

Hepatotoksik Antibiyotikler[#]

Hakan DEMİR^{1*}, Yavuz Osman BİRDANE²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar / TÜRKİYE

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar / TÜRKİYE

Bu Derleme, Hakan DEMİR'in Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Bitirme Ödevinden Özetlenmiştir

ÖZET

Tedavi sırasında ilacın en önemli yan etkilerinden biri karaciğer hasarıdır. Karaciğer, birçok ilaç ve değişik ajanların metabolizmasından sorumludur. İlaçların çoğu, intestinal emilimi kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahiptir. İlaç, karaciğerde biyotransformasyon olarak bilinen, enzim sistemi aracılığıyla olan biyokimyasal olaylar ile safra ve idrardan atılmalarını mümkün kılan hidrofilik yapı kazanır. Biyotransformasyondan sorumlu ana organ olması karaciğeri aynı zamanda ilaç toksisitesinin hedefi haline getirir. Piyasada bulunan ilaçlarında çocuk ve yaşlı hastalarda da sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin hepatotoksosite açısından önemli bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Bu tür ilaçlar kullanılırken bu tehlike göz önünde bulundurulmalıdır. Enzim sisteminin genetik polimorfizmi, yaş cinsiyet farklılıkları, enfeksiyonlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle aynı ilaca, eşit farmakolojik dozda verilmesine rağmen, kişiler farklı reaksiyon verebilirler. Karaciğer hasarı varlığında ise tedavide eliminasyonu öncelikle renal sistem üzerinden değişmemiş ilaç olarak yapılan antibiyotikler tercih edilmeli ve doz ayarlaması iyi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Hepatotoksosite, Karaciğer

•••

Hepatotoxic Antibiotics

S U M M A R Y

Drug induced hepatotoxicity is one of the most important side effects in treatment. Liver is responsible for metabolism of many drugs and xenobiotics. Most drugs are lipophilic, enabling them to cross the membranes of intestinal cells. They gain a hydrophilic structure through steps known as biotransformation by many enzyme systems in the liver. These transactions yields water soluble molecules and these are easily secreted in the urine or bile. Being the main organ of biotransformation, the liver is also the target organ for drug toxicity. The most handlig antibiotics in pediatric and geriatric clinical use are a big risk factor on hepatotoxicity. Clinicians must be careful when using these antibiotics. Due to genetic polimorfizm of enzyme system, age, gender differences, infections, coexisting liver pathology and coadministered agents, different individuals exhibit different reactions to the same drug although given the same pharmacological doses. When liver injury exists, in the treatment the antibiotics whose elimination has not been altered trough renal system should be chosen and the dose regulation should be done well.

Key Words: Antibiotic, Hepatotoxicity, Liver

GİRİŞ

Karaciğer, birçok önemli fonksiyonu yanında ilaçların biyotransformasyonunda ve eliminasyonunda da görev alan bir organdır. İlaç molekülü karaciğerde metabolize edilirken kimyasal yapısı gereği karaciğere bir takım zararlar verebilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde farmakokinetik parametrelerde meydana gelen değişiklikler sonucu kemoterapötikler toksik düzeylere ulaşabilir. Bu nedenle gerek karaciğer gerekse böbrek yetmezliği olan hastalarda antibiyotikler ve diğer ilaçlar dikkatli kullanılmalı ve gerekirse dozları azaltılmalıdır.

Antibiyotiklerin karaciğere toksik etkileri olabileceği gibi, karaciğer yetersizliğinde antibiyotiklerin farmakokinetiğinde önemli değişiklikler olmakta ve detoksifikasyon bozukluğu oluşmaktadır. Bunun sonucunda, diğer sistemlerde de antibiyotiklerin toksik etkileri görülebilmektedir. Bununla beraber karaciğer hastalarında, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere tüm enfeksiyonlara zemin oluşmaktadır ve bu hastalarda en sık reçete edilen ilaçlar antibiyotikler olmaktadır.

Kimyasallar ve şifa amacıyla kullanılan bitkiler başta olmak üzere karaciğerde hasar yapan 600 den fazla madde vardır. Antibiyotiklerin karaciğere toksik etkileri olabileceği gibi, karaciğer yetersizliğinde antibiyotiklerin farmakokinetiğinde önemli değişiklikler olmakta ve detoksifikasyon bozukluğu oluşmaktadır. Bunun sonucunda, diğer sistemlerde de antibiyotiklerin toksik etkileri görülebilmektedir. Bununla beraber karaciğer hastalarında, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere tüm enfeksiyonlara zemin oluşmaktadır ve bu hastalarda en sık reçete edilen ilaçlar antibiyotikler olmaktadır (Ulutan 1992, Rolando ve Wyke 1991).

1. Penisilinler

Başlıca böbrekler yoluyla atıldıklarından, hepatik bozuklukların bu antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri üzerine etkileri çok azdır. Aynı zamanda penisilinlerin hepatotoksik yan etkileri sık değildir. En çok hepatotoksisteye yol açan penisilinler; karbenisilin, oksasilin, kloksasilin, ampisilin ve amoksisilindir. Bunlar daha çok kolestatik hasar yaparlar ve toksik etkileri genelde doza bağımlı olmayıp, idiyosenkraziktir. Klinik bulgular olayın alerjik olduğunu destekler niteliktedir. Bununla birlikte penisilinlere bağlı yan etkiler tedavi süresine ve tedavi dozuna da bağlı olabilirler. Örneğin asilüroidopenisilinler kümülatif olarak birikip karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilirler (Ulutan 1992, Bergan 1981).

1.1 Amoksisilin:

Hepatotoksik yan etki potansiyeli sık değildir. Risk amoksisilinle tedavi edilen hastalarda 1-

4/100.000'dir. Amoksisilin karaciğer için genelde güvenli bir antibiyotik olduğu kabul edilmektedir (Vial ve ark 1997).

1.2 Amoksisilin-klavulanik asit:

Amoksisilin-klavulanik asit uygulamasında hepatit seyrek olarak görülür. Ancak tedavide en çok kullanılan antibiyotiklerden olması açısından önemlidir.

Ortalama sarılığın ortaya çıkışı, tedavinin başlamasından 25 gün sonradır. Karaciğer enzimlerinin normale dönmesi için geçen süre çoğu olguda yaklaşık 11,5 hafta olarak gözlemlenmiştir. Öngörülen kalıcı hepatik hasar ihtimali 1/100.000 dir. Hasarın mekanizması kolestazis ile başlayıp nadiren hepatoselüler hasara doğru ilerleyen ilaç aşırı duyarlılığıdır (Davey 1988). Birçok reaksiyonda safra kanalı hasarı bildirilmiştir. Hastalar genellikle bulantı, kusma, halsizlik, kırgınlık, karın ağrısı, ateş, kaşıntı ve sarılık ile doktora başvurmuşlardır. Gecikmiş vakalarda ilaç kesildikten 6-7 haftalık bir dönem içinde bildirilen vakalar vardır. Klinik düzelme ilaç kesildikten sonra 1-8 hafta arasında gerçekleşir ancak bunun 16 haftaya kadar uzadığını gösteren kaynaklar vardır (Madrey 1985). Yaşlı ve karaciğer hastalığı geçirmiş olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. 55 yaş üstü erkek hastalarda daha yüksek hepatotoksistite riski bildirilmiştir. Uzamış uygulamalar toksistite riskini artırır. Tedavinin 17. gününden sonra sarılık riskinin daha da artabileceği belirlenmiştir (Vial ve ark 1997).

Oluşan hepatotoksistite de amoksisilin ve klavulanik asidin ayrı ayrı rolü hala aydınlatılamamış olsa da klavulanik asidin daha etkin bir rolde olduğuna inanılmaktadır (Vasko ve ark 1994). Bir olguda 53 yaşında bir erkeğin kronik rinosinüzit tedavisinde kullandığı amoksisilin klavulanik asit sonucunda gelişen hepatit, rapor edilmiştir. Bu hastada sarılığın 3 haftada çözüldüğü ve 10 haftada karaciğer enzimlerinin normale döndüğü rapor edilmiştir (Smith ve ark 1991). 1996 ve 2006 yılları arasındaki literatür taramasında 200 den fazla amoksisilin-klavulanik asit hepatotoksistite vakası bulunmuştur. Bu tür hastalara, amoksisilin-klavulanik asit kullanmaması ancak lüzumlu hallerde sadece amoksisilin kullanabileceği tavsiye edilmelidir (Ryley ve ark 1995).

1.3 Ampisilin:

Ampisilin hem oral hem de parenteral olarak kullanılabilen, atılımının büyük kısmı böbreklerden, kalan kısmı da safra yoluyla olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ampisilin hepatotoksistite riskinin 2/100.000 olduğu ve bu vakalarda safra kanalı harabiyeti, eritrosit aplazisi ve Stevens-Johnson sendromunun aynı anda gelişebileceği belirtilmiştir (Vial ve ark 1997). Ampisilin kullanımı

sonucu çok seyrek olarak sitolitik hepatit, kolestatik hepatit bildirilmiştir.

1.4. Kloksasilin:

Az sayıda bildirilen vakalarda, çoğunlukla geri dönüşümlü olan kolestatik hepatit rapor edilmiştir. Kloksasilinden kaynaklanan karaciğer hasarı riskinin 1-6/1.000.000 olduğu belirtilmiştir. Hastaların %50'sinde ilk klinik belirtilerin tedavisi başlangıcından 3-47. günlerde gözleendiği ve bu vakaların çoğunun kolestatik hepatit olduğu belirtilmiştir(Olsson ve ark. 1992).

1.5. Flukloksasilin:

Kolestazla ilgili ilk rapor 1982 yılında bildirilmiş, daha sonraki yıllarda ise çok sayıda vaka ile karşılaşmıştır. Hepatotoksisite görülme riskinin 0,8-1/10.000 olduğu bildirilmiştir(Vial ve ark 1997). Flukloksasilinin neden olduğu kolestaz çoğunlukla tedaviye başladıktan 6 hafta sonra gelişir. Gelişen kolestaz diğerlerine göre daha uzun sürer.

1.6. Mezlosilin:

Mezlosilin kullanan hastaların %25'inde karaciğer enzimlerinde hafif artış gözlenebileceği bildirilmiştir(Vial ve ark 1997). Mezlosilin için böbrek harici klerensin önemli bir rolü vardır. Sağlıklı gönüllülerde bu ilacın ancak %50'sinin idrarla atıldığı görülmüştür. Hepatik yetmezliği olan hastalarda bu ilacın klerensinde %50 düşme olur ve yarılanma ömrü 0,96 saatten 2,6 saate çıkar. Bu nedenle hepatik yetmezlikte, mezlosilin'in dozu %50 azaltılmalı, bunun yanında renal yetmezlik de varsa doz aralığı iki katına çıkartılmalıdır(Bergan 1981). Karaciğer ve böbrek yetmezliğin birlikte olduğu hastalarda bu ilaçların serum konsantrasyonları takip edilmelidir.

1.7 Tikarsilin

Tikarsilin hastaların %1-4 ünde transaminaz düzeylerinde hafif veya orta düzeyde artış olur. Tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonlarında hepatotoksisitede klavulanik asitin daha etkin rol aldığı düşünülmektedir. Ancak bu hepatit vakalarında ölüme rastlanmadığı bildirilmiştir (Ryan ve Dudley 1992).

2. Sefalosporinler

Sefalosporinlerle tedavi sırasında geçici ve orta düzeyde transaminaz yükselmeleri olabilir fakat klinik olarak saptanan hepatit vakaları nadirdir. En sık bildirilen hepatik yan etkilerden birisi seftriaksonla meydana gelen psödokalküldür. Safradaki kalsiyum elementiyile seftriaksonun birleşerek çökmesi nedeniyle oluşur. Seftriakson tedavisinden ortalama 9-11 gün sonra safra çamuru belirlenir. Tedavi kesildikten 2-3 hafta sonra safra çamuru kaybolur. Bazen safraya ait semptomlar, karaciğer testlerinde anormallik ve ultrasonografik bulgularda akut

kolesistiti taklit edebilir ve gereksiz kolesistektomi yapılabilir. Tedavi kesildikten sonra sonografik bulguların tamamen kaybolması psödokalkülün tipik safra taşlarından ayrılmasında yardımcıdır. Seftriaksonu 21 haftadan fazla kullanan hastalarda safra taşı olduğu ve bu taşların %80 seftriakson içerdiği bildirilmiştir (Fekety 1990).

Sefprozil, sefradin, seftizoksim, sefuroksim aksetil, sefmenoksim ve sefalekssin tedavisi sırasında da karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler bildirilmiştir. Sefprozil ile tedaviye alınan 156 hastanın tamamında ALT seviyesinde artış, seftizoksim ile tedavi edilen 3500 hastanın incelenmesinde hastaların %3'ünde karaciğer enzimlerinde hafif artış, sefuroksim aksetil kullanan 605 hastanın incelenmesinde %1'inde karaciğer fonksiyon testinde bozukluklar ve 1 hastada da sarılık gözlenmiştir (Mayama ve ark 1995, Bullpit ve ark 1991).

Sefaperazon ve seftriakson esas olarak karaciğerden atılan sefalosporinlerdir ve bu nedenle sirozda serum düzeylerinde yükselmeler görülür (Fekety 1990).

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal hastalarda seftriaksonun %30-60'ı safra yoluyla vücuttan atılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda seftriaksonun dağılımına ve klerensine ait farmakokinetik parametreler karaciğer hasarının derecesine paralel olarak değişir.

Diğer sefalosporinlerle karşılaştırıldığında sefoperazonun ayırt edici bir özelliği vardır. Diğer sefalosporinlerin idrarla aktif ilaç olarak atılımı %60'ın üzerinde iken, sefoperazonda bu oran %30'un altındadır. Bu ilaç büyük oranda üriner sistem dışında vücuttan atılır. Karaciğer yetmezliğinde bu ilacın idrarla atılımı artış gösterir ve yarılanma ömrü sağlıklı kişilerdeki değeri olan 1,5-1,8 saatten 4-4,5 saate çıkar. Buna rağmen tekrar eden uygulamalarda ilacın birikimi olmaz. Bu yüzden karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilave olarak böbrek yetmezliği gelişmedikçe doz azaltılması gerekli değildir(Cochet ve ark 1981).

Sefalosporinler içinde sadece birinci kuşak sefalosporinlerin hepatite neden olduğu belirtilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinler ise ılımlı ve geri dönüşlü karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Ancak her zaman hepatit ortaya çıkmaz. Düşük derecede, karaciğer enzimlerinde ve ALP'de artış bütün sefalosporinlerde %1-7 oranında rapor edilmiştir(Fekety 1990).

3. Karbapenemler

Büyük ölçüde böbreklerle atılırlar. Safra ile atılmaları çok azdır. İmipenem-silastatin ve meropenem alan

hastaların yaklaşık yarısında karaciğer enzimlerinde yükselme görülmüştür(Vial ve ark 1997).

4. Aztreonam

Geçici olarak karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir. Özellikle böbrek yetmezliği ile birlikte olan karaciğer bozukluğunda, aztreonamın dozunun azaltılması önerilmektedir(Willke 1996).

5. Florokinolonlar

Kinolonların kullanımı sırasında seyrek karaciğer anormallığı görülmüş olup, geri dönüşümlü olan karaciğer enzimlerinde artış ve hiperbilürubinemi ile karakterizedir. Hastaların %2-3'ünde karaciğer anormallığı gelişir(Vial ve ark 1997). Florokinolonlar nadiren aminotrasferazlar ve ALP'da hafif bir artış yapabilirler. Siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasinde bu oranlar sırasıyla %4,5 ve %2, %1,8'dir. Norfloksasinde bu oran sadece %0,1'dir(Danan ve ark 1983).

Kinolonlar değişen oranlarda karaciğerde glukuronik asitle konjugasyon, karboksilasyon, hidroksilasyon ve demetilasyona uğrar. Pefloksasin, difloksasin, enoksasin ve daha az olarak da norfloksasin, siprofloksasin ve fleroksasin karaciğerde metabolize olur. Hepatik yetmezlikte, pefloksasin ve enoksasin için doz ayarlanması gerekir. Siprofloksasin ve norfloksasinde ise son dönem karaciğer yetmezliği dışında doz değişikliği gerekmez. Trovafloksasin ve yapı olarak trovafloksasine benzeyen temofloksasin, hepatik yetmezliğe neden olduğu için kullanımdan kaldırılmıştır. Diğer florokinolonlarda ise eğer ilave olarak renal yetmezlik yoksa dozaj ayarlaması gerekli değildir. Renal yetmezlik de varsa doz azaltılmalı ve ilacın serum konsantrasyonu takip edilmelidir (Ulutan 1992, Sgro ve ark 2002).

6. Glikopeptitler

Bu grup antibiyotiklerde hepatik hasara oldukça az rastlanır. Vankomisin değişmeden başlıca idrarla atılır. Karaciğer sirozu olan hastalarda bu ilacın farmakokinetiğine dair çalışmalar yoktur. Ancak Brown ve arkadaşları bu ilacın kinetiğini karaciğer işlev bozukluğu olan ve olmayan hematolojik maligniteli hastalarda inceleyerek karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda yarılanma süresinin uzadığını bulmuşlardır. Karaciğer yetersizliğinde vankomisin dozu %60 azaltılmalı, ototoksisite ve nefrotoksisiteden kaçınmak için ilacın serum konsantrasyonu takip edilmelidir(Ryback ve ark 1990).

7. Makrolidler

Makrolidlerin hepatotoksik etkileri 1960'lardan beri bilinmektedir. Eritromisin karaciğerde neden olduğu hasar kolestatik, hepatoselüler veya mikst tipte olabilir. En sık kolestatik hepatite neden olan

türev estolat tuzudur(Zimmerman ve Maddrey 1998). Eritromisin estolat alan erişkinlerin %1-2'sinde kolestatik sarılıkla kendini gösteren hepatotoksisite gelişir. Ayrıca hepatoselüler nekroz da görülür. İlacın alınmasından 10 gün sonra veya 20 gün sonra ateş, sağ üst kadranda ağrısı vardır. Bu nedenle bu hastalar akut kolesistitli hastalar ile karıştırılabilirler. Transaminazlar ve alkalen fosfataz artar ve genellikle eozinofili saptanır. İki ay içinde tam düzelme görülür. Lökositoz ve eozinofili görülebilir. Belirti ve bulgular genellikle ilacın kesilmesini izleyen birkaç hafta içinde kaybolur(Umstead ve Neumann 1986). Eritromisin propiyonat, eritromisin stereat ve eritromisin etil süksinat ve laktobionat gibi diğer eritromisin türevleri kullanımı da hepatotoksisiteye neden olabilir. Hepatotoksisite çocuklarda daha az sıklıkla görülmektedir(Derby ve ark 1993).

Azitromisin ve klaritromisin karaciğer fonksiyon testlerini bozabilir. Azitromisin ile tedavi edilen 3700 hastanın incelemesinde hastaların %1,2'sinde ALT'de, %0,07'sinde AST'de artış görülmüş ve iki hastada kolestatik hepatit bildirilmiştir. Klaritromisin kullanan hastaların %4'ünde karaciğer enzimlerinde artış gözlenmiştir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda klaritromisin kullanılmaz(Sivapalasingam ve Steigbigel 2005). Roksitromisin, spiramisin, josamisin büyük oranda safra ile vücuttan atılır. Roksitromisinin sebep olduğu klinik hepatit vakalarında ilk belirtilerin 4-15. günlerden sonra sarılık, ateş ve kolesistis olarak gözlemlendiği ve ilaç kesildikten 3-12 hafta sonra hastaların normale döndüğü bildirilmiştir(Bakır 1996).

8. Ketolidler

Telitromisin ketolid sınıfı antibiyotiklerin ilk üyesidir. Toplum kökenli pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, sinüzit ve streptokoksik farenjit içeren solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır(Leblebicioğlu 2003).

Telitromisin ile tedavide ALT değerlerinin normal değerlerin 3 katından fazla yükselme oranı %2 ve geri dönüşümlü hepatit oluşma oranı %0,07 dir. 2006 yılı Ocak ayında telitromisin ile tedavide bildirilen 3 değişik vaka görülmüştür. Oluşan bu üç vakanın ilkinde normal değerlerin 10 katına kadar yükselen karaciğer enzim değerleri, tedavinin kesilmesinden 8 hafta sonra normale dönmüştür. İkincisinde, oluşan hepatotoksisite nedeniyle hastaya karaciğer nakli yapılmak zorunda kalmış, üçüncü hasta ise akut hepatotoksisite nedeniyle ölmüştür(Clay ve ark 2006). 2006 yılı sonuna kadar telitromisin ile tedavide 4'ü ölümle sonuçlanan 53 hepatotoksisite vakası rapor edilmiştir.

9. Nitroimidazol Türevleri

Metronidazol karaciğerde 2-hidroksietil ve hidroksimetil gibi oksidatif metabolitlere ayrılır. Bu metabolitler yüksek dozlarda hepatotoksisite yapabilir. Aynı bulgular ornidazol için de geçerlidir. Bu ilaçlar karaciğer hastalarında doz azaltılarak kullanılabilir(Lav ve ark 1987).

10. Kloramfenikol

Kloramfenikol %90 oranında karaciğerde glukuronat metabolitine dönüşür ve böbreklerle atılır. Normal karaciğere toksik etki yapma olasılığı düşüktür. Bazen hem kolestaz hem de parankimal hasar yapar. Bazı araştırmacılar, kloramfenikolün eliminasyonu karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu bir arada olduğunda bozulduğunu ve bu durumda doz azaltılmasının gerektiğini belirtmektedirler. Bununla birlikte, sadece karaciğer bozukluğu olan durumda normal ilaç dozu ile tedaviye başlanmışsa bile doza bağımlı kemik iliği depresyonu açısından dikkatli olunmalı ve ilacın plazma düzeyi takip edilerek gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır(Ulutun 1992).

11. Tetrasiklinler

Tetrasiklinlerle oluşan ilk hepatotoksisite vakası 1960 yılında rapor edilmiştir. En sık gözlenen belirtileri kolestazis ve duktopeni olarak gözlenmiştir(Vial ve ark 1997). Ratlarda yapılan çalışmalarda tetrasiklinin hepatik trigliserid salgılanmasını durdurduğu ve karaciğer yağlanmasına neden olduğu gösterilmiştir(Gabriel 1986). Tetrasiklin ile tedavi süresinin 10 günden fazla sürmesi durumunda akut hepatit riskinin artabileceği bildirilmiştir(Vial ve ark 1997). Bu ilaçlar öncelikli olarak böbrekle atılırlar. Böbrek yetmezliğinde bu ilaçların hepatotoksik etkisi artar. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, serum tetrasiklin düzeyi artar. Minosiklin klinik olarak, hepatik hasara neden olmaktadır. Hiperamilazemi ve hiperbilirubinemi ile birlikte seyrederek. Akne tedavisi için verilen minosiklin nedeniyle gelişen fulminan karaciğer yetmezliği olgusu bildirilmiştir(Bouderaux ve ark 1993).

Oksitetrasiklinin hepatotoksisite riski 1/48.000 olarak belirlenmiştir(Vial ve ark 1997). 1992 yılında Lienart ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada köpeklere 250 mg/kg/gün dozunda iki hafta verilen doksisisiklin sonunda safrada biriken aşırı doksisisiklin sonucu safra fonksiyon bozukluğu gözlenmiş ve köpeklerin 21 gün sonra normale döndüğü bildirilmiştir(Lienart ve ark 1992). Tetrasiklinler fatal seyirli ve doza bağlı olarak hepatik, renal ve pankreatik yetmezliğe neden olabilirler. Hamilelerde 3. trimesterin geç döneminde hepatotoksisite riski daha fazladır. Klinik olarak, tetrasiklin tedavisinden 2-3 gün sonra bulantı, kusma ve karın ağrısı başlar. Daha sonra sarılık ortaya çıkar. Hepatik ensefalopati, geç ve terminal dönem öncesi çıkan bir bulgudur.

Başlıca laboratuvar değerleri; transaminazlarda 10-20 kat artış, ALP'da hafif bir artış, protrombin zamanı uzaması ve lökositozdur. Hipoglisemi kötü klinik tablo göstergesidir(Ulutun 1992).

Tüm tetrasiklinler serum düzeyinin 5-20 katına kadar safrada birikir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda tetrasiklinler gerektiğinde sıkı takip altında kullanılmalı, mümkünse doksisisiklin tercih edilmelidir (Wilson ve Cockerill 1987, Kandemir ve Kaya 2000).

12. Nitrofurantoin

Akut hepatoselüler ve kolestatik karaciğer hasarına sık neden olmaktadır. İlacın kesilmesinden sonra klinik ve biyokimyasal düzelmeye beklenir. Nitrofurantoin ilaçlara bağlı gelişen kronik aktif hepatit örneğinin ilk örneği olarak kabul edilir. Kronik aktif hepatit uzun süre ilaca maruz kalanlarda görülür. Bu hastalarda siroz görülebilir. Nitrofurantoinine bağlı kronik karaciğer hastalığı akut karaciğer hastalığından daha sık görülür. Nitrofurantoinine bağlı hepatotoksisite ise 40 yaş üstü kadınlarda daha sık görülür ama hastanın iyileşme süreci kısadır. Birçok hastada serum albümini düşük, oto antikor pozitifliği ile birlikte gama globülin yüksekliği vardır. Bu nedenle otoimmün hepatite benzer. Hepatotoksisite aşırı duyarlılık ile meydana gelir, doza bağımlı değildir. Alerjinin klinik görünümü vardır. Olayda bazen toksik metabolitler de rol oynar(Maddrey ve Boitrott 1977).

13. Linkozamidler

Linkozamidlerin ilk iki üyesi linkomisin ve klindamisinidir. Gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerob mikroorganizmalara, bazı mikoplazma ve protozoonlara karşıda etkilidirler(Sivapalasingam and Steigbigel 2005).

Klindamisinin %90'ı karaciğerde N-demetil klindamisin ve klindamisin sülfoksida metabolize edilerek idrar ve safra ile atılırken %10'u böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klindamisinin yarı ömrünün uzamasına rağmen ilacın toksik birikimi olmaz. Ancak, ağır böbrek ve karaciğer bozukluğunda doz ayarlaması yapılmalıdır. Nadiren, sarılık ve hepatoselüler hasarla seyreden ciddi hepatotoksik etki bildirilmiştir(Willke ve Çokca 1996). Klindamisin kullanan hastaların %50'sinde sarılık olmaksızın aminotransferazlarda artış, nadiren ateş, deride kızarıklık ve eosinofili ile seyreden alerjik reaksiyon gelişebileceği, bunun yanı sıra hepatotoksisite oluşabileceği bildirilmiştir(Sivapalasingam ve Steigbigel 2005).

Tedavisinde 4x150mg klindamisin kullanılan bir hastada başlangıcından 6 gün sonra bitkinlik, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık kaşıntı ve sarılık başlamıştır. Hastanın bulguları, hepatoselüler ve

kolesistik karaciğer hasarlı, mikst tipte hepatit bulgularını andırmaktadır. Hastanedeki 8 haftalık takibinden sonra karaciğer fonksiyon testi sonuçları normale dönmüştür(Aygün ve ark 2007).

14. Sülfonamidler

Sülfonamidlerin önemli yan etkilerinden biri de karaciğer hasarıdır. En sık hepatotoksik etkisi olan antibiyotikler grubundadırlar. Sülfonamidlerle gelişen hepatotoksisite; hepatoselüler, mikst veya kolestatik formda olabilir(Lingren ve Olson 1994). En sık görülen hepatotoksisite akut hepatotoksisitedir. Bununla birlikte bu ilaçlara bağlı kronik hepatit de gelişebilir. Daha çok subklinik aminotransferaz yüksekliği olur. Bu ilaçlara bağlı hepatoselüler hasar da olabilir. İlacın kullanılmasından genellikle 5-14 gün sonra hepatotoksisite bulguları ortaya çıkar. Hastalarda ateş, döküntü ve eozinofilinin olması toksisitenin aşırı duyarlılık sonucu geliştiğini düşündürür.

N-asetil sülfametaksazol gibi ara metabolitler yüksek oranda lipit çözünürlüğü olduğu için hepatik fosfolipidozise neden olabilir. Sülfonamid grubu antibiyotiklerden; sülfadimetoksin, sulfameter, sulfasalazin, sulfametoksipridazin, sulfamethizol, sulfamaksol, sulfisimidin, sulfadiazin ve sulfametoksazolün hepatotoksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir(Vial ve ark 1997). Sülfasalazinin kısa süreli kullanımı ile birlikte ani başlangıçlı karaciğer nekrozu görülmüştür. Günümüzde sülfonamidler daha çok trimetoprim veya primetamin kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Sülfametoksazol-trimetoprim kombinasyonundan kaynaklanan hepatotoksisite riski 5,2/1.000.000 olarak belirtilmiş ve hepatotoksisitenin ise çoğunlukla tedavinin 5-10. günlerinde gözleendiği bildirilmiştir(Jick ve Derby 1995, Munoz ve ark 1990). Sülfonamidler asetilasyon ve P 450 enzimine bağımlı oksidasyonla metabolize olurlar. Bu yollardan birinde bozukluk olunca metabolizma başka bir yola kayar ve toksik etki oluşur(Ulutan 1992).

Dapson, lepranın yanı sıra birçok deri hastalıklarında kullanılan bir sulfondur. Dapson tedavisinden 6-8 hafta sonra, ateş, lenfadenopati, deri reaksiyonları, hemolitik anemi ve sarılık belirtilerinin gözlenebileceği bildirilmiştir. Sarılığın nedeni hemolizden veya hepatik hasar olabilir. Belirtilerin içinde eosinofili gözlenmesi dapson veya metabolitlerinden kaynaklanan immünolojik bir reaksiyon olabileceği, düşük dozda ve kısa sürede de gelişebileceğini düşündürmüştür(Yazar ve Traş 2000).

15. Rifampisin (RMP)

Safraya yüksek derecede affinite gösteren bir antibiyotik olan rifampisin tüberküloz tedavisinde kullanılan değerli bir ilaçtır. Rifampisin bakterisidal

bir ilaç olup hem intrasellüler hem de ekstrasellüler tüberküloz basillerine etkilidir. Kazeöz odaklara, makrofajlara ve seröz zarlara penetre olabilen rifampisin karaciğerde metabolize edilip safra ile atılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, en az iki ay süreyle 450 mg/gün ve üzerinde rifampisin kullanan 525 akciğer tüberkülozlu olgudan 215'i sadece rifampisin alırken, 310'u diğer anti tüberküloz ilaçları da kullanmıştır. Hepatotoksisite (transaminaz veya bilirubin yüksekliği) 215 olgunun 3'ünde ve 310 olgunun 6'sında gelişmiştir. Başka bir çalışmada ise kombine anti tüberküloz tedavi alan 536 olgunun 5'inde hiperbilirubinemi ve 14'ünde 100 üniteyi aşan transaminaz değerleri saptanmış iken sadece rifampisin kullanılmış 212 olgunun hiçbirinde transaminaz veya bilirubin düzeylerinde anormallik saptanmamıştır(Pieron ve ark 1971). Günümüzde de tedavi başarısını olumlu etkilediği, yan etki insidansını ya da mortaliteyi anlamlı ölçüde değiştirmedeği için rifampisin anti tüberküloz tedavi rejiminden çıkarılması önerilmemektedir(Gönlügür ve Akkurt 2003).

Rifampisin, bilirubinin hem karaciğer hücrelerine alınmasını hem de karaciğer hücrelerinden atılmasını doza bağımlı olarak bozar. Hem konjuge hem de nonkonjuge bilirubin seviyesi serumda artar. Bu etkilerini, hepatosit membranındaki blokaj etkisiyle oluşturur. Kronik karaciğer hastalığı ve obstrüktif sarılık durumlarında rifampisin safra konsantrasyonu ve safra yolu enfeksiyonlarındaki etkinliği düşer. Eğer rifampisine bağlı karaciğer enzim yüksekliği olursa, bu ilacın başlanmasından sonraki ilk bir ayda olur. Karaciğer enzim yüksekliği olan bazı hastalarda ilacın kesilmeden verilmesine rağmen karaciğer fonksiyonları normale dönmüştür. Rifampisin nadiren, doz bağımlı olmadan sentrilobüler nekroz ve kolestaz yapabilir. Ayrıca bilirubin ölçüm yöntemlerini bozduğu için yanlış olarak hiperbilirubinemi tanısına neden olabilir(Gönlügür ve Akkurt 2003).

16. İzoniazid (INH)

Hastaların %10-20' sinde izoniazid karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilir. Bu klinik olarak pek dikkat çekmez ve ilaç tedavisine rağmen bu durumda gerileme olur. Karaciğer enzimleri normalin 5 katına çıkmadıkça izoniazid tedavisi kesilmemelidir. %1 vakada olay hepatite ilerler. Sitotoksik hasar ve viral hepatit bulguları vardır. Serum transaminaz değerleri 4000 İÜ/ml'ye kadar çıkabilir. Bu durum tedavinin ilk 4-8 haftası içinde oluşur. Fakat tedavinin 11. haftasında hepatotoksisite geliştiği bildirilmiştir. Hepatit geliştiğinde üç farklı çalışmaya göre %6-12 ölüm riski vardır. Histopatolojik incelemede yaygın nekroz veya kolestaz bulguları olabilir(Roger ve Des Prez Crails 1990, Khuroo ve ark 1994, Williams 1994). Yani histolojik olarak kronik aktif hepatit

benzeri tablo oluşabilir ve bunların bir kısmında da kronik aktif hepatit oluşabilir. Bununla birlikte INH ve RMP'in birlikte verildiği tedavilerde hepatotoksisite riski, tek başına INH verilen tedavilere göre 4 kat fazladır. Bundan başka klinik farklılıklar da vardır. INH'a bağlı sarılık ilk bir ay içinde son derece nadirdir. İki ay veya daha sonra ortaya çıkar ve hızla ilerler. Tek başına INH alan çocuklarda nadiren sarılık gelişirken, INH-RMP'i beraber alan çocuklarda sarılığın ortaya çıkışı çeşitli çalışmalarda %25 olarak belirtilmiştir(Roger ve ark 1990).

50 yaş üstü kadın hasta olmak, Ortadoğu'lu olmak (N asetil transferaz enzimleri az), beslenme bozukluğunun varlığı, AIDS, kronik alkol kullanmak izoniazidin hepatotoksik etkisini arttıran faktörlerdendir.

17. Pirazinamid

Karaciğerde metabolize edilir ve metabolitler başlıca idrar yoluyla vücuttan atılırlar. Bu nedenle karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalı ya da hiç kullanılmamalıdır. 40-50 mg/kg/gün dozunda verilen pirazinamid akut hepatit yapabilir ve bu durum bazen ölümcül olabilir(Bakır 1996, Robert ve Alford 1990).

18. Etambutol

Bağırsaklardan absorbe edilmesinden sonra %15'i inaktif hale dönüşür. %80'i metabolize edilerek idrarla vücuttan atılır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir. Etambutol ve etionamid nadiren hepatotoksisiteye yol açabilirler(Bakır 1996, Robert ve Alford 1990).

19. Para amino salisilik asit(PAS)

Nadiren, aşırı duyarlılık mekanizması sonucu karaciğer hasarı oluşturabilir. İlaç alındıktan 1-5 hafta sonra ateş, döküntü, eozinofili, lenfadenopati ve atipik lenfositlerin varlığı ile giden bir aşırı duyarlılık tablosu gelişebilir(Bakır 1996).

20. Antineoplastik Antibiyotikler

Doksorubisin, bir antrasiklin antibiyotiktir. DNA oluşumu, membran fonksiyonu değiştirme ve serbest radikal oluşumu ile ilgili eylemlerde rol alır. Doksorubisin daha çok karaciğerde metabolize olur (Farrell 1994). Doksorubisin nedenli hepatotoksisite nadirdir. 1998 yılında 8 hasta ile yapılan bir çalışmada doksorubisin tedavisi sırasında şiddetli pansitopeni ve mukoza iltihabı gelişmiştir. Bu çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluklarında doz ayarlamaları için öneriler getirmiştir(Meredith and Reed 1983).

Bir araştırmada, akut lenfoblastik lösemili altı hastada indüksiyon tedavisi ile prednizon, vincristine ve doksorubisin kullanarak, tedavi yapılmıştır. Tedaviden kısa bir süre sonra idyosenkrazik olarak

AST, ALT, bilirübin değerlerinde artış ve karaciğer biyopsisinde steatosis görülmüştür (Aviles ve ark 1984).

Bleomycin genellikle lenfoma, testis karsinomu ve çeşitli karsinomlarda diğer kemoterapotik ajanlar ile birlikte kullanılır. Yapılan çalışmalarda çok düşük bir oranda karaciğer fonksiyon bozukluğu yaptığı bulunmuştur. Ölümcül hepatik toksisite rapor edilmemiştir

Mitomycin bir antitümör antibiyotiktir ancak öncelikle DNA sentezi inhibisyonu yaparak alkilleyici temsilcisi gibi davranır. Alkilleyici ilaçların genelinde olduğu gibi hepatotoksiktir. (Brown ve Kennedy 1965).

Plicamycin (mithramycin), ticari olarak kullanılan en hepatotoksik kemoterapi ilacıdır(Kennedy 1970). Daha az zehirli ve daha etkili ilaçların keşfiyle, artık nadiren tümör tedavisi için kullanılır. RNA transkripsiyonunda güçlü bir inhibitördür. mRNA sentezindeki azaltma enzim üretiminde ikinci bir inhibisyon getirir. Plicamycin böylece normal karaciğer fonksiyon için gerekli birçok hücre içi enzim sistemleri üretimini engelleyebilir. Karaciğer biyopsisinde sentrilobüler nekroz görülür. Bir kısmı karaciğer tarafından sentezlenmiş olan pıhtılaşma faktörleri II, V, VII, ve X, baskılanmıştır. Çünkü ilaç önemli trombositopeni yapabilir. Bu toksisite doz azalması ile azaltılabilir. Düşük doz plicamycin tedavisi gören hastaların %16'sında ılımlı hepatik bozukluk görülmüştür(Farrell 1994).

Dactinomycin, ışın tedavisi alan çocuklarda geçici AST yükselmesi ile hepatotoksisiteye neden olmuştur (Aapro ve ark 1998).

SONUÇ

Tedavide kullanılan ilaçlar içinde antibiyotikler önemli ölçüde yer almaktadırlar. Analjezik ilaçlardan sonra en çok kullanılan ilaçlar antibiyotiklerdir. Günümüzde tedavide kullanılan antibiyotiklerden kaynaklanan hepatotoksisite riski ortalama 1/10.000 den daha azdır. Gelişen hepatotoksisite vakalarında yapılan histolojik incelemelerde akut safra kanalı hasarı ve duktopeniye sıkça rastlandığı, yine akut karaciğer hasarının muhtemel bir sonucu olarak da ciddi ve uzun süren kolestazis vakalarının da gelişebileceği belirtilmiştir.

Antibiyotiklerden kaynaklanan hepatotoksisite vakalarının genelini muhtemel sebebinin alerjik bir reaksiyon olduğu bildirilmiştir. Antibiyotik tedavisi uygulanırken ampirik tedaviden daha çok uygun durumlarda antibiyogram ile antibiyotik seçimi yapılmalı ve hepatotoksisitenin antibiyotiklerin uzun süreli kullanımında önemli bir yan etki olduğu unutulmamalıdır. Uzun süre antibiyotik tedavisi gerektiren tüberküloz gibi hastalıklarda hasta iyi takip

edilmeli, karaciğer fonksiyon testleri rutin aralıklarla izlenmelidir.

KAYNAKLAR

Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine a safety review. *Anticancer Drugs*. 1998; 9: 191-201.

Aviles A, Herrera J, Ramos E. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1984; 108: 912-913.

Aygün C, Kocaman O, Gürbüz Y, Şentürk Ö, Hülagü S. Clindamycin-induced acute cholestatic hepatitis. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13(40): 5408-5410

Bakır M. Antimikobakteriyel ilaçlar. *İnfeksiyon Hastalıkları*, Ed: Willke A, Söyletir G, Doğanay M, : Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 1996, pp.203-208.

Bergan T. Overview of acylureidopenicillin pharmacokinetics. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1981; 29: 33-48.

Bouderaux JP, Hayes DH, Mizrahi S, Hussey S, Rengenstein F, Balart L. Fulminant hepatic failure, hepatorenal syndrome, and necrotizing Pancreatitis after mynocyline hepatotoxicity. *Tranplantation proceedings*. 1993; 25(2): 1873.

Brown JH Kennedy BJ. Mithramycin in the treatment of disseminated testicular neoplasms. *N Engl J Med*. 1965; 272:111-118.

Bullpit D, Potter CE, Jaderberg M. A large scale generalpractice based investigation into clinical efficacy and tolerability of cefuroxime axetil in women with uncomplicated urinary tract infection. *Curr Med Res. Opin*. 1991; 12(5): 328-324.

Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM. Brief communication:severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med*. 2006; 21: 144.

Cochet B, Belaieff J, Allaz F, Rudhart M, Bahant L. Serum levels and urinary excretion of cefoperazone in patients with hepatic insufficiency. *Infection*. 1981; 9 (suppl 1): 37-39.

Danan G, Mentay G, Cunci R, Erlinger S. Pefloxacin kinetics in cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983; 38: 439-442.

Davey PG. Pharmacokinetics in liver disease. *J Antimicrob Chemother*. 1998; 21(1): 1-8.

Derby LE, Jick H, Henry DA, Dean FD. Erytromycin-associated cholestatic hepatitis. *The Medical Journal of Australia*. 1993; 158: 600-603.

Farrell GC. *Drug-Induced Liver Disease*. New York: Churchill Livingstone, 1994, pp.20-34.

Fekety FR. (1990) Safety of parenteral third generation cephalosporins. *American Journal of Medicine (suppl 4A)*: 38-44.

Gabriel LP. Toxic Response of liver in Caserett and Doull's Toxicology. Ed; Klassen CD, Amdur MO and Doull J, Third edition, Macmilan Publishing Company, New York, 1986, p:286-309.

Gönlügür U, Akkurt İ. Rifampisin ve Hepatotoksisite. *İzmir göğüs hastanesi dergisi*. 2003; 17: 45.

Jick J, Derby LE. A large population-based flow-up study of trimetoprim- sulphametoxazole , trimetoprim, and cephalexin for uncommon serious drug toxicity. *Pharmacotherapy*. 1995; 15(4): 4278-432.

Kandemir Ö, Kaya A. Hepatik ve renal yetmezlikte antibiyotik kullanımı. *Klinik dergisi*. 2000; 13: 3-7.

Kennedy BJ. Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *Am J Med*. 1970; 49: 494-503.

Khuroo MS, Rustgi VK, Dawson GJ, Mushahwar TK, Yattoo GN, Kamili S, Khan BA. Spectrum of hepatitis E virus infection in India. *J Med Virol*. 1994; 43: 281-286.

Lav AH, Evans R, Chang CW, Selijsohn R. Pharmacokinetics of metronidazole in patients with alcoholic liver disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1987; 31: 1662-1664.

Leblebicioğlu H. Telitromisinin mikrobiyolojik etkinliği. *Flora*. 2003; 8(3):3-8.

Lienart F, Morissens M, Jacobs P, Duccobu J. Doxycycline and hepatotoxicity. *Acta Clinica Belgica*. 1992; 47(3):205-208.

Lingren A, Olson R. Liver reactions from trimetoprim. *Journal of internal medicine*. 1994; 236: 281-284.

Maddrey WC, Boitrott JK. Drug induced chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1977; 72: 1348-53.

Madrey WC. Drug and chemical induced hepatic injury. *Bockus Gastroenterology*. Fourth

- Edition, Ed; Berk JE, WB. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985, pp: 2922-2951.
- Mayama T, Koyama Y, Sebata K, Tanaka Y, Shirai S, Sakai H.** Postmarketing surveillance on side effects of cefminox sodium. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33(3): 149-155.
- Meredith MJ, Reed DJ.** Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosourea(BCNU). *Biochem Pharmacol.* 1983; 32: 1383-1388.
- Munoz SJ, Hernandez AM, Maddrey WC.** İntrahepatic cholestasis and phospholipidozis associated with the use of trimethoprim-sulphamethoxazole. *Hepatology.* 1990; 12: 342-347.
- Olsson R, Wiholm BE, Sand C, Zettergen L, Hultcrantz R, Myrhed M.** Liver damage from cloxacillin flucloxacillin and dicloxacillin. *J. Hepatol.* 1992; 15(1-2): 154-156.
- Pieron R, Marien C, Jagueux M.** Jaundice et rifampicin. *Sem Hop.*1971; 47: 1286-95.
- Robert H, Alford H.** Antimycobacterial Agents, Principles and Practice of Infectious Diseases, Ed; Gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas, John E. Bennet, Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Melbourne, 1990, pp.350-354.
- Roger M, Des Prez Crails R.** Mycobacterium Tuberculosis. Principles and Practice of infectious Diseases, Ed; Gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas, John E. Bennet, Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Melbourne: 1990, pp.1890.
- Rolando N, Wyke RJ.** İnfections. *Gut.* 1991; Supplement:25-28.
- Ryan J, Dudley FJ.** Cholestasis with ticarsillin-potassium clavulanate (Timentin). *The Medical Journal of Australia.* 1992; 156:291.
- Ryback MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH.** Nefrotoxicity of vancomycin, alone and with aminoglycoside. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1990; 25: 679-687.
- Ryley NG, Fleming KA, Chapman, RW.**Focal destructive colangiopathy associated with amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin). *J. Hepatol.* 1995; 23(3): 278-282.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K.** Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology.* 2002; 36: 451-5.
- Sivapalasingam S, Steigbigel NH.** Macrolides, clindamycin, and ketolides, Principles and Practice of Infectious Disease, Eds; "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Elsevier Inc, New York, 2005, pp.396-417.
- Smith PM, Wilton A, Routledge PA.** Jaundice associated with amoxicillin-clavulanate potassium therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991; 3: 95-96.
- Ulutan F.** Karaciğer hastalarında antimikrobiyal ilaçların kullanımı, Antimikrobiyal Kemoterapi -Klinik Uygulamalar ve Yenilikler, Ed; Meço O, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları, Ankara. 1992. pp.27.
- Umstead GS, Neumann KH.** Erythromycin ototoxicity and acute psychotic reaction in cancer patients with hepatic dysfunction. *Archives of Internal Medicine*1986; 146: 897-899.
- Vasko AJM, Ligia M, Rui, MM.** Lymphocyte reactivity to ex-vivo drug antigens in drug induced hepatitis. *J. Hepatol* 1994; 21:151-158.
- Vial,T., Biour, M., Descotes, j, Trepo, C.** Antibiotic-associated hepatitis: Update 1990. *The Annals of Pharmacotherapy.* 1997; 31: 204-220.
- Williams R.** New directions in acute liver failure. *J R Coll Physicians Lond.* 1994; 28: 552-559.
- Willke A, Çokca F.** Linkozamidler. İnfeksiyon Hastalıkları, Ed; Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 1996, pp.178-180.
- Willke A.** Diğer Beta Laktamlar. İnfeksiyon hastalıkları,Ed: Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 1996, pp.141-143.
- Wilson WR, Cockerill FR.** Tetracyclines, chloramphenicol, eritromycin, and clindamisin. *Mayo. Clin. Proc.* 1987; 62: 906-915.
- Yazar E, Traş B.** Hepatotoksik Antibiyotikler. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi.* 2000; 12:128.
- Zimmerman HT, Maddrey WC.** Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology.* 1998; 22: 767-773.