

Review article

Deneysel Modellerde İlaça Bağlı Hepatotoksisite Drug-induced Hepatotoxicity in Experimental Models

Tuğba Çelik Samancı *

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize, Turkey

Özet

İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI), genellikle çeşitli ilaçların veya diyet takviye ürünlerinin toksik dozlarına maruz kalındığında meydana gelen karaciğer hasarıdır. DILI, akut karaciğer yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biri kabul edilmektedir. Günümüzde yeni ilaçların piyasaya sürülmesi ve diyet takviyelerindeki artış DILI yaygınlığını arttırmaktadır. DILI asetaminofen, karbondioksit, çeşitli ilaçlar ve ksenobiyotikler içeren bazı ilaçların toksik dozlarına maruz kalınmasıyla intrinsik DILI olarak ortaya çıkabildiği gibi, yaygın kullanılan ilaçların kullanımı sonrası öngörülemez şekilde de idiyosenkratik DILI olarak meydana gelebilmektedir. Özellikle idiyosenkratik DILI'yi içeren mekanizma tam olarak aydınlatılmadığından DILI araştırmalarında deneysel modeller büyük önem arz etmektedir. Ayrıca DILI'nın başlangıcını, ilerlemesini ve geri döndürülebilirliğini yansıtan deneysel modellerin geliştirilmesi daha iyi ve daha güvenli ilaçların üretimine ve kullanımına büyük katkı sağlayacaktır. Yeni önlenbilir hücre kültürü model sistemlerinin üretimine rağmen, deneysel hayvan modelleri klinik öncesi araştırmaların kaçınılmaz bir parçasıdır. İntrinsik DILI hayvan modelleri teknik açıdan basitçe uygulanabilen modellerdir. İdiyosenkratik DILI doz bağımsız ve öngörülemez şekilde meydana geldiğinden mekanizması tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu nedenle idiyosenkratik DILI deneysel modellerinin uygulanmasında ön tedavi uygulamasına veya mutant model kullanımına ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu araştırmada, çeşitli çalışmalarda deneysel modeller olarak kullanılmış ve kullanılmaya devam eden intrinsik ve idiyosenkratik deneysel DILI modelleri karşılaştırılarak avantaj ve dezavantajları ayrıntılı şekilde açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatotoksisite, ilaç toksisitesi, intrinsik, idiyosenkratik.

Abstract

The drug-induced liver injury (DILI), which is considered one of the most important causes of acute liver failure usually occurs when exposed to toxic doses of various drugs or dietary supplements. Today, the increase in the use of dietary supplements and the discovery of new drugs are known to increase the prevalence of DILI. Commonly used drugs cause idiosyncratic DILI in an unpredictable way, while exposure to toxic doses of certain drugs, such as acetaminophen, carbon tetrachloride, and xenobiotics, cause intrinsic DILI. Experimental models are of great importance in DILI research, especially since the mechanism of idiosyncratic DILI has not been fully elucidated. Although there are preventable new cell culture model systems, the development of experimental animal models, which is an inevitable part of preclinical research, will greatly contribute to the production and use of better and safer drugs for the treatment of DILI. Experimental intrinsic DILI models can be constructed technically simple, but the mechanism has not been fully elucidated since idiosyncratic DILI occurs in a dose-independent and unpredictable manner. Therefore, pretreatment or use of mutant models may be needed in the creation of idiosyncratic DILI experimental models. In this study, the advantages and disadvantages of intrinsic and idiosyncratic experimental DILI models are compared in detail.

* Corresponding author:

Tuğba Çelik Samancı, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize, Turkey.
Email: tugbacelik88@hotmail.com

Keywords: Hepatotoxicity, drug toxicity, intrinsic, idiosyncratic.

Received: 09 October 2021 * **Accepted:** 22 November 2021 * **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2021.411.3>

GİRİŞ

İlaca bağlı karaciğer hasarı (DILI), ilaç veya diyet takviyesi sonucu bazı bileşiklerin toksik dozlarına maruz kalındığında oluşan veya yaygın kullanıma sahip bir ilacın alınımı sonrası öngörülemeyen şekilde meydana gelen karaciğer hasarıdır (Norman, 2020). DILI, akut karaciğer hasarının önemli nedenlerinden birisidir. DILI'ye neden olan ajan hepatik metabolizma ve atımda değişikliklere neden olarak hücrel stres, immun yanıtın aktivasyonu ve hücre ölümünü tetikleyerek karaciğer hasarına yol açabilmektedir (Kaplowitz, 2005).

DILI 'intrinsic' ve 'idiyosenkratik' olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İki grubunda evrensel olarak tam bir tanımı bulunmamasına karşın intrinsic DILI'nin tipik olarak doza bağımlı ve öngörülebilir olduğu bilinmektedir. İntrinsic DILI sonucu meydana gelen toksisite ilacın kimyasal özelliklerine dayandırılmaktadır. İntrinsic DILI, ilacın toksik dozuna maruz kalan bireylerin çoğunda maruziyetten çok kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. İdiyosenkratik DILI (IDILI) ise genellikle doza bağımlı olmayan (yani düşük dozlarda görülebilen), öngörülemeyen ve nadir olarak gözlemlenen bir durum olarak tanımlanır (Norman, 2020).

İlaca bağlı gelişen hepatotoksisitenin, genetik, genetik olmayan ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. DILI patogeneğinde, kolanjiyositler ve endotel hücreleri potansiyel hedefler arasında olmasına rağmen ana hedef hepatositlerin ölümüdür (Rubin et al., 2018). DILI, temelde akut hepatit olarak ortaya çıkan hepatoselüler, kolestatik olarak ortaya çıkan kolestatik ve bunların karışımı olan miks yaralanma türüne neden olmaktadır. Ancak baskın karaciğer hasar tipi, hastalık esnasında değişiklik gösterebilmektedir (Jaeschke et al., 2014).

DILI mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ve DILI'yi incelemek için kullanılan modeller büyük öneme sahiptir. Yeni önlenebilir hücre kültürü model sistemlerinin geliştirilmesine rağmen, deneysel hayvan modelleri klinik öncesi araştırmaların kaçınılmaz bir parçasıdır (Leite et al., 2016). DILI araştırmalarında, kemirgenlerin (fareler, tavşanlar, ratlar ve kobaylar) yanı sıra domuz, koyun ve maymunlar da deneysel hayvan modellerinde kullanılmaktadır (Zhang et al., 2016).

İntrinsic DILI Modelleri

İntrinsic DILI hayvan modelleri teknik açıdan basitçe uygulanabilen modellerdir. Çoğu durumda hepatotoksisiteyi tetiklemek amacıyla hayvanlara ilgili ilacın büyük bir dozunun verilmesiyle oluşturulabilmektedir. Bununla birlikte, bu modellerin doğru kullanımı, her bir ilaca bağlı toksisite

mekanizmasının temel olarak anlaşılmasını gerektirir. Hayvanlarda intrinsik DILI modellerinin oluşturulmasında farklı ilaçlar kullanılmasına rağmen intrinsik DILI araştırmalarında kullanılan en yaygın iki model asetaminofen ve karbontetraklorürdür (Norman, 2020).

Asetaminofen

Asetaminofen (APAP, n-asetil-p-aminofenol, parasetamol) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı yaygın kullanıma sahip bir analjezik ve antipiretikdir. APAP doz aşımı, karaciğer yetmezliğinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Lee ve Seremba, 2008). Bu nedenle APAP, intrinsik DILI'nin en yaygın kullanılan ve kliniğe en yakın olan modelidir (Jaeschke et al., 2014). APAP ilişkili hepatotoksisite mekanizmasında halen önemli boşluklar bulunmasına rağmen mekanizma büyük ölçüde aydınlatılmıştır.

Asetaminofen ilişkili hepatotoksisite mekanizması: Törapotik dozlarda APAP'ın yaklaşık %90'ı Faz-II reaksiyonları (glukuronidasyon ve sülfatlama) yoluyla metabolize edilir ve böbrekler yoluyla idrarla atılır. Geriye kalan % 10'u ise sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla (ağırlıklı olarak P450 2E1 (CYP2E1) ve CYP1A2 tarafından) reaktif bir metabolit olan N-asetil-benzokinonimin (NAPQI) oluşturmak üzere metabolize edilir. Meydana gelen NAPQI hepatik glutatyon (GSH) ile konjuge olur ve hepatositler üzerinde herhangi bir zararlı etkiye sebep olmadan safrada kolayca elimine edilir (Chao et al., 2018).

APAP'ın aşırı dozuna maruz kalındığında sitokrom p450 enzimleri aracılığıyla yüksek miktarda NAPQI oluşumu meydana gelir (Zaher et al., 1998). Aşırı NAPQI oluşumu da hem sitozolik hem de mitokondriyal havuzlardaki GSH depolarının tükenmesiyle sonuçlanır. GSH depoları normal değerlerinin % 30'unun altına düştüğünde hepatosit hasarı tetiklenir. Üretilen NAPQI miktarı intrahepatik GSH seviyelerini tükettiğinde, NAPQI hücresel ve mitokondriyal proteinlere bağlanarak APAP-sistein protein eklentilerini oluşturur (McGill et al., 2012). Mitokondriyal proteinlerin üzerinde eklentilerin oluşumu mitokondriyal solunumda bozulmalara yol açar ve mitokondriyal süperoksit oluşumunu tetikler (Ramachandran ve Jaeschke, 2020). Bu erken APAP kaynaklı mitokondriyal oksidatif stres, redoks duyarlı mitojenle aktive olan protein kinazların aktivasyonunu tetikler ve sonuçta sitozolde c-jun N-terminal kinazın (JNK) fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar (Hanawa et al., 2008). Aktive edilmiş P-JNK daha sonra mitokondri ile yer değiştirir ve mitokondriyal oksidatif strese artışı tetikler. Bu artış mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (MPTP) açılmasını sağlayan ve DNA parçalanmasına neden olan apoptoz indükleyici faktör (AIF) ve endonükleazlar gibi mitokondriyal zarlar arası proteinlerin salınımını tetikler (Bajt et al., 2008). Bunun sonucunda MPTP açılması ve DNA hasarı karaciğerin sentrilobüler alanlarındaki nekrotik hücre ölümünden sorumludur (Ramachandran ve Jaeschke, 2019, 2020). APAP ilişkili toksisite çalışmalarında sıçanlar, kobaylar, kediler ve hamsterleri içeren birçok tür kullanılmasına rağmen en çok tercih edilen hayvanlar farelerdir. Yapılan araştırmalar farelerde ve insanlarda toksisiteye neden olan APAP dozlarının benzer olduğunu göstermektedir. Buna

göre her iki türde ≥ 150 mg/kg dozlarda hasar geliştirirken, diğer türlerin bu doza ya çok dirençli ya da çok hassas olduğu bulunmuştur (McGill et al., 2012). Fare modelleri ve insanlar arasındaki bu benzerliğin yanı sıra APAP toksisitesinin neden olduğu GSH tükenmesi, protein bağlanması, mitokondriyal hasar, oksidatif stres, DNA parçalanmasının da iki tür arasında benzerlikler gösterdiği görülmektedir (Davern et al., 2006; Jaeschke et al., 2014; McGill et al., 2015; Rubin et al., 2018; Xie et al., 2014). Ancak karaciğer hasarının oluşum süresinde farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar farelerde APAP ilişkili hepatotoksitenin insanlardan daha hızlı geliştiğini göstermektedir (McGill et al., 2012, McGill et al., 2011).

Karbontetraklorid

Karbontetraklorid (CCl_4), hayvanlarda deneysel karaciğer hasarını indüklemek amacıyla yaygın olarak kullanılan kimyasallardan birisidir (Brautbar ve Williams, 2002). CCl_4 , yüksek dozlar (≥ 1 mL/kg) tekrarlanabilir akut karaciğer hasarına neden olmaktadır.

Karbontetraklorid ilişkili hepatotoksosite mekanizması: CCl_4 , karaciğerde monooksijenazların sitokrom P450 süper ailesi tarafından CCl_3 'e metabolize edilir. Meydana gelen CCl_3 , moleküler oksijen ile reaksiyona girerek triklorometil peroksil radikalini ($CCl_3OO\cdot$) oluşturur. CCl_4 'ün bu reaktif serbest radikal ürünleri, çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girebilme özelliğindedir. $CCl_3\cdot$ gibi makromoleküllere bağlanmaya ek olarak, $CCl_3OO\cdot$ çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen çıkarabilir ve böylece lipid peroksidasyonu (LPO) olarak bilinen zincir reaksiyonunu başlatabilir. Yapılan çalışmalarda CCl_4 'ün hepatotoksitesi için hem alkilasyonun hem de LPO'nun gerekli olduğu görülmektedir (Weber et al., 2003). Bu durum antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltarak biyolojik zarda LPO'yu tetikleyen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olabilir (Hamid et al., 2017). Ayrıca CCl_4 plazma membranında kalsiyum iyonu geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bu durum kalsiyum homeostazının bozulmasına ve nihayetinde nekrotik hücre ölümüne neden olabilir (Al-Asmari et al., 2015). Ek olarak, CCl_4 dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) seviyesini arttırarak hepatik stellat hücrelerin aktivasyonuna yol açar (Singh et al., 2017). APAP gibi, akut CCl_4 hepatotoksitesi, LPO'ya ek olarak mitokondriyal hasarı ve mitokondriyal DNA tükenmesini de içermektedir (Knockaert et al., 2012).

CCl_4 ilişkili hepatotoksosite modellerinde kemirgen türleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte yapılan çalışmalar sıçanların insan CCl_4 ilişkili hepatotoksositeye en yakın model olduklarını göstermektedir (Randle et al., 2008). Bununla birlikte, deneysel modellerde fareler genellikle çalışmalarda kolaylık sağlamak ve gen nakavt farelerin ve transgenik alt türlerin mevcudiyeti nedeniyle tercih edilmektedir.

CCl₄ ilişkili hepatotoksisteyi APAP ilişkili hepatotoksisteden ayıran önemli bir nokta, alkolik olmayan karaciğer hastalıkları ve yağlı karaciğer hastalıkları gibi kronik karaciğer hastalığını modellemek amacıyla da kullanılabilmesidir (Kepekçi et al., 2013).

Diğer İlaçlar ve Ksenobiyotikler

APAP ve CCl₄'ün yanı sıra tiyoasetamid, furosemid, bromobenzen, azathioprin, doxorubisin, sikloporin A, sisplatin ve alil alkol gibi çeşitli ilaçlarda intrinsik DILI modellerinin oluşturulmasında kullanılmaktadır. Özellikle tiyoasetamidin (TAA) ≥ 100mg/kg dozları farelerde ve sıçanlarda hepatotoksisteyi tetikleyebilmektedir. TAA, özellikle sıçanlarda karaciğer fibrozu ve siroz uyarlanmasında kullanılmaktadır. TAA ilişkili hepatotoksistenin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da toksisite mekanizmasının TAA'nın sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla TAA S-oksit ve S,S-dioksit metabolitlerine dönüştürülmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu dönüşüm sonucu oluşan TAA S-oksit ve S,S-dioksit metabolitleri lipitlere ve proteinlere bağlanarak toksisteyi başlatmaktadır (Hajovsky et al., 2012; Kang et al., 2008). Yapılan çalışmalar TAA'nın serbest radikal artışına sebep olarak lipid peroksidasyonunu tetiklediğini göstermektedir (Thirumalai ve ark., 2011).

TAA dışında furosemid, bromobenzen ve alil alkol gibi maddelerde nadir çalışılan intrinsik DILI modelleri arasında yer almaktadır. Mekanizmaları tam olarak aydınlatılamasa da bu ilaçlar da APAP, CCl₄ ve TAA'ya benzer şekilde proteinlere bağlanabilir veya hepatosit nekrozisine yol açan LPO'yu indükleyebilen reaktif metabolitlere dönüştürülür (Wong ve ark., 2000).

Azathioprin (AZP), klinik olarak doku reddinin önlenmesinde ve ayrıca şiddetli romatoid artrit, sistemik lupus, eritematozus, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Etchevers ve ark., 2008). Tüm bu yararlı etkilerinin yanı sıra karaciğer ve kemik iliğindeki olumsuz etkilerinden dolayı terapötik potansiyeli sınırlıdır (Petit et al., 2008). AZP'nin hepatotoksik mekanizması, mitokondriyal hasara yol açan serbest radikal oluşumu nedeniyle GSH'ın ve ATP'nin tükenmesini ve nihayetinde nekrozisle gelişen hücre ölümünü içermektedir (El-Beshbishy ve ark., 2011).

Antrasiklin antikanser ilacı olan Doksorubisin (DOX) sarkomalar, karsinomalar, nöroblastom ve hematolojik kanserler gibi geniş bir malign tümör spektrumu üzerindeki terapötik etkinliği nedeniyle kanser kemoterapisinde kullanılır. Yaygın klinik kullanımına rağmen DOX'un kardiyotoksiste, nefrotoksiste ve hepatotoksiste üzerindeki yan etkileri önemli bir endişe kaynağıdır. DOX, mikrozomlardaki (CYP2B1) NADPH redüktaz ve diğer flavin içeren enzimlerin neden olduğu bir metabolik aktivasyon yoluyla tek elektron indirgenmesine uğrayarak dokso semikinon serbest radikalleri oluşturur (Henninger et al., 2012). Moleküler oksijen varlığında dokso semikinon superoksit anyonlarını oluşturmak için oksijeni hızlı bir şekilde süperokside indirger. Böylece DOX, antioksidan enzim durumunu tüketir ve toksisitesi, aktif metabolitlerine atfedilir.

Sikloporin-A (Cs-A), otoimmün hastalıkların önlenmesinde klinik olarak kullanılan immunsupresif bir ilaçtır. Gen transkripsiyonunun düzenlenmesi yoluyla Cs-A, IL-1, IL-2 reseptör üretimini inhibe eder ve makrofaj T hücre etkileşimini ve T hücresine bağımlı ve hücre fonksiyonunu içeren T hücre yanıtlarını da engeller (Mattila et al., 1990). Ancak nefrotoksisite, kardiyotoksisite ve hepatotoksisite nedeniyle klinik ve deneysel kullanımı sınırlıdır (Patocka et al., 2020). Cs-A'nın neden olduğu karaciğer hasarının mekanizmalarının antioksidanların, yani glutatyon, katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazı tüketen ve nihayetinde oksidatif strese neden olan ROS'ların aşırı üretiminden kaynaklanmaktadır (Elisa Böhmer et al., 2011).

Sisplatin (CP), çeşitli insan malignitelerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan platin bazlı kemoterapötik ilaçtır. Çeşitli çalışmalar CP'nin nefrotoksisite, hepatotoksisite ve nörotoksisite gibi hayatı tehdit eden yan etkilerden sorumlu ROS oluşumunu indüklediğini doğrulamıştır (Naqshbandi ve ark, 2012). CP aktif taşıma yoluyla hücreye girer ve klorür ligandları, hücresel makromoleküllerdeki DNA nükleofilik alanlarla reaksiyona girer (Brabec ve Kasparikova, 2005). Bu nedenle oksidatif hasar tarafından mitokondride indüklenen hasarın, CP'nin neden olduğu apoptozda önemli rol oynadığı açıktır (Özyurt et al., 2006).

Tüm bunlara ek olarak kemirgenlerde karaciğer hasarını tetikleyen DILI modelleri ksenobiyotiklerle de oluşturulabilmektedir. Örneğin; endotoksine ve apoptotik ölüme neden olan gen ekspresyonunun inhibitörü de intrinsik DILI modelleri arasında yer almaktadır (Bechmann et al., 2008).

İdiyosenkratik DILI

İdiyosenkratik DILI (IDILI)'nin hayvanlarda araştırılması oldukça zordur. Ancak IDILI'nin hayvan modellerini geliştirme girişimleri bulunmaktadır. Bu modeller hastalığın patogenezi hakkında bilgi verebilir ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir. İnsanlarda IDILI'ye neden olan bir ilaca uygun hayvan modelleri oluşturulabilmesi için hayvanlarda tasarlanmış bir ön tedavi veya genetik değişikliğe ihtiyaç duyulabilir. IDILI ilişkili araştırmalarda enflamasyonun indüklenmesi, immün toleransın baskılanması veya mitokondriyal fonksiyonun genetik manipülasyonunu içeren modeller uygulamaktadır.

Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş IDILI Modeli

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarının gelişiminde bağırsaktan üretilen endotoksinlerin kritik role sahip olduğu hem deneysel hem de klinik araştırmalarda gösterilmiştir (Nolan, 2010). Dolaşımdaki endotoksin konsantrasyonunun artışı Kupffer hücre aktivasyonuna yol açarak ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin salınımını tetikleyerek karaciğer hasarının ilerlemesine yol açmaktadır (Thurman et al., 1998). Bu durum karaciğer hasarının oluşturulmasında endotoksinlerin ve inflamasyonun sürece büyük katkısının olduğunu dolayısıyla inflamasyonun tetiklenmesinin IDILI hayvan modellerinin oluşturulmasında önemli role sahip olabileceğini düşündürmüştür. LPS

uygulanması sonrası gelişen inflamatuvar stresin IDILI için bir duyarlılık faktörü oluşturabileceği öne sürülmüştür (Roth ve ark., 1997). Lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş IDILI modelinde, deney hayvanlarında inflamasyonun indüklenmesi amacıyla bakteriyel LPS'ler ya ön işlem olarak ya da sonradan uygulanmaktadır. Bu metot kullanılarak oluşturulan IDILI modellerinde sıçanlara ve farelere IDILI etkeni olan çeşitli ilaçların (ranitidin, chlorpromazine, trovafloxacin ve diclofenac) hepatotoksik olmayan dozları LPS ile kombinasyon halinde verildiğinde ALT seviyelerinin arttığı ve hepatotselüler nekrozu içeren karaciğer hasarı geliştiği görülmüştür (Deng et al., 2009; Shaw et al, 2007; Waring et al., 2006). İnsanlarda IDILI etkeni kabul edilen trisiklik bir antipsikotik olan klorpromazin (CPZ)'nin tötropotik dozları, insanlarda karaciğer fonksiyon bozukluklarına ve hastaların yaklaşık % 40'ında serum alkalin fosfataz (ALP) yükselmesini tetiklemiştir. Ancak uzun yıllar hayvanlar üzerinde CPZ ile başarılı bir IDILI modeli oluşturulamamıştır. Buchweitz ve arkadaşları CPZ uygulamasına 2 saatlik bir LPS ön tedavisi ekleyerek sıçanlarda insan CPZ hepatotoksitesini modelleyebilmişlerdir (Buchweitz et al., 2002). IDILI'ye neden olduğu bilinen diklofenak, halotan, amiodaron, ranitidin ve travafloksasin gibi ilaçların inflamasyon modeliyle birlikte kullanımı kemirgenlerde tekrarlanabilir karaciğer hasarını indüklemek amacıyla kullanılmaktadır (Deng et al., 2006; Dugan et al. 2010; Lu et al. 2012).

Çeşitli araştırmalarda inflamasyonun tetiklenmesiyle IDILI modelleri oluşturulabilmesine rağmen insanlarda IDILI tek doz uygulama sonrasında ziyade tekrar eden dozlardan sonra gelişir ve bu modelde karaciğerin histolojik bulgularında insan IDILI modellerinde gözlenen lenfosit birikimi yerine nötrofil birikimi gözlenir, bu model bazı kısıtlamalar içermektedir.

Bağışıklık Aracılı IDILI Modeli

Son zamanlarda deney hayvanlarında IDILI'yı modellemek amacıyla bağışıklık toleransının baskılanması yöntemi de kullanılmaktadır. Bu yöntem insanlarda ciddi IDILI'ye neden olan ilaçların, gecikmeli hasar başlangıcı sonrası devam eden tedaviye rağmen karaciğer hasarının gerilemesinin gözlenmesi sonucu oluşturulan bir yöntemdir. Klinikte hastaların IDILI'ye neden olan çeşitli ilaçların kullanımı sonrası başlangıçtaki hafif yaralanmaya adapte olması, bağışıklık toleransının geliştiğini ve karaciğer yetmezliğine ilerlemenin önlendiğini göstermektedir. Bu durumda, bağışıklık toleransının kırılmasının IDILI oluşumunu tetikleyebileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla bağışıklık toleransını bozmak için çeşitli antikorlar kullanılarak geliştirilen hayvan modelleriyle IDILI'nin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Miyeloid aracılı baskılayıcı hücrelerin (MDSC) tükenmesi ve bağışıklık kontrol noktası reseptörlerinin inhibisyonu IDILI hayvan modellerinin geliştirilmesinde kullanılan yöntemlerdir.

Yapılan araştırmalarda hastalarda ölümcül hepatotoksitesiteye neden olabilen bir anestetik olan halotanın neden olduğu hepatotoksitesitenin immun aracılı olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (Vergani et al., 1980). Bunun üzerine Chakraborty ve arkadaşları dişi BALB/cJ farelere intraperitoneal olarak 30 mmol/kg halotan enjekte ettiğinde insanlarda da görülen kendi kendini sınırlayan ALT seviyeleri

gözlemlemişlerdir. Karaciğere infiltrate olan lökositlerin ağırlıklı olarak MDSC olan CD11b+GR1 hücreler olduğunu bulmuşlardır (Chakraborty et al., 2015). Bu hücreler herhangi bir güçlü inflamatuvar durumda yer alan ve T hücre yanıtını baskılayabilen hücrelerdir (Gabrilovich ve Nagaraj, 2009). Bu bulgular doğrultusunda MDSC'leri tüketmek ve bağışıklık toleransını baskılamamanın bağışıklık aracılı IDILI modeli oluşturmada kullanılabileceğini düşündürmüştür. Farelere halotan tedavisi öncesi bağışıklık toleransının baskılanması amacıyla anti-Gr 1 verilmesinin karaciğer hasarında artışa neden olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda genel olarak MDSC'leri tüketerek bağışıklık toleransını bozmanın, halotanın karaciğer hasarına neden olma potansiyelini açığa çıkarabileceğini göstermektedir. Başarısına rağmen bu yöntemi doğrulamak için hayvan modelinde ek ilaçların test edilmesi gerekmektedir.

İnsanlarda ciddi karaciğer hasarına neden olan sıtma önleyici ilaç olan amodiakinin (AQ) ile yapılan bir çalışmada, dişi C57Bl/6J farelere günlük amodiakinin uygulamasının, gecikmeli hepatotoksisite gelişimine neden olduğu ve devam eden ilaç tedavisine rağmen karaciğer hasarında hafif iyileşme görüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hafif düzelme sürecinin karaciğerde programlanmış hücre ölüm 1 proteini (Pd-1) pozitif T hücrelerindeki artıştan sonra meydana geldiğini göstermiştir (Metushi, Cai, et al., 2015). Bu iyileşmenin bağışıklık toleransına bağlı olduğu varsayılarak bağışıklık toleransını bozmak amacıyla iki bağışıklık kontrol noktası hedeflenmiştir. Çoklu bağışıklık kontrol yolunun bloke edilmesinin immun kontrol noktalarını aynı anda hedefleyen kombinasyon tedavisinin IDILI'nın mekanizmasının aydınlatılmasında önemli role sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla Metushi ve arkadaşları çalışmalarında PD-1 proteininden yoksun PD-1^{-/-} fareleri ve CTLA-4'ün reseptörü ile etkileşimini bloke etmek için anti-CTLA-4 antikorunu kullanarak yaptıkları çalışmada PD-1^{-/-} farelerde anti-CTLA-4 ve AQ uygulaması sonrası karaciğer hasarının kötüleştiğini göstermişlerdir (Metushi, Hayes, & Utrecht, 2015). PD-1 ve CTLA-4 T hücre aktivasyonunun negatif düzenleyicileridir ve immün toleransın indüklenmesinde önemli fonksiyona sahiptirler. PD-1 reseptörü ile ligand 1 ve 2 (PD-L1/2) arasındaki etkileşim, bağışıklık tepkisini bastırmak için anahtar bir yoldur. PDL1 ve L2 PD-1'e bağlandığında T hücre çoğalmasını, sitokin üretimini ve hücre yapışmasını inhibe eder. PD-1 ve reseptörlerinin devreye girmesi aktive edilmiş T hücreleri üzerinde PD-1'in indüklenmesine neden olur ve bu nedenle enfeksiyona yanıt olarak bağışıklık sistemi aktive edildiğinde otoimmüniteyi ve doku hasarına karşı korumayı önlemeye yardımcı olur (Pardoll, 2012). CTLA-4, T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve CD80 ve CD86'ya bağlanır ve T hücreli aracılı bağışıklık tepkilerinin negatif düzenlenmesine neden olur. CD80 ve CD86 ayrıca T hücreleri üzerindeki CD28 için ligandlardır ve bu etkileşim, T hücresi proliferasyonu, sitokin üretimi ve hayatta kalması için uyarılmaya yardımcı olur (Walker ve Sansom, 2011). Çoklu bağışıklık kontrol yolunun bloke edilmesinin immun kontrol noktalarını aynı anda hedefleyen kombinasyon tedavisinin kullanıldığı bu modelde karaciğerde lenfosit infiltrasyonunda artış ve nekrozla karakterize karaciğer hasarı izlenmiştir. Histolojik bulgular insanlardakine benzer bulunmuştur (Foureau et al., 2015). Ardından PD-1^{-/-} farelerde, anti CTLA-4 ile

birlikte insanlarda IDILI'ye neden olduğu bilinen izoniazid (INH) ve nevirapin (NVP) kullanılarak IDILI modeli oluşturulmuştur. INH ve NVP ile tedavi edilen bozulmuş immün toleranslı hayvan modelinin tek başına INH veya NVP uygulamasına kıyasla önemli ölçüde artan karaciğer hasarına neden olduğu bulunmuştur (Mak ve Utrecht, 2015). Bu nedenle bu hayvan modelinin birden fazla ilacın IDILI'ye neden olma potansiyelini açığa çıkarabileceği düşünülmektedir.

Mitokondri İlişkili IDILI Modeli

DILI ilişkili birçok ilacın mitokondriyal fonksiyonda bozukluğa yol açtığı bilinmektedir (Pessayre et al., 2012). Bununla ilişkili birkaç mekanizma; beta oksidasyonunun inhibisyonu (valproat), mitokondriyal solunumun inhibisyonu, mitokondriyal DNA'da değişiklikler (mtDNA; nükleosit analogları) ve zar geçirgenliği geçiş gözeneklerinin açılmasıdır. Mitokondriyal toksisite, ilaçlar veya reaktif metabolitler tarafından indüklenebilir. Yapılan çalışmalar IDILI ile ilişkili bir dizi ilacın geleneksel hayvan toksikoloji modellerinde açık karaciğer toksisitesi olmamasına rağmen, in vitro deney koşullarında mitokondriyal fonksiyonu bozduğunu bulmuştur.

Ong ve ark, mitokondriyal süperoksit dismutaz 2'nin (Sod 2+/-) kısmi eksikliği olan farelerin, 4 hafta boyunca 10 mg/kg /gün troglitazon ile tedaviden sonra hem serum ALT seviyelerinde artışı hem de histopatolojik incelemelerde hafif karaciğer hasarının gözlemlendiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar, bazı IDILI'lerin subklinik mitokondriyal disfonksiyonu olan hastaların artan duyarlılığı ile açıklanabileceği hipotezine yol açmıştır. Ancak bu sonuçlara rağmen takip çalışmalarında farklı sonuçlarda elde edilmiştir. Troglitazon uygulanan bir çalışmada, kronik troglitazon tedavisinden sonra ALT'deki artışın WT ve Sod 2+/- fareler arasında farklılık göstermediğini bildirilmiştir (Fujimoto et al., 2009). Bu modelle ilişkili nimesud ve flutamid ile yapılan çalışmalarda da bu modelin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar mitokondriyal toksisitenin IDILI'de başlatıcı bir olay olabileceğini düşündürmektedir. Ancak insanlarda mitokondriyal toksisite ilgili verilerin azlığı nedeniyle bu bulguların klinik durumlarla ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. İnsanlarda SOD 2 varyantları ile IDILI arasındaki ilişkiler keşfedilmiştir (Lucena et al., 2010) ancak bu varyantlar daha yakın tarihli genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında bildirilmemiştir (Nicoletti et al., 2017).

SONUÇ

Akut karaciğer yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biri kabul edilen DILI ile ilgili zorlukların çoğu, toksisite mekanizmasının yeterince aydınlatılamamasından kaynaklanmaktadır. İntrinsik DILI'nin mekanizmasının aydınlatılmasına dair yararlı deneysel modeller kullanılmasına rağmen IDILI'yi modellemek reaksiyonların kendine özgü doğası ve geçerli hayvan modellerinin eksikliği nedeniyle büyük zorluklar içermektedir. Ancak umut verici yeni modellerin ortaya çıkması, yabani tip ve transgenik suşlarının geliştirilmesi DILI mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli role sahiptir.

Ek Beyan

Makalenin tüm süreçlerinde JIAM'ın araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun olarak hareket edilmiştir.

Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- Al-Asmari, A. K., Athar, M. T., Al-Shahrani, H. M., Al-Dakheel, S. I., & Al-Ghamdi, M. A. (2015). Efficacy of *Lepidium sativum* against carbon tetra chloride induced hepatotoxicity and determination of its bioactive compounds by GC-MS. *Toxicology Reports*, 2, 1319–1326. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.09.006>
- Bajt, M. L., Farhood, A., Lemasters, J. J., & Jaeschke, H. (2008). Mitochondrial Bax translocation accelerates DNA fragmentation and cell necrosis in a murine model of acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1), 8–14. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.129445>
- Bechmann, L. P., Marquitan, G., Jochum, C., Saner, F., Gerken, G., & Canbay, A. (2008). Apoptosis versus necrosis rate as a predictor in acute liver failure following acetaminophen intoxication compared with acute-on-chronic liver failure. *Liver International*, 28(5), 713–716. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01566.x>
- Brabec, V., & Kasparkova, J. (2005). Modifications of DNA by platinum complexes: Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resistance Updates*, 8(3), 131–146. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2005.04.006>
- Brautbar, N., & Williams, J. (2002). Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessment, risk factors and mechanisms. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol. 205, pp. 479–491. *Int J Hyg Environ Health*. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00175>
- Buchweitz, J. P., Ganey, P. E., Bursian, S. J., & Roth, R. A. (2002). Underlying endotoxemia augments toxic responses to chlorpromazine: Is there a relationship to drug idiosyncrasy? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(2), 460–467. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.2.460>
- Chakraborty, M., Fullerton, A. M., Semple, K., Chea, L. S., Proctor, W. R., Bourdi, M., ... Pohl, L. R. (2015). Drug-induced allergic hepatitis develops in mice when myeloid-derived suppressor cells are depleted prior to halothane treatment. *Hepatology*, 62(2), 546–557. <https://doi.org/10.1002/hep.27764>
- Chao, X., Wang, H., Jaeschke, H., & Ding, W. X. (2018, August 1). Role and mechanisms of autophagy in acetaminophen-induced liver injury. *Liver International*, Vol. 38, pp. 1363–1374. *Liver Int*. <https://doi.org/10.1111/liv.13866>
- Davern, T., James, L., Hinson, J., Polson, J., Larson, A., Fontana, R., ... Lee, W. (2006). Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology*, 130(3), 687–694. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.01.033>
- Deng, X., Luyendyk, J. P., Ganey, P. E., & Roth, R. A. (2009). Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: Hints from animal models. *Pharmacological Reviews*, 61(3), 262–282. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001727>

- Deng, X., Stachlewitz, R. F., Liguori, M. J., Blomme, E. A. G., Waring, J. F., Luyendyk, J. P., ... Roth, R. A. (2006). Modest inflammation enhances diclofenac hepatotoxicity in rats: Role of neutrophils and bacterial translocation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319(3), 1191–1199. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.110247>
- Dugan, C. M., MacDonald, A. E., Roth, R. A., & Ganey, P. E. (2010). A mouse model of severe halothane hepatitis based on human risk factors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 333(2), 364–372. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.164541>
- El-Beshbishy, H. A., Tork, O. M., El-Bab, M. F., & Autifi, M. A. (2011). Antioxidant and antiapoptotic effects of green tea polyphenols against azathioprine-induced liver injury in rats. *Pathophysiology*, 18(2), 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2010.08.002>
- Elisa Böhmer, A., Ribeiro Corrêa, A. M., de Souza, D. G., Knorr, L., Hansel, G., Gustavo Corbellini, L., ... Onofre Souza, D. (2011). Long-term cyclosporine treatment: Evaluation of serum biochemical parameters and histopathological alterations in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(1–2), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.10.005>
- Etchevers, M. J., Aceituno, M., & Sans, M. (2008). Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(36), 5512–5518. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5512>
- Foureau, D. M., Walling, T. L., Maddukuri, V., Anderson, W., Culbreath, K., Kleiner, D. E., ... Bonkovsky, H. L. (2015). Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 180(1), 40–51. <https://doi.org/10.1111/cei.12558>
- Fujimoto, K., Kumagai, K., Ito, K., Arakawa, S., Ando, Y., Oda, S. I., ... Manabe, S. (2009). Sensitivity of liver injury in heterozygous sod2 knockout mice treated with troglitazone or acetaminophen. *Toxicologic Pathology*, 37(2), 193–200. <https://doi.org/10.1177/0192623308329282>
- Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009, March). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 9, pp. 162–174. *Nat Rev Immunol.* <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- Hajovsky, H., Hu, G., Koen, Y., Sarma, D., Cui, W., Moore, D. S., ... Hanzlik, R. P. (2012). Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide S-Oxide in rat hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 25(9), 1955–1963. <https://doi.org/10.1021/tx3002719>
- Hamid, M., Liu, D., Abdulrahim, Y., Liu, Y., Qian, G., Khan, A., ... Huang, K. (2017). Amelioration of CCl4-induced liver injury in rats by selenizing Astragalus polysaccharides: Role of proinflammatory cytokines, oxidative stress and hepatic stellate cells. *Research in Veterinary Science*, 114, 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.05.002>
- Hanawa, N., Shinohara, M., Saberi, B., Gaarde, W. A., Han, D., & Kaplowitz, N. (2008). Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury. *Journal of Biological Chemistry*, 283(20), 13565–13577. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708916200>
- Henninger, C., Huelsenbeck, J., Huelsenbeck, S., Grösch, S., Schad, A., Lackner, K. J., ... Fritz, G. (2012). The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261(1), 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.03.012>

- Jaeschke, H., Xie, Y., & McGill, M. R. (2014). Acetaminophen-induced liver injury: From animal models to humans. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, Vol. 2, pp. 153–161. *J Clin Transl Hepatol*. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00014>
- Kang, J. S., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wongpoomchai, R., Chusiri, Y., Gonzalez, F. J., & Fukushima, S. (2008). Role of CYP2E1 in thioacetamide-induced mouse hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228(3), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.010>
- Kaplowitz, N. (2005). Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005 4:6, 4(6), 489–499. <https://doi.org/10.1038/nrd1750>
- Kepekçi, R. A., Polat, S., Çelik, A., Bayat, N., & Saygideger, S. D. (2013). Protective effect of *Spirulina platensis* enriched in phenolic compounds against hepatotoxicity induced by CCl₄. *Food Chemistry*, 141(3), 1972–1979. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.107>
- Knockaert, L., Berson, A., Ribault, C., Prost, P. E., Fautrel, A., Pajaud, J., ... Robin, M. A. (2012). Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver. *Laboratory Investigation*, 92(3), 396–410. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.193>
- Lee, W. M., & Seremba, E. (2008, April). Etiologies of acute liver failure. *Current Opinion in Critical Care*, Vol. 14, pp. 198–201. *Curr Opin Crit Care*. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f6a420>
- Leite, S. B., Roosens, T., El Taghdouini, A., Mannaerts, I., Smout, A. J., Najimi, M., ... van Grunsven, L. A. (2016). Novel human hepatic organoid model enables testing of drug-induced liver fibrosis in vitro. *Biomaterials*, 78, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.11.026>
- Lu, J., Jones, A. D., Harkema, J. R., Roth, R. A., & Ganey, P. E. (2012). Amiodarone exposure during modest inflammation induces idiosyncrasy-like liver injury in rats: Role of tumor necrosis factor- α . *Toxicological Sciences*, 125(1), 126–133. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr266>
- Lucena, M. I., García-Martín, E., Andrade, R. J., Martínez, C., Stephens, C., Ruiz, J. D., ... Agundez, J. A. G. (2010). Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*, 52(1), 303–312. <https://doi.org/10.1002/hep.23668>
- Mak, A., & Uetrecht, J. (2015). The Role of CD8 T Cells in Amodiaquine-Induced Liver Injury in PD1^{-/-} Mice Cotreated with Anti-CTLA-4. *Chemical Research in Toxicology*, 28(8), 1567–1573. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMRESTOX.5B00137>
- Mattila, P. S., Ullman, K. S., Fiering, S., Emmel, E. A., McCutcheon, M., Crabtree, G. R., & Herzenberg, L. A. (1990). The actions of cyclosporin A and FK506 suggest a novel step in the activation of T lymphocytes. *The EMBO Journal*, 9(13), 4425. Retrieved from [/pmc/articles/PMC552235/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC552235/?report=abstract)
- McGill, M. R., Du, K., Xie, Y., Bajt, M. L., Ding, W. X., Jaeschke, H., ... Kaplowitz, N. (2015). The role of the c-Jun N-terminal kinases 1/2 and receptor-interacting protein kinase 3 in furosemide-induced liver injury. *Xenobiotica*, 45(5), 442–449. <https://doi.org/10.3109/00498254.2014.986250>
- McGill, M. R., Williams, C. D., Xie, Y., Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2012). Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: Comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264(3), 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.08.015>
- McGill, M., Yan, H. M., Ramachandran, A., Murray, G. J., Rollins, D. E., & Jaeschke, H. (2011). HepaRG cells: A human model to study mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*, 53(3), 974–982. <https://doi.org/10.1002/hep.24132>

- Metushi, I. G., Cai, P., Dervovic, D., Liu, F., Lobach, A., Nakagawa, T., & Uetrecht, J. (2015). Development of a novel mouse model of amodiaquine-induced liver injury with a delayed onset. *Journal of Immunotoxicology*, 12(3), 247–260. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.934977>
- Metushi, I. G., Hayes, M. A., & Uetrecht, J. (2015). Treatment of PD-1^{-/-} mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology*, 61(4), 1332–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.27549>
- Naqshbandi, A., Khan, W., Rizwan, S., & Khan, F. (2012). Studies on the protective effect of flaxseed oil on cisplatin-induced hepatotoxicity. *Human and Experimental Toxicology*, 31(4), 364–375. <https://doi.org/10.1177/0960327111432502>
- Nicoletti, P., Aithal, G. P., Bjornsson, E. S., Andrade, R. J., Sawle, A., Arrese, M., ... Daly, A. K. (2017). Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*, 152(5), 1078–1089. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.016>
- Nolan, J. P. (2010, November). The role of intestinal endotoxin in liver injury: A long and evolving history. *Hepatology*, Vol. 52, pp. 1829–1835. [Hepatology](https://doi.org/10.1002/hep.23917). <https://doi.org/10.1002/hep.23917>
- Norman, B. H. (2020). Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(20), 11397–11419. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00524>
- Özyurt, B., Güleç, M., Özyurt, H., Ekici, F., Atı, Ö., & Akbaş, A. (2006). The effect of antioxidant caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on some enzyme activities in cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *European Journal of General Medicine*, 3(4), 167–172. <https://doi.org/10.29333/EJGM/82401>
- Pardoll, D. M. (2012, April). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 12, pp. 252–264. [Nat Rev Cancer](https://doi.org/10.1038/nrc3239). <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- Patocka, J., Nepovimova, E., Kuca, K., & Wu, W. (2020). Cyclosporine A: Chemistry and Toxicity – A Review. *Current Medicinal Chemistry*, 28(20), 3925–3934. <https://doi.org/10.2174/0929867327666201006153202>
- Pessayre, D., Fromenty, B., Berson, A., Robin, M. A., Lettéron, P., Moreau, R., & Mansouri, A. (2012, February). Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metabolism Reviews*, Vol. 44, pp. 34–87. [Drug Metab Rev](https://doi.org/10.3109/03602532.2011.604086). <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.604086>
- Petit, E., Langouet, S., Akhdar, H., Nicolas-Nicolaz, C., Guillouzo, A., & Morel, F. (2008). Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes. *Toxicology in Vitro*, 22(3), 632–642. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.12.004>
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen Hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease*, 39(2), 221–234. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679919>
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2020). A mitochondrial journey through acetaminophen hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 140. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111282>
- Randle, L. E., Goldring, C. E. P., Benson, C. A., Metcalfe, P. N., Kitteringham, N. R., Park, B. K., & Williams, D. P. (2008). Investigation of the effect of a panel of model hepatotoxins on the Nrf2-Keap1 defence response pathway in CD-1 mice. *Toxicology*, 243(3), 249–260. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.10.011>

- Roth, R. A., Harkema, J. R., Pestka, J. P., & Ganey, P. E. (1997). Is exposure to bacterial endotoxin a determinant of susceptibility to intoxication from xenobiotic agents? *Toxicology and Applied Pharmacology*, 147(2), 300–311. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8301>
- Rubin, J. B., Hameed, B., Gottfried, M., Lee, W. M., & Sarkar, M. (2018). Acetaminophen-induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(6), 936–946. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.042>
- Shaw, P. J., Hopfensperger, M. J., Ganey, P. E., & Roth, R. A. (2007). Lipopolysaccharide and trovafloxacin coexposure in mice causes idiosyncrasy-like liver injury dependent on tumor necrosis factor- α . *Toxicological Sciences*, 100(1), 259–266. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm218>
- Singh, H., Sidhu, S., Chopra, K., & Khan, M. U. (2017). The novel role of β -aescin in attenuating CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 749–757. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1275023>
- Thirumalai, T., David, E., Therasa, V., & Elumalai, E. K. (2011). Restorative effect of Eclipta alba in CCl₄ induced hepatotoxicity in male albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1(4), 304–307. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(11\)60072-8](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(11)60072-8)
- Thurman, R. G., Bradford, B. U., Iimuro, Y., Knecht, K. T., Arteel, G. E., Yin, M., ... Mason, R. P. (1998). The role of gut-derived bacterial toxins and free radicals in alcohol-induced liver injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 13(SUPPL.). <https://doi.org/10.1111/jgh.1998.13.s1.39>
- Vergani, D., Mieli-Vergani, G., Alberti, A., Neuberger, J., Eddleston, A. L. W. F., Davis, M., & Williams, R. (1980). Antibodies to the Surface of Halothane-Altered Rabbit Hepatocytes in Patients with Severe Halothane-Associated Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 303(2), 66–71. <https://doi.org/10.1056/nejm198007103030202>
- Walker, L. S. K., & Sansom, D. M. (2011, December). The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 11, pp. 852–863. *Nat Rev Immunol*. <https://doi.org/10.1038/nri3108>
- Waring, J. F., Liguori, M. J., Luyendyk, J. P., Maddox, J. F., Ganey, P. E., Stachlewitz, R. F., ... Roth, R. A. (2006). Microarray analysis of lipopolysaccharide potentiation of trovafloxacin-induced liver injury in rats suggests a role for proinflammatory chemokines and neutrophils. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1080–1087. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.096347>
- Weber, L. W. D., Boll, M., & Stampfl, A. (2003). Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*, Vol. 33, pp. 105–136. *Crit Rev Toxicol*. <https://doi.org/10.1080/713611034>
- Wong, S. G. W., Card, J. W., & Racz, W. J. (2000). The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity. *Toxicology Letters*, 116(3), 171–181. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(00\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(00)00218-6)
- Xie, Y., McGill, M. R., Dorko, K., Kumer, S. C., Schmitt, T. M., Forster, J., & Jaeschke, H. (2014). Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279(3), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.05.010>
- Zaher, H., Buters, J. T. M., Ward, J. M., Bruno, M. K., Lucas, A. M., Stern, S. T., ... Gonzalez, F. J. (1998). Protection against acetaminophen toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 double-null mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 152(1), 193–199. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8501>

Zhang, J., He, K., Cai, L., Chen, Y. C., Yang, Y., Shi, Q., ... Tong, W. (2016). Inhibition of bile salt transport by drugs associated with liver injury in primary hepatocytes from human, monkey, dog, rat, and mouse. *Chemico-Biological Interactions*, 255, 45–54. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2016.03.019>

Table 1. İntrinsik modellerinin mekanizması, avantaj ve dezavantajları

	<i>Mekanizma</i>	<i>Avantaj</i>	<i>Dezavantaj</i>
<i>İntrinsik DILI</i>			
Asetaminofen	Sitokrom p450 enzimleriyle metabolizasyonu sonucu NAPQI oluşumu GSH depolarında azalma Mitokondriyal solunumda bozulma Apototik ve nekrotik hücre ölümü	Yaygın kullanıma sahip Sıçan, kobay, hamster gibi çeşitli türlerde uygulanabiliyor olmasına rağmen en çok farelerde uygulanmaktadır. İnsan DILI mekanizmasına oldukça yakındır.	Metabolizma ile etkileşim içerisinde olduğunda mekanizma türler arasında farklılıklar göstermektedir.
CCl ₄	Sitokrom p450 enzim metabolizasyonu sonucu peroksil radikali oluşumu Lipid peroksidasyonu ROS artışı Nekrozis	Asetaminofenden sonra DILI için en yaygın kullanılan kimyasaldır. Kemirgen türlerinde yaygın olarak kullanılır. Alkolik olmayan karaciğer hastalıkları ve yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik karaciğer hastalığını modellemek amacıyla da kullanılmaktadır.	Kliniğe uygunluğu oldukça sınırlıdır Metabolizma ile etkileşim içerisinde olduğunda mekanizma türler arasında farklılıklar göstermektedir. CCl ₄ toksik etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlandığında temini zordur.
Tiyoasetamidin	Sitokrom p450 enzim metabolizasyonu sonucu TAA S-oksit ve S,S dioksit oluşumu	Fare ve sıçanlara uygulanabilir Deneysel modellerde karaciğer fibrozu ve siroz gelişimine neden olur	Ciddi fibrozisin ve sirozun indüklenmesinde birkaç ay gibi uzun bir süre gereklidir
Furosemid	Lipid peroksidasyonu ve ROS artışı ROS artışı Lipid peroksidasyonu Nekrozis	Çoğunlukla farelerde kullanılabilir CCl ₄ ve Asetaminofene benzer mekanizmaya sahiptir	Yüksek dozlarda farelerde ciddi toksisiteye neden olmakla birlikte insanlarda güvenli ve etkili bir tedavi olduğundan klinik uygulaması sınırlıdır
Bromobenzen Alil Alkol	ROS artışı Lipid peroksidasyonu Nekrozis	Fare ve sıçanlara uygulanabilir	Mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır Kliniğe uygunluğu sınırlıdır.
Azatioprin	ROS oluşumu GSH ve ATP tükenmesi ve nekrozis	Fare ve sıçanlara uygulanabilir	Mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır
Doksozürubisin	ROS artışı ve lipid peroksidasyonu Antioksidan tükenmesi, apoptoz ve nekro	Fare ve sıçanlara uygulanabilir Uygulaması kolay	Toksisite çevre dokularda ciddi hasara neden olabilmektedir
Sikloporin-A	ROS artışına bağlı antioksidan tükenmesi	Uygulaması kolay	Metabolizma ile potansiyel etkileşim
Sisplatin	ROS artışı ve Lipid peroksidasyonu Mitokondriyal hasar ve apoptoz	Fare ve sıçanlara uygulanabilir Uygulaması kolay	Toksisite çevre dokularda ciddi hasara neden olabilmektedir.

Tablo 2. İdiyosenkratik DILI modellerinin mekanizması, avantaj ve dezavantajları

	<i>Mekanizma</i>	<i>Avantaj</i>	<i>Dezavantaj</i>
<i>İdiyosenkratik DILI</i>			
<i>Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş IDILI Modeli</i>	IDILI etkeni ilaç ile birlikte bakteriyel LPS uygulaması sonucu inflamasyonun tetiklenmesine dayanmaktadır Karaciğer enzimlerinde değişim Nekrozis	Uygulaması kolaydır	İnsan IDILI'sine zayıf benzerlik gösterir
<i>Bağıışıklık Aracılı IDILI Modeli</i>	IDILI etkeni ilaç ile birlikte çeşitli antikorlarla bağıışıklık toleransının kırılmasına dayanmaktadır İnflamasyon Nekrozis	Zaman akışı ve ilerleyiş açısından insan DILI mekanizmasına benzerdir.	Tekrarlanabilirliği zordur. Bu model ile birlikte uygulanan ilaç sayısı sınırlıdır.
<i>Mitokondri Aracılı IDILI Modeli</i>	Mitokondriyal solunumda bozulmalara ek IDILI etkeni ilaç kullanımına dayanmaktadır.	Zaman akışı açısından insan DILI oluşumunu andırmaktadır. IDILI'yı başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir.	İnsanlarda mitokondriyal toksisite ilgili verilerin azlığı nedeniyle bu bulguların klinik durumlarla ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Açık bir karaciğer hasarı bulunmaz