

İL AÇ VE BİTKİSELLERE BAĞLI KARACİĞER HASARI

Prof.Dr.Nurdañ Tözün, MD, FRCP, FESBGH
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı



İlaçlar , dahiliyecinin bisturisiidir ! Etkili ama tehlikeli olabilir ???

Prof.Michael Manns



John Hunter 18. yüzyıl



“Sola Dosis Facit Venenum”

“All things are poisons, for there is nothing without poisonous qualities. It is only the dose which makes a thing poison.”

*Phillipus Aureolus Theophrastus
Bombastus von Hohenheim*
Philosopher, chemist, pharmacist
Father of toxicology
1493-1541)



S



- 1000 den fazla ilaç karaciğerde toksisiteye yol açabilir
- İlaça bağlı karaciğer hasarı 1/100 ile 1/100,000 arası bir sıklıkta görülür ve çeşitli fenotipleri vardır.
- **Klorpromazin** ve **INH** ya bağlı hasar 1/1000, **Amoksisilin** **Klavülanik aside** bağlı hasar 1/10.000 kişide görülebilir.
- Bitkisel ürünler ve gıda eklerine bağlı KC hasarı % 20'dir
- Hastaneye yatan yeni sarılık vakalarının % 50' si **DILI** ye bağlı
- Çoğu zaman hastada herhangi bir semptom olmadan KC enzimleri yükselir.
- Bu konuda prospektif çalışma azdır,



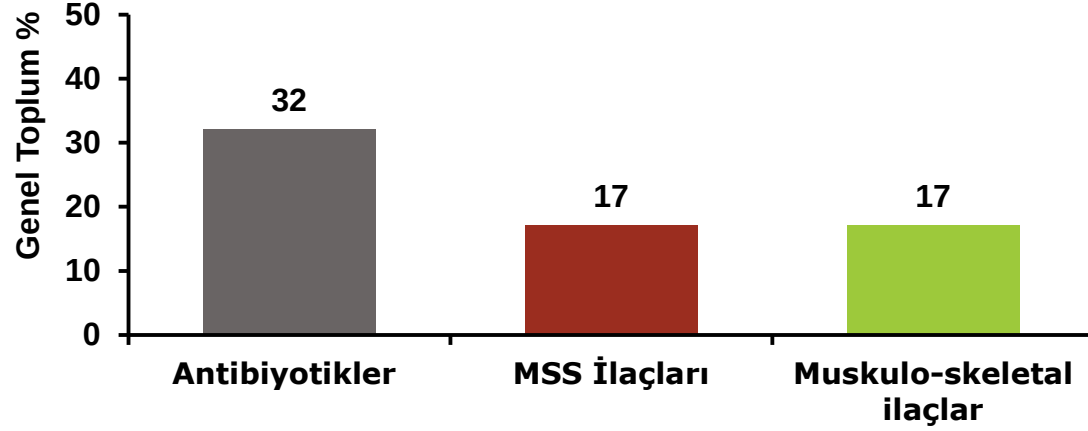
ILACA BAĞLI KARACIĞER HASARI (DILI)

- **Yaş** ile birlikte risk artar
- **Gebelik** riski arttırmaz (tetrasiklin haric)
- **Diyabet** (Hayvan çalışmalarında etkin , insanlarda gösterilmemiş.)
- **Alkol**: Ağır alkol kullanımı ilaç toksisite riskini artırır (INH, asetaminofen, metotrexat)
- **Anabolic steroid** alkol alanlarda en yüksek riske sahip

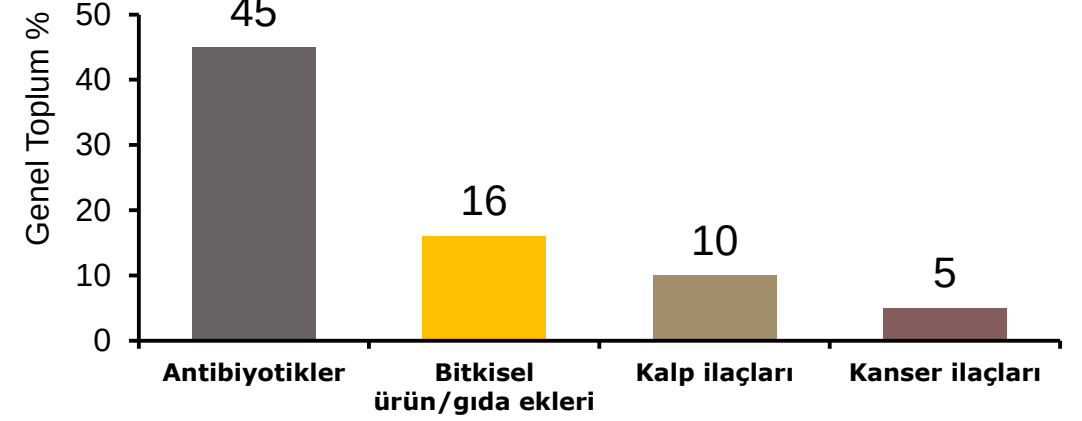


DILI YE EN SIK NEDEN OLAN İLAÇLAR

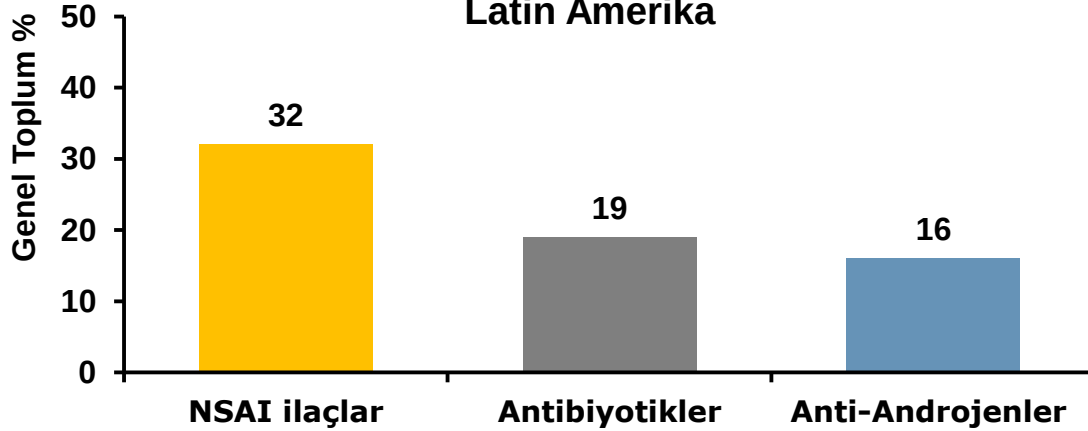
İspanya



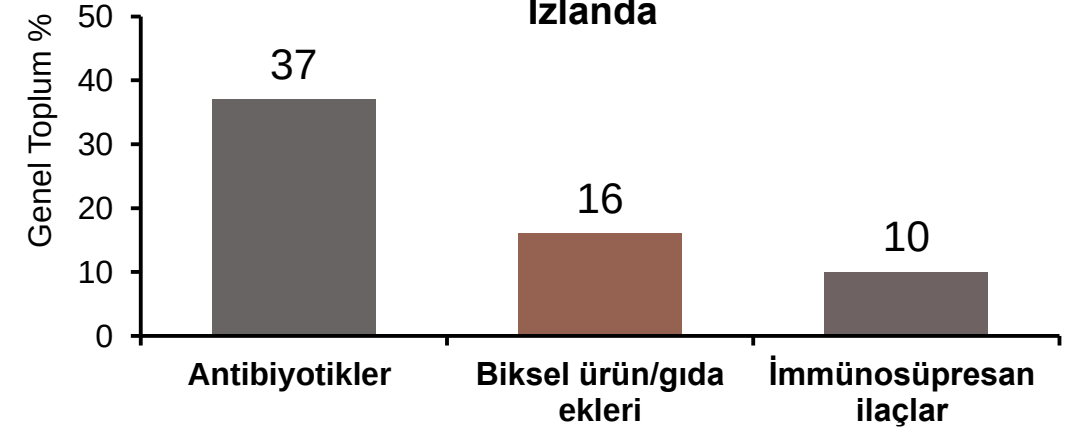
ABD



Latin Amerika



İzlanda



ÜLKEMİZDE EN SIK GÖRÜLEN TOKSİK HEPATİT NEDENLERİ

- Amoksisilin /klavulanik Asit
- Ornidazol,
- NSAID'ler (diklofenak dahil),
- Antikonvülzanlar,
- Bitkiseller /Gıda ekleri
- Amanita Phalloides(Köy Göçüren mantarı zehirlenmesi)

TKAD ,DILI çalışma grubu



İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARI

Sınıflamanın Tipi	Örnekler
Klinik Laboratuvar	Hepatoselüler
	Kolestatik
	Mikst :hepatoselüler/kolestatik
Hepatotoksisite mekanizması	Direkt hepatotoksisite
	İdyosinkratik
	İmmün aracılı
	Metabolik
Histolojik Bulgular	Hücre nekrozu veya Apoptoz
	Kolestaz
	Steatoz
	Fibrozis
	Fosfolipidozis
	Granülomatöz
2022 UpToDate	Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

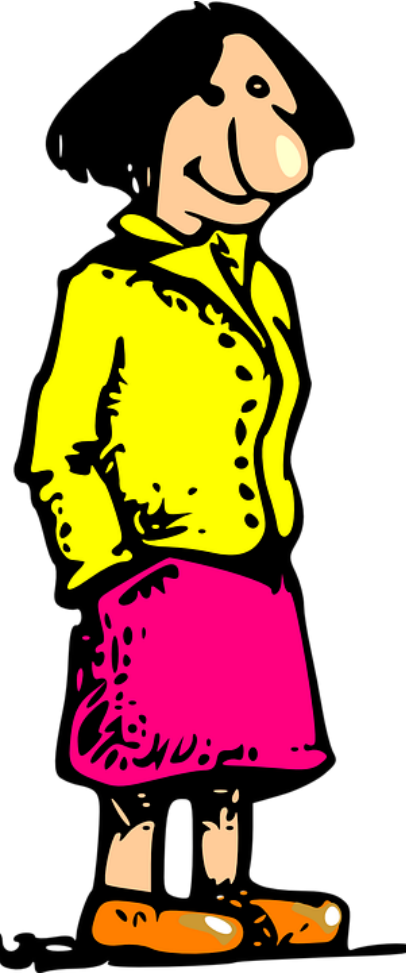




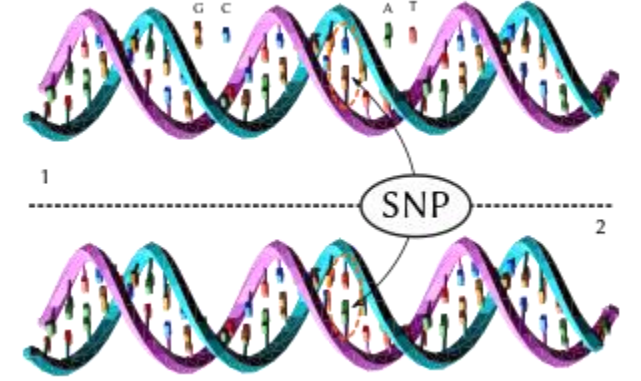
**valproik asit,
antikonvulzanlar,
antimicrobial ilaçlar,
ve aspirin.**

Propylthiourasil

Çocuklarda daha az



**Kadınlar bazı ilaçlara
daha duyarlıdır
Ama sıklık daha fazla
değil**



**CYP,
izoenzimleri,
HLA Allelleri ve
diğer
enzimlerde gen
polimorfizmi**

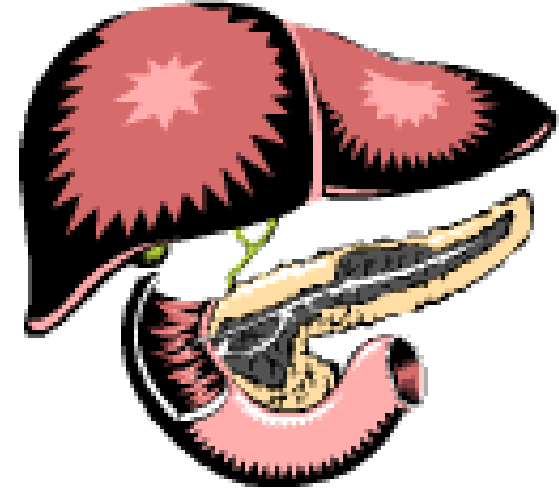


İNTRİNSİK	İDYOSİNKRATİK	
Asetaminofen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodaron	Amiodaron	Metildopa
Anabolik steroidler	Amoksisilin-Klavulanat	Minosiklin
Antimetabolitler	Bosentan	Nitrofurantoin
Kolestiramin	Dantrolen	Pazopanib
Siklosporin	Diklofenak	Fenitoin
Valproat	Disülfiram	Pirazinamid
Heparin	Felbamat	Propiltiourasil
Nikotinik asit	Fenofibrat	Statin
Statin (1/50.000)	Flutamid	Sulfonamid
Takrin	Halotan	Terbinafin
	İzoniazid	Tiklodipin
	Ketokonazol	Tolvaptan
	Leflunomid	Tolcapon
	Lizinopril	



KARACIĞERE ZEHİR OLAN BITKİLER

- *Atractylis gummifera* (örekotu)
- *Berberis vulgaris* (kadın tuzluğu)
- Camphor (kafur)
- *Cascara sagrada* (sığla ağacı)
- *Cassia angustifolia* (sinameki)
- *Chelidonium majus* (greater celandin)
 - Kırlangıç otu
- Çin ilaçları (Jin Bu Huan, Ma-huang, Shou-Wu-Pian, Syo-saiko-to)
- Kokain
- Germander (*Teucrium chamaedrys*)
 - Dalak otu



KARACIĞERE ZEHİR OLAN BITKILER

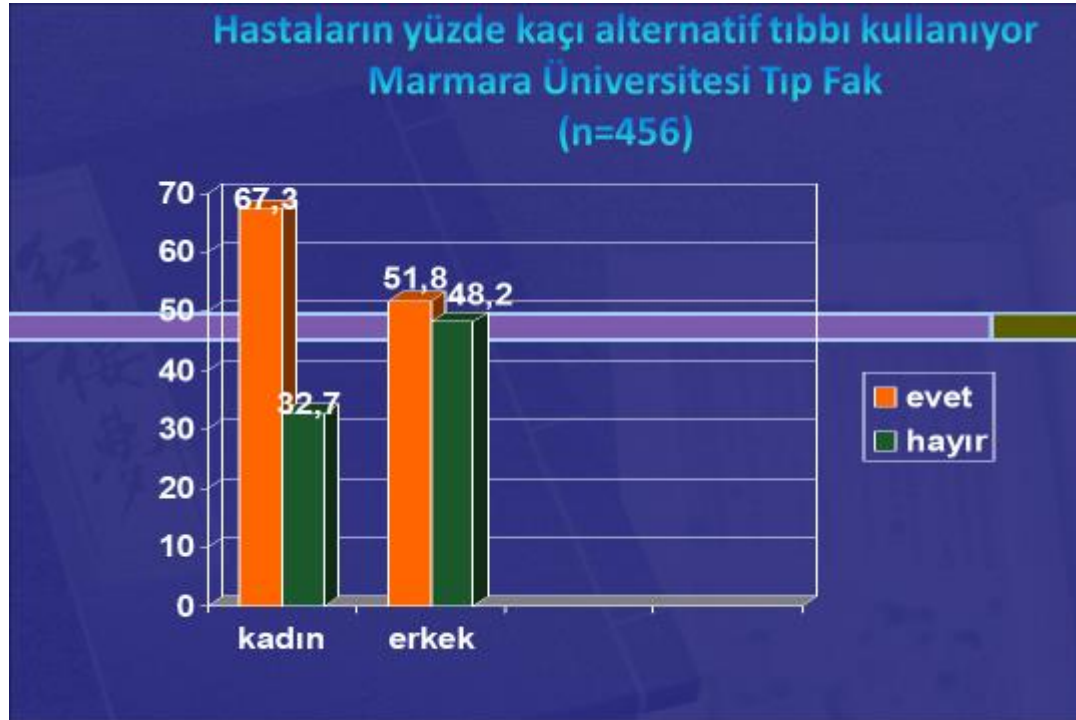
- Kava
- Larrea tridentata (Chapparal)
 - **Katran çalısı**
- Pennyroyal (**yaban fesleğeni, yarpuz**)
- Pyrrolizidine alkaloids
 - Crotalaria
 - Heliotropium (**kediotu**)
 - Senecio
- Comfrey (**karakafes**)
- Coltsfoot (**devetabanı**)
- Compositae (**boyacı papatyası, kangal diken, portakal nergisi, pelin**)
- Shark cartilage (**Köpek balığı kıkırdığı**)
- Teucrium polium (**tüylü kısa Mahmut**)
- Valeriana officinalis (**Valerian**)
- Viscum album (**ökse otu**)

Örneğin yeşil çay ile ilgili 60'ın
üzerinde karaciğer hasarı
raporlanmıştır



ARTAN TEHLİKE : BITKİSEL ÜRÜNLER VE GIDA EKLERİ

- 456 gastroenterohepatoloji poliklinik hastası ile yaptığımız çalışmada hastaların %48,3'ünün tıbbi tedavilerinin yanı sıra alternatif ve tamamlayıcı tıptan da faydalandıklarını gördük.
- En sık kullanılanlar:ısırgan otu (32%), sinameki (18%), aloevera (%11), adaçayı (%15) idi.



PROBLEMLER ÇOK FAZLA

- Bu ürünler sanıldığı kadar masum değil, vaka bildirimleri artıyor
- İlaçlara uygulanan lisans kısıtlamaları bunlara uygulanmıyor, beslenme ürünü olarak geçiyorlar, emniyetleri kuşkulu
- Tüketiciler (bunlar hasta değil) doğrudan ,e-ticaretle ürünü elde ediyor
- Ürünlerin bileşimi bilinmiyor, etkinliği kanıtlanmamış,
- Hekimlerin bu ürünlerin etki ve yan etkileri konusundaki bilgi ve ilgileri az
- Ürünler tıbbi bilgi ile değil abartılı bir umut tacirliği ve reklamla pazarlanıyor
- **TÜM DÜNYADA BU PAZAR 60 MİLYAR DOLAR 17 MİLYARI ABD'YE AİT**





**Pennyroyal oil
yarpuz**



Comfrey-Karakafes



**Lavandula stoechas
Karabaşotu**



Heliotropium-Kediotu



**Atractylis gummifera
Örek otu**



**Aloe Vera
Sarı sabır**



**Artemisium
Absinthium
Pelinotu**



● **Chaparral
Katran çalısı, gür
çalılık**



**Teucrium laciniatum
germander**

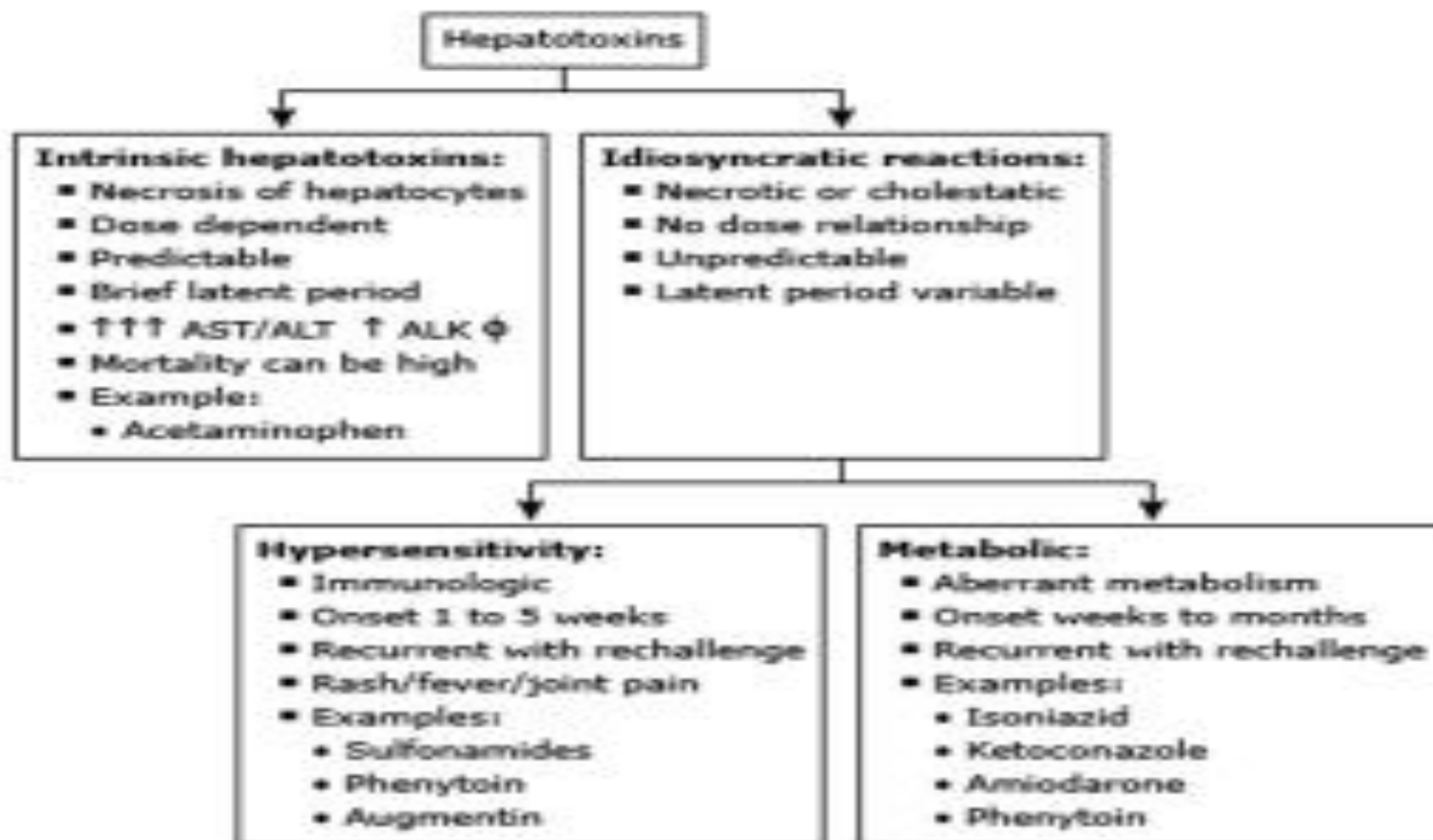


İLAÇ-BITKİ ETKİLEŞİMLERİ

- **Antikoagulan/agregan**
 - Kanama eğilimi
 - Danshen, Devils claw, Dong quai, fever few, garlic, ginko, papaya ekstra, Tamarind
 - Azalan antikoagulasyon
 - Ginseng, St. John's worth
- **Siklosporin**
 - Azalan immunsupresyon
 - St. John's worth
- **CYP indükleyici (fenobarbital)**
 - Artan hepatotoksisite
 - Pyrrolizidine alkaloid, Germander
- **Prednizolon**
 - Artan su/tuz retansiyonu ve hipokalemi
 - Liquorice (Glycyrhizia glabra)
- **Spirinolakton**
 - Spirinolakton antagonizması
 - Liquorice (Glycyrhizia glabra)



Mechanisms of drug-induced liver injury



AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine transaminase; ALK: alkaline phosphatase.



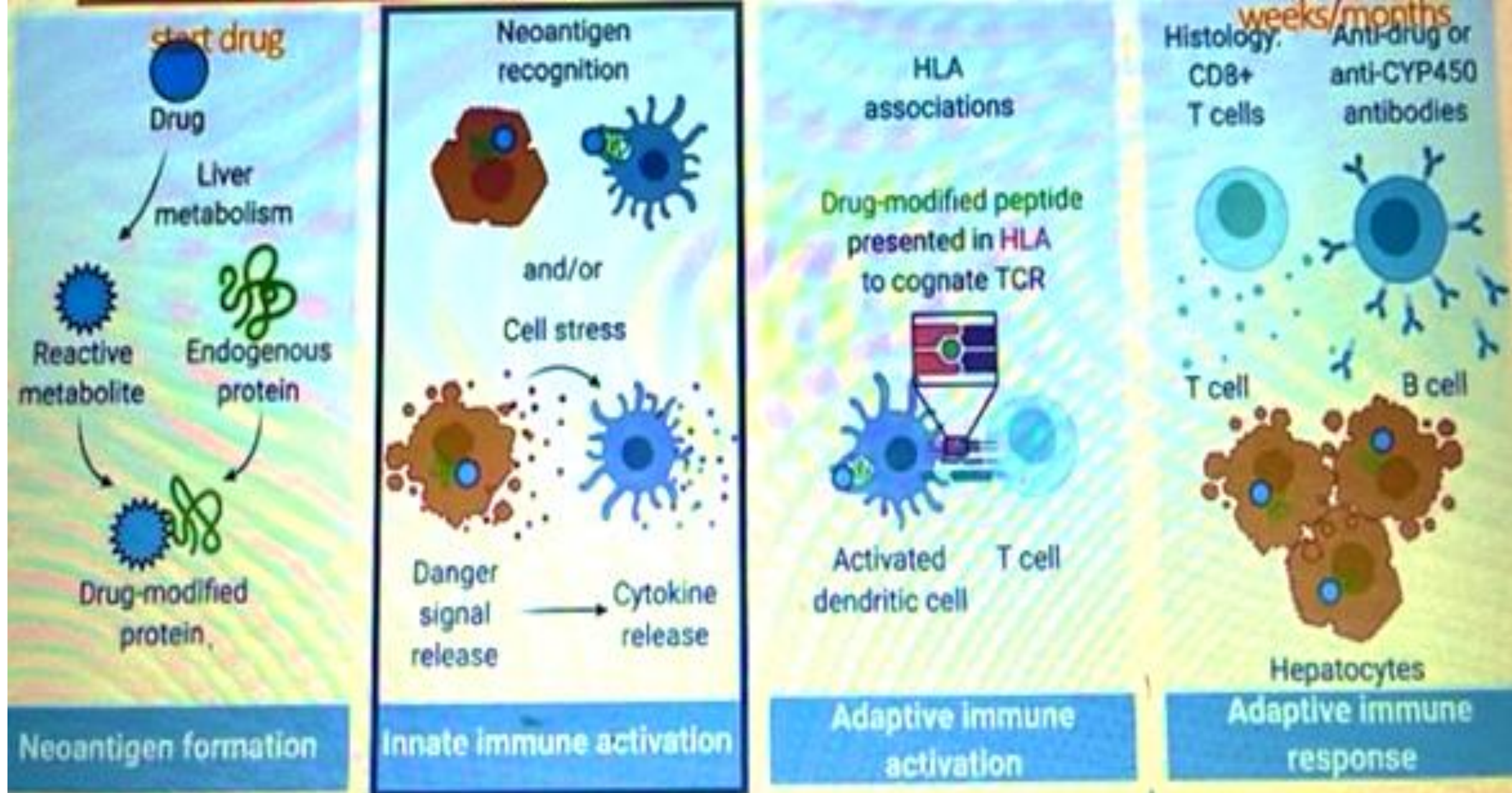
İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARI

Öngörülebilir	Direkt Hepatotoksisite	İdyosinkratik Hepatotoksisite	İndirekt Hepatotoksisite
İnsidans	Sık (> % 10)	Nadir < % 1	Orta
Doza bağlı	Evet	No	Hayır
Öngörülebilir	Evet	Hayır	Kısmen
Hayvan modeli	Evet	Hayır	Genellikle yok
Latent süre	Hızlı (Günler)	Değişken:gün/yıl	Gecikmiş (aylar)
Fenotip	Serum AST,ALT,AP Nekroz, Yağlı KC, NRH*, SOD	Mikst ya da kolestatik hepatit Kolestaz,kr Hepatit	İmmün aracılı Hepatit,steatoz Kr Hepatit
Örnek	Parasetamol, Niacin IV Metotreksat	Amox-Clav, INH,Nitrofurantoin	ICI,Anti-CD20 monoklonal,PK inhibitörleri

NRH: Nodüler Rejeneratif Hiperplazi

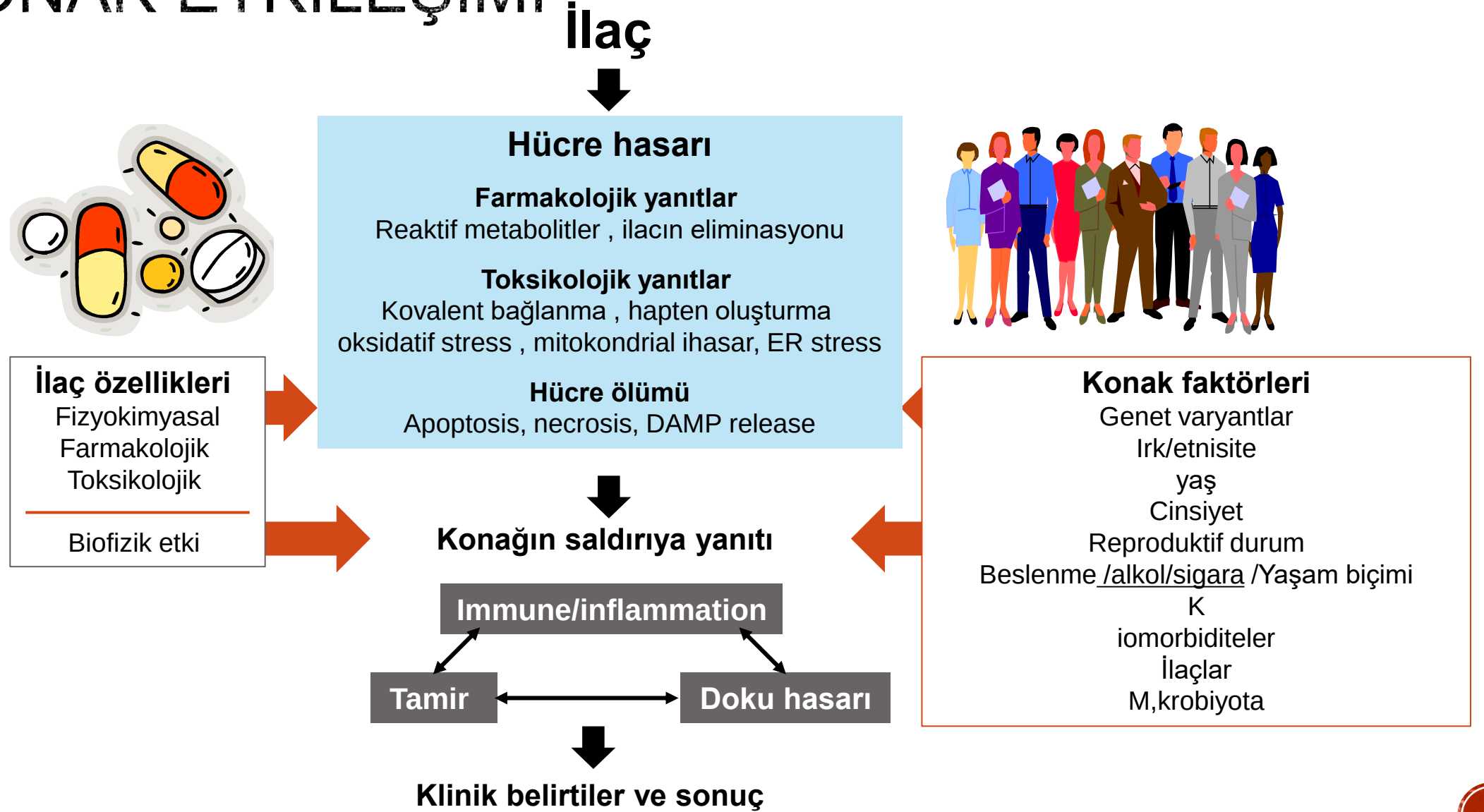
Hoofnagle NEJM 2019,381:264





HLA: human leukocyte antigen, IDILI: idiosyncratic drug-induced liver injury, TCR: T cell receptor

IDYOSINKRATİK DILI: KOMPLEKS İLAÇ-KONAK ETKİLEŞİMİ



İDYOSİNKRATİK KARACİĞER HASARI KİME VE NE ZAMAN

Risk
Faktörleri

Çevre

Genetik faktörler

ilaç

Enzim İndüksiyonu
Sigara, ilaç, alkol

Enzim ve taşıyıcılarda
polimorfizm

Metabolizma

Glütatyon düzeyi
Açlık, alkol

Yaş, Cinsiyet, Irk (NAT2- genotipi-
INH)

Steatoz

immün Polimorfizm, HLA?
HLA-B 57:01 Fluoxacillin
HLA-DQB1* 15:01 AMX
HLA34:02 TMP SMX

Mikrobiyota

İmmün aracılı toksisite

Enfeksiyon, sitokinler

Mekanizma hala iyi bilinmiyor

DILI akut ya da kronik olabilir

Hepatotoksisite



İLAÇ TOKSİSİTESİNİN ÖZELLİKLERİ



- DILI 3 şekilde kendini gösterebilir:
 - Asemptomatik enzim yüksekliği
 - Hafif –orta belirtiler ile birlikte karaciğer enzim değişiklikleri
 - Akut karaciğer yetmezliği
- Çoğu vakanın karaciğer biyopsisi yoktur
- Tanı daha çok hikaye ve enzim yüksekliğine göre konur
 - ALT ≥ 5 x ULN
 - ALP ≥ 2 x ULN
 - ALT ≥ 3 x ULN + TBL > 2 x ULN
- Hasarın tipi: R formülüne göre belirlenir : $R(ALT \times UNL / ALP \times ULN)$
 - Hepatoselüler = $R \geq 5$
 - Kolestatik = $R \leq 2$
 - Mikst = $2 > R < 5$



Hepatoselüler ? kolestatik ? Mikst ?



R Değerini Hesapla
R Değeri=Serum (ALT/ALT ULN : Alk P/Alk UNL)

Hasarın tipi

R değeri ≥ 5
Hepatoselüler

< 2 R Değeri < 5
Mikst

R değeri ≤ 2
Kolestatik

Dikkat: Bir ilaç değişik pattern lere yol açabilir



ETYOLOJİ ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

- Roussel Uclaf Causality Assessment method (RUCAM) (CIOMS)
- Maria and Victorino (M and V) metodu
- DILIN (Drug Induced Liver Injury Network)



CIOMS/RUCAM SKALASI

1. İlaça maruziyet ile DILI nin tanınması arası geçen süre
2. İlaç kesildiğinde düzelmenin düzeyi ,
3. DILI için risk faktörleri
4. Diğer tanıların dışlanması
5. İlacın bilinen hepatotoksik potansiyeli
6. **İlaça yeniden başlandığında hasar oluşması , (Rechallenge)**
7. Eş zamanlı ilaçların hasara katkısı .



İLAÇ NEDENLİ HASAR DEĞERLENDİRMESİNDE RUCAM SKORU

-7 İLE + 14 ARASI BİR SKORDUR

Güçlü olasılık: > 8

Olası :6-8

Mümkün :3-5

Olası değil : 1-2

Dışlanabilir : <0

**Çoklu ilaç kullanımında yetersiz

**Bitkisel ürünlere ait değerlendirme yok



HY'S KURALI

- Sarılık ve hepatoselüler hasarı olanlarda ALF'den ölme olasılığı% 10-50 arasıdır

(Hyman Zimmerman 1960)

Temple Tanımlaması (FDA nin ilaç geliştirmede kullandığı skor)

ALT >3x ULN ve Total Bilirubin >2x ULN , anlamlı ALP yüksekliği yok

Yeni Hy's kuralı (İspanyol DILI kayıt sistemi)

nR [(ALT ya da AST*/ULN): (ALP/ULN)] >5 ve Total Bilirubin >2 ULN

•

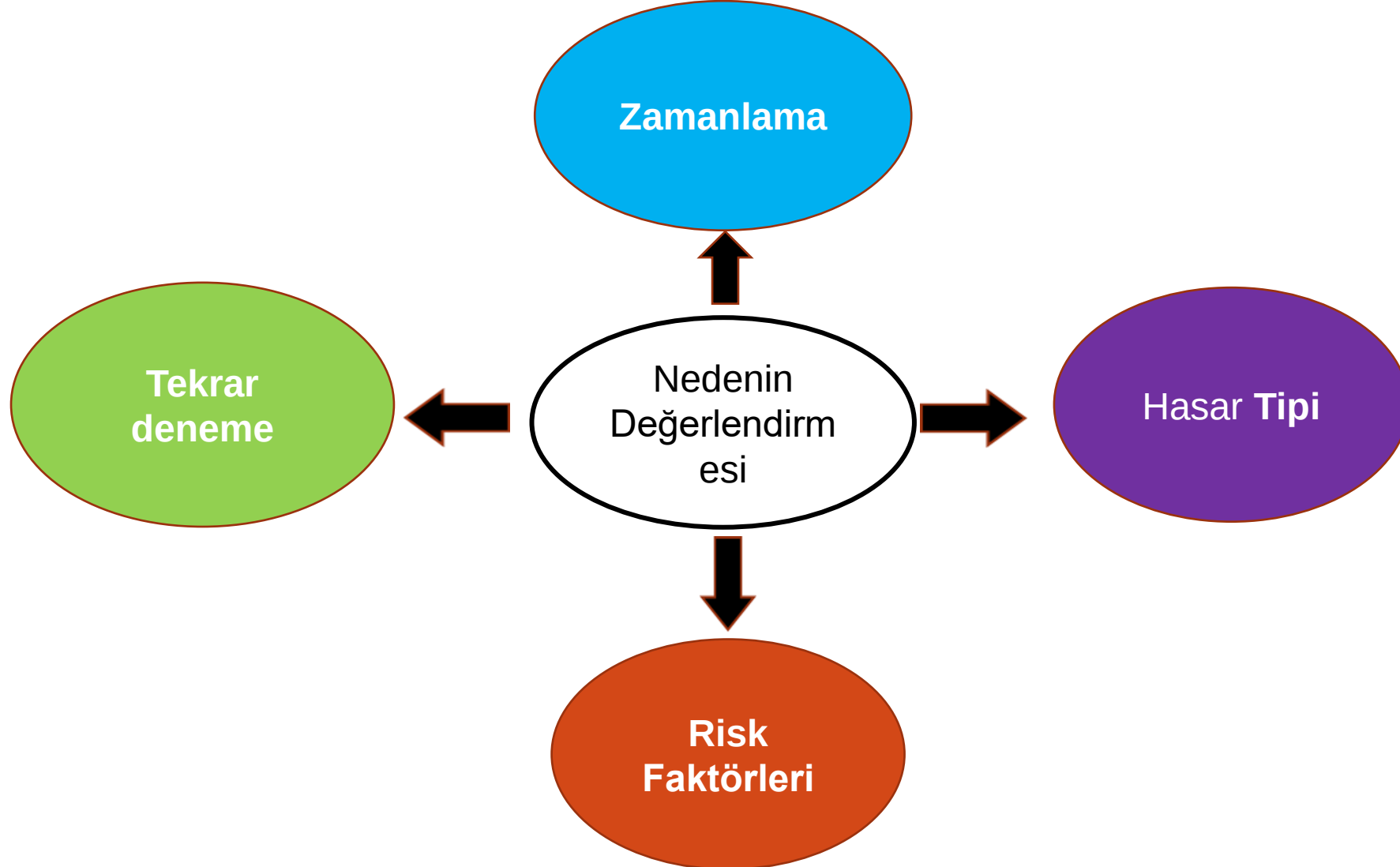
*Robles–Diaz M, et al, Gastroenterology 2014;147:109–18; 2.
Hayashi PH, et al. Hepatology, 2017; 66:1275–85.*

EASL CPG DILI. J Hepatol 2019;70:1222–61.



İLACA BAĞLI KARACİĞER HASARI

Nasıl tanınmalı, ? Etkeni nasıl belirlemeli ?



İLAÇ HASARININ BAŞLAMA SAATİNE GÖRE SINIFLAMA

Anti-mikrobiyal ajanlar

Kısa-orta sürede yerleşenler

- Fluorokinolonlar
- Makrolid ler
- Nitrofurantoin (nadir)
- Trimetoprim
/Sulfametoksazol

Anti-mikrobiyal ajanlar

Orta uzun sürede yerleşenler

İsoniazid
Minosiklin
Nitrofurantoin

Anti-Epileptikler

Carbamazepine
Lamotrigine
Phenytoin
Valproate

Karışık: Kısa-orta sürede yerleşen

Allopürinol

Immün check point inhibitörleri (<12 hafta)

Solunan anestezi ajanları

PPI (nadir)

Sülfasalazine

• Karışık: Orta –UZUN sürede yerleşen

- Amiodarone
- Analjezikler (NSAİİ lar veya diclofenac)
- Androjenli tabletler
- Metotreksat

DILI AYIRICI TANISI

HASTALIK	DEĞERLENDİRME
Hepatit A,B,C,E, CMV,EBV,HSV	Anti-HAV IgM,HbsAg,Anti-HBc IgM,HBV DNA, Anti-HCV,HCV RNA,Anti HEV,HEV RNA,Anti-CMV IgM ve IgG,Anti-HSV IgM ve IgG,Anti-EBV IgM ve IgG
Otoimmün hepatit	ANA&ASMA,(LKM ,SLA) ,Total IgG,
Alkolik Hepatit	Alkol öyküsü, Gama GT,MCV
İskemik hepatit	Hikaye,akut/kronik kalp yetmezliđihipotansiyon, hipoksi venzö oklüzyon- US, MRI
Bilyer sistem hastalığı	US, MRI,gerekirse ERCP/ Endo US
Hemokromatoz	Ferritin, transferrin satürasyonu
Alfa-1 Antitripsin yetmezliği	Alfa-1 Antitripsin



KC BİYOPSİSİ NE ZAMAN ?

Enzim Yüksekliği/ Akut Hepatit

DILI Şüphesi

Toksik etyolojiyi destekleyen bulgular
Cild tutulumu, böbrek hasarı, DILI öyküsü

Herbal, ilaç, eczane dışı ürün (OTC) sorgulaması

Olası tuzaklar: Bilgi eksikliği (örn. Doz, süre, multi ilaç , gizli bitkisel ürün /diğer ilaçlar

Hayati olmayan ilaçları kes

Hepatotoksisite ile ilgili kaynaklara bak

Hasarın biyokimyasal paternini belirle

$\frac{ALT/ULN}{ALP/ULN}$ (R)

Hepatocellular
 $R \geq 5$

Mixed
 $2 > R < 5$

Cholestatic
 ≤ 2

Alternatif tanıları gözden geçir

Viral enfeksiyonlar HAV, HBV, HCV, CMV, EBV
Alkole bağlı KC h.hepatik iskemi, IgG düzeyi

Selim bilyer
obstrüksiyon, PBC, ,PSC

Tekrar denemede negatif ya da yetersiz sonuç
Atipik prezantasyon, OIH şüphesi varsa KC
biyopsisi



DILI DEN SONRA ILACIN TEKRAR DENENMESI «RECHALLENGE»

PROSPEKTIF SERILERDE **13%** MORTALITE
RETROSPEKTIF SERILERDE **2–51%** MORTALITE ILE
SEYREDER

- Heyecanlı ve tehlikeli olabilir
- Tekrar deneme daha da heyecanlı ve tehlikeli



The space shuttle Challenger blew apart some 73 seconds after lifting off from Cape Canaveral, Florida in 1986, killing all seven astronauts on board

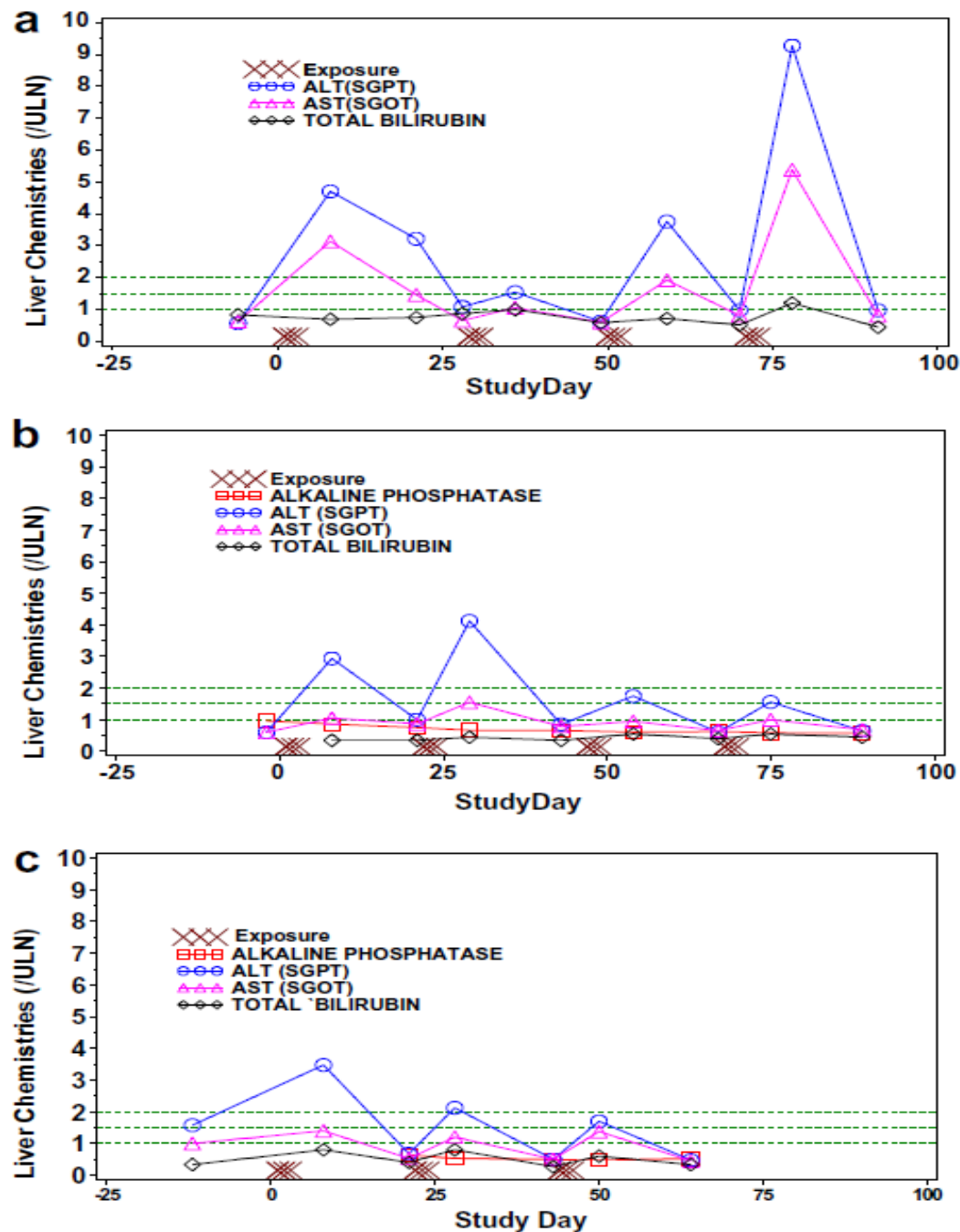


Tekrarlanan ilaç uygulamasında adaptasyon

Repeated challenge with the same drug may end up **with** adaptation or tolerance

Liver chemistry changes in 3 subjects after repeated exposure to Casopitant , an NK-1 antagonist piperidine derivative) used for the treatment of chemotherapy induced nausea together with ondansetron, dexamethasone and emetogenic chemotherapy

c) (last slide) Profiles a subject with evidence of adaptation or tolerance, with diminishing ALT elevations on repeated rechallenge.



C.M. Hunt et al. / *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58 (2010) 539–543



TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI DILI YE YOL AÇABILIR

TB ilaçları ile DILI sıklığı

- TBC ilaçlarıyla DILI % **2– 28**
- Hastaların % 20 si tek başına ya da kombine INH alıyor ,
- Geçici, kendiliğinden düzelen **transaminit oluyor ve zamanla adaptasyon geliyor**

DILI için risk faktörleri

- HIV, hepatitis B or C,ile Ko-enfection,
- NAFLD bulunması
- fazla alkol alımı
- Malnutrisyon ,
- ileri yaş
- Kadın cinsiyet
- Genetik hassasiyet
- Yavaş acetilleyiciler



HEPATOTOKSISITE OLURSA

Genel tavsiye

- TBC ilaçlarına bağlı DILI % 20 reversibl dir.
- ALT>3xUNL + hepatotosisite belirtileri veya ALT>> 5 x ULN
- **Hepastoselüler hasar 1/500**
- **Tüm TB ilaçlarını kes**
- Aktif TBC olan , ilacın kesilemeyeceği durumlarda:
- Nonhepatotoxic anti-Tedavisi uygula :
Ethambutol, Fluoroquinolone or Cycloserine kullan

TAKİP:

Rutin Lab testleri önerilmez .Aylık klinik takip uygun



ANTI-TB İLAÇLARA YENİDEN BAŞI AMA

- KC testleri normalleşene ve ALT UNL in 2 katına düşene kadar bekle.
- İlaç tekrar verildiğinde vakaların %0-20 sinde toksisite gelişecektir.
- Başlangıçtaki hasarın derecesi pozitif re-challenge ı etkilemez

Re-challenge sonrası enzim yükselirse

Tüm ilaçları aynı anda başla

International Union Against Tuberculosis and Lung

Disease

Her seferinde tek ilaç başla

American Thoracic Society, British Thoracic Society and WHO

Simültane tedavi öncesinde tüm risk faktörlerini değerlendir (Alkol ,yaş,malnütrisyon,age, malnutrition,HIV etc)



RE-CHALLENGE YAPILMALI



ilacın hayati önemi var ise ve hasta
kabul ediyor ise
yapılabilir

Farmakofobi



KEMOTERAPI AJANLARIYLA HEPATOTOKSISITE

- PK inhibitörleriyle vakaların 1/3 ünde Hepatotoksiste meydana gelir
- **Pazopanib, sunitinib and regorafenib** de ölümcül tablolar olabilir
- **Hastaların % 10'u** , özellikle ipilumimab alanlarda karaciğer hasarı oluşur.Re-challenge sonrası da hasar tekrarlar



İMMÜN CHECKPOINT INHİBİTÖRLERİ (ICI)

- **Onkoloji hastalarının % 50 si ICI kullanıyor**
 - Anti-CTL-4, Anti PD-1 ve Anti-PD-L1
 - İdyosinkrazik yan etki % 50 sinde var
 - Kolon > cild>endokrin> KC ve AKC
- **ICI ye bağlı hepatit % 10-20**
 - Çoğu asemptomatik (6-12 hafta)
 - Hepatoselüler % 70
 - Mikst kolestaz (% 30) (sekonder sklerozan kolanjit)
- **Grade 1-Grade 4 ALT ve Bilirubin yükselmesi (Gr2-4 Steroid)**
- Gerektiğinde KC Biyopsisi



STATINLER

- Dünyada çok kullanılan ilaçlar
- Emniyetli, yararlı (CVH)
- % 10-15 reversible ALT yükseklığı
- Bazal ASST/ALT bakılmalı
- Tedavi süresince **gerek yok**
- **Kompanse sirozda verilebilir**
- **Kronik KC dekompanse ise kullanmamalı**



NASIL TEDAVİ EDELİM

- Önce ilaç kesilir ve hayati bir önem taşımiyorsa re-challenge (tekrar uygulama) yapılmaz
- **Doz aşımım tedavisi :**
 - Asetaminofen : N asetil sistein verilir
 - Valproik asit toksisitesi –L-Carnitine

Glükokortikoidlerin tedavide kısıtlı yeri var

- Hipersensitivite reaksiyonları ,
- ilacı kesmeye rağmen ilerleyen kolestatik
- Biyopsi otoimmün hepatiti çağırıştırıyorsa
- Eozinofili ve sistemik semptomu olan kişide pülmoner alevlenme
- Kaşıntı ile seyreden kolestatik karaciğer hastalığı varsa safra asit sekestranı :**Kolestran kullanılabilir**



NASIL TEDAVİ EDELİM

- İlacı bağı akut karaciğer yetmezliğinde **karaciğer nakli** hayat kurtarıcı
- İdyosinkratik DILI ya bağı ALF de **NAC** a erken başlamalı (grade I–II COMA)
- İdyosinkratik DILI de Steroidlerin rutin kullanımı tavsiye edilmez
- UDCA'nın KC hasarını geri çevirecek etkisi gösterilmemiştir



PROGNOZ

Akut hepatoselüler KC hasarı

Sarılık ve ALT yüksek
ilerlemesi mümkün
Çocuklarda Akut KC
yetmezliği
Asetaminofen toksisitesi –
hemodiyaliz
Kreatinin yüksekliği
Altta yatan KC hastalığı

Akut Kolestatik hasar

Genelde selim
seyirli
Akut steatoz
İyi prognoz

Kronik hasar

Hastaların % 5-10'
unda var.
Kolestatik formda daha
fazla
İyileşme >3 ay
Asemptomatik siroza
ilerleyebilir
Vanishing bile duct
görülebilir



PROGNOZ

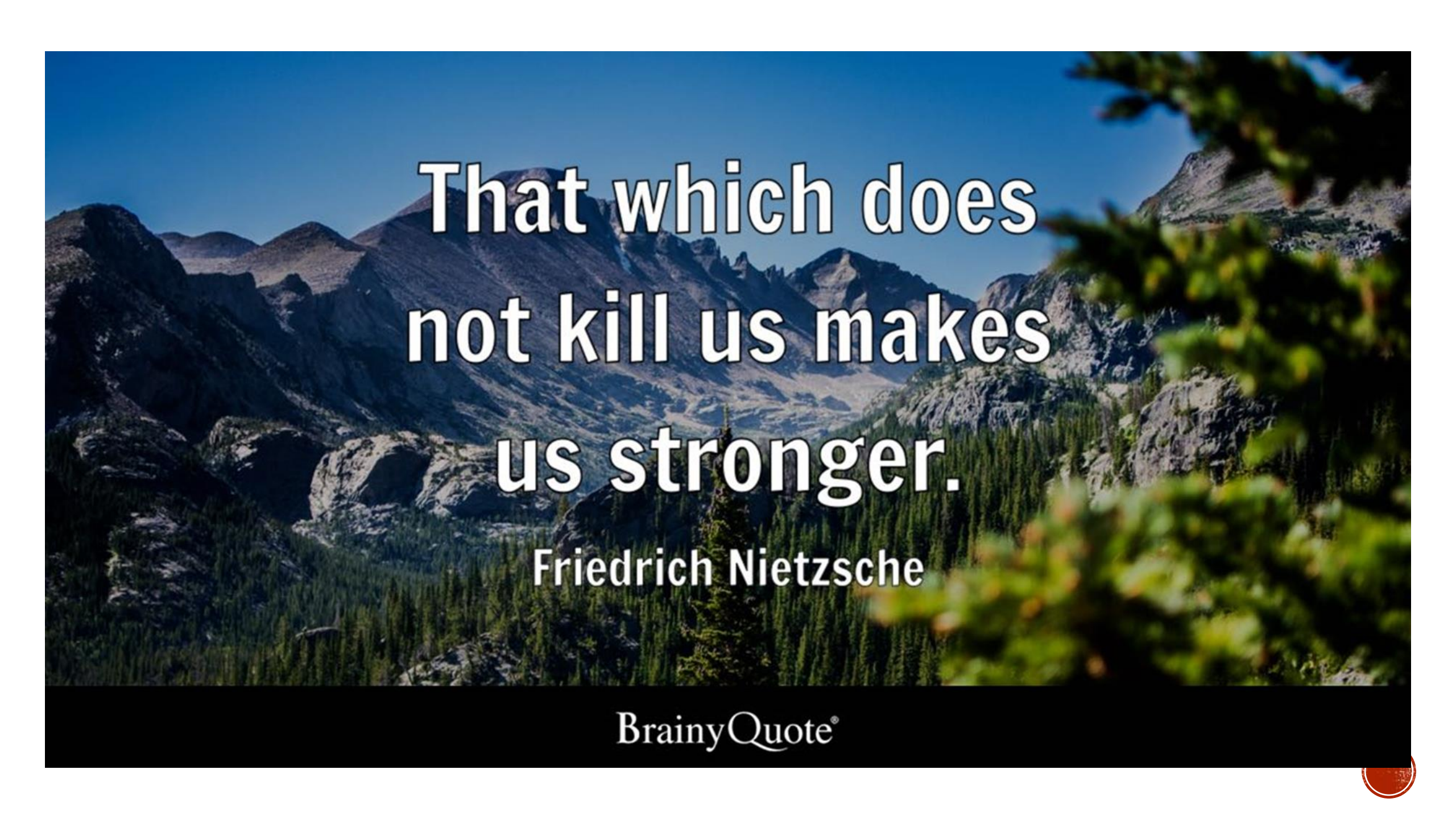
- Genelde idyosinkratik DILI de prognoz iyi
- % 10 ALF ye gider
- ALF ye ilerleyen DILI nin prognozu kötü
 - % 40 'ı karaciğer nakline gider
 - % 42'si ölür
- Grade 4 hepatik ensefalopati ve yüksek MELD skoru kötü prognoz belirtisidir
- Parasetamol de idyosinkrazi' ye göre sağkalım daha iyi (% 62 ye % 26)



EVE GÖTÜRÜLECEKE MESAJLAR

- Gereksiz ilaç kullanma
- Doz aşımına dikkat
- Akut karaciğer yetmezliğinde erken davran
- İdyosenkratik ilaca bağlı karaciğer hasarı olabilir.daha geç çıktığından atlanabilir.Dikkatli olmalı
- Hastanın risk faktörlerini dikkate al ve prognozu hakkında tahminde bulun
- Bitkisel ürünler ve gıda eklentileri konusunda hastaları bilgilendir
- Tehlikeli ilişkilere dikkat



A scenic view of a mountain range with a dense forest in the foreground and a clear blue sky. The mountains are rugged and rocky, with some patches of snow or light-colored rock. The forest is composed of tall, thin evergreen trees. The sky is a clear, deep blue. The text is overlaid on the image in a white, bold, sans-serif font.

That which does
not kill us makes
us stronger.

Friedrich Nietzsche

BrainyQuote®