



lezyonlarla karşımıza çıkabilir [1-5, 12,13]. Karaciğerde toksik etkiye yol açabilen başlıca mekanizmalardan ilki intrinsik mekanizmadır. Bu mekanizma önceden tahmin edilebilir, doza bağımlıdır, aşırı dozda bazı ilaç alımı ile ortaya çıkması karakteristiktir. Deneysel çalışmalarla gösterilebilir. Zedelenmenin mekanizması direkt veya indirek yolla olabilir. Kimyasal maddeler veya metabolitleri direk etki ile hücrelerde ve organellerde yapısal bozukluklar yapabilir, indirek etki ile ise bazı metabolik yollarla ilişki kurarak veya immun mekanizmalarla zarar verebilir. Bu yolla etkili ilaçlardan bazıları valproat, asetaminofen, metotroksat, kontraseptif steroidler, vinil klorid, kokain, siklofosamid, niasin olarak sayılabilir [1-5, 12,13]. İkinci mekanizma ise idiyosenkrazik tip olarak tanımlanıp, hepatotoksisitenin en sık görülen formu olup, kişiye göre önceden tahmin edilemeyecek reaksiyonlarla karakterlidir. İlaç metabolizmasında bireye göre değişen genetik farklılıklar yanı sıra çevresel faktörler de önemlidir. Bu tip toksik reaksiyon doza bağlı değildir ve deneysel çalışmalarla gösterilemez. Tanı problemlerine yol açabilir bunun da nedeni ilaç alımı ile karaciğer hasarının çıkması arasında çok uzun zaman geçebilir ve diğer karaciğer hastalıklarına çok benzer klinik ve histolojik özelliklere sahip olabilir. Bu yolla etkili ilaçlara örnek olarak izoniyazid, klorpromazin, fenilbutazon, diklofenak, halotan, fenitoin, asetilsalisilik asit, tetrasiklin, eritromisin, oral kontraseptifler, metotroksat, amoksisilin-klavulonat sayılabilir [1-5, 8, 12, 13,16] (Tablo 4).

**İlaçların karaciğerde biyotransformasyon mekanizmaları**

Toksik etkinin daha iyi anlaşılabilmesi için kısaca ilaçların normal metabolizmasına bakmak gerekir. Kullanılan ilaçların birçoğu emilimlerinin kolay olması için lipofilik yapıya sahip olmaları gerekir. Biyotransformasyon(dönüşüm) ile hidrofilik özellik kazandıktan sonra idrar veya safra ile atılabilir hale gelirler. Biyotransformasyon bazı ilaçların aktif hale gelebilmeleri için de esastır. Biyotransformasyon için ilaçların geçirmeleri gereken reaksiyonlar faz I ve faz II olarak gruplandırılır [12,16-18].

Faz I reaksiyonlarında yükseltgenme, indirgeme, ve hidroliz gibi reaksiyonlar gerçekleşir ve substrata aktif gruplar eklenir, faz II konjugasyon reaksiyonlarına substrat hazırlanır. Faz II'de konjugasyon reaksiyonları sulfat, asetat, glukronik asit, glutatyon ve glisin gibi endojen maddeler ile gerçekleşir. Bu yolla ara metabolitlerin hidrofilik özellikleri artırılır ve böbrek veya gastrointestinal sistemden atılımları sağlanır [6,12,18]. Bu basamaklarda aracı olan enzimler genetik polimorfizm gösterebilir ayrıca çevresel etmenlerden de etkilenebilirler.

Sitokrom p450 faz I reaksiyonları içinde en önemli enzim grubudur. Karaciğerde santral ven çevresinde ağırlıklı olarak bulunur. Endojen ve ekzojen substratların metabolizmasından sorumludur. p450 enzimlerinin hepatik ekspresyonunda belirgin farklılıklar vardır. Genetik polimorfizm denilen bu olay toksisitenin neden bir hastada görülürken diğerinde gözlenmediğini açıklar [1, 2, 4, 5, 12, 16].

**Karaciğer hasarının mekanizması**

Toksik olaylarda karaciğer hasarının oluşma mekanizmaları Tablo 5'de özetlenmiştir. Buna göre temel olarak 5 mekanizma söz konusu olabilmektedir. Bunlardan ilki, hücre içi iyon dengesinin bozulması ile açıklanır. İyon dengesinin bozulması sonucu ilaçlar kovalent bağ ile intraselüler proteinlere bağlanır. Hücre içi kalsiyum dengesi bozulur. Hücrede şişme, zar parçalanma ve hücre yıkımı gerçekleşir. Diğer mekanizma safra kanaliküler hasarıdır. Safra kanalikül membranındaki transport proteini etkilenecek veya safra sekresyonundan sorumlu bölgedeki aktin liflerinin yıkımına neden olarak safra sekresyonuna engel olup kolestaza neden olur. Safra asitlerinin hücre içindeki birikimi de apoptozise neden olur. Bu durumda üçüncü mekanizma olarak apoptozis söz konusu olmaktadır. Hücre zedelenmesi ile uyarılan immün sistem sitokinleri (TNF gibi) aktifleşip, hücre içi kaspazları tetikleyerek apoptozisi tetikler. Karaciğer hasarına neden olabilen dördüncü mekanizma ise immün mekanizmadır. İlaçlar küçük moleküllerdir ve immün cevap oluşturamazlar. Ancak biyotransformasyon sonucu p450 enzim reaksiyonları sırasında oluşan ara metabolitler enzimlere bağlanıp "addukt" denilen antijen gibi algılanan bileşikler oluştururlar. Bu bileşiklerin hepatosit yüzeyine taşınması ile antikor oluşumu ve humoral immünite uyarılır. Direkt T hücre cevabı ile sitolize de neden olurlar. Son olarak mitokondriyal disfonksiyonda hasara neden olan mekanizma olarak tanımlanmaktadır ve bu yolla oluşan hasar 3 şekilde gerçekleşir. Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu veya doğrudan mitokondriyal DNA'yı etkiler. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp, laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Bu radikaller mitokondriyal DNA'yı zedeler. Bu 3 olay sonucunda hücrede aerobik metabolizmada sıkıntı başlar ve anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur. Sonuçta hücre içi yağlanması gerçekleşir [1, 2, 5, 9,17-19].

**Morfolojik Değişiklikler**

Yukarıda tanımlanan mekanizmalar göz önüne alındığında toksik karaciğer hastalıkları temel olarak hepatositleri, safra duktuslarını, vasküler

sistemi, sinuzoidal hücreleri ve hatta Kupffer hücrelerini etkileyerek karaciğerde çeşitli morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur [1-4,13].

### **I – Hepatoselüler Hasar**

Hepatoselüler hasar akut veya kronik olabilir. Akut hepatoselüler hasarın histolojik karşılığı akut hepatittir. Akut hepatit toksik karaciğer hastalıklarının %90'ını temsil eder ve ALT yüksekliği (normalin 2 katına kadar çıkabilir) ile kendini gösterir. Akut hepatoselüler hasar sitotoksik, kolestatik ve mikst tip olarak 3 şekilde karşımıza çıkabilir [1-4,8-11]. ALT/AP oranının 5'den fazla olması sitotoksik hasarın göstergesidir [1,8]. Akut hepatit için tanımlanan morfolojik değişiklikler şeklinde olabileceği gibi fulminan hepatite varan tablo şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu nedenle değişen oranlarda hepatosit hasarı, nekroz, lobüller ve portal inflamasyon izlenir. En hafif formunda hepatositlerde balon dejenerasyonu ve apoptotik cisimler ile fokal nekroz odakları ile lobülde ve portal alanda nötrofil ve eozinofilleri de içerebilen inflamatuvar hücreler izlenir (1-4,13).

**Balon dejenerasyonu, apoptozis ve fokal nekroz**  
Balon dejenerasyonu hepatositlerde diffüz şişme, soluk boyanma ve sitoplazmanın boş görünümü ile sitoplazmik artıkların nükleus etrafında toplanması ile karakterli değişikliktir. En fazla sentriobüler bölge etkilenir. Bunun dışında hepatositlerde asidofilik dejenerasyon ve ölüm görülebilir ki bu zedelenme şekli hücrelerde piknotik nükleusa sahip yoğun eozinofilik sitoplazma ile kendini belli eder. Apoptozis ile hücre ölümünü temsil eder. Balon dejenerasyonu litik nekroza gidebilir. Zamanla ortadan kalkar ve yerinde stromal kollaps olur ki bu alanda lenfosit ve Kupffer hücrelerinden oluşan hücre topluluğu izlenir. Sitoliz olan hepatosit gözle görülmez ancak bu inflamatuvar hücrelerin varlığı sitolizin göstergesidir. Bu şekilde hepatositlerin fokal kaybı fokal (spoty) nekroz olarak tanımlanır. Buraya kadar tanımlanan histopatolojik tablo akut viral hepatitte tanımlanan değişikliklere çok benzer ve ayırım zordur. Parankimal nekrozun ağırlığına zıt olarak portal inflamasyonun hafif olması yanı sıra hasarın sentriobüler olması ve az da olsa eozinofil varlığı toksik hepatit olma ihtimalini artırır. Bazen enfeksiyöz mononükleozis tarzında sinuzoidal lenfositoz, pigment içeren Kupffer hücre belirginliği şeklinde de bulgu olabilir. Bu şekilde hasar fenitoin zehirlenmesinde izlenir [1-4,13].

### **Birleşik, submasif ve masif nekroz**

En hafif düzeyde fokal nekroz olarak tanımlanan sitotoksik hasar daha ağır hasarda birleşik (konfluent) ve panlobuler ve multilobüler nekroz

(submasif ve masif) olarak da karşımıza çıkar. Zon 3'de başlayan sentriobüler nekroz hepatosit kaybının zon 2'ye kadar uzanması ile birleşik nekrozu oluşturur. En ağır nekroz tipi olarak tanımlanan submasif ve masif nekroz ise lobülün tamamına yakını veya tamamını tutan hepatosit kaybı ile karakterlidir. Submasif nekroz perivenüler zondan başlayan lobülün büyük kısmını tutan ancak periportal zonun korunduğu nekroz olarak tanımlanır. Masif hepatik nekroz genellikle yaygın panlobuler ve multilobüler nekroz varlığında kullanılan terimdir. Nekroz ile korunmuş alan birlikteliği harita benzeri görünüme neden olur. Nekroz olan alanlarda hepatosit kaybı ve retikülün kollapsı olur. Ayrıca yoğunluğu değişken olmakla beraber genelde az miktarda mikst inflamatuvar hücreler, hipertrofik Kupffer hücreleri, seroid yüklü makrofajlar izlenir. Safra duktul proliferasyonu ve portal alanda ve çevresinde nötrofil infiltrasyonu belirgin olabilir. Canlı kalan hepatositlerde rejeneratif aktivite izlenebilir ve yeterli rejenerasyon sağlanabilirse karaciğer normale dönebilir ancak eğer rejenerasyon yetersiz olup retikülün çatı çok ağır hasarlanmış ise fibrozis gelişimi ve siroz ile sonuçlanan tablo gelişebilir. Histolojik değişikliklerle klinik tablo ve prognoz arasında çok keskin bir ilişki yoktur. Nekrozun yoğunluğunun artması, %65-80'den fazla hepatosit kaybı genellikle ölüm ile sonlanır. Masif ve submasif nekrozda klinik olarak ağır hepatit tablosu olur ve fulminan hepatit ile sonlanır. Karaciğer yetmezliğinin hızlı olarak geliştiği bu hepatit formunda klinik başlangıç ile karaciğer yetmezliği arasında geçen süre genellikle 8 haftadır, ancak daha kısa süreli de olabilir [1-4,13]. Masif nekroz için intihar amaçlı kullanılan asetaminofen zehirlenmesi en iyi örneği teşkil eder. Ancak mantar zehirlenmesi, ektazi ve diğer toksinler ile de görülür [1-4, 13, 14,16].

### **Zonal ve zonal olmayan nekroz**

Nekroz zonal dağılım gösterebilir, hasarın mekanizması ile ilişkilidir. Zonal nekroz sentriobüler (zon 3), periportal (zon 1) ve her iki zonun ortasında (Zon 2) olabilir. Toksik karaciğer hasarlarında nekroz çoğunlukla sentriobüler bölgede izlenir. İntrinsik toksinler genelde zonal nekroz oluşturur. Sentiobüler nekroz karbondioksit, parasetamol, mantar zehirlenmesi pirozolidin alkaloidleri ile izlenir. Bu maddelerin hepatotoksik metabolitlere dönüşmesinde sorumlu enzim sisteminin bu lokalizasyonda yoğun şekilde bulunması nedeniyledir [1-4, 8,13,16]. Zonal olmayan nekroz genelde idiosenkritik tip hepatotoksikler tarafından oluşturulur. İdiyosenkrazi yoluyla hasar yaptığı halde zonal nekrozla karakterli istisna sayılan ilaçlar vardır. Buna örnek halotandır. Nadir de olsa periportal nekroz

şeklinde de görülebilir. Buna örnek olarak kokain, fosfor gibi toksinler buna örnek olarak verilebilir [1-4,8,13].

#### *Sitotoksik etki ile hepatoselüler hasar yapan ilaçlar;*

Hepatoselüler hasar olarak temelde sitotoksik hasar yapan başlıca ilaçlar arasında asetaminofen, izoniyazid, ketokanazol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sülfonamidler, antidepresanlar, halotan, antidiabetik ajanlar, psikotropik ve nörotropik ilaçlar, kokain, ekstazi, CCL sayılabilir [1-3, 5, 6, 11,13-15].

Toksik hepatitlerde sitotoksik özellikle hepatoselüler hasar görülebildiği gibi hasar kolestatik tipte de olabilir. Bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler parankimde herhangi bir hasar yapmadan safra akışında bozulma ile karakterli hasara neden olur. Alkalen fosfataz yükselmesi kolestazın belirtisi olarak kabul edilir. ALT/AP oranı 2'den az ise hasar kolestatiktir [2, 8,10]. Kolestatik hasarın histolojik görünümü sentrilobüler hepatositlerde ve kanallıklarda belirgin olmak üzere safra tıkaçları ile karakterlidir. Kolestazın uzun sürdüğü durumlarda hepatositlerde tüysü dejenerasyon ve karaciğer hücre rozetleri izlenir. Bu tarzda hasar yapan en önemli ilaçlar; oral kontraseptifler, östrojen androjenler, tamoksifen, azotiopindir [1-5, 8, 9, 12,13].

Akut hepatoselüler hasar hem kolestatik hem de sitotoksik hasarın bir arada olabildiği mikst formda da olabilir. Kolestatik değişikliklere hafif balon dejenerasyonu, nekroz ve apoptosis eşlik eder [1-4, 13, 20]. ALT/AP oranı 2-5 arasında ise mikst tipte hasar düşünülmelidir [1]. Bu tarzda hasar yapabilen ilaçlar olarak fenotiazinler, NSAİ ilaçlar, makrolidler, sülfonamidler, trisiklik antidepresanlar, amoksisilin/klavulonik asit sayılabilir [1, 2, 4, 13,15].

Akut karaciğer hasarı toksik karaciğer hastalıklarının çoğunluğunu oluşturmakla beraber az oranda kronik karaciğer hasarı da görülebilir. Kronik olarak görülebilen lezyonlar kronik hepatit, steatozis, fosfolipidozis, NASH ve siroz olabilir. Viral veya otoimmün nedenleri ekarte edebilmek için serolojik testler mutlaka bilinmelidir. Tanı zordur çünkü kronik ilaç ilişkili hepatit otoimmün hepatite benzer değişiklikler içerebildiği gibi kendisi de otoimmüniteyi tetikleyebilir. Kronik hepatit fibrozis ve hatta siroza da neden olabilir. Örnek uzun süre metotroksat tedavisinde olabilir [1-4, 13,16].

Kronik hepatoselüler hasar olarak steatozis ve steatohepatit en sık görülen iki bulgudur. Her iki değişiklik alkol kullanımı başta olmak üzere aspirin, tetrasiklin NSAİ ilaçlar, kortikosteroidler, metotroksat, tamoksifen, amiodaron gibi ilaçlarla izlenir. Mikro veya makroveziküler yağlanma

şeklinde olabilir. İlaçların neden olduğu mikroveziküler steatozis intraselüler mitokondriyal oksidatif yolların hasarı ile geliştiğinden akut karaciğer yetmezliği gelişebilir. Bu durum kalıtsal metabolik hastalıklara benzer tablolar yapabilir. İlaçlara bağlı gelişen makroveziküler steatozis tek başına steatozis şeklinde olabileceği gibi mikroveziküler steatozisle ve hatta alkolik steatohepatite benzer tablo ile birlikte karşımıza çıkabilir. Ayrıcı tanıda klinik hikaye önemlidir. Alkolik steatohepatit yanı sıra nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)/nonalkoliksteatohepatit (NASH)' den ayırmak zordur. NASH'de parankimal inflamasyon ve hepatoselüler dejenerasyon orta veya şiddetli steatozise eşlik eder. Alkolik hepatit ve ilaçlara bağlı oluşan steatohepatitte ise yoğun inflamasyon, fibrozis ve hepatoselüler hasar varlığında hepatosit sitoplazmasında izlenen yağlanma kaybolabilir [1, 2, 4, 12,13].

#### **II- Safra Yolları Hasarı**

Safra yollarında hasar oluşturan ilaçlar karşımıza akut kolanjit, kronik kolanjit şeklinde çıkabilir. Kolestaz ile birlikte inflamasyonlu veya inflamasyonsuz safra duktus harabiyeti izlenir. Amoksisilin/kalvulonik asit, fenotiazinler, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar gibi bazı ilaçlar akut kolanjite neden olur ki fokal destrüktif safra yolu hasarı ile PMNL infiltrasyonu ile karakterlidir [1-5, 9, 12, 13]. Kronik kolanjit şeklinde lezyon yapanlar genelde primer biliyer siroz benzeri değişiklikler ile görülürler. Bu şekilde hasar yapan bazı ilaçlara örnek fenotiazinler, tetrasiklin, makrolidler verilebilir.

#### **III-Vasküler Hasar**

İlaçlar ve kimyasallar vasküler sistemin her seviyesinde, portal ven, hepatic arter, sinuzoidler ve santral ven düzeyinde hasar yapabilir. Sinuzoidal dilatasyon, peliozis, venookluzif hastalık, hepatoportal skleroz, hepatic arterde intimal hiperplazi gibi çeşitli lezyonlarla da karşımıza çıkabilir [1-4, 9, 12, 13]. Oral kontraseptifler, östrojen, tamoksifen, danazol, antineoplastik ilaçlar, alkol, thoratrast vasküler sitemde hasar yapabilen ilaçların bazılarıdır [1, 2, 4, 5, 13].

#### **IV-Sinuzoidal Hücre Hasarı**

Toksik ajanlar direkt vasküler yapıları etkileyebilme yanı sıra sinuzoidal hücrelerden işi hücreler ve Kupffer hücrelerini etkileyerek de hasara yol açabilir. Bu tip hasara örnek olarak granulomatöz reaksiyonlar verilebilir. İlaçlar ve kimyasallar karaciğerde granulomatöz reaksiyon şeklinde tek başına veya sitolitik ve kolestatik hepatit ile birlikte hasar oluşturabilir. Fenilbutazon granulomatöz hepatite neden olan ilaçlardan biridir [1, 2, 4, 5,13].

*Fosfolipidozis* bazı ilaçlara bağlı oluşan özel bir zedelenme şeklidir. Parenteral beslenme yanı sıra amiodaron gibi bazı antianjinal ilaçların kullanımı ile görülür. Hepatosit ve Kupffer hücreleri büyüktür ve köpüksü görünümündedir. Zedelenmenin patogeneğinde hücrelerin lizozomal membranını kolayca geçen bazı ilaçların varlığından söz edilir. İlaçların lizozomda birikimi söz konusudur. İlaçlar fosfolipidlere bağlanır ve lizozom içerisindeki fosfolipazları harekete geçirir. İlaç fosfolipid kompleksi pseudomyelinik şekillerle dolu büyük lizozomlarla karakterli görünüme neden olur [1, 2, 4, 13].

### V-Tümörler

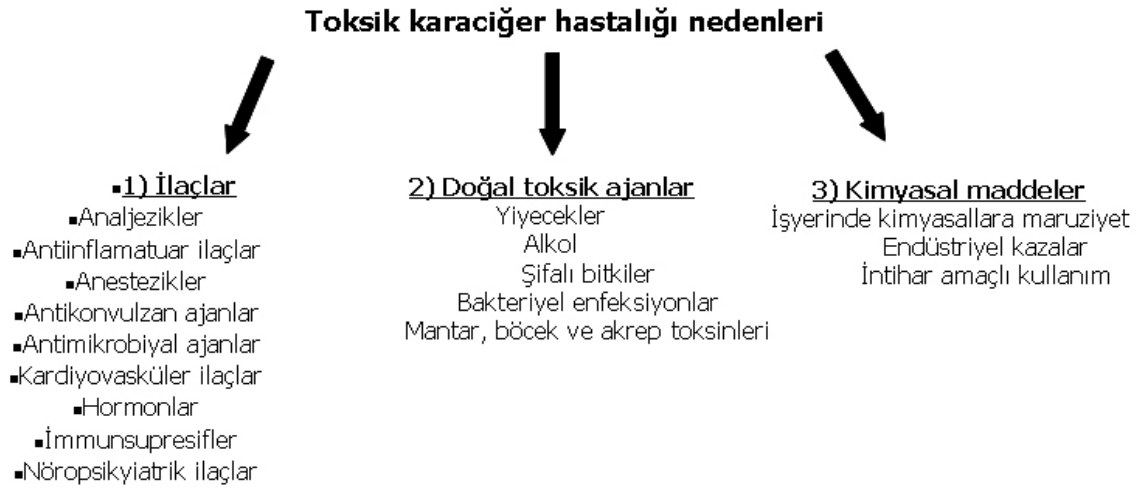
Karaciğer tümörlerinden hepatoselüler adenom en sık olmakla birlikte, anjiyosarkom, kolanjiyokarsinom, hepatosellüler karsinoma

neden olan ilaçlarda vardır. Oral kontraseptifler, anabolik steroidler, östrojenler adenoma yol açarken vinil klorid ve toratorast malign tümör gelişiminden sorumlu tutulmaktadır [1-4, 13].

### Sonuç

Toksik hepatitler klinik ve morfolojik olarak karaciğer disfonksiyonu ile giden pek çok hastalık ile karışabilir. Hepatit tablosundan tümöre kadar değişen spektrumda karşımıza çıkabilir. En sık morfolojik bulgu akut hepatit olduğu için akut hepatit morfolojisi olan olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Morfolojik olarak değişikliklerin sentrobüler olması ve inflamasyonun eozinofil içermesi destekleyici bulgularındandır. Doğru tanı için klinikopatolojik korelasyon gerekir.

**Tablo 1.** Toksik hepatite neden olabilen ajanlar



**Tablo 2.** Toksik hepatitlerin klinik bulguları



**Tablo 3.** Toksik hepatit gelişim mekanizmaları

Intrinsik	İdiyosenkrazik
Önceden tahmin edilebilir	En sık formu
Aşırı dozda ortaya çıkar	Doz ile ilişkili değil
Deneysel çalışmalarla gösterilir	Önceden tahmin edilemez
Zedelenme direkt, indirekt olabilir	Bireye göre değişir
Direkt; Hücre ve organellerde hasar	Genetik ve çevresel farklılıklar var
İndirekt; Metabolik yollarla veya	Deneysel gösterilemez
İmmun mekanizma	İlaç alımı- hasar süresi uzun olabilir.

**Tablo 4.** İntrinsik ve idiyosenkrazik yolla etki eden bazı ilaçlar

Intrinsik	İdiyosenkrazik
Valproat,	İNAH,
Asetaminofen,	Klorpromazin,
Metotroksat,	Diklofenak,
Kontraseptif steroidler,	Halotan,
Kokain,	Fenitoin,
Siklofosfamid	Asetilsalisilik asit,
	Eritromisin,
	Amoksisilin-klavulonat

**Tablo 5.** Toksik hepatit mekanizması

## Kaynaklar

- Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman B eds. Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002;14: 622–709.
- Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004; 833–61.
- Scheuer P. Liver biopsy interpretation. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988; 99–113.
- Lee R. Diagnostic liver pathology. First ed. St Louis: Mosby; 1994; 342–78.
- Narci C, Teoh Geoffrey C, Farrell. Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed; Philadelphia: Saunders; 2006:1807–43.
- Brunt E, Clouston A. Advanced liver pathology: Current controversies/advances. Pathology International 2004; 54: 287-302.
- Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. South Med J. 1999; 92:1095-7.
- Lucena MI, Cortes MG, Cueto R, Duran L, Andrade RJ. Assessment of drug induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol. 2008; 22: 141-58.

9. Kaplowitz N, Drug induced liver injury. Clin Infect Dis. 2004; 38: 544–8.
10. Abboud G, Kaplowitz N. Drug induced liver injury. Drug Saf. 2007; 30: 227-94.
11. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6: 673-84.
12. Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 222–27.
13. Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006; 1475–1500.
14. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. Semin Liver Dis. 2008; 28: 175-87.
15. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug induced liver injury in 2007. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:287-97.
16. William E. Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. Exp Mol Pathol. 2003;75: 265–76.
17. Kamal MA, French SW. Drug-induced increased mitochondrial biogenesis in a liver biopsy. Exp Mol Pathol 2004; 77: 201– 204.
18. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. N. Engl J Med. 2003; 349: 474-85.
19. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI et al. Mechanisms of hepatotoxicity. Toxicol Sci 2002; 65: 166-76.
20. Ioannis S. Elefsiniotis, George D. et al. Mixed Cholestatic/Hepatocellular Liver Injury Induced by the Herbicide Quizalofop-p-ethyl. Environ Health Perspect 2007; 115:1479-81.