



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**METHOTREKSAT KULLANAN HASTALARDA KARACİĞERDE FİBROZİS
GELİŞİMİNİN ELASTİK DOKU ULTRASONOGRAFİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
DR. FERHAT KESLER**

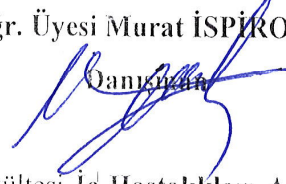
**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT İSPİROĞLU**

KAHRAMANMARAŞ 2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Ferhat KESLER tarafından hazırlanan "Methotreksat Kullanan Hastalarda Karaciğerde Fibrozis Gelişiminin Elastik Doku Ultrasonografisi İle Değerlendirilmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 13.08/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

Doç. Dr. Gözde YILDIRIM
Başkan ÇETİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

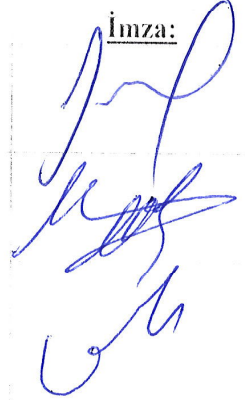
Üye Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip
HARPUTLUOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

İmza:



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 13.08/2018


Prof. Dr. Kamile GÜL
Dekan V.
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci insanın yalnız üstesinden gelmesi zor bir süreçtir. Eğitim sürem boyunca desteğini yanımda hissettiğim, sadece bilimsel konularda değil, hoşgörü, sorumluluk ve görev bilinci gibi konularda da bize çok şey öğreten bölüm başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken' e

Hem asistanlık eğitimi süresince hem de tez çalışmalarım sırasında benden yardımını esirgemeyen, tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat İspiroğlu'na

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bizlere yardımcı olmaya çalışan değerli hocam Prof. Dr. Kamile Gül' e, gerek klinik gerek etik gerekse genel tıbbi yaklaşımla ilgili kendilerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Orçun Altunören , Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Doç. Dr. Ayten Oğuz, Doç. Dr. Dilek Tüzün, Dr. Öğr. Üyesi Gökmen Aktaş, Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul Erken'e desteğini her zaman hissettiğim dostum Uzm. Dr. Safa Ganıdağlı'ya, tez yazım sürecimde desteklerini benden esirgemeyen yardımcı sağlık personellerimize,

Varlığıyla bana güç veren hayat arkadaşım, Kibar Kesler'e ve bir buçuk yıldır varlığıyla hayatımıza renk katan, canım oğlum İbrahim Umut Kesler'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**METHOTREKSAT KULLANAN HASTALARDA KARACİĞERDE FİBROZİS
GELİŞİMİNİN ELASTİK DOKU ULTRASONOGRAFİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

**Dr. Ferhat KESLER
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
2018**

ÖZET

Amaç: Methotreksat, anti kanserojen, antiinflamatuvar özellikleri sayesinde kanser, romatoid artrit, psoriasis gibi çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılabilen bir folik asit antagonistidir. Beraberinde karaciğerde metabolize olması sebebiyle hepatotoksisite riski bulunmaktadır. Methotreksat, ilerleyici hepatik fibroz ve siroz gibi karaciğer toksisitelerine neden olabilmektedir. Bu çalışmada methotrexat kullanan hastalarda karaciğerde fibrozis gelişiminin, methotrexat kullanım süresi ile ilişkisi olup olmadığının elastik doku ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve yöntem: K.S.Ü Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde takip edilen ve methotrexat kullanan 120 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Methotrexat kullanım süreleri kayıt edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı.0-6 ay ilaç kullanan hastalar 1. grup , 6-12 ay ilaç kullanan hastalar 2. grup ,12-18 ay ilaç kullanan hastalar 3. grup ,18-24 ay ilaç kullanan hastalar 4. grup kabul edildi. İlacı kullanan hastaların karaciğerinde fibrozis gelişip gelişmediği takip edildi. Takip sırasında sorumlu araştırmacılar tarafından kliniğimizde mevcut olan FibroScan-502-touch(Echosens,Paris, France) model elastik doku ultrasonografi cihazı kullanıldı. Bunun yanı sıra çalışmaya katılan hastaların Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin(Cr), Alanin aminotransferaz(ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin, direkt bilirubin,gama glutamil transferaz(GGT), Alkalen fosfataz (ALP), albümin , uluslararası düzeltme oranı (INR), trombosit, hemogloblin(Hb) değerleri de incelendi.Değişkenlere ait veriler toplandıktan sonra karaciğer elastisite değerleri (fibrozis derecesi),ilaç kullanım süreleri ve bu değişkenler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Elastik doku ultrasonografi ile değerlendirme sonrası elde edilen ve karaciğer fibrozisini gösteren emedian değerleri 1. grupta ortalama 4.65 kPa, 2. Grupta ortalama 4.85 kPa, 3. Grupta ortalama 5.40 kPa, 4. Grupta ortalama 5.95 kPa saptandı. Çalışmaya alınan hastaların methotrexat kullanım süresi arttıķa emedian değerlerinin de yükseldiği gözlendi. Ancak yapılan istatiksels değerlendirmede gruplar arasındaki fibrozis değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada, kliniklerde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan methotreksatın kullanımını sırasında hastaların takiplerin düzenli yapılması gerektiği belirlenmiştir. Aksi halde metotreksat kullanımını ile karaciğerde fibrozis de dahil olmak üzere yapısal ve fizyolojik anlamda ciddi bozukluklar meydana gelebilir. Bu hastaların takibinde günümüzde non-invaziv yöntemler de kullanılabilir.Elastik doku ultrasonografisi de bu yöntemlerden birisi olup, doğruluğu guvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yontem olarak ön plana çıkmaktadır. Çalışmamız sonucunda daha geniş süre zarfında ve daha fazla hasta sayısıyla yapılacak çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Methotreksat, Karaciğer fibrozisi, Elastik doku ultrasonografisi
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROğLU

**EVALUATION OF FIBROSIS DEVELOPMENT IN THE LIVER USING
METHOTREXATE WITH ELASTIC TISSUE ULTRASONOGRAPHY
(Specialization In Medicine Thesis)**

Dr.Ferhat KESLER

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE
2018**

ABSTRACT

Aim: Methotrexate is a folic acid antagonist widely used in the treatment of a wide range of diseases such as cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis through its anti-cancer, anti-inflammatory properties. However, there is a risk of hepatotoxicity due to metabolism in the liver. Methotrexate can cause liver toxicity, such as progressive hepatic fibrosis and cirrhosis. In this study, it was aimed to investigate whether the development of fibrosis in the liver of methotrexate patients is related to the duration of methotrexate use by elastic tissue ultrasonography.

Materials and Methods: 120 patients with methotrexate follow-up at the KSU Medical School Research and Practice Hospital were included in this study. The duration of methotrexate use was recorded. Patients were divided into 4 groups. Patients who used medication for 1 to 6 months, group 1, patients who used medication for 6 to 12 months, group 2, patients who used medication for 12 to 18 months, group 3, patients who used medication for 18 to 24 months, group 4 accepted.. It was followed that fibrosis developed in the liver of the patients using the medicine. FibroScan-502-touch (Echosens, Paris, France) elastic tissue ultrasonography device was used by our investigators during the follow-up. In addition, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, direct bilirubin, gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) albumin, international correction ratio (INR), platelet, hemoglobin (Hb) values were also examined. After collecting the variables from the variables, the liver elasticity values (emedian), duration of drug use and the relationship between these variables were evaluated.

Findings: Emedian values of liver elasticity were 4.65 in group 1, 4.85 in group 1, 5.40 in group 3, and 5.95 in group 4 after evaluation by elastic tissue ultrasonography. It was observed that as the duration of methotrexate use increased, the emedian values increased. However, the statistical significance of these results was not obtained with statistical evaluation.

Result: In conclusion, in this study, it was determined that patients should be regularly used during the use of methotrexate in the treatment of many diseases in the clinics. Otherwise, the use of methotrexate may lead to severe structural and physiological disorders, including fibrosis in the liver. Non-invasive methods can also be used in follow up of these patients. Eyelid tissue ultrasonography is one of these methods and the accuracy is a reliable, reproducible and non-invasive method. We concluded that as a result of our study, more meaningful results could be obtained with studies to be made over a longer period and with more patients.

Key words: Methotrexate, Liver fibrosis, Elastic tissue ultrasonography

The Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer	3
2.1.1. Karaciğer anatomisi ve histolojik bilgiler	3
2.1.2. Karaciğerin arterial ve venöz drenajı	5
2.1.3 Mikroskopik anatomi	5
2.1.4. Karaciğerin fonksiyonları	8
2.1.5. İlaçlarla oluşan karaciğer hasarları	10
2.2. Methotreksat (MTX)	14
2.2.1. Etki mekanizması	14
2.2.2. Farmakolojik özellikler	16
2.2.3. Metotreksat'ın hepatotoksisitesi;	16
2.3. Karaciğerde Fibrozis Gelişimi	17
2.4. Fibrozisin Non-invaziv Değerlendirilmesi	18
2.4.1. Elastik doku ultrasonografi ile değerlendirme	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul	23

3.2. Çalışma Popülasyonu	23
3.2.1 Çalışmaya dahil edilme - dışlanma kriterleri.....	23
3.3. Elastik Doku Ultrasonografi İle Değerlendirme.....	24
3.4. Laboratuvar Testleri İle Değerlendirme	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik Veriler	26
4.2. Elastik Doku Ultrasonografisi Ve Laboratuvar Testlerine Ait Veriler	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34
7.KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
Cr	: Kreatinin
DHF	: Dihidrofolat
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
ESM	: Ekstraselüler Matriks
Emedian	: Karaciğer Elastisite Değeri
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: Redükte Glutasyon
Hb	: Hemoglobin
HSH	: Hepatik Stellat Hücreler
INR	: Uluslar Arası Düzeltme Oranı
IV	: İntravenöz
KC	: Karaciğer
kPa	: Kilo Paskal
MTX	: Metotreksat
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Nikotinamid Adenozin Difosfat
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
RA	: Romatoid Artrit
THF	: Tetrahidrofolat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğerin önden görünüşü.....	4
Şekil 2: Karaciğerin inferiordan görünüşü ve anatomik yapıları.....	4
Şekil 3: Karaciğerdeki kan ve safra akış yönlerini göstermektedir	6
Şekil 4: Karaciğerdeki kan ve safra akış yönlerini göstermektedir	6
Şekil 5: Karaciğer lobül zonlarının şematik görünümü	7
Şekil 6: Metotreksatın kimyasal yapısı	15
Şekil 7: Fibrozis değerlendirme skalası	21

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İlaçlarla oluşan karaciğer hasarları ve histolojik tipleri.	10
Tablo 2: Demografik veriler	26
Tablo 3: Laboratuvar testlerine ait veriler.....	27
Tablo 4: Elastik doku ultrasonografi sonuçları.....	27
Tablo 5: Elastik doku ultrasonografi ile elde edilen emedian değerleri	28
Tablo 6: Değişkenlerin korelasyonları.....	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC), vücudun bazı metabolik olaylarının gerçekleştiği, ilaçların ve diğer maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda önemli rolü olan bir organdır. Aynı zamanda karaciğerin kendisi de toksik etkilere karşı risk altında bulunmaktadır(1). Hepatitler, kanserler, toksinler ve ilaçlar gibi birçok etken karaciğere zarar vermekte, hasar oluşturmaktadır(2,3,4).

Methotrexat (MTX), bir folik asit antagonisti olup, sitotoksik kemoterapotik bir ilaçtır. Psöriazis, dermatomiyozit, sarkoidoz ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve malignitelerde kullanımı oldukça yaygındır. MTX'in ana metaboliti olan 7-hidroksimetotretsat'a dönüşmesi de karaciğerde gerçekleşir. MTX, poliglutamat formu şeklinde karaciğerde depolanır. Uzun süreli MTX tedavisi poliglutamatların birikimine ve folat seviyelerinin düşmesine sebep olabilir. Poliglutamatların yüksek seviyesi MTX'in hepatotoksik etkisinde önemli bir mekanizma olarak görülmektedir. Yine MTX, sitozolik nikotinamid adenin difosfat (NADP)-bağımlı dehidrogenaz ile NADP malik enzimi inhibe eder. İntrasellüler indirgenmiş nikotinamid adenin difosfat (NADPH) düzeyinde azalmaya sebep olur. NADPH, sitozolik antioksidandır. Glutatyon redüktaz enzimi için esansiyel olup redükte glutatyon (GSH) düzeylerinin destekleyicisidir. MTX'dan dolayı GSH'da azalma, reaktif oksijen radikallerine karşı antioksidan etkinliğin zayıflamasına neden olur(5). Dolayısıyla uzun süreli tedavi sürecinde MTX ilerleyici hepatik fibroz ve sirozu içeren karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir.

Karaciğer fibrozis düzeyinin tespiti , bazı karaciğer hastalıklarının tedavi ve progresyon takibinde ciddi öneme sahiptir. Karaciğer doku biyopsisi, fibrozisi tanımlamak amacıyla yapılan en iyi yöntem olarak bilinmektedir. Ancak araştırma yapan çalışmacılar arasındaki fikir çatışmaları, örnek alma hataları ile ciddi yan etki ve risklerinin olması biyopsinin kısıtlayıcı taraflarıdır(6,7,8). Bunun yanı sıra hastalık takibi süresince tekrar biyopsi ihtiyacı hasıl olan kişiler de gözlemlenmektedir. Biyopsi tekrarı karaciğer hastalıklarında çok geçerliliği olan bir yaklaşım olarak görülmemektedir.

Karaciğer fibrozisinin tespit edilmesi için güvenilir, tekrarlı yapılabilir ve girişimsel olmayan bir teknik gerekliliği doğmuştur. Karaciğer fibrozisinin fizyopatolojisinin moleküler düzeyde açıklanması, tanı amacıyla serum belirteçlerinin bize yol göstermesini mümkün kılmıştır(9,10). Fakat serum belirteçleri ve histoloji ilişkisini daha ileri düzeye taşıyabilecek yansıtabilecek tekniğe ihtiyaç duyulmaktadır. Zamanımızda duyulan ihtiyacı karşılayan bir teknik elastik doku ultrasonografisidir. Elastik doku ultrasonografisi, yumuşak dokuların elastisitesini sayısal verilerle ölçmemize yarayan bir yöntemdir(11).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, methotrexat kullanan hastalarda karaciğerde fibrozis gelişiminin, methotrexat kullanım ve kullanım süresi ile ilişkisi olup olmadığının elastik doku ultrasonografisi ile araştırılmasıdır.



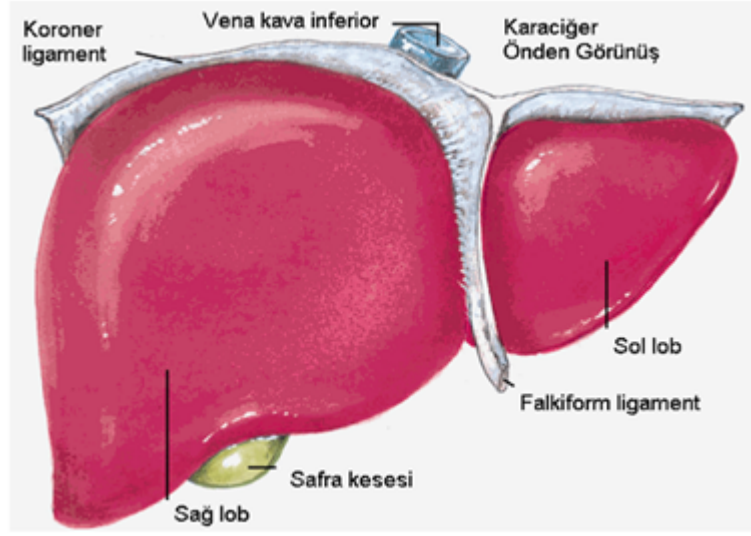
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

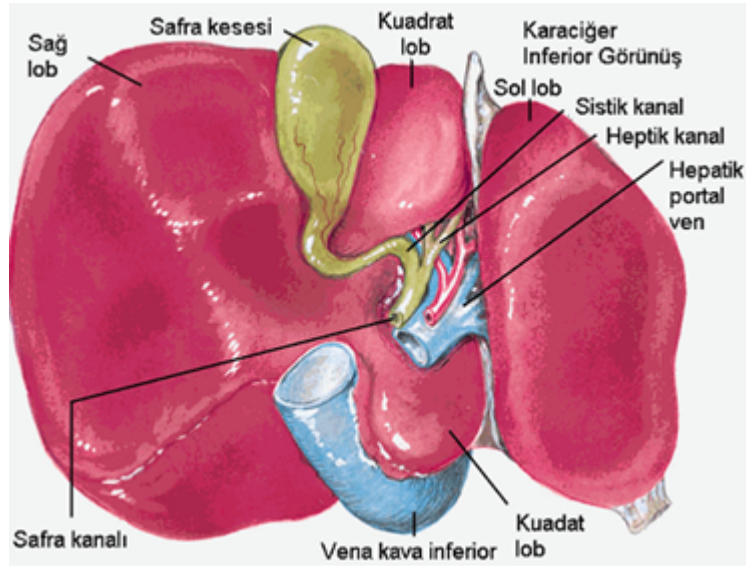
2.1.1. Karaciğer anatomisi ve histolojik bilgiler

Karnın sağ üst kadranda bulunan karaciğer, ortalama vücut ağırlığının %2 ila %3'ünü oluşturan en büyük organdır (12). KC erkeklerde 1400-1800 gram, kadınlarda 1200-1400 gramdır(13). Karaciğer sağ ve sol lob olmak kaydıyla iki lobtan oluşmaktadır(12). Sağ lob, sol lobtan yaklaşık 6 kat büyüktür. Karaciğerin inferiorunda sağ sürrenal bez, duodenum, transvers kolon ve sağ böbrek, medialinde ise özefagus ve mide bulunmaktadır.

Glisson kapsülü ince bir bağ doku olup karaciğerin bütün yüzeyini örtmektedir. Glisson kapsülü, damar ve sinir kollarıyla karaciğer parankimi için destek görevi görmekte ve parankimi ikiye bölmektedir(14). Glisson kapsülü iki yaprağa bölünerek diafragma yapışır. Yapışma yerleri arasında kalan bölüm karaciğerin peritonsuz bölümüdür, bu yapraklar 'anterior ve posterior koronar ligamentler' olarak isimlendirilir. Bu ligamanlar sağda ve solda 'triangular' ligamanları oluşturur, önde bir araya gelerek falsiform ligamanı oluşturmaktadır(12). Falsiform ligamentin görevi karaciğeri karın ön duvarına asmaktır. Karaciğerin en alt kısmında oblitere olan sol umbilikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis yer almaktadır. Karaciğeri falsiform ligament, koronar ligamentler ve ligamentum teres hepatis karın ön duvarına ve diafragma bağlamaktadır ve hepatogastrik ligamentte karaciğeri yerinde sabit tutan ligamentlerden biridir. Falsiform ve ligamentum teres hepatis, karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayıran iki ligamenttir(12). Hepatoduodenal ligamentin içinde ise hepatik arter, vena porta ve koledok bulunmaktadır. Karaciğerin transvers portal fissürü ile bu oluşumlar birleşmekte ve bu fissürün arkasında kaudat lobu önünde ise kuadrat lobu bulunmaktadır(15,16,17,18).



Şekil 1. Karaciğerin önden görüntüsü(87).



Şekil 2. Karaciğerin inferiordan görünüşü ile anatomik yapıları(87).

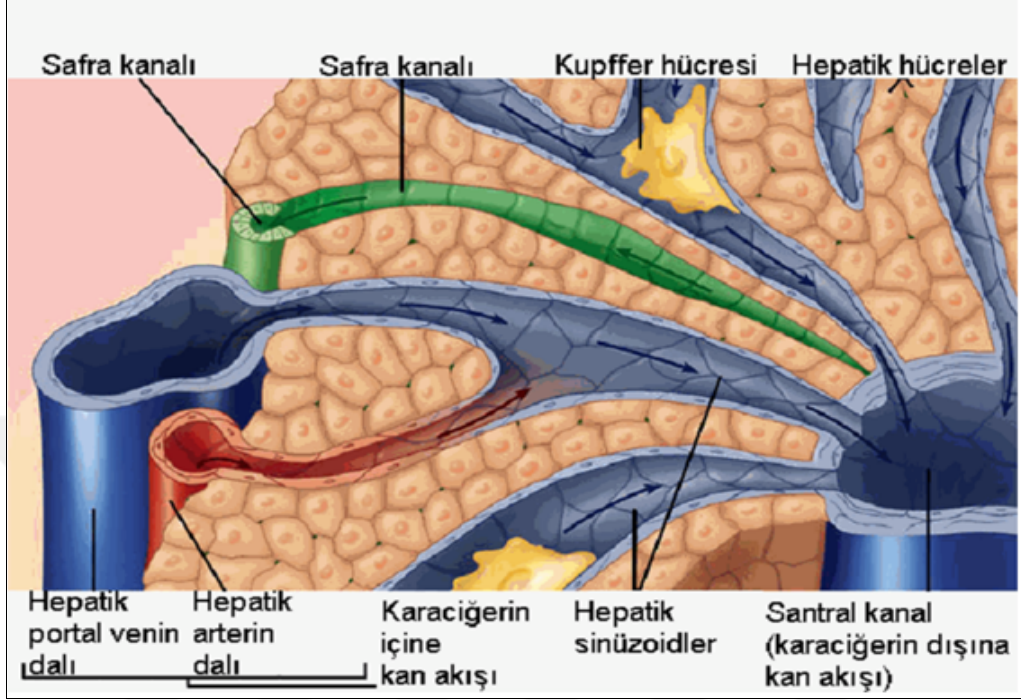
2.1.2. Karaciğerin arterial ve venöz drenajı

Karaciğer ile ilişkili damarsal yapılar hepatik arter, hepatik ve portal vendir (13). Karaciğer aynı anda hem arteriyel hem de venöz kan ile beslenmesi nedeniyle diğer organlardan ayrılmaktadır. Portal ven ile hepatik arter karaciğerin afferent kan akımını sağlar. Karaciğere ulaşan kanın yaklaşık %25'ini hepatik arter sağlar (19). Arteria hepatica propria, truncus coeliacus'dan ayrılan a.hepaticus communisin dallarındandır. Omentum minus'un iki yaprağı arasında porta hepatis'e ulaşır ve vena porta hepatis'in dalları ile birlikte karaciğere dağılım gösterir. A.hepatica propria'nın dalları arasında anastomoz bulunmamaktadır (20). Karaciğerin vena portae hepatis ve v. hepaticae olmak üzere iki grup veni bulunur. V. portae hepatis, v. mesenterica superior ile v. lienalis'in birleşmesinden oluşur ve A. hepatica propria ile beraber omentum minus içerisinde porta hepatis'e girer. Karaciğerde a. hepatica propria'nın dalları ile beraber uzanır ve sonunda v. centralis'e dökülür. V.centralis'ler aralarında birleşerek v. hepatica'ları oluşturur. V. hepatica'lar da sonunda vena cava inferior'a açılır (20). Portal ven de sindirim kanalı, dalak, pankreas ile safra kesesinden gelen kanı karaciğere ulaştırmakla görevlidir. Karaciğerin oksijen ihtiyacının yaklaşık %50 'sini hepatik arter sağlamaktadır ve vena portadaki oksijen saturasyonu %85 civarındadır.

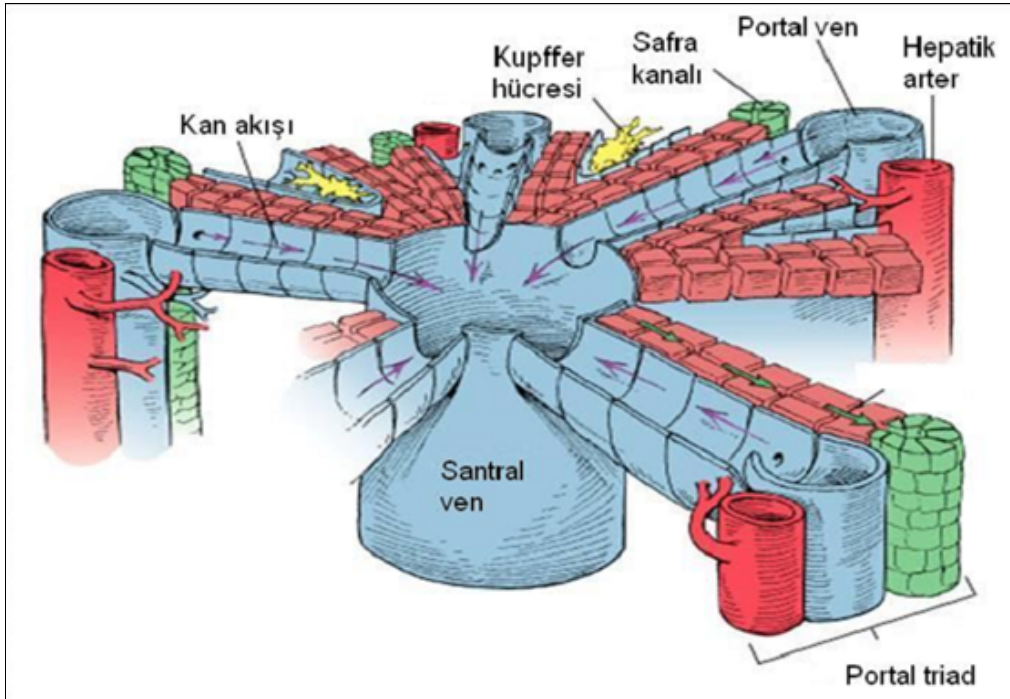
2.1.3. Mikroskopik anatomi

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimini lobüller meydana getirir, lobülün yapısını da hepatositler oluşturur. Hepatositler karaciğer lobülü içerisinde kordonlar oluşturarak, portal mesafeden santral vene uzanırlar. Bu kordonlar (Remarck kordonları) arasındaki mesafeye sinüzoid denir. Buradaki kan akımının yönü, portal alanlardan santral vene doğrudur. Sinüzoidler fenestralı bazal membrana yerleşen endotelial hücrelerle çevrilidir. Sinüzoidler ile hepatositlerin bazolaterali arasındaki boşluk disse aralığını oluşturmaktadır. Bu yapı besinlerin, proteinlerin ve moleküllerin aktif ve pasif olarak hücreye girişini sağlamaktadır. Hepatositlerin apikal bölgesindeki kanikuler membrandan

safra komponentleri salgılanır(21,22). Karaciğerde ayrıca kupfer hücreleri, stellat hücreler, endotelyal hücreler, safra kanal hücreleri ve destek hücreler bulunmaktadır.

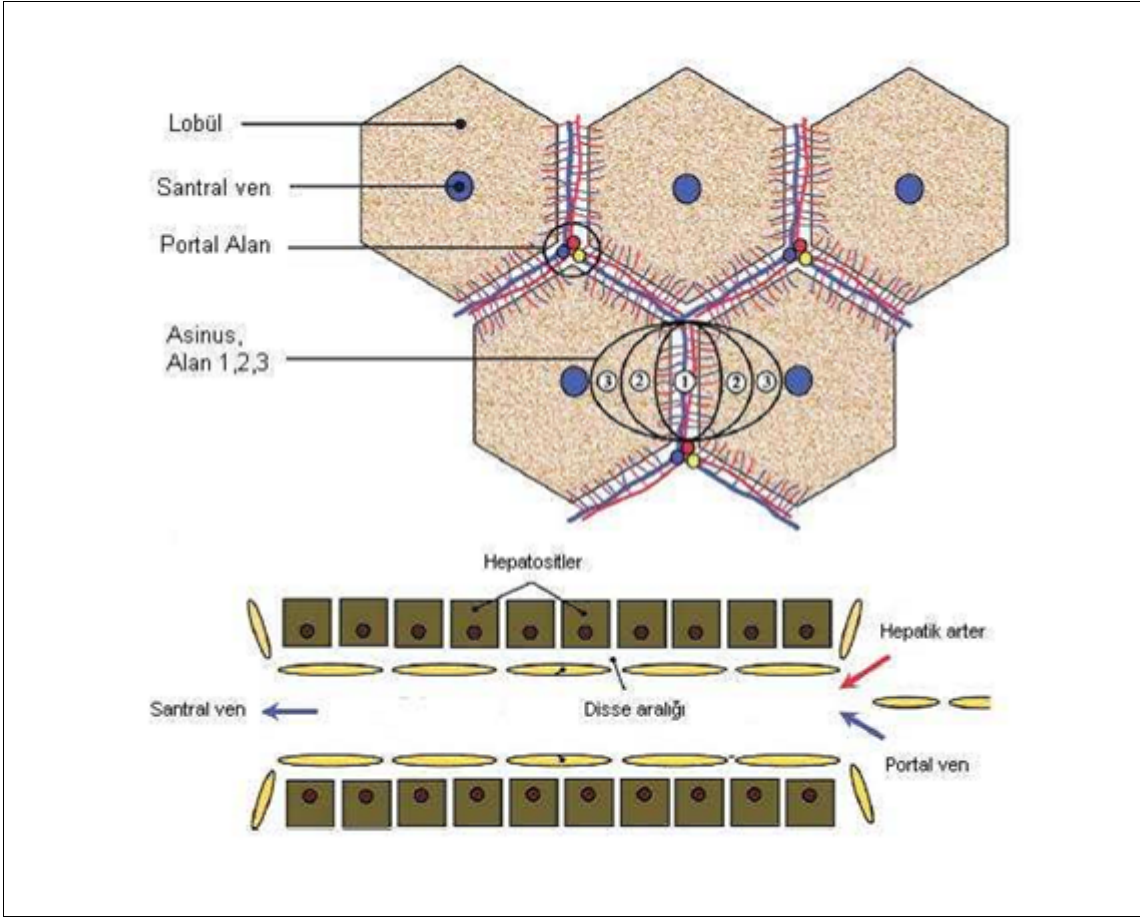


Şekil 3. Karaciğerdeki kan ve safra akış yönleri (88)



Şekil 4. Karaciğerdeki kan ve safra akış yönleri(88).

Portal alanı oluşturan yapılar ; venül, arteriol, safra kanalı sisteminin bir parçası, lenfatikler ve bu yapıları destekleyen bağ dokudur. Asinus ise portal alan ve komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklindeki birimdir. Hepatik asinüs modeli hepatositlerin, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç zona bölünür. En iyi kanlanan periportal alan "alan 1", en az kanlanan perivenüler alan "alan 3", iki alan arasında kalan alan da "alan 2" olarak isimlendirilir. İskemik olaylardan en fazla alan 3 etkilenmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Karaciğer lobül zonlarının şematik görünümü (Kaynak 89).

Karaciğer sinir pleksusu T7-10 sempatik gangliyonlar, sağ-sol vagus ve sağ frenik sinirden gelen dalların çölyak pleksus ile birleşiminden oluşur. Karaciğer vücudun en büyük lenf kaynaklarından birisidir ve total volümünün %15-20'sini oluşturur.

2.1.4. Karaciğerin fonksiyonları

Metabolizma ilişkili fonksiyonlar:

Glikojenoliz, glukoneogenez, glikojenin depo edilmesi ve glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ile fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaritlere ve yağa dönüştürülmesi karbonhidat metabolizması ile ilgili görevleridir(23,24). Lipidler üzerinde ise , yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, yağ asitlerinin sentezi ile oksidasyonu, fosfolipid, lipoprotein, keton cisimleri ve kolesterol ile safra asitlerinin sentezlenmesinden yükümlüdür.

Aminoasit metabolizması ile ilgili fonksiyonları ise transaminasyon, deaminasyon, endojen aminoasitlerin ile plazma proteinlerinin sentezi, üre, kreatinin, porfirin ve safra asidi sentezi yapmaktır(25).

Bilirubin metabolizması:

Bilirubin oluşturulması, hücreye alınması, konjugasyonu ve atılmasını sağlamaktadır.

Demir metabolizması:

Vücuttaki hemoglobinin yapısında bulunan hem molekülü içerisindeki demirin haricinde geriye kalan demirin büyük kısmı karaciğerde ferritin olarak depo edilmektedir. Karaciğer hücrelerinde bulunan ve demir ile birleşebilen apoferritin adlı protein kan demirinin tampon görevini yerine getirir(26,27).

Vitamin metabolizması:

Karaciğer A, D, E, K ve B 12 vitaminlerinin ana depolama yeridir. (27,28).

Ekskresyon ve detoksifikasyon fonksiyonu:

İlaçların çoğu karaciğerdeki p450 enzim sistemi aracılığıyla metabolize edilirler. Ayrıca karaciğer östrojen, kolesterol, aldosteron, tiroksin gibi hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılmasını sağlar. Karaciğer hasarında, bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücutta birikmesi, hormonal sistemin aşırı çalışmasına yol açar (29).

Aminoasitler karaciğerde deaminasyona uğrar, açığa çıkan amino grubu amonyağa çevrilir, amonyak da üreye dönüştürülür. Kolesterol değişmeden veya safra asitlerine çevrilerek safraya atılır. Steroid yapıdaki hormonlar da karaciğerde metabolize edilirler.

Depolama fonksiyonu:

KC glikojen, demir, bakır, vitamin D ve vitamin B12 'nin depolanmasını sağlar (30).

Hematolojik ve İmmunolojik fonksiyonu:

Karaciğer kanın pıhtılaşmasında görevli proteinlerin sentezinden, fibrinojen, protrombin ve faktör V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII. sentezinden sorumludur. Karaciğer bunun yanında embriyolojik yaşamda hematopoetik sistemin temel hücreleri olan miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların üretimini de sağlamaktadır. Doğumdan sonra bu fonksiyona ara verilir ancak kemik iliğinin görevini yapamadığı durumlarda tekrar bu görevi yerine getirmeye başlar (28,31).

Safra üretimi ve salınımı: Safra, başta bilirubin olmak üzere, safra tuzları, kolesterol, az miktarda protein (özellikle albümin), fosfolipitler, inorganik elektrolitler, su ve birçok metabolitin karışımından meydana gelen bir çözeltilidir. Günlük yaklaşık 500-1500 ml kadar safra salgılanır. Osmolalitesi ise 300 mOsm/kg'dır. Safranın neredeyse tamamı, başta distal ileumda olmak üzere, ince bağırsaklardan geri emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır. Safra tuzlarının oluşumu ve salgılanmasındaki işlevsel ve yapısal bozukluklarda yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) emilimi de bozulur (32).

Karaciğerde üretilen safra, kanaliküller yardımıyla intrahepatik safra kanalcıklarına, buradan da sağ ve sol karaciğer safra kanallarına akar. Sağ ve sol safra kanalları porta hepatis'e bir araya gelerek ortak safra kanalını (duktus hepaticus communis) oluşturur. Karaciğerden çıkan duktus hepaticus communis safra kesesinden gelen sistik kanalla birleşerek duktus koledokusu meydana getirir oradan da duodenuma boşalır (33,23).

2.1.5. İlaçlarla oluşan karaciğer hasarları

Kliniğe yatan ikterli hastaların %2'sinde, fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliği olanların %25'inde ve bütün karaciğer biyopsilerinin %5-10'unda ilaçlar karaciğerdeki hasardan sorumlu tutulmaktadır(34,35).

Tablo 1. İlaçlarla oluşan karaciğer hasarları ve histolojik tipleri (90,91).

Hasar	Tipleri
Hepatit	Akut, Kronik
Konflüent nekroz	Zonal, Multilobüler
Kolestaz	Akut, Kronik
Yağlı değişiklik	Makrovasküler, Mikrovasküler
Granülomlar	
Fibrozis	
Siroz	
Vasküler bozukluklar	Budd-Chiari sendromu, hepatopedal skleroz, peliosis hepatit , sinüzoidal dilatasyon, venookluziv hastalık
Neoplazmlar	Hepatosellüler adenom, hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom, anjiosarkom

İlaçla oluşan karaciğer hasarları geniş bir morfolojik spektrumdan oluşur. Bu spektrumda karaciğer hastalığının neredeyse bütün histolojik paternleri görülebilir (35,36).

İlaca bağlı karaciğer hasarı, oluşum mekanizması (Doz bağımlı, İdiyosenkratik) ve klinikopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

A-Doz bağımlı (İntrinsik) hepatotoksisite:

Doz bağımlı toksisitede ilaç dozu belli bir değeri geçerse hepatotoksisite görülmektedir. Deneysel araştırmalar ile saptanabildiği için öngörülebilir bir hepatotoksisitedir. Hücre ile organellere zarar vererek direkt ya da metabolik yollarla

hepatotoksik hasar oluşturabilir. Asetaminofen, amiodaron, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, tetrasiklin vb. ilaçlar doz bağımlı hepatotoksisiteye neden olmaktadır.

B-Doz bağımlı olmayan (İdiyosenkratik) hepatotoksisite:

Bu tip ilaç reaksiyonunda normalde tolere edebilebilen ilaçlara karşı hastaya özgü sebeplerle toksik reaksiyon oluşmasıdır. Sık rastlanan bir durum değildir. Bu hastalarda ilaç toksisitesinin sebebi belirlenememiş olup genetik ve çevresel etkenler sorumlu gösterilmektedir (96).

İdiyosenkratik ilaç reaksiyonları allerjik ve non-allerjik olarak iki gruba bölünmektedir. Allerjik reaksiyonlarda adaptif immün sistem çalışmaktadır. Bu tip ilaç reaksiyonlarında tipik olarak ateş, raş ve eozinofili saptanmaktadır. Otoantikorlar (örneğin ANA) oluşabilmektedir. Latent periyod kısadır (bir ay ya da daha kısa süre). İlaça tekrar maruz bırakıldığında seri şekilde hepatotoksisite oluşmaktadır. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının dozdan bağımsız olduğu bilinmektedir. ancak herhangi bir ilacın <10 mg/gün kullanımında allerjik reaksiyonlar seyrek görülmektedir(97). Allopurinol, diklofenak, halotan, metildopa, minosiklin, fenitoin, propiltiyourasil, ACE inhibitörleri, amoksisilin klavulonik asit, eritromisin, sulindak ve trisiklik antidepresanlar idiyosenkratik allerjik hepatotoksisiteye neden olurlar.

Non-allerjik idiosenkratik ilaç reaksiyonlarında hipersensitivite belirtilerine çok rastlanılmaz. Ancak bazen allerjik mekanizmalar için içine girince ayırıcı tanı zorlaşır. Bu tip ilaç reaksiyonlarının uzun latent dönemleri vardır. Hastanın karaciğer testleri 6 ay stabil seyrediyor sonrasında ani hepatotoksisite görülür. Bunun nedeni ilacın karaciğerde depolanması olabilir. Karaciğer testleri normale geldikten sonra ilaçlar tekrar veldiklerinde karaciğer zararı görülmemektedir. Akarboz, amiodaron, bosentan, izoniazid, izoretinoin, ketokanazol, labetolol, valproik asit ve terbinafin non-allerjik hepatotoksisiteye neden olurlar (96).

Sık Kullanılan İlaçlarda Karaciğer Toksisitesi:

Asetaminofen: Asetaminofen metabolizmasında faz 2 tepkimeler daha sıktır. Asetaminofen dozu faz 2 kapasitesini geçtiğinde toksik metabolitler birikir ve CYP2E1 vasıtasıyla N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI) oluşturulur. NAPQI hücredeki makromoleküllerle kovalent bağlarla birleşerek mitokondrial ve nükleer fonksiyonları zarara uğratar. Normalde konjugasyonla (glutatyon-S-transferaz aracılığıyla) suda

çözünebilen , vücut açısından zararsız ve böbrekten itrah olan merkaptürik asit oluşturularak NAPQI'nın hücre içi moleküllere bağlanmasına izin verilmez. Glutatyonun bitmesiyle NAPQI ilişkili intraselüler bileşikler meydana gelir. Takiben de hücre içi sitozolik kalsiyumun artması ile hücre ölümüyle sonlanacak bir zaman dilimine girilmektedir (98). p450 enzimleri perivenüler hepatositlerde olduğu için asetaminofen toksisitesi de buralarda başlar,sonra parankime ve tüm hepatik lobüle dağılır. Asetaminofen düşük miktarlarda verildiğinde güvenilir bir ilaçtır (≤ 4 gr/gün). Minimal hepatotoksik doz 7.5 gr/gün'dür. 15 gr/gün dozdan fazla verildiğinde ağır karaciğer hasarı oluşturabilir (99). 2 haftalık süre boyunca 4 gr/gün asetaminofen alan hastaların 3'te birinde ALT seviyelerinde normalin 3 katı düzeyde artış saptanır (100). Ağır fulminan hepatit 25 gram üstü dozlarda meydana gelir (101). Malnütrisyon, alkol kullanımı (kronik alkol kullanan, uzun açlık(glutatyon miktarında düşüş) ve bazı ilaçlar(izoniazid, zidovudin, fenitoin vb) toksik eşik değeri azaltarak toksisite ihtimalini yükseltmektedir (102). Asetaminofen zon 3'de hepatik nekroz meydana getirir ve inflamasyon çok azdır. İyileşme genelde fibrozis olmadan tam rezolüsyonla sonuçlanır(99).

İzoniazid (INH): Neredeyse 50 yıldır tüberküloz tedavisinde verilen ilaçtır. INH toksisitesinde de toksik metabolitler neden teşkil eder. Bunlar non-allerjik (metabolik) idiyosenkrazi tipinde ilaç tepkimesi oluşturmaktadır. INH verilen hastaların %10-36'sında ilk 10 hafta içinde aminotransferaz seviyelerinde artma görülür. Bu artışlar hafif olup şikayet ve belirti göstermez. Hepatit oluşan hastalarda latent periyod (ilacın alınımından karaciğer testlerinin yükseldiği döneme kadar geçen zaman) 1 hafta ile 6 ay arasında olup ortalama 8 haftadır. Halsizlik, yorgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma gibi prodromal belirtiler hastaların 1/3'ünde saptanır. Hastaların %10'unda sarılık belirir. Karaciğer testleri hepatosellüler hasarı işaret eder. Hastaların yarısında serum AST değeri ALT'den daha yüksek görülmektedir(99). Çoğu hastada ilaca devam edilmesi güvenlidir. Hastaların çoğunda aminotransferaz seviyeleri bir süre sonra normale gelmektedir. Karaciğer belirteçlerinde artış olduğu zaman ilaç kesilirse 1-4 haftada aminotransferaz seviyeleri normale gelmektedir. Bazı hastalarda INH'a bağlı hepatit veya karaciğer yetmezliği saptanabilmektedir (%0.1 - 2).

Statinler: Hiperkolesterolemi tedavisi için HMG CoA redüktaz inhibitörü (statin grubu) kullanılmaktadır. Aminotransferaz seviyelerinde belirtisiz yükselme(sıklıkla üst sınırın 3 katından daha fazla artış) ilacı kullananların %1-3'ünde görülmektedir (103). Serum ALT seviyesindeki yükselme ilacın alınmaya devam edilmesine rağmen genellikle

normale gelmektedir. İlk etapta ALT seviyesi yüksek olan hastalarda statine bağı karaciğer toksisitesi riskinin arttığı gösterilememiştir (104). Statin alan hastalarda karaciğer belirteçlerinde takip zorunluğu yoktur ve belirtsiz aminotransferaz artışlarında ilacın bırakılması önerilmemektedir. Kronik hepatit C, hepatik yağlanma ve diğer karaciğer hastalıklarında statin ilişkili hepatotoksosite artış göstermemektedir ve bu hastalarda statin ilaçları tedaide verilebilmektedir(105)

Amoksisilin klavulanik asit: Amoksisilin klavulanik asit sık alınan bir antibiyotiktir ve antibiyotik ilişkili ilaca bağı toksik hepatitin en fazla görülen sebebidir (106,107). Erkek cinsiyet, ileri yaş (>55) ve ilacın kullanım zamanının uzun olması risk faktörleridir (99). İlaç başladıktan sonraki 6 haftada belirtiler görülmeye başlar. İspanya'da gerçekleştirilen prospektif çalışmada ilaca bağı karaciğer toksisitesi vakalarında %14'üne amoksisilin klavulanat sebep olduğu görülmüştür (108). Kısa süre amoksisilin klavulanat verilen genç hastalarda hepatosellüler tipte zararlanma oluştuğu ve bu hastaların prognozunun daha iyi olduğu görülürken, kolestatik ve mikst tipte hasar daha fazla yaşlılarda ve ilacı uzun süre içenlerde tespit edilmiştir (108). Birçok hasta ilacın bırakılmasını takip eden 4-16 haftada tümüyle iyileşir. Ölüme neden olan toksisite ile çok seyrek karşılaşılır.

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ nadiren karaciğer toksisitesine neden olur. Toksisite paterni değişik düzeylerde immüno-allerjik özellikler teşkil edebilir. Hepatotoksik ve kolestatik paternde zararlanım değişik düzeylerde görülebilir. Diklofenak en sık verilen NSAİİ'dendir. Diklofenak ilişkili hepatotoksositeye ilacı kullanan 100.000 hastadan 1-5'inde rastlanmaktadır. Şu ana kadar diklofenak ilişkili 200'den fazla hepatit vakası olup 4'ü fatal seyretmiştir. Diklofenak toksisitesiyle ilgili genetik yatkınlık önem arz etmektedir. Toksisite riski kadınlarda ve ileri yaşta sıklaşmaktadır. Ateş ile döküntü vakaların %25'inde saptanmaktadır. İlacın bırakılması sonrasında hastalık seyri düzelir (99).

Azathioprin: İnflamatuvar hastalıklarda oldukça yaygın verilmektedir. Romatoid artrit hastalarında hepatotoksik tepkimeler %2 civarında seyretmektedir. Azathioprine bağı hepatotoksosite damarsal sendromları kapsamaktadır ve bu sendromlar nodüler rejeneratif hiperplazi ve hepatik venookluzif hastalık haliyle prezente olabilir. Doz ve tedavi zamanım toksisiteyle ilişkisi yok sayılmaktadır. Akut karaciğer hasarı ilacı aldıktan sonra erken süreçte(yaklaşık 2 hafta) veya geç dönemde (30 ay) saptanabilir (109). Ayrıca

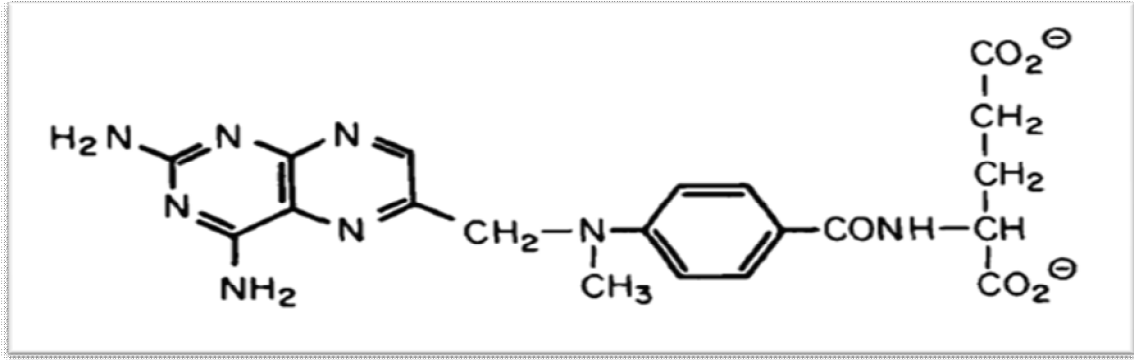
vasküler toksisite çok geç dönemde saptanabilir. İlaç bırakıldıktan sonra karaciğer hasarı düzelme eğiline girer ancak kalıcı zarar görülen hastalarda bildirilmiştir.

2.2. Methotreksat (MTX)

MTX, lösemi, çeşitli solid tümörler, psöriazis, romatoid artrit ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Son zamanlarda sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile vaskülitlerde de kullanılmaya başlanmıştır. (42,43).

2.2.1. Etki mekanizması

Folik aside bağlı enzimler tek karbon fragmanların transferini kapsayan reaksiyonlarda gereklidir. Bunların içinde en önemlisi DNA sentezi için deoksiüridilatın metilasyonu ile timidilat elde edilmesidir. Bu işlem esnasında metilen tetrahidrofolat dihidrofolat'a (DHF) dönüşür. DHF'nin ise yeniden kullanılması için tetrahidrofolata (THF) dönüşmesi gereklidir. Bu dönüşüm için dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimine ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat'a (NADPH) ihtiyaç vardır. THF, DNA ve RNA sentezi için lüzum olan pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinin önemli bir parçası olan timidilatın üretilmesinde rol oynar (44). MTX, hücrelerin S fazını etkileyen folat antagonisti antimetabolittir. Kimyasal yapısı ise aşağıdaki gibidir:



Şekil 6. Metotreksatın kimyasal yapısı (95).

Dihidrofolat analogu olan MTX, hücre replikasyonunda anahtar enzim dihidrofolat redüktaz'a bağlanarak pürin ile primidin yapımı için gerekli tetrahidrofolat sentezini inhibe eder. Bu nedenle MTX, THF eksikliğine neden olarak pürin, pirimidin metabolizması ve DNA sentezini içeren bir çok metabolik yolu etkiler, apoptozisle sonlanan DNA defektlerine yol açar (42,43,45).

MTX'in aynı zamanda kaspaz aktivasyonuna bağlı mekanizma ile apoptozise sebep olduğu gösterilmiştir (46). MTX'in kimyasal yapısında çok sayıda metil grup bulunur ve DHF'deki hidroksil (OH) grubu yerine NH₂ bulunur. MTX, DHF'yi THF'ye dönüştüren DHFR enzimini inhibe eder (47). MTX folilpoliglutamil sentetaz ile 1-4 glutamat gruplarının birleşmesiyle poliglutamat forma çevrilen bir ilaçtır. Poliglutamat yapı tahminen tüm hücrelerde bulunur. Poliglutamat formun ölçümleri eritrosit, KC, fibroblastlar ile kemik iliği myeloid serisinde yapılmıştır. MTX poliglutamatları hücre içerisinde tutulur ve DHFR enzimine bağlanarak DHF ile yer değiştirir(48,49). Timidilat sentazın ve pürinin sentezinde işlev gören transformilaz enzimlerinin inhibisyonu, MTX'in iki poliglutamat metaboliti aracılığıyla yapılır (50). MTX'in hücrelerdeki toksik etkileri ilaç olarak kullanılan folinik asit (N5-formiltetrahidrofolat) tarafından antagonize edilir.Folik asidin kendisi ise bu durumda THF'ye dönüşemediğinden antidotal faaliyet göstermez.

2.2.2. Farmakolojik özellikler

Ağızdan alınan MTX, 25 mg/ kg dozdan daha az miktarlarda gastrointestinal sistemden neredeyse komple emildiği halde, yüksek dozlarda bu emilim oranı azalacağından intravenöz(İV) yol tercih edilir. IV uygulama sonrası, MTX plazmadan 3 fazlı şekilde temizlenir. Hızlı distribüsyon fazını, renal klerensi gösteren ikinci faz izler (2-3 saatlik yarı ömür). Üçüncü fazdaki yarılanma ömrü, 8- 10 saat civarındadır (50). Atılımın bitim sürecinde , böbrek zararlanımı nedeniyle oluşan süre artışı,MTX 'in kemik iliği, intestinal epitel ile ciltteki zararlarının artışına neden teşkil eder. MTX' in plevral veya peritoneal boşluk benzeri vücut boşluklarına ulaşması çok yavaştır. Fakat , asit veya plevral sıvı birikimi benzeri nedenlerle meydana gelecek genişlemelerde, bu bölgeler ilaç saklama deposu gibi hareket edip ilacın daha kısıtlı sürede sınımmasına sebep olurlar. Bu süreçte de serum sıvısındaki fazlalık ilerler ve toksik dozlara ulaşarak zararlı etkiler meydana getirebilir.

MTX'in %50'si plazma proteinlerine bağlanır ve sulfonamid, salisilat, tetrasiklin gibi ilaçlarla birlikte kullanımda plazma düzeyi yükselir. Probenesid MTX'in tübüler sekresyonunu engellediği için kontrendikedir (51). Verilen dozun %90'ı, 48 saat sürede, özellikle 8-12 saatte idrar ile atılır. MTX'in böbrek itrahi, glomerüler süzme ve tübüler salgılamının ikili çalışması sonucunda gerçekleşir.Böbrek kanlanmasını düşüren, toksik ilaçlarla birlikte alınması, böbrek itrahını düşürerek kemik iliği süpresyonuna yol açar. MTX metabolizması, popülasyonda düşük seviyededir fakat aşırı miktar ilaç kullanımında 7-hidroksi-MTX benzeri metabolitler oluşabilir. MTX'in merkezi sinir sistemine, sistemik dolaşımdaki miktarının %3 ü geçebilir (52).

2.2.3 Metotreksat'ın hepatotoksitesisi;

MTX'in hepatotoksik etkisinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (53). MTX karaciğerde enzimatik bir sistem yoluyla major ekstrasellüler metaboliti olan 7 hidroksimetotreksata dönüşür (54). MTX hücrede poliglutamata şeklinde görülür. MTX alınması sonrası poliglutamata miktarları yükselir ve folik asit miktarı azalır. Bu durum da

hepatosit nekrozuna neden oluşturur(55). Poliglutamit formunun seviyesinin artması, intrasellüler alanda mevcut ilacın miktarını artırır. Bu mekanizmanın MTX'in hepatotoksik etkisinin nedeni olduğu düşünülmektedir (56). Lösemi, psöriazis ve romatoid artrit MTX ile tedavisi esnasında oluşan hepatotoksisite beklenen bir durumdur. Non spesifik yağlı değişiklikler, nükleer polimorfizm, hepatosit nekrozu, kronik portal inflamasyon, fibrozis ve siroz gibi patolojik lezyon ve durumlar izlenir (57).

Düşük doz uzun dönem MTX tedavisi alan psöriasisli hastalardaki karaciğer sirozu gelişme ihtimali %7'dir. Takip edilen hastaların neredeyse %8'inde transaminazların normalin üç katı kadar yükseldiği gösterilmiştir (4). MTX'in sebep olduğu toksisitenin, tedavinin süresi ile doz şeması, hastalığın tipi ve hastanın risk faktörleri ile beraber genetik ve moleküler apoptotik faktörler gibi birçok etkenin etkileşimiyle oluştuğu düşünülmektedir (53).

Diğer yönden MTX piruvat dehidrojenaz, 2- oksogluterat dehidrojenaz, ve sitosolik nikotinamid adenozin difosfat (NADP) bağımlı dehidrojenazı inhibisyon yoluyla engeller. Nikotinamid adenozin difosfat glutatyon redüktaz enzimi tarafından, reaktif oksijen radikallerine karşı koruyucu bir antioksidan olan, redükte glutatyonun üretimi amacıyla kullanılır(61, 64). MTX kullanımı nedeniyle düşen NADP düzeyleri, hepatosit hücreleri oksijen radikallerine (süperoksid anyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksid ve hipoklorid radikalleri gibi) karşı duyarlı hale getiren glutatyon düzeylerinin düşmesine ve bu da hepatosit zararlanmasına sebep olur (43,53).

2.3. Karaciğer Fibrozisinin Gelişmesi

Karaciğer hücre oluşumunun % 70'ini hepatosit hücreleri, %30'unu parankim dışı hücreler oluşturur. Parankim dışı hücre oluşumunun çoğunluğunu ise endotelyal hücreler (%70), Kupffer hücreleri (%20) ile hepatik stellat hücreler (HSH.%10) meydana getirir. Ekstrasellüler matriks (ESM), sinüzoidleri dolduran endotel ve hepatositlerin arasında yer alan ağ benzeri yapıya verilen isimdir.ESM HSH 'de yapılıdır (37).

Hepatosellüler zararlanma sonrasında aktif hale gelen HSH'ler kasılabilme, proliferasyon ve fibröz matriks yapım kabiliyeti olan myofibroblastlar haline gelir. Bu aktivasyon hepatositlerin ve kupffer hücrelerinin ürettiği etkenler aracılığıyla meydana

gelir.Sonlanım olarak bütün karaciğer hastalıklarında karşılaşılan ve önlenmezse siroz oluşumuna neden olabilen, karaciğerde ESM'in aşırı üretimi, perisinüzoidal alanda kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, elastin, laminin, hyalüronik asit, proteoglikanların birikmesi ile skar oluşumu kısacası karaciğer fibrozisi oluşabilir (38).

HSH aktivasyonu iki aşamalı gerçekleşir. İlk basamak başlangıç basamağıdır. Karaciğerde meydana gelen zararlanma oksidatif stres, apoptotik cisimler, lipopolisakkaridler ile parakrin uyarı yolağıyla başlangıç gösterir. Bu hücreler apoptozis ya da iyileşme yolu ile normalleşir veya ikinci basamağa yol alır. Sonrasında proliferasyon, kasılabilirlik, fibrogenesis, değişken matriks yıkımı, HSH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı ile retinoid kaybı benzeri değişimler görülür, fibrozis aşama kaydederek sonuç olarak ESM miktarında artma baş gösterir (39).

Fibrozis başlangıçta karaciğerdeki inflamatuvar tepkimeyi engellemek için oluşur. İlerleyen süreçte hasarın nedeni kaybolunca, fibrozis iyileşme ile birlikte matriks proteinazlarınca yok edilir. Kronik viral enfeksiyon ya da hepatoselüler zararlanımın sürmesi halinde fibrozis ilerler ve fibröz bağ doku birikimi oluşur. Devamında karaciğerin parankimal düzen ve çalışması zarar görür. Kronik karaciğer hastalığı ilerledikçe karaciğerde septa ve nodüller de oluşabilir.Bu süreçte portal kan akımı azalır ve portal hipertansiyondevamında siroz gelişirsonuç olarak da hepatosellüler rejenerasyonun sürekli devam etmesi ile hepatosellüler karsinom oluşabilir. Bunun yanı sıra karaciğer fibrozisi ve dahası siroz erken süreçte tespit edilirse bu oluşumlar fibrotik olayların engellenmesiyle tam ters yöne çevrilebilir (40,41).

2.4. Fibrozisin Non-invaziv Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi fibrozis evrelemesi için “altın standart” olarak kabul görmektedir(58).Son dönemlerde ise KC biyopsisi, fibrozis açısından altın standart değil, elimizde mevcut olan en iyi standart olarak nitelendirilmektedir(59). Fibrozisin histopatolojik değerlendirmesinin kalite ve güvenilirliğini spesmenin büyüklüğü ve portal alan sayısı etkilemekte, fakat en az 20-25mm lik ve 11 portal alan içermesi gereksinimleri pratikte her daim karşılanamamaktadır. Bu büyüklükteki spesmen bile KC'in 1/50.000 ine karşılık gelmektedir. KC biyopsisi örnekleme hatalarına meyillidir, sağ-sol lob biyopsilerinin neredeyse %38'si bir patolojik evreden fazla değişiklik gösterebilmektedir

(60,61). Skorlamalardaki kategori sayısının düşürülmesi, gözlemciler-arası değişkenliği sınırlayabilir, fakat detaylı skorlamalardan edinilecek bilginin kaybına sebep olacaktır. İmaj analizi ile otomatik evrelemenin gözlemciler arası farklılığı azaltabileceği iddia edilmiştir(62,63).

Karaciğer biyopsisinin morbidite ve hatta mortalite riski mevcuttur. Komplikasyonların %1, mortalitenin ise %0.1-0.01 kadar görüldüğü bildirilmektedir. Bu risklerle birlikte, örnek değişkenliği ve gözlemci-içi ve gözlemciler-arası hata olasılığı da hesaplanarak, fibrozisi tespit edebilecek, hasta için de daha kabul edilebilir çeşitli görüntüleme yöntemleri ve serolojik belirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Non-invaziv yöntemler erken evre fibrozisle (evre F0-1), daha belirgin fibrozisi (evre \geq F2) güvenilir tarzda ayırabilmeliler ki antiviral tedavinin sürekliliği veya ertelenmesi kararında fikir verebilsinler. Ayrıca portal HT ve ileri fibrozisde izlem stratejilerini başlatabilme yönünden güvenilir şekilde KC sirozunu predikte edebilmeleri önem arz etmektedir. Non-invaziv stratejilerin aynı zamanda uzun dönemde fibrozisin ilerlemesinin, veya tedavi altında fibrozisin gerilemesinin monitorizasyonunda yer alması beklenmektedir (64).

Günümüzde kullanılan değişik non-invaziv yöntemlerin bazıları, serumda fibrozis belirteçleri ve ilişkili algoritmaları (FibroTest), aspartat transaminaz–platelet oranı indeksi (APRI skoru), elastik doku ultrasonografisi(FibroScan) ve gerçek zamanlı doku elastografisidir (64).

2.4.1 Elastik doku ultrasonografi ile değerlendirme

Elastik doku ultrasonografisi bir vibratör aksına eklenmiş ultrason transdüser probu ile uygulanır. Vibrasyon dokuya geçtiğinde dokuda ilerleyen bir elastik dalga meydana getirir. Elastik doku ultrasonografisi bu dalganın KC parankimindeki ilerleme hızını ölçer. Dalganın ilerleme velositesi, KC sertliğiyle korele olmaktadır, doku sertliği arttıkça dalga daha ilerlemektedir (65,66).

Klinik pratikte kullanılan karaciğer ultrasonografisine benzetilebilir. Ancak daha kısa süreli, daha kolay, açlık veya tokluk farketmeyen, ağrısız ve ön hazırlıksız hemen yapılabilecek son derece pratik bir yöntemdir. Yapılan iş, muayene masasında sırtüstü ve

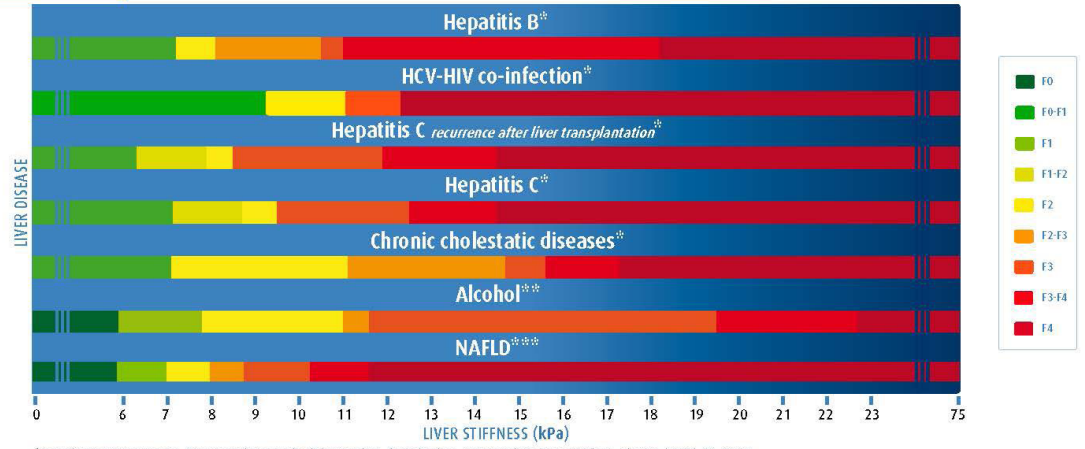
sağ elini başının altına koyarak yatan hastanın sağ tarafından KC US ses dalgalarının belirli bir hız ve yoğunlukta iletilmesi ve dokudaki ilerleme hızının ve yayılma hızı ile süresinin özel problemler (alıcılar) aracılığıyla grafiklenmesi ve ölçümüdür. Böylece aynı işlem sırasında hem karaciğer dokusunun sertliği-elastikiyeti (Liver Stiffness, kPa) hem de yağlanması (Steatosis, dB/m) konusunda kantitatif (rakamlarla ifade edilen) bilgiler elde edilir. Her iki ölçümü beraber yapan standart M probe dışında, fazla kilolu ve obezlerde fibrozisi ölçen XL probe ve çocuklar için de S probe kullanılmaktadır. Başarı oranı başarılı ölçüm sayısının bütün ölçümlere oranıdır, cihaz tarafından otomatik hesaplanır. Doğru bir sonuç elde etmek amacıyla en az 10 geçerli ölçüm yapılması ve başarı yüzdesinin de %60'ın üzerinde olması önerilir. Geçerli ölçümlerin median değeri karaciğer elastisitesi gösteren sonuç değeri olarak 2,5 ila 75 kPa aralığında kayıt edilir.



Fibrozis ilerledikçe karaciğer sertleşir ve siroz gelişir. Fibrozisin ölçümü (F0'dan F4'e kadar) karaciğer hasarının evresi, ciddiyeti, seyri ve komplikasyonların gelişmesi riski hakkında tarafımıza bilgi verir. Ayrıca tedavi kararında oldukça önemlidir. Fibrozis değerlendirme skalası şekil 6 da verilmiştir.

SCORING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



FibroScan®, a reliable tool in hepatology

SCORING CARD

Şekil-7 Fibrozis değerlendirme skalası

Yaklaşık 50 yıldır karaciğer iğne biyopsisi; karaciğerdeki fibrozis, yağlanma, inflamasyon ve diğer özelliklerin değerlendirilmesinde mevcut yöntemlerin içinde en iyisidir. Ancak girişimsel olması, bir çok kez hastanede yatış veya uzun süreli (4-6 saat) müşahede gerektirmesi, pahalı olması, sık tekrarlanmasının imkansızlığı ve olası ciddi komplikasyonları nedeniyle daha az yapılan bir girişimdir. Nihayet elastik doku ultrasonografisi ve benzeri yöntemlerle biyopsi yapmadan karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Ancak bu işleminde bazı kısıtlılıkları vardır.

Fibroscan Kısıtlılıkları:

- Batında sıvı olması
- Kolestaz
- Gebelik
- İmplant cihaz varlığı
- Obezite
- Değerlendirilen parankim alanı küçüktür

Şu ana kadar olan non-invaziv tekniklerin KC biyopsisinin yerini tamamen alamayacağı, fakat sayısını azaltabileceği baskın olan görüştür (67,68). Non-invaziv fibrozis testlerinin klinik pratikte siroz tanısını koymada yeterli olabileceği, ancak fibrozis evrelerini ayırmada zorlanılabileceği düşünülmektedir.

Genellikle bütün bu non-invaziv testlerin performansı kategorik histopatolojik evrelemelere göre yapılmıştır. Non-invaziv yöntemler, KC fibrozisinin kesin, güvenilir, tekrarlanabilir sayısal ölçümlerini sonlanım noktası olarak kullanarak valide edilmelidirler, bu yapılmadığı takdirde non-invaziv testlerin doğrulukları ya da limitasyonları net olarak belirlenemeyecektir. Sonuçları da kuantitatif bir değerlendirmeyi yansıtmayıp, kaliteli bir yaklaşımdan öte ilerlemeyecektir(69).

Bütün bu anlatılanlar bize KC fibrozisini ölçen pratik bir metodun gerekliliğini göstermektedir. Bu nedenle Biz de çalışmamızda elastik doku ultrasonografisi kullanarak MTX kullanan hastalarda karaciğerde fibrozis gelişimini araştırdık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Romatoloji bölümünde takip edilen ve romatoid artrit hastalığı nedeniyle methotreksat kullanan 120 hasta bu çalışmaya dahil edildi.

3.2.1 Çalışmaya dahil edilme - dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

Methotrexat kullanan 18 yaş üstü gönüllü hastalar

Dışlama Kriterleri:

- 1.18 yaş altı hastalar
- 2.Malign hastalığı olanlar
- 3.Kronik karaciğer parankim hastalığı olanlar
- 4.Viral hepatit hastalığı olanlar
- 5.Otoimmün hepatit hastalığı olanlar
- 6.Alkolic karaciğer hastalığı olanlar
- 7.Biliyer siroz hastalığı olanlar

8.Hemokromatozis , Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği olanlar

9.Akut hepatit hastaları

10.Karaciğere toksik ek ilaç kullanan hastalar

3.3. Elastik Doku Ultrasonografi İle Değerlendirme

Hastaların methotrexat kullanım süreleri kayıt edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı.0-6 ay süreyle kullananlar 1. Grup ,6-12 ay süreyle kullananalar 2. Grup ,12-18 ay süreyle kullananalar 3. Grup ,18-24 ay süreyle kullananlar 4. Grup kabul edildi. Hastaların karaciğerinde fibrozis gelişip gelişmediği Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümünde mevcut olan FibroScan-502-touch (Echosens, Paris, France) elastik doku ultrasonografi cihazı ile sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Yapılan ölçümler her hasta için, süpin ve sol lateral dekübit pozisyonlarında her iki kol baş üzerinde olacak şekilde yapılmıştır. Büyük damarlarının yakınındaki bölgelerden uzak durularak, en az 6 cm'lik KC dokusunun olduğu bölgeler belirlenmiştir. İnceleme sırasında her hasta yaklaşık 10 sn süresince nefes tutmuştur, bu sırada prob KC üzerindeki ciltte az miktarda deformasyona sebep olacak şekilde bastırılmaktadır. Bu şekilde biri soldan diğerleri sağ lobdan olmak kaydıyla toplam 6 noktadan gerçek zamanlı ölçümler yapılmıştır.Ölçüm noktaları Couinaud sınıflamasına göre belirlenmiştir.Couinaud sınıflamasına göre Kaudat lob segment 1, Sol lateral superior segment 2, Sol lateral inferior segment 3, Sol medial superior (kuadrat lob) segment 4, Sol medial inferior (kuadrat lob) segment 4, Sağ anterior inferior segment 5, Sağ posterior inferior segment 6, Sağ posterior superior segment 7, Sağ anterior superior segment 8 olarak kabul edilmektedir. Sonuçta yapılan ölçümlerin ortalamaları alınarak KC elastisite değerleri kPa cinsinden değerler olarak rapor edilmiştir.

3.4. Laboratuvar Testleri ile değerlendirme

Çalışmamız sırasında hastalardan eř zamanlı olarak laboratuvar testleri de bakıldı. BUN, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, ALP, albümin, INR, trombosit, hemoglobin değerleri de incelendi. Methotrexat kullanım süresi boyunca karaciğer elastikiyetinde değişiklikler olup olmadığının değerlendirilmesinin yanı sıra bu değerlerdeki değişiklikler de takip edildi. Kayıt altına alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılmayan bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. İki den fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS versiyon 22 programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 2 de sunulmuştur.

TABLO 2

yaş	Median(Min-Max)	52,00(20,00-78,00)
bmi	Median(Min-Max)	26,90(16,50-35,80)
cinsiyet	erkek	n(%) 19(15,8)
	Kadin	n(%) 101(84,2)

120 hastanın %15,8'i erkek,%84,2'si kadın olmakla birlikte çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 52 olarak saptandı. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 26,9 olarak belirlendi.

4.2.Elastik Doku Ultrasonografisi Ve Laboratuvar Testlerine Ait Veriler

Hastaların methotrexat kullanım süreleri kayıt edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı.0-6 ay süreyle kullananlar 1. Grup ,6-12 ay süreyle kullananalar 2. Grup ,12-18 ay süreyle kullananalar 3. Grup ,18-24 ay süreyle kullananlar 4. Grup kabul edildi.Hastaların ilaç kullanım süreleri boyunca laboratuvar değerlerindeki değişiklikler ve karaciğer elastisitesini gösteren emedian değerleri(kPa) takip edildi.Hastaların elde edilen ortalama laboratuvar değerleri Tablo 3 de sunulmuştur.

TABLO 3

	ksüre												p
	6ay			12ay			18ay			24ay			
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
bun	13,00	7,00	22,00	12,00	7,00	25,00	14,00	7,00	30,00	13,00	7,00	20,00	0,269
kreatinin	,73	,38	1,20	,84	,44	1,15	,73	,42	14,00	,71	,46	1,20	0,286
ast	21,00	15,00	71,00	22,00	11,00	30,00	21,50	,55	36,00	22,00	15,00	33,00	0,846
alt	19,50	11,00	37,00	21,00	7,00	36,00	21,50	8,00	42,00	19,00	11,00	33,00	0,492
alp	80,50	34,00	114,00	72,50	44,00	160,00	77,00	29,00	141,00	75,00	31,00	139,00	0,929
totalbilirubin	,50	,20	1,30	,49	,31	1,10	,48	,32	1,61	,56	,23	,83	0,670
direk bilirubin	,13	,05	,26	,14	,08	,43	,15	,08	,47	,18	,06	18,00	0,256
ggt	18,00	4,00	47,00	17,50	8,00	70,00	18,00	10,00	44,00	17,00	8,00	68,00	0,905
albumin	4,20	3,50	5,00	4,15	3,80	5,00	4,30	3,70	4,60	4,20	3,50	4,70	0,642
hemoglobin	12,95	9,70	16,00	12,35	9,40	15,70	12,80	9,70	17,70	12,00	10,10	15,80	0,505
trombosit	285,00	132,00	450,00	289,50	183,00	584,00	286,00	180,00	426,00	309,00	173,00	422,00	0,850
mr	1,00	,89	1,50	1,02	,94	1,23	1,01	,92	1,13	1,05	,78	1,35	0,362

Kruskal Wallis H test;a:0,05

4 grup arasında çalışma süresince yapılan değerlendirmelerde laboratuvar değerlerinde bazı farklılıklar gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanamadı.

Hasta gruplarının karaciğer elastisitesinin değerlendirildiği elastik doku ultrasonografi sonuçları TABLO 4 de verilmiştir

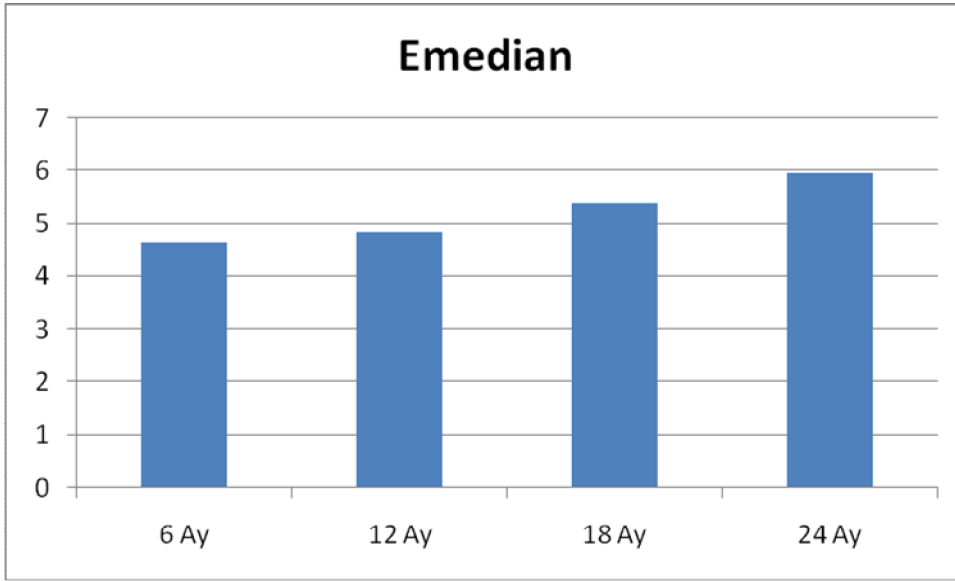
TABLO 4

	ksüre												p
	6ay			12ay			18ay			24ay			
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
Emedian(kPa)	4,65	2,20	14,30	4,85	2,60	13,00	5,40	2,90	12,00	5,95	2,80	14,90	0,215

Kruskal Wallis H test;a:0,05

Bunun yanı sıra doku elastografi ile değerlendirme sonrası elde edilen ve karaciğer elastisitesini gösteren emedian değerleri 1. grupta ortalama 4.65 kPa , 2. Grupta ortalama 4.85 kPa, 3. Grupta ortalama 5.40 kPa, 4. Grupta ortalama 5.95 kPa saptandı. Belirlenen emedian değerleri grafik halinde Tablo 5 de sunulmuştur.

TABLO 5



Çalışmaya alınan hastaların methotrexat kullanım süresi uzadıkça emedian değerlerinin de arttığı gözlemlendi. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede bu analiz sonuçları istatistiksel anlamlılık kazanamadı.

Diğer yandan mevcut grupların emedian değerleri, araştırılan diğer laboratuvar değerleri ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Değişken korelasyonları TABLO 6 da sunulmuştur.

Table 6. Değişkenlerin Korelasyonları

	ksüre							
	6ay emedian		12ay emedian		18ay emedian		24ay emedian	
	r	p	r	p	r	p	r	p
yaş	-0,014	0,943	-0,001	0,994	0,065	0,731	-0,164	0,386
bmi	0,061	0,750	0,050	0,792	0,179	0,345	-0,113	0,552
bun	-0,086	0,651	0,090	0,635	0,231	0,220	0,017	0,929
kreatinin	-0,151	0,427	0,081	0,671	-0,260	0,165	-0,333	0,072
ast	0,137	0,471	0,268	0,152	0,141	0,456	0,078	0,680
alt	-0,088	0,643	0,257	0,170	0,026	0,893	0,008	0,968
alp	-0,303	0,104	0,017	0,927	0,257	0,170	-0,044	0,817
totalbilirubin	-0,150	0,430	0,104	0,585	0,023	0,903	0,106	0,577
direkbilirubin	-0,196	0,300	0,178	0,348	-0,056	0,769	-0,054	0,778
ggt	-0,250	0,182	0,037	0,847	0,294	0,115	-0,161	0,395
albumin	0,104	0,585	0,279	0,136	-0,085	0,656	0,100	0,601
hemoglobin	-0,170	0,369	-0,016	0,932	0,115	0,544	-0,014	0,940
trombosit	0,217	0,250	-0,137	0,472	-0,052	0,784	0,127	0,504
mr	-0,104	0,585	-0,190	0,315	0,011	0,953	0,331	0,074
capdeğeri	0,319	0,085	0,506	0,004*	0,162	0,391	0,071	0,710

SpearmanCorrelation test; *Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı;a:0,05

5. TARTIŞMA

MTX, lösemi, çeşitli solid tümörler, psöriazis, romatoid artrit ve diğer bazı otoimmün hastalıkların ve de sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve vaskülitlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MTX, S fazındaki hücreleri etkileyen folat antagonisti olan antimetabolit türevi bir ilaçtır. Dihidrofolat analogu olan ilaç, hücre replikasyonunda anahtar enzim dihidrofolat redüktaz'a bağlanarak pürin ve primidin yapımı için lazım olan tetrahidrofolat sentezini engeller. Pürin ve primidin sentez inhibisyonu apoptozisle sonuçlanan DNA defektlerine sebep olur (42,43).

Ayrıca MTX nikotinamid adenzin difosfat (NADP) bağımlı dehidrojenazı inhibiyona uğratar. Nikotinamid adenzin difosfat glutatyon redüktaz enzimi tarafından, reaktif oksijen radikallerine karşı koruyucu bir antioksidan olan, redükte glutatyonun üretimi amacıyla kullanılır. MTX kullanımı nedeniyle düşen NADP seviyeleri, hepatositleri reaktif oksijen radikallerine karşı duyarlılaştıran, önemli bir intraselüler antioksidan olan glutatyon seviyelerinin azalmasına ve bu da hepatosit hasarına neden olur (70).

MTX önemli klinik problemlere ve yan etkilere sebep olabilmektedir. Hastaların ve klinisyenlerin toksisitesi hakkındaki kaygı duymaları, MTX kullanımını sınırlandırmaktadır. Karaciğer sirozu, kemik iliği fibrozisi ve pulmoner hastalıklar gibi ciddi ve ölümcül yan etkileri olabilmektedir (71).

Diğer yandan KC, toksik kimyasal maddelerin atılımı ve detoksifikasyonunda rolü olan bir organdır. MTX ve metabolitlerinin vücuttan atılımında hepatobiliyer sistem ve böbrekler birlikte görev almaktadır. MTX'ın böbreklerden sonra en fazla karaciğerde birikmesinden ötürü, uzun süre kullanılması hepatotoksisiteye neden olabilir (72).

Methotreksatın karaciğerde görülen yan etkileri geçmişte yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Örnek gösterecek olursak, Weinstein ve ark. tarafından romatoid artrit nedeni ile düşük doz metotreksat tedavisi alan hastalar uzun süreyle gözlemlenmiştir. Beş yıl öncesine kadar düşük doz haftalık metotreksat almaya başlayan romatoid artritli 21 hastanın 15'i (% 71) bu ilacı ortalama 42 ay boyunca almaya devam etmiş ve ortalama toplam doz 2.021 mg almış. İlk takipte (11 ay) kaydedilen klinik iyileşme, bu takip

süresince (42 ay) sürdürülmüş. Üç hasta (% 14) tam bir klinik remisyona sahipmiş ve dokuz hastada (% 43) mükemmel bir yanıt alınmış. Planlanan gebelik (bir), gastrointestinal toksisite (iki) ve toksisite korkusu (bir) nedeniyle ilk ve ikinci takip arasındaki dört hastada metotreksat kesilmiş. Karaciğer toksisitesi değerlendirilen 21 hastada ve diğer uzun süreli metotreksat tedavisi alan dört hastadan birinde akut hepatit saptanmış.12 hastada yüksek transaminaz seviyeleri saptanmış.Ortalama 1750 mg metotreksat (aralık: 915-3125) sonrasında 17 hastada karaciğer biyopsi örnekleri altı hastada hafif fibrozis olduğunu gösterilmiştir (92).

Yine Arena ve ark. tarafından yapılan çalışmada da romatoid artritli hastalarda kullanılan, karaciğer hasarına ve fibroze neden olabilen metotreksat tedavisi ile elastik doku ultrasonografi ile ölçülen karaciğer sertliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Romatoid artritli 100 hasta, ortalama 7.07 ± 3.89 yıl boyunca 1530 ile 13.000 mg arasında değişen kümülatif metotreksat dozu ile retrospektif olarak değerlendirilmiş. Tek değişkenli analizde, karaciğer sertliği ile metotreksat kümülatif dozu, tedavi süresi, alanin transaminaz seviyeleri, vücut kitle indeksi, gama glutamil-transpeptidaz ve steatoz varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kronik metotreksat tedavisinin hafif veya orta perisinüzoidal fibroze karşılık gelen karaciğer sertliğinde progresif bir artışa neden olduğu belirtilmiştir (93).

Walker ve ark. MTX alan romatoid artritli (RA) hastalarda ciddi karaciğer hastalığı riskini değerlendirmek amacıyla bir vaka kontrol çalışması yapmışlar.Olgular patoloji örnekleri, tanı testlerinden elde edilen bulgular ve klinik sunular gözden geçirilerek doğrulanmış. Yirmi dört siroz ve karaciğer yetmezliği vakası tespit edilmiş. Yaklaşık tedavi edilen hastaların 5 yıllık kümülatif insidansına bakılmış. 24 hastanın altısı ölmüş.4'ü başlangıç karaciğer hastalığından, 1'i başka bir hastalığın karaciğer komplikasyonlarından ve 1'i de ilişkisiz nedenlerden ölmüş. İki hastanın da aktif karaciğer hastalığı devam etmekteymiş. Çalışma sonunda MTX'in kullanımında,MTX ile tedavi süresinin ciddi karaciğer hastalığının bağımsız belirleyicisi olduğu tespit edilmiş ve ciddi karaciğer hastalığının, RA için düşük doz MTX tedavisinin nadir görülen,bir komplikasyonu olduğu belirlenmiştir (94).

Bizim çalışmamızda da 120 hasta üzerinde methotreksatın hepatotoksik etkileri araştırıldı. MTX'in karaciğerde fibrozis yapıp yapmadığı takip edildi. Hastalar 6 ay, 12ay, 18 ay, 24 ay kullanım süresine göre gruplandırılıp elastik ultrasonografi yöntemi ile

karaciğerlerinde fibrozis gelişip gelişmediği kontrol edildi. Çalışma sonunda hastaların ilaç kullanım süreleri arttıkça karaciğerde elastikiyetin azaldığı tespit edildi.

Karaciğer (KC) fibrozisi, kronik karaciğer hasarını sınırlamak için, moleküler, hücresele, dokusal düzeyde birbiri ile dinamik ve bütünleşmiş şekilde çalışan ilerleyici ESM birikimi ile giden bir süreçtir(73,74,75). KC'de aşırı ESM birikimi, hepatik fibrogenik ve fibrolitik aktivitelerin dengesizliğinden dolayı oluşmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı klinik manifestasyonları ve karaciğer disfonksiyonu fibrozisin ilerlemesinin sonucu olan parankimin yapısal değişimlerine birliktelik gösterir. Nedenler arasında viral hepatitler, alkolik hepatit, toksik hepatit, otoimmün hepatit gibi hastalıklar bulunmaktadır.

Karaciğer fibrozisi ile siroz karaciğer hastalıklarında önemli morbidite ile mortalite sebebidir. Geçmişte yapılan bilimsel çalışmaların sonuçlarıyla da bu bilgiler desteklenmektedir. Örneğin Tatsuya ve ark. nın yaptıkları çalışmada MTX ile indüklenen karaciğer hasarı olan dört RA hastası (4 kadın, 67-80 yaş) gözden geçirilmiştir. Klinik olarak tahmin edilen karaciğer hasarının şiddeti histopatolojik bulgularla karşılaştırılmış. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde makrovesiküler steatoz oldukça yumuşaktı, aksine, balon dejenerasyonu belirgindi. Portal alanlarda inflamasyon ve fibrozis belirginleşti. MTX, karaciğer hasarının tek ve birincil nedeni olarak kabul edilmiştir (76).

Nyfors ve ark. nın yaptığı bir kör çalışmada, şiddetli sedef hastalığı olan hastaların, MTX tedavisinden önce ve sonra yapılan karaciğer biyopsileri değerlendirilmiştir.MTX ortalama 26 ay için maksimum, 25 mg, oral, tek doz olarak verilmiş. Ortalama kümülatif doz 1733 mg (dağılım 175-4590 mg) belirlenmiş. MTX sonrası karaciğer biyopsilerinin patolojik sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p <0.0001). MTX tedavisi sırasında 88 hastada 6 siroz gelişmiştir ve diğer % 5 fibrozis gelişmiştir (77) .

Karaciğer fibrozis düzeyinin tespiti , bazı karaciğer hastalıklarının tedavi ve progresyon takibinde ciddi öneme haizdir. Karaciğer doku biyopsisi, fibrozisi tanımlamak amacıyla yapılan en iyi yöntem olarak bilinmektedir. Ancak araştırma yapan çalışmacılar arasındaki fikir çatışmaları, örnek alma hataları ile ciddi yan etki ve risklerinin olması biyopsinin kısıtlayıcı taraflarıdır(78,79,80). Laparoskopik işleme, otopsi ile siroz tanısı koyulan hastaların %10-30'unda karaciğer biyopsi yöntemiyle benzer teşhis kyolamadığı görülmüştür (81,82).

Bunun yanı sıra hastalık takibi süresince tekrar biyopsi ihtiyacı hasıl olan kişiler de gözlemlenmektedir. Biyopsi tekrarı karaciğer hastalıklarında çok geçerliliği olan bir

yaklaşım olarak görülmemektedir. Karaciğer fibrozisinin tespit edilmesi için güvenilir, tekrarlı yapılabilir ve girişimsel olmayan bir teknik gerekliliği doğmuştur. Karaciğer fibrozisinin fizyopatolojisinin moleküler düzeyde açıklanması, tanı amacıyla serum belirteçlerinin bize yol göstermesini mümkün kılmıştır (83,84). Fakat serum belirteçleri ve histoloji ilişkisini daha ileri düzeye taşıyabilecek yansıtabilecek tekniğe ihtiyaç duyulmaktadır. Zamanımızda duyulan ihtiyacı karşılayan bir teknik elastik doku ultrasonografisidir. Tümüyle biyopsinin alternatifi olmasa da kronik karaciğer hastalıklarında tanı, takip ve tedavi yöntemlerini belirlemede son derece kıymetli bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. Hasta konforu ve doktora verdiği yakın takip fırsatı önümüzdeki süreçte elastik doku ultrasonografisinin, ultrason kadar yaygın kullanılan bir yöntem olabileceğini belirtmektedir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar da elastik doku ultrasonografisinin ne kadar faydalı bir yöntem olduğu yönünde bize faydalı bilgiler sağlamıştır.

Talme ve ark. nin yaptıkları methotrexate ile tedavi edilen psöriasis hastalarını kapsayan olgu-kontrol çalışmasında MTX kullanan hastalar 2 gruba ayrılmış. 24 aydan kısa süreli mtx kullananlar 1.grup , 24 ay üzerinde MTX kullananlar 2. grup olarak belirlenmiştir. Karaciğer sertliği ölçümleri FibroScan 502 (Echosens, Paris, Fransa) cihazı kullanılarak yapılmış. Bu çalışma MTX'ı 24 ay üzerinde alanların %37.7'sinde hafif karaciğeri fibrozis geliştiğini ve % 9,0'unda ise şiddetli fibrozis geliştiğini göstermiştir. MTX'ı 24 aydan kısa sürede kullanan hastaların ise % 31.9'unda hafif fibrozis saptanırken, % 6.4'ünde de şiddetli fibrozis geliştiği saptanmıştır.

Laharie ve ark.nin yaptıkları olgu kontrol çalışmasında da çeşitli benign enflamatuar hastalıkları olan ardışık erişkinler, MTX ile tedavi edildiğinde veya tedaviye başlamadan önce elastik doku ultrasonografisi kullanılarak değerlendirilmiştir.Çalışmaya dahil edilen 518 hastadan 44'ünde (% 8,5) elde edilen emedian (kPa) sonuçları ciddi karaciğer fibrozu olduğunu düşündürmüştür(86).

Bizim çalışmamızda da MTX kullanan hastaların karaciğerlerinde fibrozis gelişip gelişmediği girişimsel olmayan, basit, doğruluğu güvenilir, hasta konforu için uygun olan ve kliniğimizde mevcut bulunan elastik doku ultrasonografi yöntemi ile takip edilmiştir ve bu yöntem ile MTX'ın hastaların karaciğerinde fibrozise yol açabileceği yönünde ölçüm sonuçlarına ulaşılmıştır.

6.SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız sırasında methotrexat kullanan hastalarda elastik doku ultrasonografisi ile yapılan inceleme sonucunda emedian değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, belirli seviyelerde artış saptanması, bize methotrexat kullanan hastaların bir süre sonra karaciğer elastisitesinde azalma meydana geldiğini işaret etmektedir. Kliniklerde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan methotreksatın kullanımı sırasında hastaların takipleri önemlidir. Aksi halde metotreksat uygulaması karaciğerde fibrozis de dahil olmak üzere yapısal ve fizyolojik önemli bozukluklar oluşturabilir. Methotreksatın kullanımı sırasında hastalarda gelişebilecek fibrozisin değerlendirilmesi için elastik doku ultrasonografisi doğruluğu güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olarak ön planda tutulabilir.

İlerleyen dönemlerde daha geniş süre zarfında ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Bunun için methotreksat ile ilgili farklı sürelerde ve daha fazla hasta sayısı ile benzer çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Cotran SR, Robbins SL. Temel Patoloji. Çevikbaş U (Çev. Ed.). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2000; 713-744.
2. Wang H, Weit W, Wang NP, Gui SY, Wu L, Sun WY, Xu SY. Melatonin Ameliorates Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Fibrogenesis in Rats via Inhibition of Oxidative Stress. *Life Science* 2005; 77: 1902-1915.
3. MacDonalds-Wicks LK, Garg ML. Vitamin E Supplementation in The Mitigation of Carbon Tetrachloride Induced Oxidative Stress on Rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2003; 14: 211-218.
4. Sun F, Hamagawa E, Tsutsui C, Ono Y, Ogiri Y, Kojo S. Evaluation of Oxidative Stres Durinh Apoptosis and Necrosis Caused by Carbon Tetrachloride in Rat Liver. *Biochimica at Biophysica Acta* 2001; 1535: 186-191
5. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Med Sci Monit* 2006; 12: 274-78
6. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
7. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
8. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.)
9. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liverfibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
10. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markersof liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferonalfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481-92.).
11. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with2D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control*2002;49:426-35.).
12. Abdel-Misih R.Z, Bloomston M., *Liver Anatomy, Surg Clin N Am*, 2010,Vol. 90, p.643–653

13. Gray H, Lewis WH. Gray's Anatomy of the Human Body. 20th Ed. New York, NY: Bartleby; 2000
14. Aslan Diler, Tietz, "Klinik Kimyada Temel İlkeler". Beşinci Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, 748-60, 2005
15. Ökten A. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001; 311-314. 41
16. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Basic Histology: 7th Ed, Appleton & Lange, İstanbul 1993; 380-394
17. Scherlock S, Dooley S. Anatomy and function. In: Scherlock S, Dooley S (eds). Diseases of the Liver and Biliary System. 11th edition, Blackwell Publishing, Milan, İtalya 2002; 1-17
18. Wanless IR. Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Liver. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th Edition, Saunderson Elsevier, Philadelphia, USA 2006; 1543-1585
19. Vikramjit Mitra, Jane Metcalf, Functional anatomy and blood supply of the liver, Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Volume 13, Issue 2, February 2012, Pages 52-53
20. Tüzün N., Şimşek H., Özkan H., Şimşek İ., Gören A., Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji kitabı, 2007, p. 295-300
21. Tulunay O. Kronik viral hepatit patolojisi: Kılıçturgay K, Badur S editorler. Viral Hepatit 2001. İstanbul 2001; 317
22. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the Liver and Biliary System 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:1-15
23. Karaöz E. Sindirim Sistemi Histolojisi, In: Karaöz E. (ed) Özel Histoloji, SDÜ Basımevi, Isparta, 2002 ,
24. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 883-88
25. Mitra V, Metcalf J: Metabolic functions of the liver. Anaesthesia and intensive care medicine 2009; 10: 334-5
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 883-88 , 38 Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS 94 (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16 th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997-1059

27. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS 94 (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16 th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997–105939
28. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and Physiology of the Liver. In: Zuidema GD, Orringer MB, Ritchie WB, et al (Eds). Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract (4 th). WB Saunders, Philadelphia 1996; pp. 357-373
29. Caldwell-Kenel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ. Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion. *Hepatology* 1991; 13: 83-95
30. Mitra V, Metcalf J: Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2009; 10: 334-541
31. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory rat. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. 1976
32. <http://www.octc.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes8%20Digestive%20Anatomy%20II.htm>
33. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Basic Histology: 7th Ed, Appleton & Lange, İstanbul 1993; 380-394,
34. Jick H, Walker AM, Porter J. Drug-induced liver disease. *J Clin Pharmacol* 1981;21:359-364
35. Foulis PR, Sandrof BH, Gottfried M. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18: 215-228.42
36. Stricker BHC, Blok APR, Desmet VJ. Pathology of drug-induced hepatic injury. In Stricker BHC, ed: Drug-induced hepatic injury, ed 2, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992
37. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In Zakim and Boyer's hepatology: A Textbook of Liver Disease. *Hepatology*, 5th ed (Boyer TD, Wright TL, Manns MP): 3-21. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2006.
38. Bataller R, Brenner DA. Liver Fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209-18
39. Friedman SL. Hepatic fibrosis: overview. *Toxicology.* 2008;254:120-9
40. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:274-6.
41. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52:886-93

42. Chabner B, Wilson W, Supko J. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. Editorial: Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kipps TJ, Kaushansky K. In Williams Hematology. 7th Edition. Mc Graw Hill Company, United States. 2007 ; 249-5,
43. Uraz S, Tahan V, Aygun C, et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1071–7750
44. Flores F, Kerdel FA. Other novel immunosuppressants. *Dermatol Clin*. 2000 Jul;18(3):475-483
45. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med*. 1983 Nov; 3;309(18): 1094-1104
46. Papaconstantinou HT, Xie C, Zhang W, et al. The role of caspases in Methotrexate-induced gastrointestinal toxicity. *Surgery* 2001; 130: 859–65).
47. Dutz JP, Ho VC. Immunosuppressive agents in dermatology. An update. *Dermatol Clin*. 1998; Apr;16(2): 235-251
48. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Apr;27(5): 277-292
49. Rubino FM. Separation methods for methotrexate, its structural analogues and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001; Nov 25;764(1-2):217-254.
50. Yılmaz O. Probiyotiklerin ratlarda metotreksat toksisitesi üzerine olan etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Isparta, 2008
51. O'Dell JR. Methotrexate, leflunomide, and combination therapies. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 900-919
52. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Mc Graw- Hill Companies, New-York, 2006).
53. Çetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Med Sci Monit*. 2006 Aug;12(8):274-278
54. Chládek J, Martínková J, Sispera L. An in vitro study on methotrexate hydroxylation in rat and human liver. *Physiol Res*. 1997;46(5):371-379
55. Kamen BA, Nylén PA, Camitta BM, Bertino JR. Methotrexate accumulation and folate depletion in cell as a possible mechanism of chronic toxicity to the drug. *Br J Haematol*. 1981 Nov;49(3):355-360.

56. Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum.* 1986 Jul;29(7):832-835.
57. Kevat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988 May-Jun; 3(3):197–208
58. Goodman ZD (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 47:598-607.].
59. Bedossa P, Carrat F (2009). Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009;50:1-3.
60. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER (2002). Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am Gastroenterol*, 97:2614–2618.,
61. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F (2003). Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*, 38:427-32.
62. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, Maimone S, Pleguezuelo M, Xirouchakis I, Guerrini GP, Patch D, Yu D, O'Beirne J, Dhillon AP (2009). Computer-Assisted Image Analysis of Liver Collagen: Relationship to Ishak Scoring and Hepatic Venous Pressure Gradient. *Hepatology*, 49(4):1236-44.,
63. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ (2004). Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 24:611-8.
64. Grünhage F, Lammert F (2013) *Hepatology*, In: *Assessment of Hepatic Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis*. Eds: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, 4th ed, Flying Publisher, Germany, p.336-349
65. Ziolkowski M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M (2005). Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41:48–54.
66. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V (2005). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128:343–350.

67. Leroy V (2007). Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 46:775-82
68. Sebastiani G, Alberti A (2006). Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol*, 12:3682-94.
69. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP (2006). An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*, 55(4):569-78.
70. Nıgar Vardı et. al., Protective Effect of-Carotene on Methotrexate-Induced Oxidative Liver Damage, *Toxicologic Pathology*, Vol. 38: 592-597, 2010
71. R. Conway et al, Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials, *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):156-62.
72. Öner Süzer, Karaciğer Hastalıklarında İlaç Kullanımı ve Hepatotoksik Etkileri. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Ocak 2002; s. 37-422*
73. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010 Apr;51(4):1438-44. PubMed PMID: 20209607. Pubmed Central PMCID: PMC2850946. Epub 2010/03/09. eng.
74. Parola M, Marra F, Pinzani M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: Emerging concepts in a rapidly moving scenario. *Molecular aspects of medicine*. 2008 Feb-Apr;29(1-2):58-66. PubMed PMID: 18022682. Epub 2007/11/21. eng.
75. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1655-69. PubMed PMID: 18471545. Pubmed Central PMCID: PMC2888539. Epub 2008/05/13. eng.
76. Tatsuya Osuga,¹ Yoshihiro Ikura,² Chikara Kadota,¹ Seiichi Hirano,¹ Yasuhiro Iwai,² Takanobu Hayakumo¹, Significance of liver biopsy for the evaluation of methotrexate-induced liver damage in patients with rheumatoid arthritis, *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):1961-6. eCollection 2015.
77. Nyfors A, Poulsen H. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 2. Findings before and after methotexate therapy in 88 patients. A blind study, *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976 May;84(3):262-70.
78. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
79. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.

80. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
81. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983;28:39-43.
82. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:568-71.
83. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
84. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481-92
85. Talme T¹, Nikamo P, Rosenberg P, Ståhle M., Transient Elastography May Improve Detection of Liver Fibrosis in Psoriasis Patients Treated with Methotrexate, *Acta Derm Venereol.* 2017 Aug 31;97(8):952-954. doi: 10.2340/00015555-2677.
86. Laharie D¹, Seneschal J, Schaefferbeke T, Doutre MS, Longy-Boursier M, Pellegrin JL, Chabrun E, Villars S, Zerbib F, de Lédinghen V, Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study, *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1035-40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.043. Epub 2010 Aug 12.
87. <http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/APIINotes8%20Digestive%20Anatomy%20II.htm>
88. <http://www.octc.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes8%20Digestive%20Anatomy%20II.htm>.
89. Paker Ş. Karaciğer, In: Paker Ş. (ed) *Histoloji, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları*, 1993.
90. Foulis PR, Sandrof BH, Gottfried M. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18: 215-228. 42
91. Stricker BHC, Blok APR, Desmet VJ. Pathology of drug-induced hepatic injury. In Stricker BHC, ed: *Drug-induced hepatic injury*, ed 2, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992.

92. Weinstein M.D., F.R.C.P.(C.), F.A.C.P.^{a*} Sally Marlowe N.P.^a Joseph Korn M.D.^b Faripour Farouhar M.D.^a, Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations, *The American Journal of Medicine*, ISSN: 0002-9343, Vol: 79, Issue: 3, Page: 331-337
93. Arena U¹, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Maddali-Bongi S, Cammelli D, Assarat A, Marra F, Pinzani M, Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis, *Digestive and Liver Disease*, Volume 44, Issue 2, February 2012, Pages 149-153
94. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcón GS, Lee RG, Weinblatt ME, Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis., *Arthritis Rheum.* 1993 Mar;36(3):329-35.
95. W. Archieb Leyer, *The Clinical Pharmacology Of Methotrexate New Applications of an Old Drug*, *Cancer.* 1978 Jan;41(1):36-51.
96. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-499
97. Seguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:235-242.
98. Kaplowitz N: Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next?. *Hepatology* 2004;40:23-26.
99. Teoh NC, Chitturi S, Farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management.* 9th edition, Saunders (Elsevier), 2010, pp 1413-1446.
100. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87-93
101. Dienstag JL, *Toxic and Drug-Induced Hepatitis*, Dennis L. Kasper M.D., Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser M.D., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th Edition, New York:Mc Graw-Hill, 2015, 2023-2030
102. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instance of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-773.

103. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:83-89.
104. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
105. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374-380.
106. 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* 2010;44:128-132.
107. Ibanez L, Perez E, Vidal X, et al: Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37:592-600.
108. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC et al. Determinants of clinical expression of amoxicillin clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850-856.
109. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* 2012;34:622-628.



EKLER

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Methotrexat Kullanan Hastalarda Karaciğerde Fibrozis Gelişiminin Elastik Doku Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	18

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Ayşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkack@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Murat İSPIROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıklar Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSÜ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Yok			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
- Ses ve görüntü (Radyolojik / dijital / analog) kayıtları kullanılarak yapılan arşiv taraması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2017/04	Tarih: 15.03.2017	Karar No:08				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruyu dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvurusunda belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Emel ŞAHİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			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"/>	
BAŞKAN V. Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	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"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	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. Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSÜ Tıp Fakültesi	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. Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSÜ Tıp Fakültesi	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. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	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. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	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"/>	
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	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"/>	
Ahmet KARATUT Üye	Avukat	Dulkadiroğlu Belediyesi	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"/>	
Hakan ŞERBETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yazılım	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"/>	
ŞERH (VARSA)									

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

METHOTREKSAT KULLANAN HASTALARDA KARACİĞERDE FİBROZİS GELİŞİMİNİN ELASTİK DOKU ULTRASONOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Ferhat Kesler

Gönderim Tarihi: 17-Ağu-2018 05:34PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 990718055

Dosya adı: FERHAT_TEZ-turnitin.doc (3.73M)

Kelime sayısı: 7549

Karakter sayısı: 54281

METHOTREKSAT KULLANAN HASTALARDA KARACİĞERDE FİBROZİS GELİŞİMİNİN ELASTİK DOKU ULTRASONOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET
KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

dspace.trakya.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

2

kutuphane.pamukkale.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

www.firattipdergisi.com

İnternet Kaynağı

%1

4

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

5

dergipark.ulakbim.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

6

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

<%1

7

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<%1

8

KOCAMAN, Nevin and ÇOLAKOĞLU, Neriman.

"Tekrarlayan dozlarda metotreksat uygulamasının sıçan böbrek dokusu üzerine etkileri", Fırat Üniversitesi, 2013.

Yayın

<% 1

9

www.klimik.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

10

Submitted to Beykent Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

11

www.accessdata.fda.gov

İnternet Kaynağı

<% 1

12

Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

13

Torres, Bianca, Raquel Luiza Santos, Maria Fernanda Barroso de Sousa, José Pedro Simões Neto, Marcela Moreira Lima Nogueira, Tatiana T. Belfort, Rachel Dias, and Marcia Cristina Nascimento Dourado. "Facial expression recognition in Alzheimer's disease: a longitudinal study", Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2015.

Yayın

<% 1

14

www.atuder.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

15

www.beourquest.org

İnternet Kaynağı

<% 1

16

Ömer Faruk Akça, Ayla Aysev, İrem Öker Aycan. "Familial Features and Comorbid Psychiatric Disorders in Children with Encopresis", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016

Yayın

<% 1

17

Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University

Öğrenci Ödevi

<% 1

18

Yuncu, Mehmet, Mehmet Sahin, Nuray Bayat, and Ibrahim Sari. "Effects of Nigella sativa oil on rat liver development", Gaziantep Medical Journal, 2013.

Yayın

<% 1

19

www.sogucaknet.com

İnternet Kaynağı

<% 1

20

hacamat.biz

İnternet Kaynağı

<% 1

21

tipdergisi.bozok.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

22

4181.indexcopernicus.com

İnternet Kaynağı

<% 1

23

www.viralhepatitdergisi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

24

www.turkbiyokimyadernegi.org.tr

25

KAVALCI, Cemil, DURUKAN, Polat, İLHAN, Necip, GÜZEL, Ahmet and ÖMÜRLÜ, İmran, Kurt. "Kafa içi yaralanmanın tanısında serum MDA'nın yeri", Trakya Üniversitesi, 2008.

Yayın

<% 1

26

dusunenadamdergisi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

27

web.inonu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

28

medicinanet.com.br

İnternet Kaynağı

<% 1

29

www.phdergi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

30

ARMAĞAN, İlkay. "Metotreksat'ın karaciğer ve böbrekte neden olduğu hasarda oksidatif stresin rolü", Süleyman Demirel Üniversitesi, 2015.

Yayın

<% 1

31

GÜRESER, A. Semra, ÖZCAN, Oğuzhan, ÖZÜNEL, Leyla, BOYACIOĞLU, Zehra İlkay and ÖZKAN TAYLAN, Ayşegül. "Çorum da Kistik Ekinokokkoz Ön Tanısı ile Başvuran Hastaların Radyolojik, Biyokimyasal ve

<% 1

Serolojik Analizlerinin Değerlendirilmesi",
Mikrobiyoloji Derneği, 2015.

Yayın

32

"The International Liver Transplantation
Society: 15th Annual International Congress",
Liver Transplantation, 06/25/2009

Yayın

<% 1

33

Chen, Zhong-Wu Lin, Zheng-Yu Chen, Yi-Pi.
"Clinical efficacy of endovascular
radiofrequency ablation in the treatment of
portal vein tumor thro", Journal of Cancer
Research and Therapeut, Jan-March 2018
Issue

Yayın

<% 1

Alıntılarını ıkart

zerinde

Eşleşmeleri ıkar

Kapat

Bibliyografyayı ıkart

zerinde