşu hücreler arasında küçük safra kanalcıkları, komşu karaciğer lobüllerinin ayıran fibröz bölmeler içindeki safra kanallarına dökülür (33). Safra kanalı zıt yönlüdür, santral venden safra kanalına doğrudur (23).

İnterlobüler septalarda portal venüller, hepatic arteriyoller komşu lobüller arasındaki septal dokulardan arteriyel kanını sağlarlar (33). Arteriyol ve venlerdeki kan akışı aynı yönlüdür, sinüsoidlerden santral vene doğrudur (23). Venöz sinüsoidler tipik endotel hücreleri ve Kupffer hücrelerinden oluşur. Endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasındaki dar bir doku aralığına Disse aralığı denir (33).

Karaciğer parankimal ve nonparankimal hücrelerden oluşmaktadır. Parankimal yapı hepatositlerden oluşurken (33, 34, 35), nonparankimal yapı hepatic stellate hücreleri, Kupffer hücreleri, safra kanalı epitel hücreleri (kolanjiositler), karaciğer sinüsoidal endotel hücreler ve pit hücreler (intrahepatik lenfositler)'den oluşmaktadır. Nonparankimal hücreler hepatotoksinlerin ilk hedefleri bu hücrelerdir ve diğer hücrelere fizyolojik ve patolojik cevapta da aracılırlar (36, 37, 38).

4.1.1.2.1. Hepatositler

Karaciğerin eksojen ve endojen bileşenlerin birçoğunun biyotransformasyon ve eliminasyonundan sorumludur, safra asitlerinin taşınması ve üretiminde de rol alırlar ve hasara oldukça duyarlıdırlar (39). Normalde hepatositler kübik şeklinde, bir veya iki çekirdeklidir (40), iki çekirdeğin bulunması hepatositlerin ilaç detoksifikasyonunda endojen metabolizasyon ve Adenozin trifosfat (ATP) üretimindeki rollerine destek olmaktadır (41).

4.1.1.2.2. Karaciğer sinüsoidalendotelial hücreler

Retiküloendotelial sistemde hepatic homeostazın devamlılığında, pinositik veziküllere sahip olmalarıyla endositik kapasiteleri kandan makromoleküller atıkları elimine eder ve yabancı patojenlere karşı hepatic bağışıklığın artırılmasında rol alırlar (42). Sitokinlerin, eikosanoidler, endotelin -1, nitrik oksit ve bazı ekstraselüler matrix bileşenlerinin salınımında fonksiyoneldir (43). Asetaminofene bağlı

sitotoksistide hepatositlerin yokluğunda primer hedefirler (44). Ayrıca faz II enzimlerinin aktivitelerini artırarak ilaç metabolizasyonlarına katılmalarını desteklerler (45).

4.1.1.2.3. Hepatik stellate (yıldızsı) hücreler

Perisinüsoidal hücreler, ito hücreleri veya yağ depolayan hücreler olarak ta bilinirler (46). Bu hücreler dendrit benzeri uzantılar olarak sinüsoidleri çevrelerler, endotel hücrelerin beslenmelerini ve hücre içi mediyatörlerin ve sitokinlerin iletişimlerini sağlarlar (47). Olgun bir hücre birçok önemli sitokin ve büyüme faktörlerini (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I ve II) salgılayabilmektedir (46, 47). Bu hücrelerin aktivitelerindeki artışın, ekstra selüler matrix proteinlerinin depolanmasındaki artışla skar doku oluşumu ile karakterize sirozun, başlangıcı ve ilerleyişinde etkili olduğu bilinmektedir (48).

4.1.1.2.4. Kupferr hücreleri

Endositik ve fagositik kapasiteye sahiptirler (33, 49). Özellikle hücrel atıkların, çözülebilir bakteriyel ürünlerin, endotoksinlerin ve diğer makromoleküler komplekslerin endozomal ve lizozomal işleyiş yollarıyla uzaklaştırılmasında yer alırlar (50). Hepatositlerin ve diğer hücre tiplerinin apoptozise indüklenmesini sağlayan faktörlerin salınımlarını düzenler (51). Aktive kupffer hücreleri hücre sinyalizasyon yolağı lökotrien, prostaglandin, eikonazoidler gibi birçok modülatörü üretir ve salınımlarını gerçekleştirirler (52). Kupffer hücrelerince üretilen proinflamatuvar sitokinler sitokrom P450, Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukurumosyl transferaz sistemini ve hepatik taşıyıcı ekspresyonunu suprese ederler (53).

4.1.1.2.5. Kolanjiositler

Safra kanalı epitelyumu boyunca uzanırlar. Büyüme faktörleri, sitokinler, safra asitleri, hasar veya toksinler gibi farklı faktörlerin stimülasyonu ile sekresyon ve ekspresyonları da değişmektedir (54). Sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin salınımı ile oluşan lokalize hepatik immun cevabın düzenlenmesinde rol almaktadır

(55). Suyun, organik anyon ve katyonların absorpsiyon ve sekresyonlarının safra kanalında düzenlenmesinde, safra kanalında bikarbonatların salınımında görev alırlar (56).

4.1.1.2.6. Hepatik kök hücreleri

Hepatik kök (stem) hücreleri insan ve hayvan karaciğerinde yerleşik, Hering kanalını saran hücrelerdir (57). Normal koşullarda düşük konsantrasyonlarında ve depo halindedir sadece epitelyal hücre kaybı veya hasarında aktifleşen hücrelerdir (58). Aktive olduklarında olgun hepatosit ve kolanjiositlerin sayılarını arttırlar (59).

4.1.2. Karaciğerin fizyolojisi

4.1.2.1. Metabolizma

Karaciğerin karbonhidratlar, yağlar ve proteinler gibi birçok önemli bileşiğin metabolizmasında, endokrin aktivitesinde ve hemostazda görev almaktadır (60).

Karaciğer vücutta şeker seviyesinin sabit bir seviyede kalmasını, hiperglisemi de aşırı glikozu glikojene dönüştürerek sağlamaktadır. Gerekli olduğunda veya hipoglisemide, aminoasit gibi karbonhidrat olmayan kaynaklardan glikoneogenezele glikoz oluşturarak, glikoz homeostasisini onarır (61, 62).

Plazma proteini olarak bilinen albüminin ve birçok globulinin sentezinde yer alır (33, 34, 60). Esansiyel olmayan aminoasitleri, aminoasitlerden fosfokreatini sentezler (33, 34). Albümin ilaç ve endojen hidrofobik bileşik atıklarının taşıyıcısıdır.

Aminoasitlerin katabolizması sırasında üre büyük oranda amonyağa dönüşür, amonyak nörotoksindir, karaciğer üreyi detoksifiye eder ve vücudu zararlı etkilerden korur (60).

Kolesterolün büyük bir kısmı karaciğerde sentez edilir. Lipoprotein ve fosfolipitlerin yapımı da karaciğerde gerçekleşir (60, 62, 33).

Vücuttaki kalsiyum da önce karaciğerden safraya sekresyona uğrar, daha sonra barsağa geçerek feçesle uzaklaştırılır (62).

4.1.2.2. Safra oluşumu

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri de normal düzeyi 600- 1000 ml/gün olan safrayı salgılamaktadır (33, 63). Hepatositler tarafından salgılanan salgı içinde büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik bileşikler yer almaktadır (64).

Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 0.6 gram safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi karaciğer hücrelerinden sentezlenen kolesteroldür (33). Safra tuzları duodenumda biyolojik deterjan olarak yağ asitlerinin absorpsiyonunu artırır (33,64).

4.1.2.3. Depolama

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir (33).

Karaciğerin bir diğer görevi vitaminleri depolamasıdır. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitamini (retinol)'dür (33, 34). Vitamin A retiküloendotelial hücrelerde depolanmaktadır (65). Büyük miktarlarda D vitamini ve B12 vitamini de depo edilir (62).

Kandaki hemoglobin dışında demirin büyük bölümü normalde karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Demirle birleşebilen bir protein olan apoproteinde karaciğerde bulunur (33, 34).

4.1.2.4. Ksenobiyotik metabolizması ve eliminasyonu

Karaciğer gerek anatomik ve gerekse mikro yapısı ile ilaç temizleyici olarak mükemmel dizayn edilmiş bir yapıya sahiptir (66). Terapötik ilaçlar ve birçok yabancı eksojen bileşikler gastrointestinal sistemden absorbe olarak vücuda girerler (67). İntestinal ilacı metabolize eden enzimler ve ilaç taşıyıcılarına ek olarak karaciğer, ksenobiyotiklerin kan dolaşımına girişini sınırlayan güçlü bir bariyer olarak bulunmaktadır (68). Absorbe olan ilacın karaciğerdeki metabolizasyonu ilk

geçiş etkisi olarak adlandırılmaktadır. Karaciğer faz I, faz II ve faz III olmak üzere üç farklı metabolizma fazını yönlendirmektedir (69).

En önemli faz I ilaç metabolizma enzimleri olan CYP'lerdir. Faz I reaksiyonları hidroliz, oksidasyon, redüksiyon ile bileşiklerin daha polar hale dönüştürülmesi işlemleridir (69). Faz II metabolizması suda çözünebilen ilacın konjugasyona uğramasına dayanmaktadır. Bu enzimler elektrofilik yapıyı detoksifiye ederler ve molekülü daha polar hale getirerek eliminasyonlarını hızlandırırlar (70).

Hepatik transfer proteinleri ilaçların karaciğere alınmasında ve safra yolu ile uzaklaştırılmalarında önemli rol oynarlar (71).

Çoğu hepatositlerin bazolateral membranlarında lokalize halde bulunan hepatik alım proteinleri; Na⁺taurokolatko-transport polipeptid (NTCP), organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATPs), çoklu ilaç rezistans-bağlı proteinler 1, 3 ve 4, (MRP1, 3 ve 4), organik anyon ve katyon taşıyıcılarıdır (OAT ve OCT ailesi) (72). İlaçların hepatik klerensi hepatik alım taşıyıcıları ilaçların farmakokinetik ve toksikokinetiklerini değiştirerek plazmada toksik ilaç birikimine sebep olacaktır (73).

Kanaliküler ilaç taşıyıcı proteinleri ATP bağlı taşıyıcı maddeler olup, ATP-Binding Cassette (ABC) taşıyıcı ailesi proteinleridir (74). Ksenobiyotiklere karşı gelişmiş bir diğer grupta nükleer reseptörler veya ksenosensörler, kenobiyotik metabolize eden ve taşıyıcı sistemler (XMTS)'dir (75).

Orfan nükleer reseptörler steroid bazlı ligandlarla etkileşim halinde olan pregnan X reseptörü (PXR), constitutive androstane reseptör (CAR), Farnesoid X reseptörü (FXR), karaciğer X reseptörü (LXR), peroksizom proliferasyon aktive reseptörü (PPAR) ve retinoid X reseptörü ligandlara bağlı transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonları ligandlara bağlanarak sitozolden çekirdeğe göçüşlerinin arttırmak, spesifik Deoksiribo Nükleik asit (DNA) cevap elementlerine bağlanarak, birçok genin transkripsiyonunu değiştirmektedir(76).

4.2. Hepatotoksisite ve İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı

Hepatotoksisite karaciğerin fonksiyonlarının azalması veya karaciğer hasarı ile karakterize ilaçlar, doğal toksinler ve kimyasal maddeler (7, 8) sebebiyle oluşan akut, kronik ve fulminan hepatite varan klinik durumdur. Akut karaciğer hasarı normal karaciğer parenkimal hücrelerinde toksik ajanlar veya metabolik olaylarla bozularak, konjesyon ve inflamasyon oluşumundan ileri gelir (7).

Karaciğer hücreleri hasara uğradığında geri çevirebilirse, karaciğer hücreleri kendilerini yeniler ve karaciğer normale döner. Ancak hasar ciddi olduğunda karaciğer kendini yenileyemez ve kalıcı hasara dönüşür. Kalıcı hasar fibrozise, kanama bozukluklarına, yüksek portal basınca veya portal hasara ya da hepatik encefalopatiye (77), karaciğer yetmezliğine, siroza, karaciğer kanserine ve karaciğer nakline sebep olur (78).

Karaciğer; karbonhidrat (glikojen depolanması ve kontrolü), protein (immün sistem ve homeostazda önemli rol oynayan albumin ve diğer birçok proteinin metabolizması) ve yağ ve kolesterol metabolizmasını ve birçok biyolojik işleyişi yürütmektedir (2).

Karaciğerin majör fonksiyonlarından biri olan ksenobiyotik metabolizması (3) ve bu yolla yüksek konsantrasyonlardaki ilaçlara ve ilaçların metabolitlerine (4) sürekli maruz kalması, ilaca bağlı toksisite açısından, karaciğerin primer hedef olmasına yol açar (5). Lipofilik yapıdaki ilaçlar metabolizasyona uğrayarak hidrofilik metabolitlere dönüştürülmekte ve böylece eliminasyonları gerçekleşmektedir (4). Karaciğer metabolizma reaksiyonları zehirsizleştirme reaksiyonlarıdır ve bu reaksiyonlar ilacın biyolojik aktivitesini azaltmaktadır. Yine bu reaksiyonlar sonrasında reaktif ve toksik metabolitler de oluşabilmektedir (6).

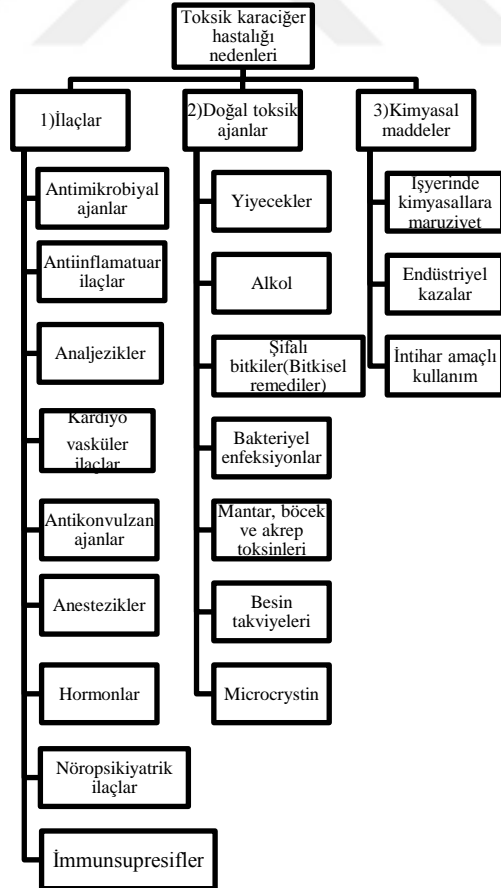
İlaç metabolizması, ilaçların vücuttan atılım oranını belirler ve ilacın bireyler arası farmakokinetik farklılıklarına sebep olmaktadır. (79). Birçok çevresel ve gelişimi etkileyen faktörler birbirleriyle ve genetik faktörlerle etkileşerek ilacın cevabını, metabolik aktivasyonunu veya inaktivasyonu etkileyebilmektedir (80).

İlaç metabolizma enzimlerinin özellikle de CYP'in ekspresyonunun, insanlar arasında çeşitlilik ve farklılıklar göstermesi birçok bileşiğin metabolizma sonucu oluşacak metabolitlerinin tahminini güç kılar. (81).

Lisanslı ilaçların yanında hastaların alternatif tedaviye dönüşlerinin çoğalması doğal ve bitkisel yardımcı bileşiklerin de artan kullanımlarına da bağlı olarak hepatotoksisiteye sebep oldukları tanımlanmıştır (8).

Bitkisel tedavide yer alan Çin tıbbına ait preparatlar çoklu bitkileri ve diğer bileşikleri içermektedir, bu da bitki-bitki, bitki-ilaç etkileşimini ve dolayısıyla da toksik risk potansiyelini arttırmaktadır. Çoklu ajanların birlikte paketlenmesi, doz standardizasyonunun olmayışı nedeniyle bitkisel ürünlerin toksisitesini saptamak zordur (82). Toksik hepatit nedenleri üç başlık altında incelenir. Bunlar ilaçlar, doğal toksik ajanlar ve kimyasal maddelerdir (7, 8). Toksik hepatit nedenleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Toksik karaciğer hastalığı nedenleri (7,8)



İlaçlar aşırı dozda uygulandıklarında ya da terapötik tedavi dozlarında bile kullanılsalar karaciğerde hasara sebep olabilirler. 900'dan fazla ilacın karaciğer hasarına sebep olduğu bilinmektedir (9). Son yıllarda özellikle hepatotoksik advers etkiler sebebiyle ilaçlar piyasadan geri çekilmekte (5) veya ilaç geliştirme sürecinde yer alan bir ilacın, bu sürecin safhaları olan FazI-III'de iken, araştırmaları sonlandırılmakta (19) veya ilaçlar "kara kutu" uyarısı almaktadır (20). İlaça bağlı karaciğer hasarı hem yüzlerce insanın yaşamının yitimine ve hem de ekonomik olarak milyon dolarlar düzeyinde para kaybına sebebiyet vermektedir (21).

İlaça bağlı karaciğer hasarında semptomlar anoreksi, mide bulantısı ve baş dönmesi gibi non spesifik semptomlar halinde olabileceği gibi sağ üst kadranda ağrı, deri döküntüleri, kaşıntı gibi spesifik semptomlardan karında su toplanması ve ensefalopatiye kadar değişkenlik gösterir (21). Karaciğer hasarı, karaciğer biyokimyasal testlerindeki geçici yükselmeden sarılığa, hayatı tehdit edici akut karaciğer hasarına ve nadiren de kronik karaciğer hasarı şeklinde gelişebilmektedir (83). Hücre içi organeller ve onların fonksiyonları hepatotoksistide primer hedeftir (84).

İlaç metabolizma çalışmaları labarotuar hayvanlarında çalışılmaktadır, insanlarda öngörülen metabolit profillerinin oluşacağı hakkında yeterli bilgi yoktur (85).

4.2.1. Epidemiyoloji

İlacı alan hasta sayılarının belirsizliği, ilaca bağlı karaciğer hasarının teşhisi için basit, objektif bir testin olmayışı, hangi karaciğer testinin anormalitesinin ilaca bağlı karaciğer hasarı göstergesi olabileceği yönünde ortak bir görüşün olmayışı, birçok ilaç içinde bir ilaca bağlı sebebe dayandırmanın güçlüğü ve sistematik bir raporlama sisteminin olmayışı ilaca bağlı karaciğer hasarı oranında doğru oranı bulmayı güçleştirmektedir (86).

İlaç hepatotoksitesisi vakalardan, retrospektif kayıtlı çalışmalardan, ulusal farmakovijilans sistemlerinden ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler ile ortaya çıkmıştır. Yaklaşık olarak her 100 hastadan 1'inde hastaneye yatışı

süresince ilaca bağlı karaciğer hasarı vakasına rastlanmıştır. İlaça bağlı karaciğer hasarı genellikle göz ardı edildiğinden, tanılarda ilaca bağlı karaciğer hasarı yanıtıcı olarak düşük oranlarda saptanmaktadır (87). Oysaki ilaca bağlı gelişen hepatoselüler sarılık %11,7 oranında ölüm veya organ transplantasyonuna sebep olmaktadır (88).

İlaça bağlı karaciğer hasarı 10000 de 1 oranında hiçbir semptom olmadan, hafif düzeyde biyokimyasal anormalliklerle başlayıp, fulminan hepatite ve ölüme kadar ilerleyici boyutta değişim göstermektedir (89). İzlanda' da ulusal çapta yapılan kohort prospektif bir çalışmada ayaktan ve yatan hasta tedavileri incelenmiş, her 100000'de 19,1 oranı bulunmuştur (90). Bir diğer çalışma Fransa'da 2002 yılında yatan hastalar olmadan yapılan incelemede 100000'de 13,9 oranında ilaca bağlı karaciğer hasarı vakasına rastlanmıştır (91). Carey C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 83265 hastanın %0,048'inde ilaca bağlı karaciğer hasarına rastlanmıştır (17).

Karaciğer hasarı yapan yaygın ilaçlar coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Akut karaciğer hasarı yapan parasetamol, Batı ülkelerinde antimikrobialleri takip etmektedir (92). Hindistan da çocuk ve yetişkinlerdeki akut karaciğer hasarına yaygın sebep olan ilaçlar antitüberküloz ilaçlarıdır (93). Tüberkülozun ampirik tedavisi çoğunlukla akut karaciğer hasarı ile sonuçlanmaktadır (94).

İlaça bağlı karaciğer hasarı pediatrik karaciğer hastalıklarının da en sık nedenidir. Genellikle deri dökülmesi, eiznofili veya lenf adenopati gibi immunolojik olaylarla kendini göstermektedir (93).

Yun Zhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Çin'deki çocuklarda görülen karaciğer hasarı incelenmiş, hastaneye yatırılan pediatrik hastaların %10'ununda hasara rastlanmıştır (95). Bir diğer çalışmalarında Çin tıbbına ait preparatlar ve onlara bağlı gelişen akut karaciğer hasarı ve ölümlerle sonuçlanan vakalara rastlanmıştır (96).

İlaça bağlı akut karaciğer hasarının Amerika ve Kanada da çocuklarda görülen akut karaciğer hasara sebebiyetin başında gelmektedir (97, 98).

Ülkemizde ilaca bağı karaciğer hasarı bilgileri sınırlıdır. Hasara ilişkin yayınlanmış veriler vaka raporları ve deneysel çalışmalardan elde edilmiştir. Bitkilere bağı gelişen karaciğer hasarına ilişkin bilgiler ise neredeyse mevcut değildir (99). Geniş çaplı retrospektif bir analiz Ankara'da, hasara en çok sebep olan antibiyotiklerle yapılmış ve 170 hastanın 84'ünde hasar görülmüştür (100).

Bir diğ er çalışma da ülkemizde antitüberküloz ilaçların hasara sebebiyette ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir (101). Ülkemizde de yapılan çalışmalarda acil servise başvuran zehirlenme olgularının daha çok kadın hastalar ve ortalama yaşın 25 yaş ve altı olduğu görülmüştür (102).

4.2.2. Tanı

Karaciğer hasarının tanısında RUCAM'a başvurulmaktadır (10). Bu metotta başlangıç zamanı, iyileşme zamanı, klinik tablo, risk faktörleri, diğ er sebepleri hariç bırakabilme, ilaç, bitkisel ürün veya gıda desteğinin hepatotoksik potansiyeli, yeniden maruziyete karşı verilen cevaplar baz alınır (103). RUCAM'da her biri için belirlenmiş bir skor vardır. Veriler sonucu elde edilen değ erler toplanır, ≥ 0 : Dışlanır, 1-2 puan: düşük ihtimal, 3-5 puan: muhtemel, 6-8 puan: kuvvetle muhtemel, >8 : çok kuvvetle muhtemel olarak değ erlendirilir. Bu metodun karaciğer hasarı vakalarında pozitif rechallenge ile doğruluğu kanıtlanmış olsa da (104) güvenilirliğ i tam olarak kabul görmemekle birlikte, ilaca bağı karaciğer hasarı şüphelenilen hastalarda tanı da faydalı kabul edilmektedir (105).

İlaca bağı karaciğer hasarının tanımlanması için transaminazların AST veya ALT'nin, bilirubin veya ALP değ erlerinde görülen yükselmeleri izlenmelidir (105).

Sarılığın (bilirubin değ erinin 3mg/dl'nin üstüne çıkması) kısa dönem tanıda görülmesi mortalite açısından bir risk oluşturmaktadır. Hy'nin kuralı olarak tanımlanan Hyman Zimmerman tarafından yapılan gözlemde ölümle sonuçlanan vakalarda sarılığın da birlikte görülmesi hastalığın ciddiyetini ortaya koymuştur (12). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bu kanun bilirubin değ eri 2mg/dl'nin, AST veya ALT'nin normal seviyenin 3 katına çıkması olarak tanımlanmıştır. (106).

İlaca bağı karaciğer hasarının tanısı amacıyla hastaneler için merkezi bir uyarı algoritması geliştirilmiştir, ilacın kullanılması göre 3 katı yükselen ALT serum seviyelerine göre gelişen hasar tanısı değerlendirilmiştir (107). Bir diğer çalışmada ise bu tanımlamanın düşük doğrulukta olduğu, olası vakaların klinisyen gözetiminde eş zamanlı olması gerektiği vurgulanmıştır. Ve üst normal seviyenin 3 katı değerinin, RUCAM yaklaşımı veya Hy's kanunu ile desteklenmelidir fikri benimsenmiştir (108).

Standart "bekle" ve "gör"e göre daha fazla ilaca bağı karaciğer hasarı vakası eş zamanlı olarak tanımlanmıştır. Fayda zarar ilişkisine amiodaronu durdurmak tartışmalı iken, olanzapinin akut toksisitesini durdurmak hasta için faydalı olacaktır (109).

İlaca bağı karaciğer hasarının tanısında hastalardan alınan öykü oldukça önemlidir (89). Hastaya ait diğer hepatik hastalıkların elenmesi (hepatit A,B,C,E), Ebstein Barr virüsü, sitomegalovirüs (CMV), iskemi ve safra yolları hastalıklarının elenmesi ile hasara sebebin kesinleştirilmesi, hastanın semptomatik durumu, immun sistem bağlantılı hipersensivite reaksiyonlarının (hiper eozinofili, ateş ve deri dökülmesi gibi) varlığı ve ilacın geri çekilmesine gösterdiği cevabın hepsi hastanın öyküsünü kapsamaktadır (89).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı Amerika'da en sık rastlanan karaciğer hastalığıdır. Aminotransferaz seviyeleri ilaca bağı karaciğer hasarında görülen enzim seviyelerindeki yükselme ile benzerdir. Akut faz reaktanı olan ferritin değeri de sadece hemokromatazda değil, ilaca bağı karaciğer hasarı sonucu karaciğerdeki inflamasyon ile de yükselebilir (86).

Birçok veri akut hepatit E enfeksiyonunun (HEV) akut karaciğer hasarına sebep olabileceğini göstermektedir (110). İlaca bağı karaciğer hastalığı düşünülen şüpheli hastalarda HEV, immunoglobulin(Ig) G ve IgM pozitif bulunmuştur (111).

Bazı durumlarda karaciğer biyopsisi özellikle tanı da yardımcı olmaktadır (89). İlaç maruziyeti süresi de ilaca bağı karaciğer hasarında önemli bir unsurdur. İlacın en son alınmasının ardından geçen 3 ayda akut karaciğer hasarı

oluşabilmektedir (89). İlaç uygulanması ve ilaca bağlı karaciğer hasarı tanısının konması arasında geçen zaman gecikme (Latency) sürecidir (14).

İki karaciğer değeri-zenginleştirilmiş mikro RNAs (miRs) miR-192 ve miR-122, asetaminofene bağlı akut karaciğer hasarında incelenmiş ve sağlıklı kontrollere göre seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Asetaminofene bağlı olmayan akut karaciğer hasarında ise sağlıklı kontrollere göre fark olmadığı saptanmıştır. miR-122 asetaminofen bağlı gelişen ilaca bağlı karaciğer hasarında tanı da bir belirteç aday biyomarkır olabilir (112).

İlaca bağlı karaciğer hasarında hastalığın ciddiyeti, hastalığın seyri ve ilerleyişi ile ilişkilidir. Hiper asetillenmiş high mobility group B1 (HMGB-1), Osteopontin, total Keratin-18 ve MCSFR-1 klinikte ilaca bağlı karaciğer hasarının olası potansiyel biyomarkerları olarak gelecekte hepatoselüler hasarın, ilaca bağlı ciddi karaciğer hasarına ilerleyişi arasındaki riskin tahmininde yer alabilirler (113). HMGB-1 karaciğere spesifik olmaması sebebiyle kullanımı tartışmalıdır (114).

Genetik ve çevresel risk faktörlerinin ve hepatotoksinlerin etkileşimlerinin toksik hasara sebep olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak birçok ilaç için oluşabilecek hasar hala bilinmemektedir. Yeni risk faktörlerinin tanımlanması yeni anlayışlara sebep olacaktır (115).

4.2.3. Sınıflandırma

Epidemiyolojik çalışmalar ve prospektif kayıtlar ilaca bağlı karaciğer hasarı'nın tanımı için farklı ve görel biyokimyasal eşik değerler kullanırlar (86). Karaciğer hasarının sınıflandırılması kısaca Tablo 4.2'de (86) özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Karaciğer hasarının sınıflandırılması (86)

Hepatotoksisite Mekanizması	Klinik ve Laboratuvar	Histopatolojik Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• İntrinsik• İdiyosenkratik	<ul style="list-style-type: none">• Hepatoselüler• Kolestatik• Mixed Hepatoselüler/Kolestatik	<ul style="list-style-type: none">• Hücresel Hasar• Kolestaz• Steatoz• Fibrozis• Fosfolipidozis• Granülom• Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu

İlk adım ilaca bağlı karaciğer hasarı oluşum mekanizmaları olan idiyosenkratik ve intrinsik ilaca bağlı karaciğer hasarı arasındaki farkı tanımlamaktır. Tablo 4.3'te (116) aradaki farklar kısaca özetlenmiştir.

Tablo 4.3. İntrinsik ve idiyosenkratik hepatotoksisite farkları (116)

İntrinsik Hepatotoksisite	İdiyosenkratik Hepatotoksisite
<ul style="list-style-type: none">• Belirli bir dozda tüm bireyleri etkiler. Doza bağlıdır.• İlacın farmakolojik hedefiyle ilgilidir.• Maruziyet sonrası tahmin edilebilir gizli dönem• Ayırt edici karaciğer lezyonları• Rutin hayvan testleri yardımıyla tahmin edilebilir	<ul style="list-style-type: none">• Sadece hassas bireylerde etkili olur. Dozdan bağımsızdır.• İlacın farmakolojik hedefiyle ilgili değildir.• Maruziyete nazaran başlangıç değişkeni• Değişken karaciğer patolojisi• Rutin hayvan testleri yardımıyla tahmin edilemez

İntrinsik reaksiyonlarda ilaç hasarı kısa bir zamanda ortaya çıkar, oluşma olasılığı hayvan testleriyle görülebileceğinden tahmin edilebilirdir. Doza bağlı olarak gelişir, ilaç terapötik dozunun aşıldığı yüksek dozda kullanıldığında görülür. İlaça bağlı hasarın en sık rastlanan şeklidir. İlaç veya metaboliti hasara direkt yol açmaktadır (86). Parasetamol toksisitesi direkt karaciğer hasarının en tipik örneğidir (117).

Tahmin edilemeyen idiyosenkratik reaksiyonlar ise herhangi bir ilaç uygulandığında ortaya çıkar, daha geç zamanda da ortaya çıkabilir ve daha seyrektrir. İdiyosenkratik ilaca bağlı karaciğer hasarsıklıkla amoksisilin/klavunat, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar ve izoniyazide bağlı olarak gelişmektedir (86).

Karaciğer immunolojik aktivite alanıdır, Kupfer hücrelerinin aktivasyonu, makrofajların göçü ve immun hücrelerin inflamasyonu ve sitokinlerden salınımıyla hasara sebep olur (118). İlaça bağlı karaciğer hasarı'nın patogenezinde doğal ve kazanılmış bağışıklığın önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (116).

İlaça bağlı karaciğer hasarıuyummekanisması bozulduğunda veya yok olduğunda oluşmaktadır (119). İlaçlar diğer ürünlere metabolize olurken, vücut savunma sistemi ve boşaltım sistemi ile uzaklaştırılırlar. Sistemin zayıflaması veya eliminasyonun azalması ile toksik metabolitler kovalan bağlanarak oksidatif stres ve karaciğer hasarını oluştururlar (120).

B lenfositlerin aktivasyonu ile immunglobulinler ve kinin salınır, bu kompleman kaskadı aktive eder. T lenfositleri ise lenfokinleri oluşturur, yüzey molekül ekspresyonu aracılığıyla ve mediyatörlerin salınmasıyla toksisite gelişir (121).

Lokal oksijen (O₂) miktarı immun sistem bağlantılı karaciğer hasarında önemli rol oynamaktadır. Halotanın anaerobik durumlarda orta derece hepatit hasarına sebep olurken, yüksek miktar O₂ varlığında karaciğer nekrozuna sebep olmaktadır (122).Bu farklı etkiler yüksek immunejenitesi olan okside metabolitlerin proteinlerle birleşmiş olmasıyla doğan etki olarak açıklanabilir. Bazı ilaçların otoimmun hepatit riskini arttırabileceğini öngörmektedir (123).

İlaça bağlı karaciğer hasarında ikinci ayırım ilaç hasarınının modelidir. İlaça bağlı karaciğer hasarı karaciğer biyokimyasal parametrelerine göre hepatitik, kolestatik veya mixed olarak ayrılır. Bu tanımlamalar için formüller Uluslararası Tıp Örgütleri Konseyi (CIOMS) tarafından yapılmış ve FDA tarafından yenilenmiştir. R oranı: ALT veya ALP normal değerlerinin kendi üst seviyeye olan oranıdır (106, 86). R oranı hepataselüler ilaca bağlı hepatoselüler karaciğer hasarı

için ≥ 5 , kolestatik ilaca bağı karaciğer hasarı için ≤ 2 ve mixed ilaca bağı karaciğer hasarı için 2ve 5 arasındır. Hepatoselüler karaciğer hasarı: $ALT \geq 3$ üst normal sınır (ULN), $(ALT/ULN) / (ALP/ULN) \geq 5$, kolestatik ilaca bağı karaciğer hasarı; $ALP \geq 2$ (ULN) ve $(ALT/(ULN)) / (ALP/ (ULN)) \leq 2$; mixed ilaca bağı karaciğer hasarı; $ALT > 3$ (ULN) ve $ALP > (ULN)$ ve $(ALT/ (ULN)) / (ALP/ (ULN))$ 2-5 arası olarak tanımlanmıştır. Bu formüller hastalarda gelişebilecek ilaca bağı karaciğer hasarı tanımlarını sınıflandırmak için kullanılmaktadır (106).

İlaca bağı karaciğer hasarı ayrıca histolojik olaylarla da sınıflandırılmaktadır. Farklı tip ilaç hasarlarında birçok histolojik bulgular görülebilir; hepatit, ilaca bağı otoimmün hepatit, noduler rejeneratif hiperplazi, kolestaz, yağlı karaciğer, steatohepatit, sinusoidal hasar, granuloma, safra yollarının azlığı sendromu gibi. Histolojik bulguların birçoğu, çoklu ilaç uygulanması sırasında ya da başka bir hastalık eşlik ettiğinde ortaya çıktığından spesifik bir tanı için faydalı olmazlar (86).

4.2.4. Riskler

İlaca bağı karaciğer hasarı için riskler karmaşık ve birbirleriyle ilişkili faktörlerdir. İlaca bağı karaciğer hasarı özellikle kadınlarda, yaşlılarda, kronik karaciğer hastalarında, HIV ve obezite varlığında görülmektedir.

İlaca bağı karaciğer hasarının tanımlanmasında kişinin duyarlılığı da yer almaktadır ve bu duyarlılık genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu faktörler; daha önceden tahmin edilemeyen hepatotoksinlere dönüşen bileşikler, etnik ve ırk faktörleri, CYP polimorfizmi, eşlik eden karaciğer hastalıkları, yaş, beslenme ve diyet, hamilelik ve cinsiyet olarak sayılabilir (13).

4.2.4.1. Cinsiyet

Kadınların erkeklere göre idiyosenkratik ilaca bağı karaciğer hasarı riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (86). Hepatotoksisite çoğunlukla kadınlarda görülmesinin hormonal faktörlerin etkilerinin olasılığını düşündürmektedir (115). Retrospektif ve prospektif çalışmalarda da ilaca bağı karaciğer hasarında kadınların çoğunlukta olduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle eğer cinsiyet ilaca bağı karaciğer

hasarı için risk faktörü ise bu ilaca özgü olabilir. Nitrofurantoin, eritromisin, floksasin, minoksilin, izoniyazid kullanan kadınlarda ilaca bağlı karaciğer hasarı riski daha yüksektir. Kadınlar erkeklerden daha sık antibiyotik kullanımına bağlı olabilceğini düşündürmektedir (86).

4.2.4.2. Yaş

İlaca bağlı karaciğer hasar riskinin artışı yaşa bağlı olarak değişen farmakodinamik ve farmakokinetikten kaynaklanabilir. Birçok ilacın hepatik metabolizasyonu CYP enzim sistemi ile gerçekleşmekte, yaşlanma ile enzim seviyesi düşmektedir. Klerensdeki düşüşe bağlı olarak kullanılan ilacın dozu azaltılmalıdır. İlaç metabolizma oranı kişiden kişiye değişmektedir. Advers etkiler ve ilaca bağlı karaciğer hasarı kullanılan ilaç sayısı ile artmaktadır. Çoklu ilaç tedavisi birçok hastalığın bulunduğunu göstermektedir ve ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşim riski artacaktır (13).

İlaca bağlı karaciğer hasarı için artan risk ve görülme sıklığı yaşlılardadır, çünkü absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve atılım bu gruplarda farklıdır. Yaşlılar daha fazla sağlık bakımına ve laboratuvar izlemelerine ihtiyaç duyarlar ve bu da ilaca bağlı karaciğer hasarının görülme oranının artışına sebep olabilir. Kolestatik karaciğer enzim örneği yaşlılarda daha çok görülmüştür (86).

4.2.4.3. Etnik ve ırk faktörleri

Afrikalılarda asetaminofenin metabolik aktivasyonun azalmış olduğunu gösteren çalışma mevcuttur. Asetaminofenin sülfat konjugasyonunda etnik farklılık yokken, glukronidasyon konjugasyonu Kafkasyalılarda Afrikalılara göre daha düşüktür (124).

4.2.4.4. Alkol kullanımı

Alkolün ilaca bağlı karaciğer hasarın da risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Geçmişteki alkol kullanımı ya da hala kullanıyor olması gibi etkenlerin hangisinin sebebiyet verdiği bilinmemektedir. Kronik alkol kullanımı glutatyon depolarını azaltmaktadır ancak alkolizm ile arasındaki ilişki bulunamamıştır. (86, 125).

4.2.4.5. Eşlik eden karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıklarında farmakokinetik genellikle bozulmuştur. Fonksiyonel hepatik etkinliğin azalması ilaç klerensinde özellikle de biyotransformasyonda etki yapabilir. Bu nedenle karaciğer hastalarında ilaç dozunun ayarlanması gereken durumlarda genel bir kural yoktur (13).

HIV hastaları öncelikle HIV enfeksiyonu tedavisi ve ayrıca beraberinde gelişen fırsatçı enfeksiyonlar tüberküloz, *Pneumocystis carini*, beraberinde hepatit B ve C enfeksiyonları nedeniyle çoklu ilaç kullanırlar (126). Hem ilaç - ilaç hem de ilaç hastalık etkileşimlerinden ötürü toksisite gelişimi görülebilmektedir (127).

Viral replikasyon çalışmaları virüs kaynaklı ve ilaca bağlı karaciğer hasar farklılıkları için DNA çalışmaları yapılmalıdır. Hepatit B ve C taşıyıcılarına da dikkat edilmeli, DNA veya ribo Nükleik asit (RNA) seviye sonuçları ile gerekli ayırım yapılmalıdır (126).

4.2.4.6. Polifarmasi ve ilaç dozu

Reçete edilen ilaçlar birbirlerinin hepatotoksisite potansiyelini arttırabilmektedir. Karbamazepin ve izoniyazid diğer ilaçların metabolizmalarını inhibe ederek ilacın kandaki konsantrasyonlarını arttırmaktadır (128).

Lammert ve arkadaşları oral tedavi dozu ile hepatotoksisite arasında önemli bir bağlantı olduğunu bulmuştur (129). Güncel bir çalışma da bunu doğrularken ilacın lipofilitesinin yüksekliği ve ilaç dozunun 100mg ve üzerinde oluşu ile ilaca bağlı karaciğer hasarı arasında da bir bağlantı bulmuştur (130).

4.2.4.7. Nutrisyonel destek ve diyet

Diyet faktörlerinin kanser, obezite ve diyabet başta olmak üzere hastalığın ilerleyişi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Diyet, CYP genlerinin ekspresyonunu ve fonksiyonlarını da düzenlemektedir (13).

Beslenme yetersizliği özellikle HIV, tüberküloz veya alkolik hastalarda ilaca bağlı karaciğer hasarına yatkınlığı arttırmaktadır. Bu yatkınlık glutatyon seviyelerindeki azalmaya bağlı gelişmektedir. Bu hipotezi doğrulayan kanıt malnutrisyona bağlı gelişen hipoalbumemi görülen tüberküloz hastalarıdır (131).

4.2.4.8. Fenotip ve genotip polimorfizmi

Genetik çeşitlilik ilaca bağlı karaciğer hasarına sebebiyette risk faktörleri arasındadır. Amoksisilin/klavunat ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları incelenen bir çalışmada insan lökosit antijen (HLA)-I ve (HLA)-II genotiplerinin ilaca bağlı karaciğer hasarı riskini arttırdığı şüphesini doğrulamaktadır (132).

Diğer bir problem yavaş asetilleyicilerde aynı doz verilen ilacın plazma da birikmesine yol açmasıdır. Özellikle de dar terapötik indeksi olan ilaçlar için bu büyük bir problemdir (13).

4.2.4.9. Herbal remediler ve destekleyici tedaviler

Destekleyici tedavi ediciler ilaç veya likit şeklindeki bitki, vitamin, aminoasit veya mineral bileşiklerdir. Tüm destekleyici ajanlar ilaçlardan farklıdır, içerdikleri aktif maddelerin standardizasyonu mümkün değildir. Ulaşımaları daha kolay ve hekim tarafından önerilmeden satın alınabilirler Bir çalışmada kronik karaciğer hastaların %38,9'unun bitkisel ürün kullandığı bulunmuştur (13).

Kava içeren bileşiklerin ciddi boyutta karaciğer rahatsızlığına sebep olduğu Alman farmakovijilans otoritesi tarafından doğrulanmıştır (133). Kırlangiç otu (*Chelidonium majus*) irritabl barsak sendromunda sıklıkla kullanılan bir bitkidir. Akut karaciğer hasarı yaptığı iki hastada, hastalardan birinin yeniden alımından kısa bir süre içinde kolestatik hepatite sebep olmuştur (134).

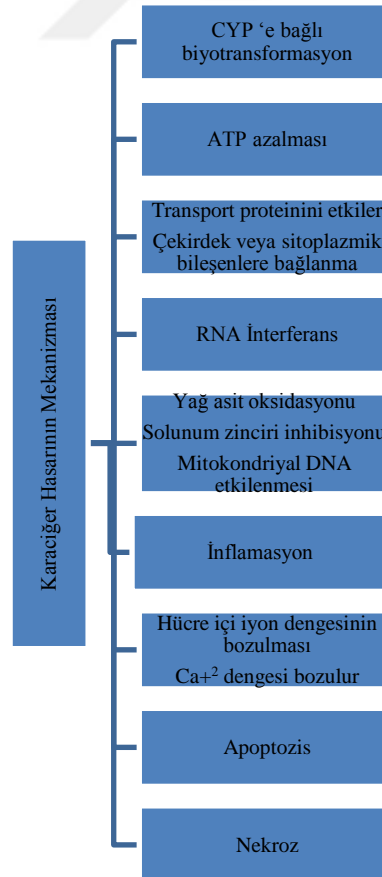
4.2.5. Hasar mekanizmaları

İlaç metabolitleri serbest radikaller veya elektrofilik kimyasallar olup glutatyon seviyerinde azalma, lipit, protein veya nükleik asitlere kovalen

bağlanmaveya lipid peroksidasyonunun induksiyonu gibi biyokimyasal reaksiyonlara sebep olabilirler. Karaciğer hasarı hepatositlerin ölümü ile karakterizedir (13).

Hasarmekanizmaları CYP 'e bağlı biyotransformasyon, ATP azalması (135), çekirdek veya sitoplazmik bileşenlere bağlanma (136), RNA interferans(137), oksidatif stres ve lipid perokidasyonu (138); serbest radikal aracılı peroksidasyon (139), inflamasyon(140), kalsiyum homestazındaki dengesizlik (13), apoptoz; Fas ligand Fas gibi spesifik yolakların aktivasyonunun, caspaz kaskadının aktivasyonu ile gerçekleşen ATP'ye bağlı programlı hücre ölümüdür (114), nekroz; hücresel şişme ve kabarcık oluşumu, lizozomal bozulma, kabarcığın patlaması ve geri dönüşümsüz elektriksel ve iyon gradientinin bozulması ile karakterize(141), Ca^{+2} bağlı ATP az inhibisyonu ile Ca^{+2} uzaklaştırılmayarak aktin oksidasyona uğraması ve mikrofilamentlerin kırılması ile sonuçlanan durumdur (142). Karaciğer hasarı mekanizmaları kısaca Tablo 4.4'te (13) özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Karaciğer hasarı mekanizmaları (13)



4.2.6. Karaciğer histolojisi

Karaciğer hasarının hafif dereceden ciddiye ilerlemesi klinikte tanımlanmaları için önemlidir. Klinikte ilaca bağlı karaciğer hasarı; ilaca bağlı karaciğer hafif hasarı (1. Derece) karaciğer testlerinin yükselmesi, ancak bilirubin seviyelerinin normal seviyelere göre iki katından daha az yükselmesi ile orta (2. Derece) bilirubin değerinin normal değere göre iki kat daha fazla yükselmesiyle birlikte, semptomatik olarak bulantı, kusma, aşırı uyuşukluk, karın ağrısı veya rahatsızlığı, deri dökülmesi, sarılık, anoreksi ve kilo kaybı ile birlikte olması halinde, ciddi (3. Derece) bilirubin seviyelerinin normal seviyelere göre iki kat yükselmesi ile birlikte, INR değerinin 1,5'tan yüksek olması, karın bölgesinde asit birikmesi/veya hepatik ensefalopati, 26 haftadan daha fazla süren önceden varolan sirozun yokluğu halinde ve organ hasarına sebep olan ilaca bağlı karaciğer hasarı ve IV. Derece ise karaciğere bağlı ölüm ve/veya karaciğer transplantasyonu ile gelişen ilaca bağlı karaciğer hasarı olarak tanımlanmıştır (143).

Histopatolojik değişiklikler farklılaşmaktadır; nekroz, nötrofil veya eozinofil infiltrasyon artışı, hepatotoksik veya kanalikular kolestaz, mikroveziküler steatoz, mixed makrovasküler steatoz, epitelooid hücre granuloma. Akut ve kronik ilaca bağlı karaciğer hasarı gruplarında fibroz ve kanal proliferasyonu dışında belirgin histopatolojik farklılıklar yoktur (13).

Hepatik steatoz; lipidlerin birikimidir. Trigiliseridlerin birikimine neden olan toksik maddelerin başında fosfor karbontetraklorür, etanol, tetrasiklinler (antibiyotikler) valproik asit, (144).

Hepatik nekroz; hepatositlerin ölümü akut bir lezyon şeklinde ortaya çıkar.

Kolestaz; safra salgısını hepatik bir lezyonudur. Serumda bilirubin ve safra asitlerinin artışı görülür. anabolizan steroidler, oral kontraseptifler, fenotiyazin türevi nöroleptikler (klorpromazin), antidepresanlar (imipraminikler).

Safra kanallarının bozulması; alkali fosfotazların artışı ve kolestaz belirtileriyle karakterize oldukça seyrek görülen bir bozukluk şeklidir. 4,4-metilenedianilin'in safra kanallarında bu tip bir bozukluk oluşturduğu bildirilmiştir.

Siroz ve kronik hepatitler; siroz kronik inflamatuvar bir işleyişi sonucu karaciğer kitlesinde kollagen liflerde infiltrasyonlar şekillenmesiyle belirgin irreversible hastalıktır. İnsanlarda sirozun en önemli nedeni alkollü içkilerin kronik tüketilmesidir (kronik alkolizm), diğer maddelerse; antidepresanlar (imipramin), halojenli metan türevleri (karbon tetraklorür, kloroform), aflatoksinler, dioksinler, fosfordur.

Portal hipertansiyon; bazı ilaçlar siroz gelişmeden portal hipertansiyoneden olurlar. Vinil klorür, bakır sülfatın uzun süreli kullanımları, oral kontraseptif kullanma, A vitamini zehirlenmelerinde ortaya çıkabilir.

Peliozis hepatitis; karın ekstremitasyonu sonucu gelişir, genellikle raslantısal olarak saptanır. Seyrek olarak oral kontraseptif kullanılmasıyla birlikte gelişir.

Hepatik granüloma; allopurinol, metildopa, penislin, kinidin, sülfonamidler, altın tuzları sebeptir.

Karaciğer tümörleri; oralkontraseptifler ve anabolizan androjenler ve hiperplazi ile ilgilidir. Hepatik karsinogeneze neden olabilen başlıca maddeler; aflatoksin B'dir (144).

4.2.7. Karaciğer hasarı belirteçleri

Karaciğer hastalığının şiddeti ve tanısı hakkında tek başına fikir verebilecek spesifik bir test henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan klasik biyokimyasal testlerin yani karaciğer fonksiyon testlerinin iyi yorumlanmasının tanısal ve prognostik önemi büyüktür. Hepatosityikimiyinin artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarından dışarıya serum düzeyleri yükselir. (11). İlaça bağlı karaciğer hasarının teşhisi ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin gibi biyokimyasal karaciğer testlerindeki anormalliklere dayanmaktadır. (106).

Laboratuvar bulgularının bir kısmı karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, bir kısmı biliyersisteme ilişkin patolojileri, bazıları ise karaciğerin sentez kapasitesini göstermektedir. Bu sebeple karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de hastalığın ciddiyetini bu testler yansıtmaktadır (145). ALT ve AST hepatoselüler hasarı, GGT ve ALP kolestazı göstermekte öncelikli olarak bilirubin her iki nedenle de artabilir, albumin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testlerdir (11).

ALT rölatif olarak karaciğere spesifik iken, AST hepatositten başka iskelet ve kalp kası, böbrek, beyin, pankreas ve eritrositlerde bulunmaktadır (11).

Karaciğer hasarının tespitinde ALT duyarlı birezimolarak kabul edilse de, ALT aktivitesinin prognostik değeri çok azdır, çünkü ancak karaciğer hasarı oluştuktan sonra enzim düzeyi yükselmektedir (146).

Bazı koşullarda aminotransferaz düzeylerinin başka faktörlerden de etkilendiğinin (hemodiyaliz hastalarında ALT ve AST aktiviteleri düşüktür) bilinmesi yararlıdır (147).

Alkalın fosfataz kemik, plasenta, böbrek ve ileal mukazada yüksek miktarlarda (148), GGT ise karaciğer, pankreas, dalak, kalp, beyin, akciğer (11), bulunan enzimlerdir (148).

4.3. Antibiyotikler ve Makrolid Antibiyotiklere Bağlı Karaciğer Hasarı

Antibiyotik terimi Vuillemin tarafından 1989 yılında antibiosis işleyişi sırasında aktif bileşik olarak öne sürülmüştür. Bakterileri öldürerek veya üremelerini inhibe ederek antibiyotikler yaşamlarını sürdürürler (149).

Antibiyotikler ilaca bağlı karaciğer hasarına sebebiyetin en sık nedeni olarak tanımlanmaktadır (14). Her yıl reçete edilen antibiyotiklerin oranlarına bakıldığında, gelişen hepatotoksisite oranı bu bağlamda seyrek görünse de nüfus bazlı tahminlere göre her 100000 hastanın 5'inde antibiyotiğe bağlı ciddi hepatotoksisiteye rastlanmaktadır (15). Ürünün piyasaya sürülmesinden sonra ilaca bağlı gelişen karaciğer hasarı antibiyotiğin pazardan geri çekilmesindeki ana nedendir (16).

Bununla birlikte nadir vakalarda önemli rahatsızlıklar, karaciğer transplantasyonu ve akut karaciğer hasarından dolayı ölüm rapor edilmiştir (17). Sıklıkla kullanılan antibiyotikler ve onlara bağlı gelişen hasar tipleri ve hasarın başlama zamanı Tablo 4.5.'te görülmektedir (150, 151).

Tablo 4.5. Antibiyotikler ve karaciğer hasartipleri (150,151)

Tip	Görülme Sıklığı	Karaciğer Hasarı Şekli	Başlama zamanı
Beta laktamaz			
Ampisilin	Aşırı nadir	Kolestatik	Bilinmiyor
Amoksisilin	0,3/10bin	Kolestatik	Bilinmiyor
Seftriakson	Bilinmiyor	Kolestatik	Bilinmiyor
		Hepatoselüler	
Makrolidler			
Eritromisin	2.2/1milyon	Kolestatik	Ortalama 3 hafta
Azitromisin	Bilinmiyor	Aseptomatik enzim yüksekliği	3-10gün
Klaritromisin	Aşırı nadir	Kolestatik	10-20 gün
		Aseptomatik enzim yüksekliği	
Levofloksasin	1/1 milyon	Kolestatik	2gün-3 hafta
Sülfonamidler	1/1-45 bin	Hepatoselüler	10gün içinde
		Kolestatik	
Minoksilin	Bilinmiyor	Mikroveziküler yağlanma	365-730 gün
		Otoimmün hepatit	
Klindamisin	Aşırı nadir	Enzim yüksekliği	Bilinmiyor
		Kolestatik	
Linezolid	Bilinmiyor	Mikroveziküler yağlanma	50 gün

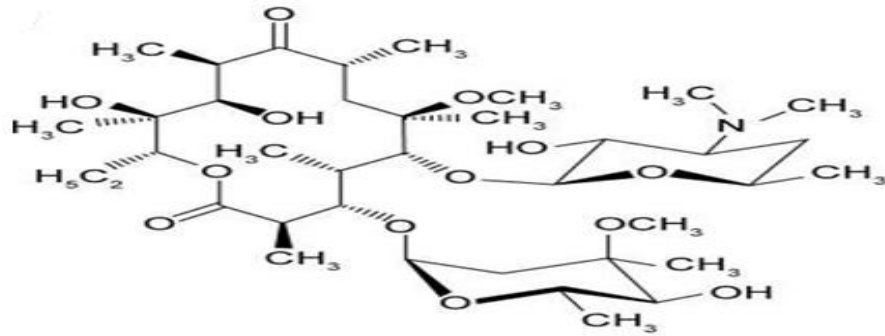
Antibiyotikler dünya çapında yaygın kullanımlarına rağmen, karşılaşılan hasar vakaları coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir Avrupa da özellikle amoksisiline ve fluoksasiline (152), Hindistan'da ise antitüberküloz ilaçlarına bağlı gelişen karaciğer toksisitesine rastlanmaktadır (153).

İlaça bağlı karaciğer hasarı sıklıkla görülen ilaçlar sırasıyla klorpromazin, fluoksasilin, makrolidler, tetrasiklinler, metoklopramid, klorfeniramin, betahistin, sülfasalazin, azatiyopürin, diklofenak ve antiepileptiklerdir (151).

Makrolid grubu antibiyotikler veterinerlikte ve insanlarda sıklıkla kullanılan 14-, 15-, 16- üyeli makrosiklik lakton halkaları ve desozamin ve cladinoz olmak üzere bir veya birden çok şeker kısımlarından oluşan antibiyotiklerdir (154). Dimetilamin grubu içeren bir diğer şeker bileşenin bulunması makrolidlerin genel aktivitesinin belirlemektedir (155). Alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal rahatsızlık, yavaş bakterisidal etki ve hepatotoksik etkilere sahiptirler (156).

Eritromisin yüksek yer değiştirme kapasitesine sahip 14 üyeli makrosiklik lakton halkası içermektedir (157) ve eritromisinin sık tekrar eden dozları, gastrointestinal yan etkiler ve gastrik asitle karşılaşınca etkinliğinin azalması gibi bazı sınırlayıcı etkileri bulunmaktadır (158).

Klaritromisin 1970'lerde Japon Taisho ilaç firması tarafından bulunmuştur. (6-O-metil- eritromisin) tablet, oral süspansiyon, jel veya losyon halinde üretilen klaritromisin, renksiz kristal bir katı bileşiktir (159). Klaritromisinin genel kimyasal yapısı şekil 4.3'te gösterilmiştir (159).1991 ve 1992 yıllarında FDA Amerika'da azitromisin ve klaritromisini klinik kullanıma sunmuştur (158).



Şekil 4.3. Klaritromisinin kimyasal yapısı (159)

4.4. Klaritromisin ve Genel Özellikleri

4.4.1. Klaritromisinin kimyası

Klaritromisin 14 üyeli makrosiklik lakton halkasına sahip olup, (6-metileritromisin), eritromisinin C-6 hidroksil grubunun metoksi grubuyla yer

değiştirmesiyle sentez edilmiştir. Klaritromisinin artan aside dayanıklılığı oral biyoyararlanımında artışla sonuçlanmış ve gastrointestinal intoleransı azaltmıştır (160).

4.4.2. Klaritromisinin farmakolojisi

Makrolidler bakterilerin 50S alt ünitelerine bağlanırlar ve bakterilerin protein sentezlerini inhibe ederler. Düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etkiliyken, yüksek konsantrasyonlarda veya mikroorganizmanın türüne göre de bakterisit olabilirler (161).

4.4.3. Klaritromisinin farmakokinetiği

Makrolidler lökositlerle bağlı haldedir ve enfeksiyon bölgesine taşınırlar (161). Makrolid antibiyotikleri doku ve organlarda, özellikle de fagositlerde tutunma ve birikme(doku-kontrollü farmakokinetik) özelliklerine sahiptirve bu özellik hücre içi patojenlere karşı aktivitesini arttırmaktadır(162)

Klaritromisin hızlı ve neredeyse tamamıyla gastrointestinal sistemden absorbe olur (163). İlk geçiş metabolizasyonuna rağmen oral dozun yaklaşık %50-55 'i sistemik dolaşıma geçmektedir (164). Klaritromisinin yarı ömrü doza ve zamana bağlıdır ve 2.7 ile 4.8 saat arasında değişmektedir (165).

Klaritromisinin yemeklerle birlikte alınması hızlı salınımlı tabletlerde plazma konsantrasyonunu %24 oranında artırırken, biyoyararlanımında değişiklik olmamıştır (166). Klaritromisinin uzatılmış salınımlı tabletleri gastrointestinal kanaldan absorbisyonunu uzatmaktadır. Hızlı salınım formulasyonuile uzatılmış salınımlı tabletlerin biyoyararlanımları eşittir (167).

Klaritromisin karaciğerde sitokrom P-450 enzimi ile aktif 14-hidroksi formuna metabolize olmaktadır (168). Orta şiddetliden ciddiye seyreden tüm böbrek yetmezliklerinde kreatin kleransı dakikada 0,5ml'den (dakikada 30ml) az olan hastalarda yarım doz azaltılmalıdır (169).

4.4.4. Klaritromisine karşı gelişen direnç

Makrolid grubu antibiyotiklere direnç plazmid aracılı veya kromozomaldır. *Streptococcal* ve *staphylococcal* türleri eritromisine dirençli olduğu gibi azitromisin ve klaritromisine de dirençlidir (170).

Streptokok direncine ribozomlarda ilacın bağlandığı bölgelerde metilasyona bağlı değişikliğin veya aktif ilaç dışa atımının sebep olduğunun gösterir durumda artış vardır (171). Dışa atım mekanizması makrolid atım geni tarafından kontrol edilmekte ve 14- ve 15- üyeli makrolidler için spesifiklik göstermektedir (172). Metilasyonla makrolidlerin alan 5'e bağlanması engellenir ve yüksek seviye makrolid direnciyle sonuçlanır. Hem klaritromisin ve hem azitromisin metilaz üretimine bağlı olarak direnç gelişebilir (158).

4.4.5. Klaritromisinin antimikrobiyal spektrumu

Makrolidlerin antimikrobiyal spektrumu penisilinlere benzemektedir ve genellikle penisiline alerjisi olan kişilerde kullanılmaktadır (155). Penisilinlere karşı makrolidler ayrıca *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve bazı *Riketsiya* ve *Klamidyalara* karşı da etkilidirler (173)

Klaritromisin eritromisine göre gram pozitif organizmalara karşı eşdeğer veya daha iyi aktivite gösterir. Klaritromisin ve azitromisin metisiline dirençli *staphylococusa* karşı inaktiftir (174). *Staphylococcus* ve *streptococcuslar* eritromisine dirençli olduğu gibi klaritromisin ve azitromisine karşı da dirençlidir (175). Klaritromisinin *Haemophilus influenza*'ya karşı eritromisinle benzer etkilidir (176).

Atipik patojenler *Mycobacterium avium-intracellulare* (169, 177), *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Borrelia burgdorferi* ve *Toxoplasma gondii* (169, 176)'ye karşı tedavide kullanılması etkili inhibisyon sağlamaktadır (169). B-laktam tedavilerine dirençli *Moraxella catarrhalis*, *M pneumoniae*'yi inhibe etmektedir (170)

Eritromisin birçok gram negatif organizmalara (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Pseudomonas* türleri) karşı inaktiftir. Benzer azitromisin ve klaritromisin

de *Pseudomonas* türleri ve çoğu aerobik negatif basillere karşı etkisizdir (176).

Akut pnömoni ve nozokomiyal enfeksiyonlara sebebiyetin başında gelen fakültatif hücre içi bakteri olan *Legionella* 'ya karşı yeni makrolidlerden roksitromisin, klaritromisin ve azitromisinin hücre içi biyoaktivitelerinin insan fagositlerinde *L. Micdadei* (178) ve *L. Pneumophila*'ya (167, 179, 180) karşı iyi oluşu gösterilmiş, fagosite bağlı olarak bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteleri tanımlanmıştır.

Azitromisin ve klaritromisin genital patojenlere karşı eritromisine göre in vitro daha fazla veya benzer etki göstermişleridir. *Klamidya* fagositik ve non-fagositik konak hücrelerinde zorunlu hücre içi patojendir. İn vitro antiklamidyal aktivite hücresel ilaç alımıyla eşittir. *Chlamydia trachomatis*e karşı klaritromisin eritromisine göre 10 kat daha fazla aktiflik göstermiştir (181).

Makrolidlerden klaritromisin veya azitromisinin ve rifabutinin veya her ikisinin birlikte *M. avium complex* enfeksiyonunu temizlediği ve semptomları yok ettikleri ortaya konmuştur (182).

4.4.6. Klaritromisinin pediatrik kullanımı

Azitromisin, eritromisin ve klaritromisin pediatrik enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, and *Moraxella catarrhalis*'in sebep olduğu akut otitis media'da, *Streptococcus pyogenes*'in sebep olduğu tonsillitte, akut maxillar sinüzitte, deri enfeksiyonlarında, pnömonide, yaygın mikrobiyal enfeksiyonlarda ve astımda kullanılmaktadır (183).

4.4.7. Klaritromisinin klinik kullanımı

4.4.7.1. Solunum yolları enfeksiyonları

Klaritromisin, azitromisin ve telitromisin faranjit, otitis media, sinüzite sebep olan izole bakterilere karşı etkilidir. (184). Hızlı salınımlı veya uzatılmış salınımlı klaritromisin formülasyonlarının 14 günlük tedavileri yetişkinlerde maxillar sinüzitte

etkilidir (185). Klaritromisin S. Pyogenesin sebep olduğu farenjit tedavisinde önerilen doz 12 saat ara ile, 10 gün 250mg uygulanmasıdır (158).

Birçok çalışmada klaritromisinin ve azitromisinin akut bronşit, akut alevlenmeli kronik bronşit ve toplum kökenli pnömoni gibi alt solunum yolları enfeksiyonlarında etkinlikleri kanıtlamıştır (186).

Difüz panbronşiolit etiyoloji bilinmeyen bir durumdur, kronik bronşit veya bronşiyal astım gibi wheezing veya dispne semptomlarına rastlanılmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* 'ya bağlı gelişmektedir (187).

Makrolidler bronşial epitelyal hücrelerinin stimülasyonu ile üretilen interlökin (IL)-1 ile IL-6 ve IL-8'i oluşumunu suprese ederler (188). Bazı çalışmalar arasında ise klaritromisin tümör nekroze edici faktör (TNF), IL-1 üretimini azaltırken, IL-10 ve IL-8'i mononükleer hücrelerde arttırdığı gözlemlenmiştir (189).

Klaritromisin ve diğer makrolidlerin nötrofil ve sitokin üretimi üzerine etkileri ve biyofilm formunu zayıflatmaları nedeniyle difüz panbronbiyolit ve kistik fibroziste etkili olabilecekleri düşünülmektedir (190).

Akut alevlenmeli kronik bronşit tedavisinde klaritromisin, levofloksasin ve sefuroksim aksetil ile 10 günlük tedavi, klaritromisinin uzun salınımlı tabletleriyle ve amoksasilin- klavulanik asitle 7 günlük tedavi kürü uygulanmaktadır (191).

Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) bronşioliti < 2 yaş altı çocuklarda sıklıkla rastlanan alt solunum yolları enfeksiyonudur (192). RSV bronşiyel epitelyumda hasara sebep olur ve epitelyal hücrelerin proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını stimüle eder (193), bu artış lökositlerin göçüne ve o da eozinofillerin aktivasyonunun artmasına sebep olur (194).

Yapılan çalışmada makrolidlerin antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı kullanılmaları ile T helper hücreleri (Th2), sitokin, IL-4 ve Th1 sitokin interferon γ seviyeleri üzerinde klaritromisinin etkileri araştırılmış, 3 haftalık klaritromisin tedavisinin IL-4 seviyesini düşürdüğü kanıtlanmıştır. Plazma IL-4 seviyelerindeki azalma RSV bronşiolit için B₂ agonist alım gerekliliğini azaltmıştır (195).

Toplum kökenli pnömonide ayaktan hastaların günde iki kez, 10 gün süreyle, 500 mg klaritromisinle tedavisi, moksifloksasin ve klaritromisinin uzun salınımlı tableti (2*500 mg, 7 gün), levofloksasin veya trovafloksasinle tedavilerinin arasında eşdeğer etkinlik göstermiştir (187, 196). Karşılaştırılmalı olmayan bir çalışmada ise klaritromisinin (500'den 1000'e, günde iki kez, 14'le 35 gün arası) *Legionella pnömoni* olan 44 hastanın 43'ünde etkili olmuştur (197).

Atipik pnömoni *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* kaynaklı önemli respirator enfeksiyonlarından biridir (198).

Klaritromisin serolojik ve bakteriyolojik testlerle, göğüs radyografisi ile çalışılmış, etkinlik açısından *Mycoplasma pneumoniae* ile *Chlamydia pneumoniae* karşı klaritromisinin farkı bulunmamıştır. Tedavi süreci klamidya pnömonide, mycoplasma pnömoniyeye göre daha uzun olduğu saptanmıştır(199).

Retrospektif bir çalışmada tedaviye klaritromisinin eklenmesinin sosyal kökenli pnömoni tedavisinde ölümü azalttığı saptanmıştır (200). Ventilatöre bağlı pnömoniyeye sebep olan birçok ilaca dirençli gram negatif izolatlara klaritromisinin antimikrobiyal etkisi bulunmamaktadır (201).

Klaritromisinle tedavinin septik şok ve çoklu organ yetmezliğinde majör etkili olduğu, mekanik ventilasyon kazanma sürecini ve ventilatöre bağlı gelişen pnömoninin iyileşme sürecini kısalttığı gözlemlenmiştir (201).

Bir diğer çalışmada yoğun bakım servislerinde sıklıkla rastlanan ve ciddi seyreden ventilatöre bağlı pnömoni kaynaklı gram negatif sepsis klaritromisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Klaritromisinin üç günlük intra venöz uygulanması ventilatöre bağlı pnömoni daha erken düzelmesine sebep olmuş, klinik pulmoner enfeksiyon derecesini kısa sürede azaltmış, yaşayan hastalarda mekanik ventilasyonun erken kazanılmasını sağlamış, mortalite oranı hastalar arasında değişmese de septik şok ve çoklu organ bozukluğundan kaynaklanan ölümü azaltmıştır (202).

Klaritromisinin antiinflamatuvar etkinliğinin yanı sıra, klinik etkinlik akciğerlerde birikmesine bağlı da olabilir. Bu da klaritromisinin daha ciddi vakalarda immuno modulatör etkinliğine bağlı olarak etkili olduğunu göstermektedir (202).

4.4.7.2. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Azitromisinin ve klaritromisinin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaları önerilmektedir. Klaritromisinin deri enfeksiyonlarındaki tedavi etkinliği eritromisin ve sefadroksille eşittir (203).

4.4.7.3. Helicobacter pylori enfeksiyonu

Helicobacter pylorinin klaritromisinle tedavisi *Helicobacter pylori*'ye bağlı peptik ülser hastalığında ülserin tekrarını azaltır ve iyileşmeyi artırır. Maksimum *H pylori* eradikasyonu antimikrobiyal direnç riskini minimize edecek, kısa ve etkili bir tedaviyi sağlayacaktır (204).

4.4.7.4. Mycobacterium avium complex ve HIV enfeksiyonu

Klaritromisin ve azitromisinin HIV enfekteli hastalarda dissemine *M avium complex*'in tedavisi ve korunmasında etkili oldukları bilinmektedir (205). Klaritromisin günde iki kez 500 mg olarak *M avium complex* bakteriyemide plaseboyla karşılaştırıldığında mortaliteyi %31 ile %42 arasında azaltmıştır (206). Amerika Sağlık Servisi kılavuzu *M avium complex* profilaksisinde CD4 sayımı 50 hücre/mm³'den düşük olan HIV enfekte hastalarında azitromisini haftada 1200mg, günde iki kez klaritromisini 500 mg önermektedir (207).

4.4.7.5. Diğer kullanımları

Nekrotize enterokolit yenidoğan yoğun bakım servislerindeki premature bebeklerde acil operasyon gerektiren en sık durumlardan biridir (208). Mukozal hasar beslenme mamalarına, bakteriyel kolonizasyona, hipoksi ve intestinal iskemiye bağlı olarak gelişmektedir (209). Hipoksi ve iskemi mukozal bütünlüğün bozulmasında önemli rol oynamaktadır (210).

Gram negatif bakterileri gram pozitif bakterilerin (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *C difficile*, *C butyricum*, koagülaz-negatif staphylococci) etkili olduğu bilinmektedir (211).

Yapılan çalışmada histolojik bulgular klaritromisinin hipoksiye bağlı intestinal hasarda koruyucu etkili olduğunu doğrulamaktadır. Klaritromisinin bu etkinliği antibiyotik etkinliğinden bağımsız olarak, proinflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin üzerine etkisidir. Klaritromisin doku nitrik oksit seviyelerini azaltmış, doku glutatyon (GSH) ve GSH-Px enzim aktivitelerini arttırmıştır (212).

Makrotofaji (otofaji) evrimsel süreçte ökaryotlarda majör yıkım mekanizmasıdır (213). Birçok kanser hücresinde otofajinin arttırıldığı ve yaşamları için otofajinin gerekli olduğu ortaya konmuştur (214).

Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) birçok pankreatik kanserde aşırı ekspresyona uğramaktadır (215). EGFR - tirozin kinaz (EGFR-TK)'nın aşırı artması veya somatik mutasyonun aktivasyonu pankreatik kanseri de içeren geniş çaplı birçok kanserde görülmektedir (216). Otofajinin indüklenmesi EGFR-TK inhibitörleriyle tümör hücrelerinin yaşamını arttırıyorsa, otofaji inhibitörünün birlikte kullanımı tümör hücresi ölümünü arttırabilecektir (217).

Makrolid antibiyotiklerin azitromisin ve klaritromisin gibi otofaji akışını inhibe ettikleri rapor edilmiştir (218).

Yapılan çalışmada azitromisin, klaritromisin ve EM900 gibi makrolidlerin gefitinibe-bağlı sitotoksiteyi pankreatik hücrelerde arttırdığı gösterilmiştir. Makrolidlerin etkinliği otofaji akışını durdurdıklarından ileri gelmektedir. Makrolidlerin otofajiyi blokasyonu ise henüz tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (219).

Düşük doz makrolidlerin immuno modulator olarak ilk Japon'yada kronik rinosinüzitte (KRS) kullanılmıştır (220). 2 hafta 500mg günde iki kez klaritromisin verilmiş, nazal sekresyon yoğunluğunda azalma ve sekresyon mukosilyer

geçirgenlikte artış olmuştur. Nazal mukusun akışkanlığını ve kohezyonunu normale çevirmiştir (221).

Ming Zeng ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada deksametazon ve klaritromisinin farklı inflamatuvar yollarında benzer anti-inflamatuvar etki gösterdikleri ve KRS nin fenotiplerine bağlı olmaksızın suni doku çalışmasında etkili oldukları bulunmuştur. Tüm KRS fenotiplerinde klaritromisinin kemokin (CC-10) ve IL-10 indüklenmesi her iki ajanın anti-inflamatuvar mediyatör üretimlerini arttırarak anti- inflamasyon fonksiyonlarını kullandıklarını düşündürmektedir (222).

Hypersomnia yeterli uyku zamanı olmasına ve gece uyku patolojisi olmamasına rağmen patolojik gündüz uykululuğu olarak ortaya çıkmaktadır (223). FDA onayında narkolepsi için bir tedavi bulunmakla birlikte, idiyopatik insomnia için onaylı hiç bir terapötik ajan bulunmamaktadır (224).

Makrolid antibiyotik klaritromisin in vitro negatif allosterik Gamma-aminobütirik asit (GABA)-A reseptörlerini düzenleyici etki göstermekte olup, GABA-ilişkili hypersomnialı hastaların çoğunda uyuklamayı düzeltmiştir (225).

Klaritromisin sitokin aşırı gündüz uykululuğa potansiyel sebebiyet vermektedir ve uykunun homeostatik düzenlenmesinde bir bileşen olan (226) plazma IL-6 seviyesini düşürmektedir (227) ve bu sitokin aşırı gündüz uykululuğa potansiyel sebebiyet vermektedir ve uykunun homeostatik düzenlenmesinde bir bileşendir (226).

Yapılan çalışmada klaritromisinin idiyopatik hypersomnia, katalapsisiz narkolepsi ve subjektif hypersomnia tedavilerinde önceki çalışmalarda da olduğu gibi subjektif tedavide faydalı olduğunu önermektedir (228).

Pan resistant *Klebsiella Pneumoniae* sebepli deneysel enfeksiyonda klaritromisinin pro-inflamtuvar sitokinlerin biyosentezinin azatılmasında ve nötrofillerdeki oksidatif stresi engellemede etkilerinin olduğu bulunmuştur (229). Farklı bir çalışmada pan-resistan *Klebsiella Pneumoniae*'nin sebep olduğu enfeksiyonda intravenöz uygulanan klaritromisinin sistemik inflamasyon cevabı ve

lokal doku hasarını azalttığı gösterilmiş, kan monositlerinde immunomodulator etkinliğe dayandırılmıştır (230).

4.4.8. İlaç etkileşimleri

Klaritromisin'in teofilin, karbamazepin, kolşisin, didanozin, repaglinid, nifedepin, omeprazol, tacrolimus, verapamil, warfarin, rifabutin, digoksin ve ergotaminlerle etkileşimi olduğu bilinmektedir (231). İlaç etkileşimleri ilaç metabolizmasının sitokrom P-450 mix-oksidaz enzimiyle inhibisyonu ve bununda ilacın konsantrasyonunda artışla sonuçlanmasından kaynaklanmaktadır (232).

Klaritromisin'in astemizol, pimozid, sisaprid ve terfenadinle birlikte alınması QT aralığında uzamaya ve kardiyak aritimlere sebep olmaktadır. Cabergolinle klaritromisin'in birlikte alınması cabergolinin kankonsantrasyonunu arttırmıştır. Zidovudinle birlikte alımı, zidovudin'in pik konsantrasyonunu ve eğri altında kalan alan (AUC)'yi arttırmış, 2 saat ara ile alımı farmakokinetiğini değiştirmemiştir (233).

Statinlerin toksisite riski, statinlerle eş zamanlı tedavilerin statinlerin farmakokinetiklerinin değişimi sonucu kankonsantrasyonlarının artmasına bağlı olarak yükselmektedir (234). Geleneksel farmakokinetik modeller bu artışı ilaç metabolize edici enzim CYP3A4 inhibisyonuna dayandırmaktadır (235).

Statinlerin hepatik uptakelerine bağlı ilaç taşıyıcı sisteminin fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak statin konsantrasyonlarının değişebileceği bilinmektedir. Karaciğere özgü OATP1B1 gibi birçok haplotiplerde sıklıkla genetik polimorfizimler oluşmakta ve buna bağlı olarak non-CYP3A4-metabolize olan rosuvastatin ve pravastatin kan konsantrasyonları artmaktadır (236). Klaritromisin'in hepatosit hücre kültürlerinde OATP1B1 ve OATP1B3'ü inhibe ettiği gösterilmiştir (237).

Statinler karaciğer-spesifik safra asidi taşıyıcısı olarak bilinen NTCP sisteminin bir substratıdır. Klaritromisin ve statinlerin birlikte kullanımının hiperkalemi, mortalite ve akut böbrek yetmezliği risklerini arttırdığı görülmüştür. Statinlerin karaciğere taşınması bu polipeptid aracılığıyla da olabileceğinden, bu tür

etkileşimler OATP1B1 ve OATP1B3 inhibisyonun yanında NTCP inhibisyonundan da kaynaklanabilmektedir (238).

4.4.9. Advers etkiler

Yapısal değişiklikler yeni nesil makrolidlerin eritromisine göre aside daha fazla stabil olmalarını ve daha az yan etkilere sahip olmalarını beraberinde getirmiştir (175). Gastrointestinal yan etkiler (diyare, bulantı, karın ağrısı, dispepsi, kusma, gastrit) klaritromisin tedavisi alan hastalarda %10-20 arasında değişirken, bu oran eritromisinde %20-35 arasında gözlenmiştir (167).

Yapılan hayvan deneylerinde klaritromisinin düşük doz ve yüksek doz kullanımlarına bağlı olarak tavşan ve maymunlarda fetal kayba sebep oldukları görülmüştür (239). Yapılan diğer bir çalışmada isehamileliğin ilk trimesterinde klaritromisin tedavisinin düşüğü arttırdığı saptanmış, ancak bu tedavi ve majör konjenital malformasyonlar arasında ilişki bulunmamıştır (240).

Fiks ilaç erupsiyonu tekli veya çoklu, sınırları belli eritem plaklar ve maküllerle karakterizedir ve kalıcı hiperpigmentasyonla iyileşme olur (241).

Bir vaka raporunda solunum yolları enfeksiyon tedavisi için klaritromisin kullanmış hasta kaşıntı ve dudaklarda kırmızılıkla başvurmuş, hasta dermatoloğa gitmiş ve steroidlerle tedavi olmuştur. 4 ay sonra eritemlerle yine dönüş yapmış, hastanın hikâyesi dinlendiğinde *H.pylori* tedavisi için klaritromisin içeren kit kullandığı ortaya çıkmıştır. Challenge test sonucu deri lezyonlarının klaritromisine bağlı geliştiği kanıtlanmıştır. Klaritromisin nadiren de olsa fiks ilaç erupsiyonuna sebep olmakta, ancak bu advers etki yanlış teşhis koyma sebebiyle gözden kaçırılmaktadır (242).

Klaritromisinin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla, akut koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği ve ciddi aritmiler gibi kardiyovasküler olaylar da artış görülmüştür (243). Klaritromisinde de potansiyel repolarizasyon oluşturması sebebiyle QT uzaması vakaları ve *torsades de pointes* vakaları literatürde yer almaktadır (244).

Klaritromisinin hepatotoksik etkisi vaka raporları ile değerlendirilmektedir. Makrolidlere bağlı gelişen reaksiyonlar kısa zamanlı, çoğunlukla kolestatik formda görülmekte olup, her 50000 kullanıcının 1-2'sinde rastlanmaktadır (18).

Klaritromisine bağlı iki hepatotoksisite formu gelişmektedir. İlki akut toksisite kısa veya uzun zamanlı klaritromisin kullanımına bağlı olarak gelişen, geçici ve genellikle serum aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselmelerle karakterizedir. Asemptomatik yükselmeler özellikle yaşlı hastalarda, klaritromisinin yüksek dozda kullanılmasıyla ortaya çıkmaktadır (245).

Akut formda klinikte sarılıkla birlikte karaciğer hasarına rastlanır. Tedaviye başlandıktan sonraki ilk haftadan üçüncü haftaya kadar, klaritromisin durdurulduktan sonra da enzim seviyeleri yükselebilir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi genellikle kolestatik hepatitle sonuçlanır. Bazı vakalarda hepatoselüler hasar görülebilmektedir. Hepatoselüler vakalar ciddi seyreder ve akut karaciğer hasarına sebep olur, tedavi sonlandırıldıktan sonraki 4 ile 8 hafta sonrası düzelme görülebilir (245).

Sinüzit tedavisi için klaritromisin kullanan bir vakada karaciğer hasarı gelişmiş ve karaciğer transplantasyonu gerekmiştir. Aynı vakada birlikte kullanılan ilaçların yüksek dozda kullanılmasının, toksisite hasarını arttırdığını düşündürmüştür (246).

Kulak çınlaması ve işitme kaybı klaritromisine bağlı gelişebilmektedir. Sıklıkla halüsinasyonlara sebep olmaktadır. Görüntüsel halüsinasyonlar, anksiyete ve sinirlilikle birlikte görülmektedir. Dispne, bronkospazm gelişebilmektedir (233).

5. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız İstanbul Haydarpaşa Numune ve Eğitim Araştırma hastanesinde Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve klaritromisin tedavisi alan 1171'i erkek ve 976'sı kadın toplamda 2290 hastanın dosya kayıtları retrospektif şekilde taranarak başlamıştır. Hastaların ilacı almasından sonra geçen absorbe ediliş süresi ilk yarı ömür süreci olan 2.7 ile 4.8 saat arası (165) başlangıç olarak kabul edilmiş, ilacın son dozunun alınıp etkinliğinin sona erdiği süresi bitiş süreci kaydedilmiştir. Aynı hastalara ait ikinci ve üçüncü yatış kayıtları toplamda 143ayrı vaka olarak değerlendirilmiştir.

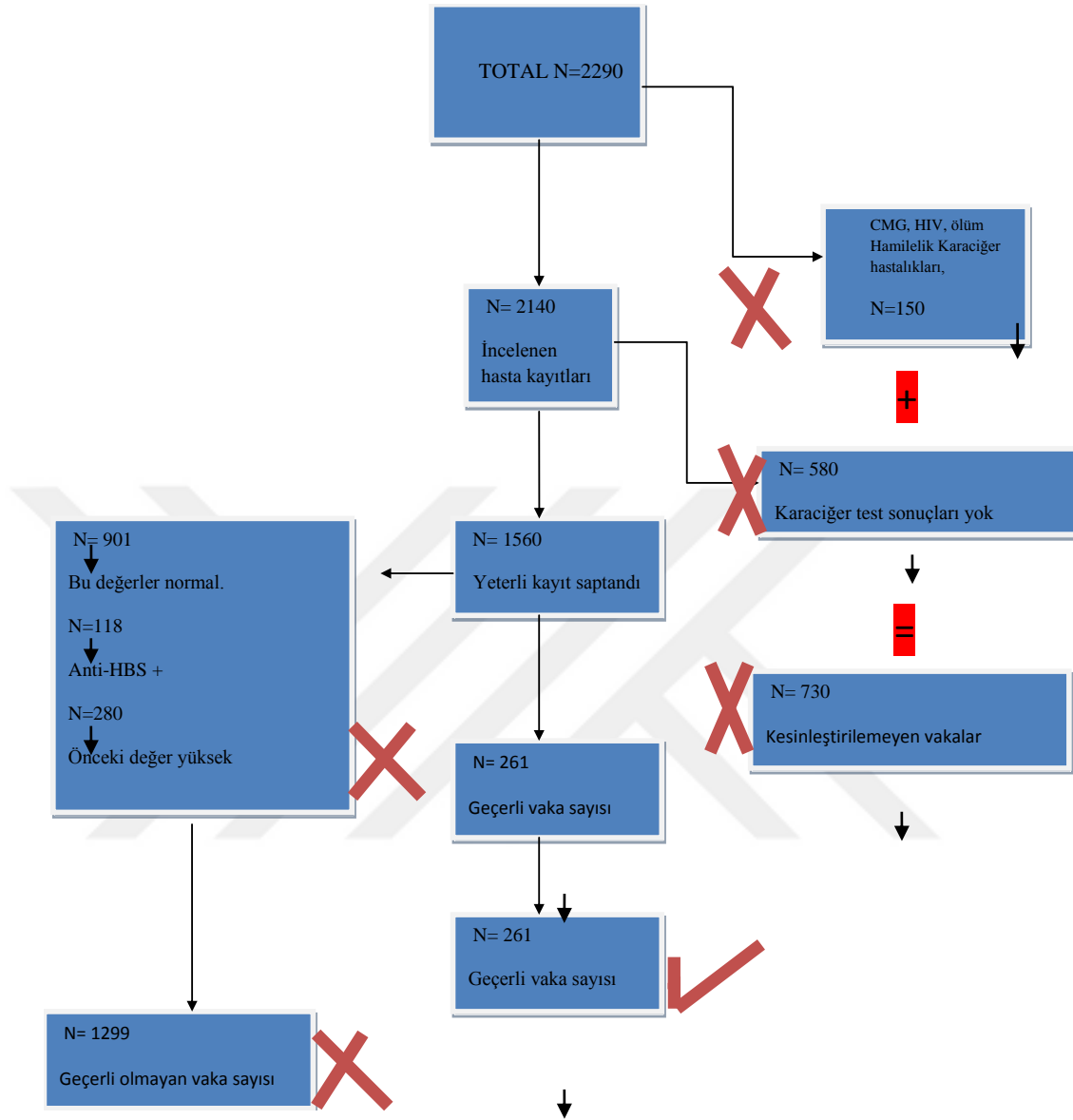
Hastaların biyokimyasalparametreleri olan karaciğer enzimlerinden; AST, ALT, ALP, düzeyi ölçümleri hastane bilgisayar sistemi Bilbest'te hasta dosyası kayıtlarından incelenerek kayıt altına alınmıştır. Hasta kayıtlarınagöre normal değerlerinin üst sınırını aşmış, ALT için >42 IU/L ve AST için >37 IU/Lölçümler (11) karaciğere bağlı enzim seviyesi değişikliği olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma dışı bırakma kriterleri uygulandığında toplamda 261 hastanın değerlendirilmeye uygun olduğu görülmüş ve çalışmaya bu hastalarla devam edilmiştir. Değerlendirmeye uygun görülen hastalarda ise özet olarak, kendilerine uygulanan klaritromisin tedavisi sırasında biyokimyasal parametreler olarak incelenen ALT ve/veya AST değerlerinde değişimi gözlenenve bu değerlerdeki yükselmeye bağlı olarak klaritromisin tedavisi durdurulan hastaların incelenmesiyle tamamlanmıştır.

Değerlendirmeye uygun bulunan hastalarda istatistiksel analiz için SPSS paket programı kullanılmış, Student's-t paired testi uygulanmıştır.

Çalışma dışı bırakma kriterleri uygulandığında çalışma harici tutulan hastaların ayrıştırılması işlemi Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Vakaların çalışma dışı bırakılma şeması



Çalışmamızda cytomegalovirüs (CMV) pozitif olan hastalar, HIV tanımlı hastalar, hamile ve çalışma sürecinde vefat eden hastalar, akut veya kronik Hepatit A, B, C ve E serolojisi bakılan ve pozitif gelen hastalar, otoimmün karaciğer hastalığı, kolanjit, kolestaz, iskemik karaciğer hastalığı, hepatomegali, karaciğer metastazı, siroz ve diğer metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları olan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır. Yukarıda sayılan sebeplerden ötürü 150 hasta çalışma harici bırakılmıştır. 580 hastanın hasta dosyası kayıtları incelendiğinde karaciğer enzim testlerinin ölçümleri bulunamamıştır. Her iki sonucun vakaları toplamda 730 olup, yeterli bilgi olmadığından kesinleştirilemeyen vakalar olarak değerlendirilmiştir.

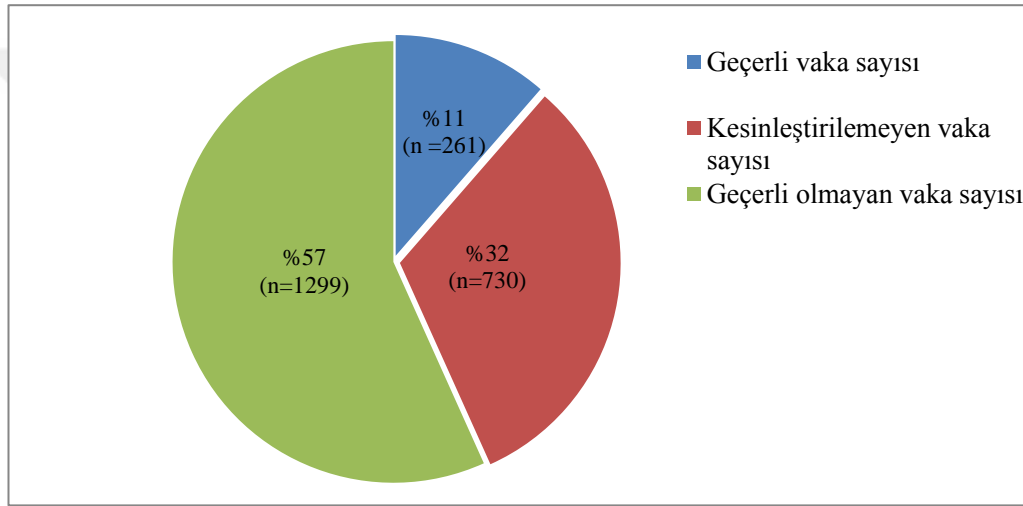
901 hastanın karaciğer enzim testlerinin seviyeleri tedavi süresince normal değerler içinde seyretmiştir.118 hastanın karaciğer enzimtestlerininseviyeleri ölçümleri AntiHBS+ olmasına rağmen normal değerler içinde bulunmuştur. 280 hasta tedavi öncesi deenzim seviyeleri yüksek olan ve bu yükselmenin devam ettiği hastalar olarak saptanmış ve enzim seviyelerindeki bu yükselme oranı klaritromisinle ilişkili olarak değerlendirilememiştir. Her üç sonuca sahip vakaların toplamı 1299 olup, geçerli olmayan vakalar olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma dışı bırakma kriterleri uygulandığında toplamda 261 hastanın değerlendirilmeye uygun olduğugörölmüş, geçerli vaka olarak kabul edilmiştir.



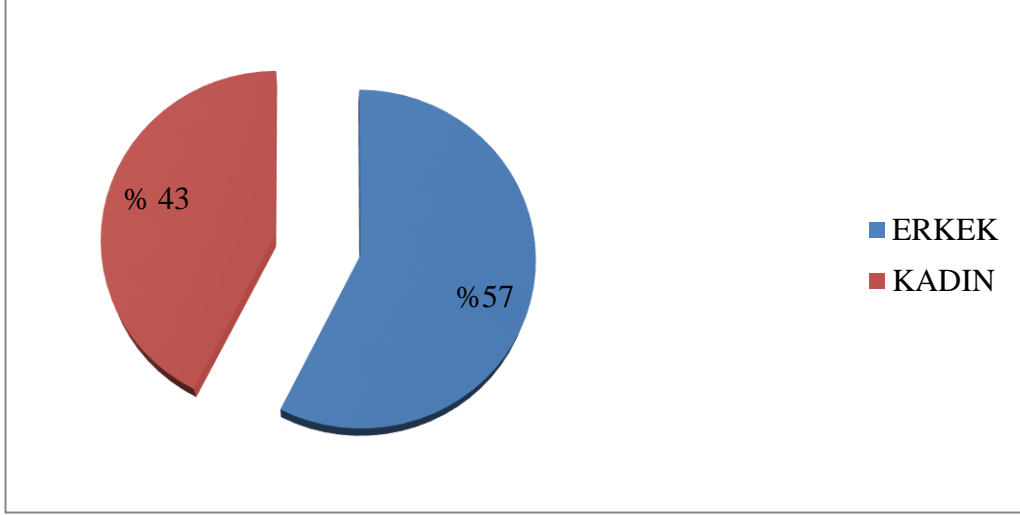
6. BULGULAR

Çalışmamız İstanbul Haydarpaşa Numune ve Eğitim Araştırma hastanesinde Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve klaritromisin tedavisi alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Dört yıl boyunca toplamda 2290 hastanın, 261'inde (%11) klaritromisine bağlı aminotransferaz enzim seviyelerinde değişim gözlenmiştir. Hasta dosyası kayıtları incelendiğinde ALP değeri ölçümleri bulunmadığından, hasar mekanizması hesaplanamamıştır. Vakaların değerlendirme sonucu Şekil 6.1'de gösterilmiştir.



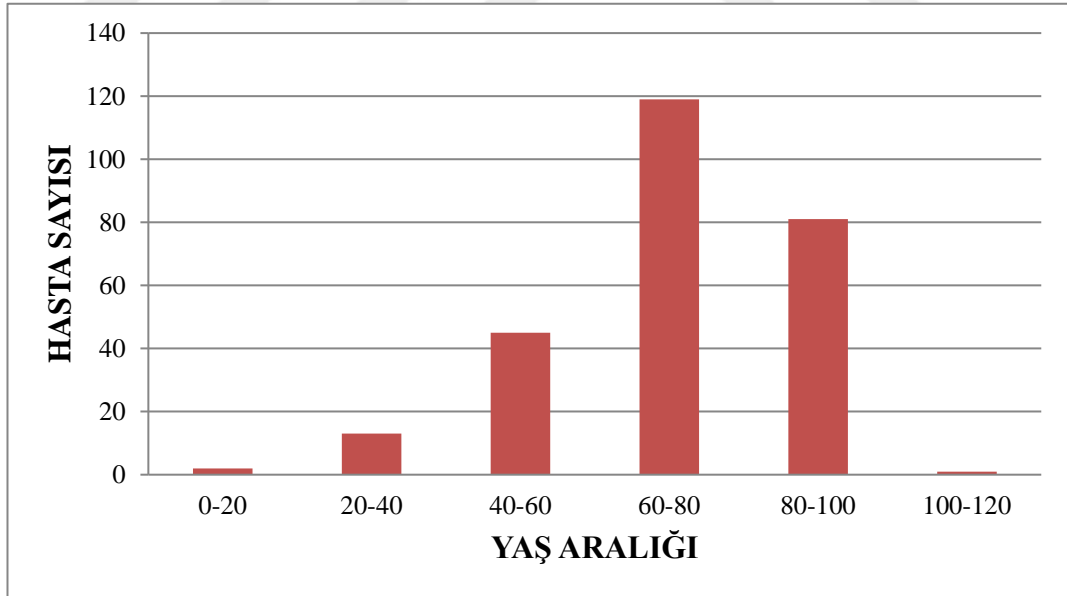
Şekil 6.1. Vakaların değerlendirilme grafiği

Klaritromisine bağlı aminotransferaz enzim seviyelerinde değişim gözlenen 261 hastanın 150'si erkek (% 58), 111'i kadın (%42) olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Lakin çalışmamızda erkek hasta sayısı daha fazla gözlenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 6.2.'de verilmiştir.



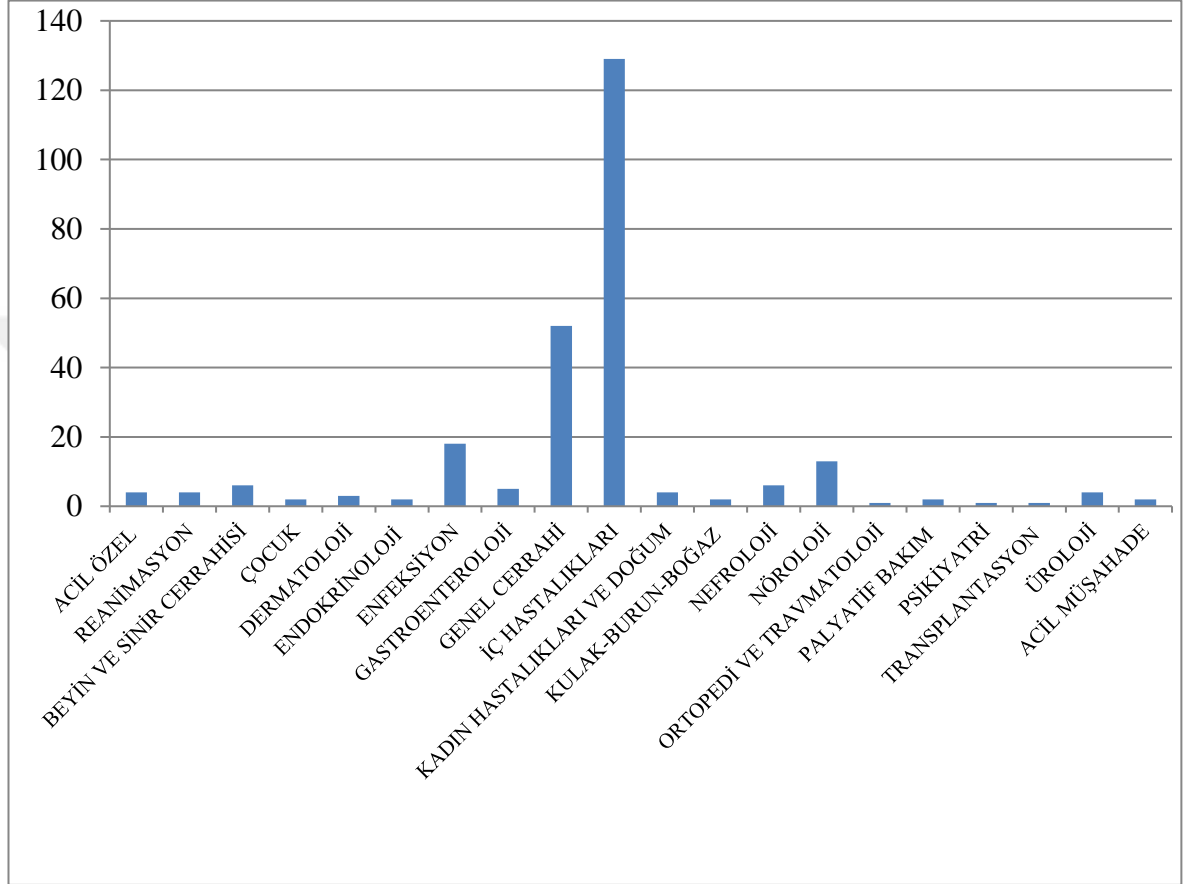
Şekil 6.2. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği

Hastaların yaşları 8 ile 101 arasında olup, ortalama yaş $69 \pm 15,65$ 'tir. Hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların Yaş Dağılımı Şekil 6.3'te verilmiştir.

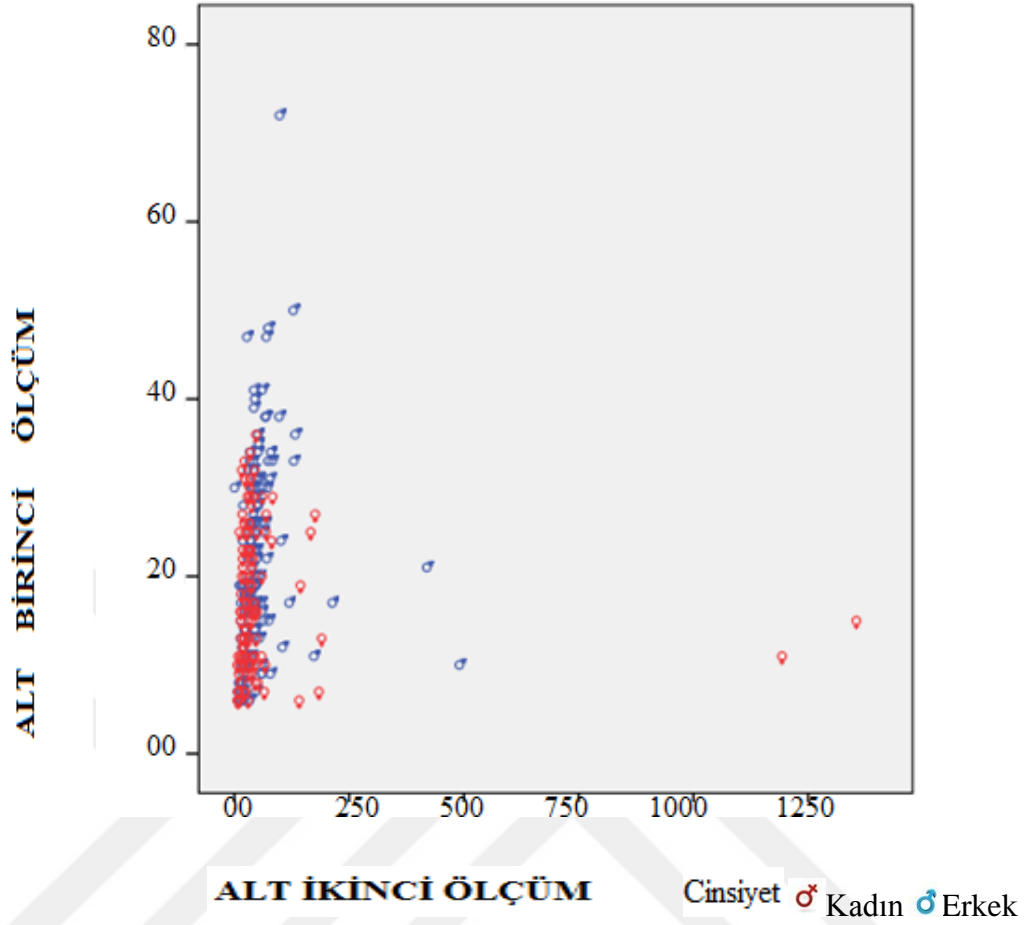


Şekil 6.3. Hastaların yaş dağılımı grafiği

Klaritromisin kullanan servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Servislere göre dağılımda ilk sırada iç hastalıkları servisi, ikinci sırada cerrahi servisi yer almıştır. Servislere Göre Dağılım Şekil 6.4'te verilmiştir.

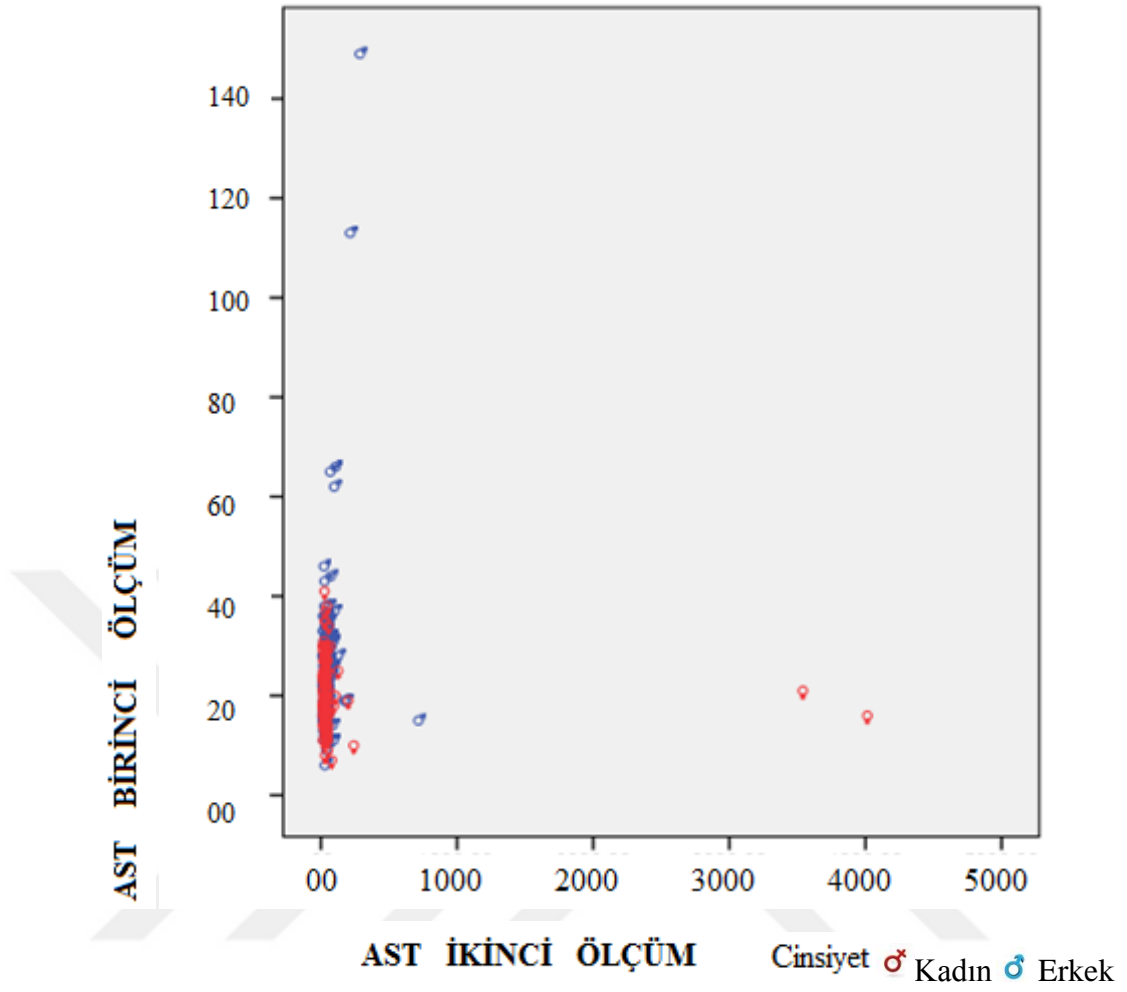


Şekil 6.4. Servislere göre dağılım grafiği



Şekil 6.5. ALT değişim grafiği

Klaritromisin kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimlerinden ALT değerindeki değişim Student t testi sonuçlarına göre anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 6.6. AST değişim grafiği

Klaritromisin kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimlerinden AST değerindeki değişim Student t testi sonuçlarına göre anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,05$).

7. TARTIŞMA

Yaklaşık olarak her 100 hastanın 1'inde hastanede yatışı sırasında ilaca bağlı karaciğer hasarı gelişmekte ancak bu etki gözden kaçırılmaktadır. Son yıllarda ilaçlara bağlı gelişen advers etkilerde artış gözlenmiştir (5). Olası risk tanımlanması için henüz spesifik bir test bulunmamaktadır. Karaciğerin biyokimyasal parametrelerinin değişimlerdeki anormaliteler tanı için bir model teşkil etmektedir (11).

İlaca bağlı gelişen hasarın cinsiyet, yaş ve hepatotoksik ilaçların kullanılması gibi bazı olası faktörlerin etkisiyle de değişebileceği düşünülmektedir. Bu olasılıkların doğrulanması için ulaşılabilir bilgiler ise sınırlıdır (13,86).

Klaritromisine bağlı hepatotoksisite, akut asemptomatik transaminaz yükselmesinden, kolestatik karaciğer hasarına kadar ilerleyen vakalarla tanımlanmaktadır (245).

Çalışmamızda ilaca bağlı gelişen karaciğer hasar oluşumu yaş ve cinsiyet risk faktörlerinin etkisi açısından değerlendirilmiş, klaritromisinin transaminaz enzimlerindeki değişime etkisi ve klaritromisin tedavisinin sık kullanıldığı servisler incelenmiştir.

Sgro ve arkadaşlarının Fransa'da yapmış olduğu populasyon bazlı epidemiyolojik çalışmada; ALT veya konjuge bilirubin seviyesinin ULN seviyesinin 2 katından fazla olması veya AST, ALP ve total bilirubin seviyelerinin herhangi birisinin ULN seviyesinin 2 katından fazla olması karaciğer hasarının göstergesi olarak kabul edilmişti. Görülen karaciğer hasarında ortalama yaş erkeklerde 50.9, kadınlarda 57.8 olarak kaydedilmiş; kadınlar ve erkekler arasında 49 yaşına kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştı. Bu yaştan sonra, kadınlarda daha fazla hasar görülmesinin menopoz sonrası ilaca bağlı advers etkilerin daha sık karşılaşılabileceği ve dolayısıyla hormonal etkileşimden ve her iki cins arası raporlama farkından kaynaklandığı öngörülmüştü. (91)

Robles-Diaz ve arkadaşları Fransa’da yapmış olduğu kohort çalışmada akut karaciğer hasar risklerinin daha ayrıntılı ortaya konmasının, alternatif tedavinin seçimine katkısını incelemiştir. ALT seviyesinin ULN değerinin 3 katından fazla olması, total bilirubinin ULN değerinin 2 katından fazla olması, ALT/ ALP oranı olan R değerinin ULN değerinin 5 katından fazla olması ve yeni bir oran nR’nin yani ALT veya AST / ALP oranının ULN değerinin 5 katından fazla olmasını akut karaciğer hasarı olarak tanımlamıştır. Çalışma sonuçlarına göre ortalama yaş 54 olarak bulunmuş, hastaların yaşları ve gelişen hasar arasında ilişki bulunmamıştır. Karaciğer hasarına bağlı karaciğer transplantasyonu gerektiren hasta grubunda kadın hasta sayısında baskınlık görülmüş ve bu farklılığın adaptasyon ve hepatik koruma mekanizmalarındaki değişimden kaynaklandığı gözlemlenmiştir. AST de karaciğer hasarı göstergelerinden biri olarak tanımlanmıştır (247).

Andrade ve arkadaşlarının İspanya’da kohort yapmış olduğu çalışmada uzun dönem karaciğer hasarının değişiklikleri incelenmiştir. Kronik hepatoselüler hasar, ilaç tedavisi durdurulduktan sonra enzim seviyelerinin 3 aydan daha fazla uzun süre kalıcı anormallikler göstermesi olarak kabul edilmiş ve CIOMS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda kronik hasar görülen hastaların ortalama yaşı 55 olarak ve kadın hastalarda daha baskın bulunmuştur. Kolestatik hasarın yaşlı hastalarda daha fazla rastlanmıştır ancak kronik gelişimi öngören herhangi bir demografik bulguya rastlanmamıştır (248).

Bjornsson ve arkadaşlarının İzlanda’da popülasyon bazlı yapmış olduğu prospektif kohort çalışmada ALT seviyesinin ULN değerinden 3 katından fazla olduğu, ALP seviyesinin ULN değerinden 2 katından fazla olduğu hastalar değerlendirilmiş, RUCAM’a bağlı olarak nedensellik değerlendirmesi ile hasar tanımlanmıştır. Elde edilen verilerden ötürü kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ortalama yaş 55 olarak saptanmış ve yaşa bağlı olarak hasarın arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın çalışmada tespit edilen kolestatik ve mixed hasarın sıklıkla daha yaşlı hastalarda görülmesine bağlanmıştır. Gelişen hasarın ilaca özgü olarak artış gösterdiği tanımlanmıştır (90).

M'Kada ve arkadaşları İspanya'da yapmış olduğu prospektif cohort çalışmalarında özellikle hastanelerde hasarın tanımlanmasının geliştirilmesi için bir uyarı algoritması düzenlemiş, ALT seviyesinin ULN değerinin 3 katından fazla olması karaciğer hasarı olarak tasarlamıştı. İlaça bağlı karaciğer hasarının yaş, cinsiyet, genetik gibi faktörlerden etkilendiğini ancak kombine faktörlerin yüksek veya düşük risk olarak günümüzde tanımlanmamış olduğunu ve buna uyumlu olarak da çalışma sonuçlarına göre risk unsurları değerlendirildiğinde de kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark görülmediği, erkek hasta sayısının daha fazla gözlemlenmediği analiz edilmişti. Ortalama yaş 54.2 olarak saptanmış ve yaşa bağlı bir risk te tanımlanmamıştı. Yoğun bakım, hepatoloji ve nöroloji gibi servislerde ALT oranlarında daha fazla yükselme izlenmişti (107).

Hui-Min ve arkadaşlarının Çin'de ilaca bağlı karaciğer hasarı sıklığını ve sebeplerini incelediği retrospektif çalışmalarında ALT seviyesinin ULN değerinden 10 katından fazlasına yükselen hastaları değerlendirmiş. Gelişen karaciğer hasarında cinsiyet dağılımlarında farklılık görülmemişti. Çalışma sonuçlarına göre ortalama yaş 51 olarak kaydedilmiş ve hasarın daha çok yaşlı hastalarda görüldüğü tespit edilmişti. ALT seviyelerinin yüksek bulunduğu servis ise en çok hasta bulunan cerrahi servisi idi. (249).

İlaça bağlı karaciğer hasar ağının (DILIN) yaptığı prospektif gözlemsel çalışmasında tedavilere bağlı gelişen karaciğer hasarının karakteristik sebeplerini ve sonuçlarını incelemiş, AST veya ALT seviyelerinin ULN değerinin 5 katından fazlası olması, ALP seviyesinin ULN seviyesinin 2 katından fazla olması, total bilirubin seviyesinin 2,5 mg/L olmasının yanında AST, ALT veya ALP seviyelerindeki artışın gözlemlenmesi; INR değerinin, 1.5 seviyesinin üstünde olması AST, ALT veya ALP seviyelerindeki artışla beraberinde görülmesi hasar olarak değerlendirilmişti. Çalışma sonuçlarına göre kadın hastalar ve karaciğer hasarının şiddeti arasında bir ilişki bulunmamaktaydı. Yaşlı hastalarda görülen karaciğer hasar riski ise bu çalışmada görülmemişti (14).

Anand ve arkadaşları Hindistan'da antitüberküloz tedavisine bağlı sıklıkla gelişen hepatotoksisiteyi etkileyen risk faktörlerini incelemiş, ALT seviyesinin ULN değerinin 5 katı olması karaciğer hasarı olarak değerlendirilmişti. Çalışmada

antitüberküloz tedavisine bağlı karaciğer hasarının gelişmesinde cinsiyetlerin birbirine baskınlığı görülmemiş, kadın ve erkekler arasında hasar oluşumu açısından farklılık bulunmamıştı. Yaş risk etkeni değerlendirildiğinde hastaların yaşı ve hepatotoksisite arasında anlamlı ilişki bulunamamış, yaşlı hastalarda hepatotoksisiteye bağlı gelişen ölüm daha sık görülmüştü (250).

Abajo ve arkadaşları populasyon bazlı vaka kontrol çalışmalarında akut ve kronik ilaca bağlı karaciğer hasarının risklerini araştırmış, ALT, AST, ALP veya bilirubin seviyelerinin herhangi birinin ULN değerinden 2 katından fazla olması, hasar olarak değerlendirilmişti. Hasarın 60 yaş ve üstü hastalarda etkisi ve cinsiyetin rolü terapötik gruba göre değişmiş, bazı ilaç gruplarında yaş ve cinsiyetin etkinliği hiç görülmemişti. Analjezik, psikotrop ve antibiyotik grubu ilaçlarda yaş ve cinsiyete bağlı hasar gelişmiş, buna rağmen amoksisiline bağlı toksisitede yaş ya da cinsiyet hasar gelişiminde etkili olmamıştı (151).

Lucena ve arkadaşlarının karaciğer hasarı risk faktörlerinden yaş ve cinsiyetin etkileşimlerini inceledikleri prospektif kohort çalışmalarında CIOMS kriterlerine göre hasar değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda yaş ve cinsiyetin ilaca bağlı karaciğer hasarın gelişimine olan yatkınlığı değiştirmedığı, fakat yaşın hepatotoksisitenin tanımlanmasında belirleyici olduğu gözlemlenmiş. 60 yaş ve üzeri hastalarda ve erkeklerde, sıklıkla kolestatik hasar geliştiği, daha genç yaşlarda kadınlarda sitolitik hasarın geliştiği kaydedilmişti. Cinsiyete özel hasar gelişen bazı ilaçların etkilerinin farklı görülmesini kendi çalışma sonuçlarıyla karşılaştırdıklarında aynı sonuçlar gözlemlenmemişlerdi (251).

Zhu ve arkadaşlarının Çin'de çocuklardaki karaciğer hasarının sonuçlarının incelediği retrospektif çalışmada total bilirubinin 2mg/dl'den yüksek olması ve/veya ALT veya AST seviyelerinin ULN değerinin 3 katından fazla olması, ALP seviyesinin ULN değerinin 2 katından fazla olmasıyla birlikte, ALT, AST ve total bilirubinde görülen herhangi bir yükselme değeri enzim anormalitesi olarak değerlendirilmişti. Makrolidler ve sefalosporinler karşılaşılan en sık antibiyotik ajanlardı. Çocuklardaki yaşa bağlı değişimlerin yetişkinlerden farklı olarak ilaç metabolizmasındaki değişimler ve verilen özel tedavilere ilişkin farklılaşmadan kaynaklandığı bildirilmişti (96).

Goto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada atipik pnömoni tedavisinde klaritromisin'in etkileri, direnci ve güvenilirliği araştırılmış, pnömoni tedavisi için klaritromisin alan hastaların %3,4 oranında advers reaksiyonlar ortaya çıkmış, bu etkilerden ilk sırada karaciğer hasarı yer alırken, onu ALT seviyesinin yükselişi takip ettiği kaydedilmişti (199).

Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşlarının sepsis ve ventilatöre bağlı pnömoni tedavisinde klaritromisin'in etkilerini incelediği çalışmada plasebo hastalarında advers etkiye rastlanmazken, klaritromisin kullanan hastaların % 3'ünde ciddi advers etki gözlemlenmiştir. Bu iki hastada karaciğer aminotransferaz enzimleri normal seviyeye göre 10 kat yükselmiş, ilk hastadaki yükselme kayıttan sonraki ikinci günde başlamış, 3. doz klaritromisinden sonra 10 katı yükselmiştir. Yükselme 3 gün içinde birlikte kullanılan meropenem de kesilerek düzelmiştir. İkinci hastada ikinci gün yükselmiş 3. gün seviyeler düzelmiştir (201).

Pnömoni tedavisi için klaritromisin alan hastada fulminan hasar gelişmiş, hastanın kullandığı tüm ilaçlar durdurularak karaciğer transplantasyonuna gerek kalmadan iyileşmiştir (252).

H pylori tedavisi alan hastaya klaritromisin diğer tedavi endikasyonu ilaçlarıyla verilmiş, kısa sürede karaciğer enzimleri yükselmiş, yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda mikro ve makroveziküler steatoz ve ilaç ya da toksin kaynaklı hasar gözlenmiştir. Diğer ilaçlarla etkileşim değerlendirilmiş ancak bir etkileşim bulunamamış, ani enzim yükselmesinin klaritromisinden kaynaklandığı bildirilmiştir (253).

Akut bronşit sebebiyle klaritromisin kullanan hastanın, tedavinin yedinci gününde sarılık, kaşıntı, mide bulantısı gelişmiş ve hastaneye yatırılıp yatışı yapılmıştır. Laboratuvar testlerinde ALT, AST, ALP ve bilirubin seviyelerinde artış gözlenmiştir (246).

Sinüzit tedavisi için klaritromisin kullanan bir vakada karaciğer hasarı gelişmiş ve karaciğer transplantasyonu gerekmiştir. Aynı vakada birlikte kullanılan

ilaçların yüksek dozda kullanılmasının, toksisite hasarını arttırdığını düşündürmüştür (254).

İlaça bağlı gelişen karaciğer hasarının oluşmasında cinsiyet bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte, kadınların erkeklere göre daha fazla risk taşıdığı düşünülmekteydi (86). Sgro ve arkadaşlarının (91), Robles-Diaz ve arkadaşlarının (247) ve Andrade ve arkadaşlarının (248) çalışmalarında gelişen karaciğer hasarı kadınlarda daha baskın bulunmuştu. Kadınlarda daha fazla görülmesinin menopoz sonrası ilaca bağlı advers etkilerin daha sık karşılaşılabileceği ve dolayısıyla hormonal etkileşimden ve her iki cins arası raporlama farkından kaynaklandığı öngörülmüştü (91). Bir diğer yaklaşım ise kadınların erkeklerden daha sık antibiyotik kullanmalarına bağlı olabileceğiydi (86), Robles-Diaz ve arkadaşlarının çalışması farklılığın adaptasyon ve hepatik koruma mekanizmalarındaki değişimden kaynaklandığını ancak incelenmesi gerektiği analiz edilmişti (247). Bu çalışmalarda karaciğer hasarı kadınlarda daha sıklıkla rastlanmasına rağmen, bizim çalışmamızda cinsiyetin karaciğer hasar risk faktörü olarak rolü ise onların çalışmasına karşı, Lucena ve arkadaşlarının (251), Anand ve arkadaşlarının (250), Abajo ve arkadaşlarının, Hui-Min ve arkadaşlarının (249), M'Kada ve arkadaşlarının ve Bjornsson ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına ise benzerdi. Onların elde ettiği sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık görülmemiş, M'Kada'nın çalışmasında olduğu gibi erkek hasta sayısı daha baskın bulunmuştu. Robles-Diaz ve arkadaşları çalışmalarını vaka raporlarına göre değerlendirilmişti, bu sonucun kadın hastaların daha fazla raporlamasından ötürü daha sık görülme olasılığını düşündürmekteydi. Bazı çalışmalarda ise cinsiyete bağlı bu farklılığın ilaca özgü olabileceği değerlendirilmişti (86). Abajo ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi cinsiyetin rolü bazı grup ilaçlarla değişim göstermekteydi (151). Nitrofurantoin, eritromisin, floksasin, minoksilin, izoniyazid kullanan kadınlarda ilaca bağlı karaciğer hasarı riski daha yüksekti (86). Bizim çalışmamızda da görülen hasarın cinsiyetten bağımsız, ilacın enzim seviyesi değişikliğinin tedaviye eklenmesinden itibaren görülmesinden ötürü klaritromisinin kullanımına özgü hasar riski olarak tanımlandı.

İlaça bağı karaciğer hasarında tanımlanan bir diğ risk faktörü yaşı ve spesifik tedavilerde yaş risk faktörü olarak etkileşmekteydi. Valproik asit ve aspirin kullanıma bağı gelişen Reye sendromunun genç hastalarda görülmesi, izoniyazide bağı karaciğer hasarının yaşın artışına bağı olarak artması yaşı bağı değışen en belirgin etkileşimlerdi (255).

Sgro ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş erkeklerde 50.9, kadınlarda 57.8 (91), Robles-Diaz M ve arkadaşlarının çalışmasında 54 olarak (247), M'Kada ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş 54.2 olarak saptanmış (107), hastaların yaşları ve gelişen hasar arasında ise ilişki bulunmamıştı. Bu çalışma sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda hastaların yaşları arasında anlamlı bir farklılık görülmemişti. Fakat Bjornsson ve arkadaşlarının 55ortalama yaş ve yaşla hasarın artışının sonuçlanması, Abajo ve arkadaşlarının hasarın 60 yaş ve üstü hastalarda hasarın görülmesi, Hui-Min ve arkadaşlarının (249)ortalama yaş 51 ve hasarın daha çok yaşlı hastalarda rastlanması,Lucena ve arkadaşlarının (251) çalışmasında yaşı bağı olarak hasar gelişimi saptanması, Anand ve arkadaşlarının (250) 60 yaş ve üzeri hastalarda sıklıkla kolestatik hasarın görülmesi, Andrade ve arkadaşlarının (248) daha fazla yaşlı hastalarda gözlenmesi çalışma sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda hasar riski yaşlı hastalarda daha yüksek ve ortalama yaş69 olarak bulunmuştu. Zhu ve arkadaşlarının çocuklardaki yaşı bağı değışimlerin yetişkinlerden farklı olarak ilaç metabolizmasındaki değışimler ve verilen özel tedavilere ilişkin farklılaşmadan kaynaklandığı bildirilmişti(96).Yaşı bağı farmakodinamik ve farmakokinetik değışiklikler, advers etki riski ve ilaca bağı gelişen hasar birlikte kullanılan ilaçlar, ilaç – ilaç etkileşim riski, yaşlı hastalarda farklı hastalıklar ve onlara ilişkin farklı ilaç kullanımları da riski arttırmaktaydı. Yaşı CYP enzimlerinin azalmasına bağı olarak hepatik metabolizma azalmakta (13). Renal fonksiyon yaşı birlikte azalmakta, bu da ilacın dolaşımında uzun süre kalmasına sebep olabilmektedir. Artan yaşı ilaç klerensindeki azalma, ilacın konsantrasyonunu ve reaktif metabolitlerin toksisitesine olan maruziyeti de arttırabilmekteydi (256). Yaşlılarda vücut yağ içeriğini daha fazla olması lipofilik ilaçların dolaşımında daha fazla kalmasına sebep olmaktadır (251) ve hepatotoksosite riski de artacaktı. Bu bağlamda bizim çalışmamızda da bu etkileşimlerden ötürü klaritromisin yaşlı hastalarda daha fazla enzim seviyesi değışikliğine sebep olmuştu.

M’Kada ve arkadaşlarının sonuçlarında çoklu ilaç kullanımı sık rastlanan yoğun bakım, nöroloji ve hepatoloji servislerinde karaciğer hasarı vakalarına rastlanmıştır (107). Çalışmamızda klaritromisin kullanıldığı servisler değerlendirildiğinde iç hastalıkları servisi bu bağlamda çoklu ilaç kullanımının sıklıkla görüldüğü bir servis olmasıyla benzer özellikteydi. Hui-Min ve arkadaşlarının çalışmasında gözlemlendiği gibi hasta sayısının daha fazla olduğu genel cerrahi servisi başta gelen servisler olmuş (249), servis bazlı dağılımda bu sonuca uyumlu olarak çalışmamızda ikinci sırayı da cerrahi servisi yer almaktaydı.

Çalışmamızda, ALT veya AST’nin klaritromisinin absorpsiyon süresi sonrası (165), hastane kayıtlarına göre normal değerlerinin üst sınırını aşmış (11), ALT için >42 IU/L ve AST için >37 IU/L, Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi herhangi bir yükselme değeri enzim anormalitesi (96), olarak değerlendirilmişti. Tüm çalışmalarla benzer olarak ilaca bağlı karaciğer hasar göstergelerinden ALT ve AST enzimlerindeki artış gözlenirken, (14, 90, 91 96, 107, 151, 247, 248, 249, 250, 251), klaritromisine bağlı ALT ve AST enzim seviyelerindeki bu artışın ayrıca değerlendirildiği çalışmalarla da (199, 201,246, 252, 253, 254) benzer artış gözlenmişti.

Klaritromisin karaciğerde metabolize olmakta (168) ve klaritromisine bağlı gelişen hasar asemptomatik serum aminotransferaz enzimlerindeki yükselmeden, hepatoselüler veya kolestatik (245) veya fulminan (252) karaciğer hasarına kadar ilerlemekteydi.

R değerine göre oluşan karaciğer hasarının mekanizmasının değerlendirilmesi planlanmış, ancak hastalar ait yeterli ALP düzeyi ölçümleri hastane kayıtlarında olmadığı için hesaplanmamıştı.

Yaptığımız çalışma diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermiş, klaritromisin kullanılmasıyla karaciğer enzimlerinden ALT ve AST seviyeleri yükselmişti. İlaça bağlı karaciğer hasarında cinsiyet risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında hasar oluşumu farkı gözlemlenmemişti. Yaşa bağlı ise çalışma grubumuzdaki hastalar arası fark gözlenmemiş, 60 yaş ve üstü hastalarda enzim seviyeleri yükselmesi daha fazla

görülmüştü. Klaritromisine bağı karaciğer hasarının göstergesi olarak ALT ve AST enzim seviyelerindeki yükselme izlenebilirse oluşacak hasar riski de erken fark edilebilecek, hasarın gelişiminin durdurulabilecek, hasar tanısında da spesifik bir test olmaması sebebiyle bu artış klaritromisine ait hasar konusunda da erken tanıda bize bilgi verebilecektir.



8. SONUÇ

Yapılan çalışmada ilaca bağlı karaciğer hasarı risk faktörlerinden cinsiyetin etkileri irdelenmiş, cinsiyetler arasındaki karaciğer hasarı oranı farklılık göstermemiştir. Ancak kadınların hormonal değişimlerine bağlı olarak ilacın etkinliğinin ve yan etkilerinin de değişebileceği hatırlanmalıdır.

Yaşa bağlı olarak hepatotoksisitenin arttığı gözlenmiş, özellikle yaşlı hastaların klaritromisin kullanırken, beraberinde hepatotoksik özelliği bilinen bir diğer ilacın tedaviye eklenmesinin toksisite riskini arttıracığı unutulmamalıdır.

Yaşlı hastaların kronik hastalıklarına bağlı olarak polifarmasi göz önünde bulundurulmalı, hastanın tedavisine klaritromisin eklenmesine karar verildiğinde olası ilaç etkileşimleri, bireysel farmakodinamik ve farmakokinetik etkiler değerlendirilerek en doğru karar verilmelidir.

Çocuk ve bebek hastalarda da klaritromisinin kullanımı sırasında CYP enzim seviyelerinin farklılıklarına binaen klaritromisinin karaciğer enzimlerine olan etkileri onlarda da dikkatle irdelenmelidir.

Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle tüm hastaların karaciğer enzim seviyelerine ulaşılamamış ve klaritromisine bağlı gelişen hasar mekanizması belirlenememiştir. Prospektif eş zamanlı bir çalışmanın, bir klinik eczacının eşliğinde klaritromisinin etkilerinin değerlendirilmesi yerinde olacaktır. Böylece hasta öyküsü alınabilecek, diyet, klinik, çevresel ve immunolojik risk faktörlerinin beraberinde eş zamanlı etkileri de incelenebilecektir.

9. KAYNAKLAR

1. Marieb E. N. Human Anatomy & Physiology. 5th Edition. 2001.
2. Rösler P, Christiansen H, Kortmann RD, Martini C, Matuschek C, Meyer F, et al. Hepatotoxicity after liver irradiation in children and adolescents: Results from the risk. *Strahlenther Onkol.* 11(9), 2014
3. Pinheiro-Carrero V.M., & Pinheiro E. O., Liver; hepatotoxicity, xenobiotic, drug metabolism. *Pediatrics* 113:1097–1106, 2004.
4. Kalgutkar AS, Gardner I, Obach RS, Shaffer CL, Callegari E, Henne KR, Mutlib AE, Dalvie DK, Lee JS, Nakai Y, O'Donnell JP, Boer J, Harriman SP. A comprehensive listing of bioactivation pathways of organic functional groups. *Curr Drug Metab.* 6(3);161-225, 2005.
5. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 16(23);3041-53, 2009.
6. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 45: 177–202, 2005.
7. Slater TF, Cheeseman KH, Ingold KU. Carbon tetrachloride toxicity as a model for studying free-radical mediated liver injury. *Philos Trans RSoc Lond B Biol Sci.* 311: 633-645, 1985.
8. Narci C. Teoh Geoffrey C. Farrell. Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th Ed. Philadelphia: Saunders. 1807–43, 2006.
9. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davron JT, Steven HB, Timothy M, Reish J. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 137: 947–954, 2002.
10. Senior JR. New biomarker for drug induced liver injury: Are they really better? what do they diagnose? *Liver Int.* 34: 325–327, 2014.
11. Uygun A, Polat Z. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar. *Güncel gastroenteroloji.* 13(4);211-224, 2009.
12. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 15: 241–243, 2006.
13. Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol.* 15(23);2817-33, 2009.

14. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 135(6):1924-1934, 2008.
15. Polson JE. Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clin Liver Dis*.11:549 – 61, 2007.
16. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis*.7: 381 – 99, 2003.
17. Elizabet J, Carey, Hugo E, Vargas, David D, Douglas et al. Inpatient Admissions for Drug-induced Liver Injury:Results from a Single Center. *Digestive Diseases Science*. 53:1977– 82, 2008.
18. Francisco J de A, Dolores M, Mariano M & Luis A. García R. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 58(1);71–80, 2004
19. Watkins P. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 89: 788–790, 2011.
20. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat. Rev. Drug Discov*. 4:489–499, 2005.
21. Harshad D. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. Sep. 2(3);247–259, 2012.
22. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg*. 220:50–52, 1994.
23. Allen ES. *The S:Anatomy, Physiology, Disease and Treatment*. BIO4161 Human Anatomy & Physiology Northeastern University. December 7th, 2002.
24. Silverstein A. “Human Anatomy and Physiology”. John Wiley and Sons. 2nd Ed. New York, 1980.
25. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*.p307-319. Barış Kitapçılık, İstanbul, 1998.
26. Tekelioğlu M. *Özel Histoloji*, Antıp A.Ş. Yayınları. 3:53-54, 2002.
27. Öneş S. *Karaciğer. İçinde: Temel Cerrahi*, Sabiston D.p1091-1169. Cilt 2. Güven Kitabevi Yayınları, 1977.
28. Cruich JE. “Functional Human Anatomy”. Lea ve Febiger, 3rd Ed. Philadelphia, 1978.

29. Soler L, Delingette H, Malandain G, Montagnat J, Ayache N, Koehl C et al. Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Comp Aid Surg*.6: 131–142, 2001.
30. Liau KH, Blumgart LH, DeMatteo RP. Segment-oriented approach to liver resection. *Surg Clin N Am*. 84: 543–561, 2004.
31. Gardner WD, Osburn WA. “Structure of the Human Body” Second Edition, W.B.Saunders, 1973.
32. <https://www.kanserojloji.com/karaciger-kanseri-belirtileri-nedir-5413.html>
Erişim tarihi 24.08.2017
33. Guyton A.C, Hall J.E.Tıbbi Fizyoloji.10.Edisyon. Tavas Matbacılık, 2001
34. Anderson DJ. Clinical chemistry. Cleveland State University. 1-27, 2009.
35. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*.161:III–XIII. 1, 2001
36. Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl. 1: 107–117, 2008
37. Parola M, Pinzani M. Hepatic wound repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2: 4, 2009.
38. Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S. Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol*.31 :399–409, 2009.
39. Malhi H., Gucciardi M.E., Gores J.G.Hepatocyte Death: A Clear and Present Danger.*Physiol Rev*. 90(3), 2010.
40. LeCluyse Edward L. , Witek Rafal P. , Andersen Melvin E., and Powers Mark J. Organotypic liver culture models: Meeting current challenges in toxicity testing. *Crit Rev Toxicol*. 42(6); 501, 2012.
41. Sigal SH, Rajvanshi P, Gorla GR, Sokhi RP, Saxena R, Gebhard DR Jr, Reid LM, Gupta S. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events.*Am J Physiol*. 276(5 Pt 1):G1260-72, 1999.
42. DeLeve LD. In: The hepatic sinusoidal endothelial cells. Aird W, editor. *Endothelial biomedicine*: Cambridge University Press, 2007a.

43. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 48: 920–930, 2008.
44. Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zoned drug toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 299:G1204–G1210, 2010.
45. Utesch D, Oesch F. Dependency of the in vitro stabilization of differentiated functions in liver parenchymal cells on the type of cell line used for co-culture. *In Vitro Cell Dev Biol*. 28A:193–198, 1992.
46. Asahina K, Tsai SY, Li P, Ishii M, Maxson RE Jr, Sucov HM, Tsukamoto H. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. *Hepatology*. 49: 998–1011, 2009.
47. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 88: 125–172, 2008.
48. Wandzioch E, Kolterud A, Jacobsson M, Friedman SL, Carlsson L. *Lhx2*^{-/-} mice develop liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101:16549–16554, 2004.
49. Jaeschke H. Kupffer cells. In: Rodés J, Benhamou J, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, editors. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. 3rd edition. Maiden, MA: Wiley-Blackwell Publishing, 2007.
50. Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I, Klaunig JE. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 96: 2–15, 2007.
51. Hoebe KH, Witkamp RF, Fink-Gremmels J, Van Miert AS, Monshouwer M. Direct cell-to-cell contact between Kupffer cells and hepatocytes augments endotoxin-induced hepatic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 280:G720–G728, 2001.
52. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 12: 7413–7420, 2006.
53. Morgan ET. Regulation of cytochrome p450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug Metab Dispos*. 29: 207–212, 2001.

54. Bogert PT, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol.* 23: 299–305, 2007.
55. Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med.*11:e7, 2009.
56. Tietz PS, Larusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol.*22: 279–287, 2006.
57. Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology.* 53: 1035–1045, 2011.
58. Zhang L, Theise N, Chua M, Reid LM. The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration. *Hepatology.*48: 1598–1607, 2008.
59. Vig P, Russo FP, Edwards RJ, Tadrous PJ, Wright NA, Thomas HC, Alison MR, Forbes SJ. The sources of parenchymal regeneration after chronic hepatocellular liver injury in mice. *Hepatology.* 43: 316–324, 2006.
60. Shaffer E.A. and Myers R.P. *First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management*, 2005.
61. Postic C, Dentin R, Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab.* 30(5):398-408, 2003.
62. Chaffee EE. ; Greisheimer EM. “Basic physiology and anatomy” p.399. 3rd Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1974.
63. Meier PJ, Steiger B. Molecular Mechanisms in Bile Formation. *New Physiol Sci.* 15:89-93, 2000.
64. Hussain MM, Iqbal J. Intestinal Lipid Absorption. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296(6);1183-94, 2009.
65. LeevyCM. “Evaluation of Liver Function in Clinical Practice”. The Lilly Research Laboratories. Indianapolis. 58: 11-44, 1974.
66. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 349:474-85, 2003.
67. Pinheiro-Carrero VM & Pinheiro E. O. Liver; hepatotoxicity, xenobiotic, drug metabolism. *Pediatrics.* 113:1097–1106, 2004.
68. Malarkey, DE, Johnson, K, Ryan L, Boorman G. and Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol.* 33: 27-34, 2005.

69. Shen YC, Wang MY, Wang CY, et al. Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48(5):2238–2241, 2007.
70. Stedman C. Liddle and Catherine. AM. Hepatic metabolism of drugs. in *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*, J. Rod`es, J. P. Benhamou, A. Blei, J. Reichen, ... Martinez, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 3rd edition. Blackwell publishing Ltd, 2008.
71. Shitara Y, Sato H, and Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepato-biliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 45: 689–723, 2005.
72. Mottino AD, Catania VA. Hepatic drug transporters and nuclear receptors: regulation by therapeutic agents. *World J Gastroenterol.* 14(46): 7068-74, 2008.
73. Shitara Y, Horie T, and Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci.* 27: 425-446, 2006.
74. Terada T, Inui KI. Physiological and pharmacokinetic roles of H(+)/organic cation antiporters (MATE/SLC47A). *Biochem Pharmacol.* 75:1689–1696, 2008.
75. Eloranta JJ, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of transport and metabolism. *Methods Enzy- mol.* 400:511–30, 2005.
76. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res.* 28(3):249-68, 2005.
77. Parker BM, Bhatia S, Younossi Z, Henderson JM, Tetzlaff JE. Autonomic dysfunction in end-stage liver disease manifested as defecation syncope: impact of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 5(6):497–501, 1999.
78. Dağ MS, Aydın M, Oztürk ZA, Türkbeyler IH, Koruk I, Savaş MC, et al. Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. *Turk J Gastroenterol.* 25: 41-5, 2014.
79. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 36: 301-312, 2004.
80. Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 39: 699-721, 2007.
81. Jones JO, Diamond MI. Design and implementation of cellbased assays to model human disease. *ACS Chem Biol.* 2: 718-724, 2007.

82. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 37: 3–17, 2013.
83. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 354:731–739, 2006.
84. Kass GE. Mitochondrial involvement in drug-induced hepatic injury. *Chem Biol Interact.* 163: 145-159, 2006.
85. Jones JO, Diamond MI. Design and implementation of cell-based assays to model human disease. *ACS Chem Biol.* 2: 718-724, 2007.
86. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc.* 89(1);95-106, 2014.
87. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 61: 135-143, 2005.
88. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 129: 512-521, 2005.
89. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol.* 13: 628-632, 2007.
90. 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.* 144(7);1419-1425, 2013.
91. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 36(2):451-455, 2002.
92. 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.* 52(6);2065-2076, 2010.
93. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology.* 54: 1344–1350, 2011.

94. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK. Antituberculosis therapy drug-induced liver injury and acute liver failure. *Hepatology*. 52: 798–799, 2010.
95. Zhu XX, Zhu Y, Wan CM. Clinical features of drug-induced liver injury in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 14: 131-133, 2012.
96. Zhu Y, Li Y.G. , Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, Bai YF, Wang ZX, Li JY, Xiao XH. Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China. *Gut Liver*. 9(4):525-33, 2015.
97. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 148:652-658, 2006.
98. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 47: 395-405, 2008
99. Dağ M.S. , Aydın M, Oztürk Z.A. , Türkbeyler I.H. , Koruk I, Savaş MC, Koruk M, Kadayıfçı A. Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. *Turk J Gastroenterol*. 25(1);41-5, 2014.
100. Idilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: a single-center experience. *J Clin Gastroenterol*. 44: 128-32, 2010.
101. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 25: 35-40, 2014.
102. Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö ve ark. Acil servise başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük analizi. *Marmara Medical Journal*. 21: 026-032, 2008.
103. Thanavaro JL. An overview of drug-induced liver injury. *J Nurse Pract*. 7(10): 819-26, 2011.
104. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 109(7);950-66, 2014.
105. Bénichou C, Danan G, Flahault, A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J. Clin. Epidemiol*. 46:1331–1336, 1993.

106. Fontana RJ, Seef LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 52:730–742, 2010.
107. M'Kada H, Perazzo H, Munteanu M, Ngo Y, Ramanujam N, Fautrel B, et al. Real Time Identification of Drug-Induced Liver Injury (DILI) through Daily Screening of ALT Results: A Prospective Pilot Cohort Study. *PLoS ONE* 7(8): e42418, 2012.
108. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*. 58: 1555–1564, 2009.
109. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology*. 9: 679–685, 1989.
110. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Infect Dis*.200:1988-1994, 2009.
111. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 135(6):1924-1934, 2008.
112. Starkey Lewis PJ, Dear J, Platt V, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury. *Hepatology*. 54(5):1767-1776, 2011.
113. EMA. Letter of Support for Drug-Induced Liver Injury (DILI) Biomarker. EMA/423870/2016, Edited G.Rassi. Last Updated: 30 September 2016.
114. Fontana, R.J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 146:914–928, 2014.
115. Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQH, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts. *World J Gastroenterol*. 15(39):4865–4876, 2009.
116. Roth RA, Ganey PE. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity- two villains or one? *J Pharmacol Exp Ther*. 332(3); 692-97, 2010.
117. Lauterburg BH. Analgesics and glutathione. *Am J Ther*. 9: 225-233, 2002.

118. Tu Z, Bozorgzadeh A, Crispe IN, Orloff MS. The activation state of human intrahepatic lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 149: 186-193, 2007.
119. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J.* 8(1);E48–E54, 2006.
120. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 30: 277–294, 2007.
121. Swain MG. Hepatic NKT cells: friend or foe? *Clin Sci (Lond).* 114: 457-466, 2008.
122. Gut J, Christen U, Huwyler J. Mechanisms of halothane toxicity: novel insights. *Pharmacol Ther.* 58: 133-155, 1993.
123. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol.* 40: 757-761, 2006.
124. Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA, Woolhouse NM, Prescott LF. Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 22:649-657, 1986.
125. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology.* 22(3);767-773, 1995.
126. Jain MK. Drug-induced liver injury associated with HIV medications. *Clin Liver Dis.* 11:615–639, 2007.
127. Nunez hâl M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 44:132–139, 2006.
128. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf.* 25:111–133, 2002.
129. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology.* 47(6);2003-2009, 2008.
130. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 58(1);388-396, 2013.

131. Singla R, Sharma SK, Mohan A, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.* 132:81–86, 2010.
132. Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to coamoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol.* 53(6):1049-1053, 2010.
133. Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *J Hepatol.* 39: 62-67, 2003.
134. Stickel F, Poschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol.* 38:565-568, 2003.
135. Masubuchi Y, Suda C, Horie T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 42: 110-116, 2005.
136. Wang H, LeCluyse EL. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. *Clin Pharmacokinet.* 42: 1331-1357, 2003.
137. Van Gijssel HE, Mullenders LH, van Oosterwijk MF, Meerman JH. Blockage of transcription as a trigger for p53 accumulation by 2-acetylaminofluorene DNA-adducts. *Life Sci.* 73: 1759-1771, 2003.
138. Jeong DH, Lee SJ, Lee JH, Bae IH, Jeong KS, Jang JJ, Lim IK, Kim MR, Lee MJ, Lee YS. Subcellular redistribution of protein kinase C isozymes is associated with rat liver cirrhotic changes induced by carbon tetrachloride or thioacetamide. *J Gastroenterol Hepatol.* 16: 34-40, 2001.
139. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol.* 33: 105-136, 2003.
140. Robin M-A, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol.* 26:1:23-30, 1997.
141. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf.* 6: 673-684, 2007.

142. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *J Immunol.* 163: 2314-2321, 1999.
143. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 89:806–815, 2011.
144. Dökmeci İ. Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. Nobel Kitapçılık, İstanbul, 2001:129-132, 2011.
145. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. s69-78. Sempozyum Dizisi No:58, 1 Kası 2007.
146. Antoine DJ, Harrill AH, Watkins PB, Park BK. Safety biomarkers for drug-induced liver injury-current status and future perspectives. *Toxicology Research.* 3(2): 75-85, 2014.
147. Allman MA, Pang E, Yau DF, Stewart PM, Tiller DJ, Truswell AS: Elevated plasma vitamers of vitamin B6 in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Eur J Clin Nutr.* 46:679-683, 1992.
148. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. *Clin Chim Acta.* 257:133-140, 1997
149. Kar A. Medicinal Chemistry. New Delhi: New Age International Limited, Publishers, 2007.
150. Dereci S, Akçam M. Çocukluk çağında ilaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı gelişen hepatotoksisite. *SDÜ Tıp Fak Derg. Çocuk özel sayısı:*34-41, 2015.
151. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 58:71–80, 2004.
152. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 19:15–20, 2007.
153. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, KaranthD, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes,

outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol.* 105:2396–2404, 2010.

154. Gaynor M, Mankin AS. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Curr Top Med Chem.* 3:949–961, 2003.

155. Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother.* 31:1–9, 1993.

156. Delgado JN, Remers WA. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998.

157. Bright, G. M., A. A. Nagel, J. Bordner, K. A. Desai, J. N. Dibrino, J. Nowakowska, L. Vincent, R. M. Watrous, F. C. Sciavolino, A. R. English, J. A. Retsema, M. R. Anderson, L. A. Brennan, R. J. Borovoy, C. R. Cimochoowski, J. A. Faiella, A. E. Girard, D. Girard, C. Herbert, M. Manousos, and R. Mason. Synthesis, in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides. *J. Antibiot.* 41:1029–1047, 1988.

158. Zuckerman J.M. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin N Am.* 18: 621–649, 2004.

159. Keskar M.R. JugadeR. M. Spectrophotometric Investigations of Macrolide Antibiotics: A Brief Review. *Anal Chem Insights.* 10: 29–37, 2015.

160. Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother.* 26:1099–108, 1992.

161. Tomisic ZB. The story of azithromycin. *J Chem Chem Eng.* 60:603–617, 2011.

162. Labro, M. T. Intracellular bioactivity of macrolides. *Clin. Microbiol. Infect.* 1(Suppl 1):S24–S30, 1996.

163. Ishii, K., Y. Saito, S. Itai, M. Nemoto, K. Takayama, and T. Nagai. Comparative study of pharmacokinetic parameters between clarithromycin and erythromycin stearate in relation to their physicochemical properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24:129-137, 1998.

164. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamm M. A. an, E. M. O'Mara, Jr., and S. D. Hall. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the

- interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64:133-143, 1998.
165. Traunmuller F, Zeitlinger M, Zeleny P, Muller M and Joukhadar C. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose oral clarithromycin in soft tissues determined by microdialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:3185-3189, 2007.
166. Abbott Laboratories. Biaxin: prescribing information, May, 2003. Available at: [http:// www.biaxin.com/pdf/biapi.PDF](http://www.biaxin.com/pdf/biapi.PDF). Erişim tarihi: February, 22, 2004.
167. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, et al. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clin Ther.* 23:566–77, 2001.
168. Davey PG: The pharmacokinetics of clarithromycin and its 14-OH metabolite. *J Hosp Infect.* 19(suppl A):29-37, 1991.
169. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN: Clarithromycin, a unique macrolide-A pharmacokinetic, microbiological, and clinical overview. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 15:39-53, 1992.
170. Kanatani S. et al. The New Macrolides Azithromycin and Clarithromycin. *West J Med.* 160:31-37, 1994.
171. Clark JP, Langston E. Ketolides: a new class of antibacterial agents for treatment of community-acquired respiratory tract infections in a primary care setting. *Mayo Clin Proc.* 78:1113–24, 2003.
172. Shain CS, Amsden GW. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother.* Aventis Pharma. Ketek (telithromycin): briefing document for the FDA Anti-Infective. 36:452–64, 2002.
173. Omura S. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice.* 2nd ed. Waltham, MA: Academic Press, 2002.
174. Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gramnegative organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 31:1939–47, 1987.
175. Whitman MS, Tunkel AR. Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 13:357–68, 1992.
176. Williams JD: Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 10:813-820, 1991.

177. Rastogi N, Labrousse V: Extracellular and intracellular activities of clarithromycin used alone and in association with ethambutol and rifampin against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 35:462-470, 1991.
178. Itsukawa K, Hara J, Saito AJ. Inhibition of *Legionella pneumophila* in guinea pig peritoneal macrophages by new quinolone, macrolide and other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 27: 343-53, 1991.
179. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wening D, Haferkamp. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. *Arzneim Forsch* 39(II), No 7:755-8, 1989.
180. Scaghone F, Demartini G, Dugnani S, Franchini I? A new model examining intracellular and extracellular activity of amoxicillin, azithromycin and clarithromycin in infected cells. *Chemotherapy.* 39: 416-23, 1993.
181. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs.* 44:117-64, 1992.
182. Rapp RP, McCraney SA, Goodman NL & Shaddick DJ. New macrolide antibiotics usefulness in infections caused by *Mycobacteria* other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother.* 28: 1255- 1263, 1994.
183. Klein JO. History of macrolide use in paediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 16:427-431, 1997.
184. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm.* 11:137-52, 1992.
185. Clifford K, Huck W, Shan M, et al. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 108:360-7, 1999.
186. Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin: a review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs.* 53:973-1004, 1997.
187. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low dose erythromycin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 157:1829-32, 1998.
188. Kadota J, Sakito, Kohno S. et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *American Review of Respiratory Disease.* 47:153-9, 1993.

189. Morikawa K, Watabe H, Araake M et al. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 40: 1366–70, 1996.
190. Schultz M.J. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 54:21–28, 2004.
191. Weiss LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 24:1414–25, 2002.
192. Phelan P, Olinsky A, Robertson C. *Clinical Patterns of Acute Respiratory Infections*. pp. 52–93. Oxford, Blackwell Science, 1994.
193. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 157: 1708–1720, 1998.
194. Bataki EL, Evans GS, Everard ML. Respiratory syncytialvirus and neutrophil activation. *Clin Exp Immunol*. 140: 470–477, 2005.
195. Tahan F, Ozcan A. , Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The European respiratory journal*. 29(1);91-7, 2007.
196. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 24:736–51, 2002.
197. Hamedani P, Ali J, Hafeez S, et al. The safety and efficacy of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia. *Chest*. 100:1503–6, 1991.
198. Chanock RM, Hayflick L, Barile MF. Growth on an artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. *Proc Natl Acad Sci USA*. 47:887–890, 1962.
199. Goto H. Multicenter surveillance of adult atypical pneumonia in Japan: its clinical features, and efficacy and safety of clarithromycin. *J Infect Chemother*. 17(1);97-104, 2011.

200. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 36: 612–20, 2010.
201. Giamarellos-Bourboulis EJ, Peche`re JC, Routsis C et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 46: 1157–64, 2008.
202. Giamarellos-Bourboulis EJ et. al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 69(4):1111-8, 2014.
203. Parish LC. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Clarithromycin Study Group. *Int J Dermatol.* 32:528–32, 1993.
204. Suerbaum S, Michetti. P.H pylori infection. *N Engl J Med.* 347:1175–86, 2002.
205. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 335:392–8, 1996.
206. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 181:1289–97, 2000.
207. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons–2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 51:1–52, 2002.
208. Gibbs K, Lin J, Holzman IR. Necrotizing enterocolitis: the state of the science. *Indian J Pediatr.* 74:67-72, 2007.
209. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant.* Philadelphia: Mosby Elsevier. 1403-17, 2006.

210. Biçakçi Ü, Tander B, Aritürk E, et al. Effects of omeprazole and gentamicin on the biochemical and histopathological alterations of the hypoxia/reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats. *Pediatr Surg Int.* 21:800-5, 2005.
211. Hardy RD, Rios AM, Chavez-Bueno S, et al. Antimicrobial and immunologic activities of clarithromycin in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 47:1614-20, 2003.
212. Özdemir Ö M.A, Ergin H, Yenisey Ç, Türk NŞ, Şimşek NG. Protective effects of clarithromycin in rats with hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *J Pediatr Surg.* 45(11);2169-74, 2010.
213. Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, Kroemer G. Metabolic control of autophagy. *Cell.*159:1263–1276, 2014.
214. White E: Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer.* 12: 401-410, 2012.
215. Ueda S, Ogata S, Tsuda H, Kawarabayashi N, Kimura M, Sugiura Y, Tamai S, Matsubara O, Hatsuse K and Mochizuki H. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: Poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *pancreas* 29: e1-e8, 2004.
216. Ciardiello F and Tortora G: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 358: 1160-1174, 2008.
217. Tan X, Thapa N, Sun Y, Anderson RA. A kinase-independent role for EGF receptor in autophagy initiation. *Cell.* 160:145–160, 2015.
218. Nakamura M, Kikukawa Y, Takeya M, Mitsuya H and Hata H: Clarithromycin attenuates autophagy in myeloma cells. *Int J oncol.* 37: 815-820, 2010.
219. Shuntaro M, Shota M, Masaki H, Hiromi K, Hiroko K, Xiao-fang C, Tomohisa Y, Satoshi S, Akihiro S, Toshiaki S, Satoshi Ō, Hiroshi H, Takao I, ve Keisuke M. Macrolides sensitize EGFR-TKI-induced non-apoptotic cell death via blocking autophagy flux in pancreatic cancer cell lines. *Int J Oncol.* 48(1): 45–54, 2016.

220. Kikuchi S, Suzaki H, Aoki A, Ito O and Nomura Y. Clinical effect of long-term low dose erythromycin therapy for chronic sinusitis. *Pract. Otol. (Kyoto)*. 84:41–47, 1991.
221. Hatipoglu U and I. Rubinstein. Treatment of chronic rhinosinusitis with low-dose, long-term macrolide antibiotics: an evolving paradigm. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 5:491–494, 2005.
222. Zeng M, Li ZY, Ma J, Cao PP, Wang H, Cui YH, Liu Z. Clarithromycin and dexamethasone show similar anti-inflammatory effects on distinct phenotypic chronic rhinosinusitis: an explant model study. *BMC Immunol.* 6:16:37, 2015.
223. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, et al. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Med.* 13(2):200–6, 2012.
224. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *30(12):1705–11, 2007.*
225. Trotti LM, Saini P, Freeman AA, et al. Improvement in daytime sleepiness with clarithromycin in patients with GABA-related hypersomnia: Clinical experience. *J Psychopharmacol.* 28(7):697–702, 2013.
226. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 292(1):E253–6, 2007.
227. Demartini G, Esposti D, Marthyn P, Lapidari A, Fraschini F, Scaglione F. Effect of multiple doses of clarithromycin and amoxicillin on IL-6, IFN γ and IL-10 plasma levels in patients with community acquired pneumonia. *J Chemother.* 16(1):82–5, 2004.
228. Trotti LM, Saini P, Bliwise DL, Freeman AA, Jenkins A, Rye DB. Clarithromycin in γ -aminobutyric acid-Related hypersomnolence: A randomized, crossover trial. *Ann Neurol.* 78(3):454-65, 2015.

229. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*.125: 41–50S, 2004.
230. Giamarellos-Bourboulis EJ et. al. Clarithromycin is an effective immunomodulator in experimental pyelonephritis caused by pan-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 57: 937–944, 2006.
231. Westphal J.F. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 50(4); 285–295, 2000.
232. Watkins PB. Drug metabolism by cytochrome P-450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol Clin N Am*. 21:511–526, 1992.
233. Jeffrey K. Aronson. *Meyler's Side Effects of Antimicrobial Drugs*. Elsevier Science, 2009
234. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 27:635-62, 2011.
235. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 28:1369–1378, 2000.
236. Higgins JW, Bao J, Ke A, et al. Utility of OATP1A/1B- knockout and OATP1B1/3-humanized mice in the study of OATP-mediated pharmacokinetics and tissue distribution: case studies with prava-statin, atorvastatin, simvastatin, and carboxydichlorofluorescein. *Drug Metab Dispos*. 42:182-92, 2014.
237. Seithel A, Eberl S, Singer K, et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3. *Drug Metab Dispos*.35:779–86, 2007.
238. Li DQ, Kim R, McArthur E, Fleet JL, Bailey DG, Juurlink D, Shariff SZ, Gomes T, Mamdani M, Gandhi S, Dixon S, Garg AX. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ*. 187(3);174-80, 2015.
239. Abbott Laboratories (2010) Biaxin product information.
240. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Keiding N, Poulsen HE. Clarithromycin in early pregnancy and the

- risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PLoS One*. 8(1):e53327, 2013
241. Lee HJ, Kim HS, Park YM, Kim HO, Lee JY. Fixed drug eruption due to allopurinol: Positive oral provocation. *Ann Dermatol*. V3:S402–S403, 2011.
242. Santoshi BM, Naveen L. Fixed drug eruption due to clarithromycin. *J Res Pharm Pract*. 2(4); 169–171, 2013.
243. Schembri S, Williamson P, Short P, Singanayagam A, Akram A, Taylor, J. et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*. 346:F1235, 1-11, 2013.
244. Hancox J, McPate M, El Harchi A. and Zhang Y. The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacol Therapeut*. 119: 118-132, 2008.
245. <https://livertox.nih.gov/> erişim tarihi 16.05.2017
246. Sousa C, Correia J, Santos J, Silvestre F, Bernardo A. Cholestatic hepatitis probably induced by clarithromycin *Gastroenterol Clin Biol*. 21:632-3, 1997.
247. Robles D.M. et al. Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 147:109–118, 2014.
248. Andrade R.J. et al. Outcome of Acute Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Long-Term Follow-up in a Hepatotoxicity Registry. *Hepatology*. 44:1581-1588, 2006.
249. Hui-Min Xu, Yan Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol*. 18(41): 5972-5978, 2012.
250. Anand AC., Seth A.K., Paul M., Puri P. Risk Factors of Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis Treatment. *Med J Armed Forces India*. 62(1): 45–49, 2006.
251. Lucena et al. Phenotypic Characterization of Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury: The Influence of Age and Sex. *Hepatology*. 49(6);2001-2009, 2009.
252. Tietz A, Heim MH, Eriksson U, Marsch S, Terracciano L, Krähenbühl S. Fulminant liver failure associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 37(1);57-60, 2003.

253. Wiedmann M, Müller C, Lobeck H ve Wölke K. Sudden elevation of liver enzymes in a 64-year-old patient: a case report. *Cases J.* 2: 205, 2009.
254. Shaheen N, Grimm IS. Fulminant hepatic failure associated with clarithromycin. *Am J Gastroenterol.* 91(2);394-395, 1996.
255. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 29:337–347, 2009.
256. Hilmer S.N. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*4: 1321–1331, 2008.



10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5767
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/04/2016

Sayın Dilek Tümer

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Klaritromisin'in Hepatotoksik Etkilerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.04.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden BC1365C6XA kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klaritromisinin Hepatotoksik Etkilerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dilek Tümer			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	12.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	12.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 238	Tarih: 20/04/2016		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlnur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	DİLEK	Soyadı	TÜMER
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		TC Kimlik No	
E-mail		Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	GAZİ ÜNİVERSİTESİ FARMAKOLOJİ A.B.D.	2009
Lisans	GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2003
Lise	İSKENDERUN YABANCI DİL AĞRILIKLI LİSE	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1.Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi		5	
2.Karabük Şirinevler Devlet Hastanesi		8	
3.			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	ORTA

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
55								

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	66	67	74
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
WINDOWS	İYİ
OFFİCE (WORD, EXCEL, POWER POINT)	İYİ

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin