



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda KARADAĞ ÖNCEL**

**ANKARA**

**2010**



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda KARADAĞ ÖNCEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Figen ÖZÇAY**

**ANKARA**

**2010**

## TEŞEKKÜR

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, yanlarında olmasamda her zaman desteklerini hissettiğim sevgili annem ve babama, kardeşlerin en tatlısı sevgili Ece'ye, zor zamanlarımda yanımda olan ve beni ne kadar çok sevdiğini bildiğim eşim Yekta'ya;

Tüm uzmanlık eğitimim süresinde her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın Prof. Dr. Namık Özbek, Prof. Dr. Esra Baskın ve tüm değerli hocalarıma;

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında emeği olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Figen Özçay'a;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Eda KARADAĞ ÖNCEL

Ankara 2010

## ÖZET

**Öncel EK. Çocukluk Çağında Akut Karaciğer Yetmezliği. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.**

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); çocuklarda nadir görülen ve mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Karaciğerin metabolik ve sentez fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması ile gelişen bu çoklu organ yetmezliği tablosuna genellikle ensefalopati eşlik eder. Tek etkin tedavi olan karaciğer naklinin uygun hastalarda erken dönemde yapılması hayat kurtarıcıdır.

Ocak 2000-Nisan 2009 tarihleri arasındaki 9 yıllık sürede, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde AKY tanısı ile izlenen 67 hasta çalışmaya alınarak AKY etiyolojisi, fizik inceleme bulguları, laboratuvar verileri, radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları, karaciğer histolojisi araştırıldı. Başvurudaki PRISM, MELD ve PELD skorları hesaplandı. Hastalar prognoza etki eden faktörleri araştırmak ve karaciğer nakli zamanını belirlemek amacıyla destek tedavi ile düzelenler (grup 1) ve kaybedilen ya da karaciğer nakli yapılanlar (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların yaşları 11 gün ile 17 yaş (ortanca 73 ay) arasında idi. Bir yaşından küçük 6 (%9) hasta varken, 5 yaşından büyük 35 (%52.5) hasta vardı. Etiyolojide enfeksiyöz nedenlerin (%69) yaygın görüldüğü, bunların içinde de en sık hepatit A'nın (%43.4), ikinci olarak NANE hepatitinin (%41) etken olduğu saptandı. Wilson hastalığı özellikle beş yaşından büyük çocuklarda en sık metabolik nedendi. Hepatit A (%55) ve toksik nedenlere (%75) bağlı AKY'de sağ kalım oranı yüksek bulunurken; NANE hepatiti (%5) ve Wilson hastalığında (%0) nakil yapılmadan sağ kalım oranı düşüktü. Çalışmamızda grup 1'de 23 (%34.3) hasta, grup 2'de 44 (20 kaybedilen, %29.8; 24 nakil yapılan %35.8) hasta vardı. Bu iki grubun demografik verileri karşılaştırıldığında küçük yaşta olmanın iyi prognozla ilişkili olduğu ve cinsiyet açısından farklılık olmadığı görüldü. Başvuru ve izlemde ulaşılan hepatik ensefalopati evresinin III-IV olmasının, ilk 24 saatteki PRISM ve PELD skorunun yüksek olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu saptandı. Kaybedilen veya nakil olanlarda PT, INR ve aPTT daha uzun, total ve direkt bilirubin, amonyak, laktat daha yüksekti ancak hasta sayısı yeterli olmadığından anlamlı çıkan parametreler için bir kesim noktası (*cut-off* değer) belirlenemedi. Çalışmamızda karaciğer nakli yapılan ve destek tedavi ile düzelen hasta sayısı 47, toplam sağ kalım oranı %70.1 bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, akut (fulminan) karaciğer yetmezliği, prognoz belirteçleri

## ABSTRACT

**Öncel EK. Acute Liver Failure in Childhood, Başkent University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2010.**

Acute liver failure (ALF) is a rare condition in children with high mortality. Encephalopathy mostly accompanies this multiorgan failure with rapid deterioration of metabolic and synthesis function of the liver. Liver transplantation which is life-saving is the only effective treatment for suitable patients in the early period.

67 patients who were followed up for ALF at Başkent University Ankara Hospital during nine years period between January 2000-April 2009 were included in this study. Patients were evaluated for ALF etiology, physical examination findings, laboratory data, radiological, microbiological and histological results. PRISM, MELD and PELD scores on admission were calculated. Patients were classified as two groups to investigate factors that affect prognosis and to assign the time for liver transplantation. Patients who survived with supportive therapy were designated as group 1 and patients who died or underwent liver transplantation were designated as group 2.

Ages of the patients were between 11 days and 17 years (median age 73 months). Six patients were younger than 1 year (9%) and 35 patients (52.5%) were older than 5 years. Infectious etiology was the most detected cause (69%); among them, hepatitis A (43.4%) and NANE hepatitis (41%) were the most frequent causes, respectively. Wilson's disease was the most frequent metabolic cause in children older than 5 years of age. ALF due to hepatitis A (55%) and toxic reasons (75%) were found to have higher survival rates; while survival rates of NANE hepatitis (5%) and Wilson's disease (0%) were lower without transplantation. In our study, there were 23 patients (34.3%) in group 1 and 44 in group 2 (20 died, 29.8%; 24 underwent transplantation, 35.8%). When demographic data of these groups were compared, younger age was found to be related with good prognosis, besides there was no relation with gender. Not only the hepatic encephalopathy stage III-IV on admission and follow up, but also high PRISM and PELD score within first 24 hours were found to be related with poor prognosis.

Patients who died or underwent transplantation had more prolonged PT, INR and aPTT values. Additionally, they had higher levels of total and direct bilirubin, amonium, lactate. However, we could not establish a cut-off value to predict poor prognosis for the parameters above because of insufficient number of patients. Overall 47 patients (70.1%) survived with supportive therapy or liver transplantation.

**Keywords:** Child, acute (fulminant) liver failure, indicators of prognosis

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
<b>TEŞEKKÜR</b>	ii
<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	vii
<b>TABLolar</b>	ix
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Tanım ve terminoloji	3
2.2. Epidemiyoloji ve etiyoloji	4
2.2.1. Enfeksiyöz nedenler	7
2.2.2. Metabolik nedenler	8
2.2.3. Toksik nedenler	10
2.2.4. Otoimmün hepatit	12
2.2.5. Nadir nedenler	12
2.3. Patofizyoloji ve klinik bulgular	13
2.3.1. Ensefalopati	14
2.3.2. Koagulopati ve kanama	16
2.4. Akut karaciğer yetmezliğinde prognoz belirteçleri	17
2.5. Karaciğerin histolojik bulguları	18
2.6. Akut karaciğer yetmezliğinin tedavisi	19
2.7. Karaciğer destek tedavileri	25
2.8. Karaciğer nakli	28
<b>HASTALAR VE YÖNTEM</b>	29
<b>BULGULAR</b>	32
4.1. Etiyoloji	32
4.2. Fizik inceleme bulguları	33

4.3. Hepatik ensefalopati evrelemesi	34
4.4. PRISM, PELD ve MELD skoru	35
4.5. Laboratuvar, mikrobiyoloji ve radyoloji bulguları	35
4.6. Fulminan Wilson hastalığı	39
4.7. Karaciğerin histolojik bulguları	40
4.8. Prognoz	41
4.9. Prognoz belirteçleri	42
<b>TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Ad</b>	Anlamalı değil
<b>AKY</b>	Akut karaciğer yetmezliği
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>ANA</b>	Anti-nükleer antikor
<b>Anti-dsDNA</b>	Çift sarmallı DNA antikor
<b>Anti-HBc IgM</b>	Hepatit B virüs kor IgM antikor
<b>Anti-HBc total</b>	Hepatit B virüs kor IgG antikor
<b>Anti-HBs</b>	Hepatit B virüs yüzey antijeni antikor
<b>Anti-HCV</b>	Hepatit C virüs antikor
<b>Anti-HDV</b>	Hepatit D virüs antikor
<b>Anti-HEV</b>	Hepatit E virüs antikor
<b>aPTT</b>	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ATG</b>	Antitimosit globulin
<b>ATN</b>	Akut tubuler nekroz
<b>ATP</b>	Adenin trifosfat
<b>CBC</b>	Tam kan sayımı
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CVP</b>	Santral venöz basınç
<b>DIK</b>	Yaygın damar içi pıhtılaşma
<b>EBV</b>	Epstein Barr virüs
<b>ELAD</b>	Extracorporeal liver assist device
<b>FAH</b>	Fumarilasetoasetat hidrolaz
<b>FV</b>	Faktör V
<b>FVII</b>	Faktör VII



<b>GABA</b>	Gama-aminobütirik asit
<b>GALT</b>	Galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz
<b>GGT</b>	Gamaglutamil transferaz
<b>HAV</b>	Hepatit A virüs
<b>HBsAg</b>	Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBV</b>	Hepatit B virüs
<b>HE</b>	Hepatik ensefalopati
<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>HSV</b>	Herpes simpleks virüs
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>INF</b>	İnterferon
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>IVIG</b>	İntravenöz immunglobulin
<b>KF</b>	Kayser Fleischer
<b>KİB</b>	Kafa içi basınç
<b>KONS</b>	Koagülaz negatif stafilokok
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LKM-1</b>	Anti liver kidney mikrozomal antikor
<b>MARS</b>	Molecular adsorbent recirculating system
<b>MELD</b>	Model for End-stage Liver Disease
<b>NAC</b>	N-asetilsistein
<b>NANE</b>	Non A-non E hepatiti
<b>NTBC</b>	2-(2-nitro-4-triflorometilbenzoil)-1,3 sikloheksandion
<b>PCR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PELD</b>	Pediatric End Stage Liver Disease
<b>PRISM</b>	Pediatric Risk of Mortality
<b>PT</b>	Protrombin zamanı
<b>SIRS</b>	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SMA</b>	Anti-düz kas antikor
<b>SPB</b>	Serebral perfüzyon basıncı
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör

## TABLolar

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No.</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Akut karaciğer yetmezliği nedenleri	<b>6</b>
<b>Tablo 2.2.</b> Hepatik ensefalopatinin klinik evrelemesi	<b>16</b>
<b>Tablo 2.3.</b> Dört yaşından küçük çocuklar için hepatik ensefalopati evrelemesi	<b>16</b>
<b>Tablo 2.4.</b> Karaciğer nakli için <i>King's College</i> kriterleri	<b>17</b>
<b>Tablo 2.5.</b> Plazmaferez sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler	<b>26</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Yaşlara göre akut karaciğer yetmezliği etiyojisi	<b>32</b>
<b>Tablo 4.2.</b> O'Grady sınıflaması	<b>34</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Başvurudaki hepatik ensefalopati evreleri	<b>35</b>
<b>Tablo 4.4.</b> İzlemede ulaşılan en yüksek hepatik ensefalopati evreleri	<b>35</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Laboratuvar verileri	<b>36</b>
<b>Tablo 4.6.</b> Laboratuvar verilerinin, skorum sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması	<b>37</b>
<b>Tablo 4.7.</b> Wilson hastalığı tanısal göstergeleri	<b>40</b>
<b>Tablo 4.8.</b> Grup 2'deki hastaların tanıları ve karaciğer histoloji bulguları	<b>41</b>
<b>Tablo 4.9.</b> Tanılara göre hasta sağ kalımı	<b>42</b>
<b>Tablo 5.1.</b> Akut karaciğer yetmezliği hastalarında prognoz	<b>57</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) nadir görülen, karaciğerin metabolik ve sentez fonksiyonlarının ani kaybı nedeniyle gelişen ensefalopati ve çoklu organ yetmezliği tablosudur. Çocuklarda gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak erişkine göre daha sık görülmektedir. Çocuklarda karaciğer nakillerinin %11-13 'ü, erişkinlerde ise %5-7'si AKY nedeniyle yapılmaktadır. Etiyoloji coğrafik farklılık göstermekle birlikte en sık nedenler, viral enfeksiyonlar, idiosenkreatik ilaç reaksiyonları, yüksek doz hepatotoksik ilaç alımı (özellikle asetaminofen), toksinler (özellikle amanita türü mantar) ve metabolik hastalıklardır (1-3).

Hastalar sıklıkla sarılık nedeniyle başvurur; etiyoloji ile ilgili olarak ateş, bulantı, kusma, ishal, organomegali, miyalji, gastrointestinal kanama eşlik edebilir. Hepatik ensefalopatinin derecesine göre uykuya eğilimden komaya kadar farklı bilinç durumları karşımıza çıkar (1,2). Karaciğer enzimlerinde yükselme, koagülasyon testlerinde bozulma, elektrolit bozuklukları, kan amonyak düzeyinde artış, hipoglisemi, metabolik asidoz gibi laboratuvar bulguları saptanır (4). AKY mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Beyin ödemi, sepsis, hipoglisemi, gastrointestinal kanama ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebilir ve bu komplikasyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir (5).

Hangi hastaların hayatta kalacağını, hangi hastaların karaciğer nakline ihtiyaç duyacağını gösteren prognoz belirteçleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (6). Tedavi genel destek, tıbbi tedavi ve komplikasyonlara erken müdahale edilmesidir (7). Akut karaciğer yetmezliğinde yararı kanıtlanmış tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Bu tablonun tanınması ve hastanın akut karaciğer yetmezliği tedavisinde deneyimli ve karaciğer nakli yapan bir ekibin bulunduğu merkeze zamanında sevk edilmesi mortalite ve morbidite açısından önemlidir (8).

Bu alışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi ocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda akut karaciğer yetmezliği tanısı konulan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, AKY etiyolojisi, hepatik ensefalopatinin derecesi, sarılık ile ensefalopati arasında geçen süre, başvuru anındaki karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit bozuklukları, eşlik eden hastalıklar belirlendi. PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease*), MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) skorları hesaplandı. Uygulanan tedaviler ve etkinlikleri, hastaların ölüm nedenleri incelendi. Çalışmamızın amacı AKY'de yaşlara göre etiyolojinin belirlenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, uygulanan tedaviler ve etkinliklerinin saptanması, prognoz ve prognoz belirteçlerinin incelenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve terminoloji

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) nadir görülen, karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması sonucu koagulopati, ensefalopati ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize bir tablodur. Yeterli tıbbi destek ve tedavi yapılmadığında mortalitesi yüksektir. Karaciğer naklinin başarılı bir şekilde uygulanması ile sağ kalım oranı artmıştır.

Akut karaciğer yetmezliği ilk kez 1970 yılında Trey ve Davidson tarafından bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde sarılığın fark edilmesini takiben 8 hafta içinde hepatik ensefalopati (HE) gelişmesi olarak tanımlanmıştır (9). Ancak çocukluk çağında bu tanım bazı güçlüklerle yol açmış ve gözden geçirilmesi gerekmiştir. Özellikle yenidoğan döneminde HE'nin saptanması güçtür ve hastalığın çok ileri döneminde gelişebilir. Bu nedenle AKY'nin tanı kriterleri içinde ensefalopatinin olması şartı aranmaz. Hastalığı tanımlamada bir diğer sorun çocukluk çağında metabolik nedenli karaciğer hastalıklarına (Wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, mitokondrial hastalıklar, yağ asidi oksidasyon defektleri) bağlı AKY'nin sık görülmesidir. Bu durum altta yatan kronik bir hastalığın olmaması tanımına uymaz.

Akut karaciğer yetmezliği, 1996 yılında *King's College* Grubu tarafından yeniden tanımlanmıştır. Bu tanıma göre altta yatan kronik bir karaciğer hastalığı varlığı bilinmeyen bir çocukta ensefalopatili veya ensefalopati olmadan hepatosellüler nekroz sonucunda karaciğer sentez fonksiyonlarının ağır bir şekilde bozulması ile giden nadir ve multisistemik bir hastalıktır (4).

Pediyatrik AKY Çalışma Grubu tarafından 10 yıl sonra yenilenen son tanım şu şekildedir (2):

1. Kronik karaciğer hastalığına ait bir gösterge bulunmayan akut başlayan bir karaciğer hastalığı olması
2. Ağır karaciğer disfonksiyonunun biyokimyasal ve/veya klinik bulgularının olması (PT >20 sn INR>2, K vitamini desteği ile düzelmeyen). PT 15-19.9 sn veya INR 1.5-1.9 ise hepatik ensefalopati varlığı aranır. PT>20 sn ve INR>2 ise ensefalopati varlığı aranmaz.

Akut karaciğer yetmezliğinden sağ kalanlarda etiyojolojiye bağılı olarak, karaciğer normal yapısına döner, uzun dönemde sekel oluşmaz ve altta yatan başka bir karaciğer hastalığı yoksa kronikleşme olmaz. Akut karaciğer yetmezliği üç alt gruba ayrılır; sarılık başladıktan sonraki ilk 7 günde ensefalopati gelişmesi “hiperakut karaciğer yetmezliği”; 8-28 günde gelişmesi “akut karaciğer yetmezliği”; 29 gün-12 hafta içinde gelişmesi subakut karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır (10). Hiperakut karaciğer yetmezliğinin prognozu diğerlerine göre daha iyidir. Subakut karaciğer yetmezliğinde mortalite daha yüksek ve karaciğer nakli yapılmadan sağ kalım oranı düşüktür (1).

## 2.2. Epidemiyoloji ve etiyojoloji

Akut karaciğer yetmezliğinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) erişkinlerde yılda yaklaşık 2500 vaka bildirilmektedir. Akut karaciğer yetmezliğinin, 1995’te ABD’de tüm ölümlerin %0.1’ini, karaciğer hastalığına bağılı ölümlerin ise %6’sını oluşturduğu bildirilmiştir (11). Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Çocuklarda karaciğer nakillerinin %11-13 ‘ü, erişkinlerde ise %5-7’si AKY nedeniyle yapılmaktadır (12). Türkiye’de yılda rapor edilen AKY olgusu sayısı bilinmemektedir.

AKY nedeninin belirlenmesi prognozun etiyojoloji ile birebir ilişkili olmasından ve tedaviyi değıştirmesinden dolayı çok önemlidir (Tablo 2.1.) (13,14). Etiyojoloji yaşa ve ülkeden ülkeye farklılık gösterir; Geçmiş yıllarda viral hepatitler en sık neden olarak suçlanırken günümüzde özellikle ABD ve İngiltere’de asetaminofen zehirlenmesi ve idiyosenkratik ilaç reaksiyonları daha sık görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde halen enfeksiyöz nedenler üst sıralarda yer almaktadır. Örneğin Hindistan’da en sık etken Hepatit E enfeksiyonu (%38) iken (13), Türkiye’de en sık etken Hepatit A enfeksiyonudur (3). Bazı gelişmiş ülkelerde de hepatitler sıktır; Fransa’da Hepatit A ve B ilk sırada yer alırken (13), İspanya’da hepatit B en sık nedendir (15).

Pediyatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu tarafından 1999’dan itibaren AKY tanısı alan 0-18 yaş arası hastalarla bir veri tabanı oluşturulmuş ve sonuçlar 2006’da yayınlanmıştır (2). Çalışmaya ABD’den 21, Kanada’dan bir, İngiltere’den iki merkez katılmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında (%49) etiyojoloji saptanamamış; asetaminofen zehirlenmesi %14, metabolik nedenler %10, otoimmün hepatit %6 oranında görülmüştür. Enfeksiyöz nedenler %6 oranında bulunmuş, üç yaş altında en sık Herpes simpleks virüsü, üç yaş üstünde Epstein-Barr virüsü etken olarak bulunmuştur (2).

Yenidoğan döneminde doğuştan metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, hemofagositik lenfohistiyositoz, konjenital kalp hastalığı ve düzeltici kalp cerrahisi sonrası daha sık görülürken; büyük çocuklarda viral hepatitler, ilaç toksisitesi, otoimmun hepatitler etiyolojide ne çıkmaktadır (1). Amerikan Sağlık Enstitüsü tarafından 1999-2006 yıllarında toplanan 0-1 aylık 46 hastanın %43'nde ve 0-6 aylık 97 hastanın %45'ünde neden saptanamamıştır. Metabolik nedenler ilk bir ayda %15, ilk altı ayda %10 oranında bulunmuştur. En sık görülen metabolik nedenler neonatal hemokromatozis, tirozinemi tip 1, mitokondriyal hastalıklar, galaktozemi ve herediter fruktoz intoleransıdır. Yine ilk ay aylık grupta enfeksiyöz nedenler %22, ilk altı aylık grupta %10 oranındadır (16).

## Tablo 2.1. Akut karaciğer yetmezliği nedenleri

### A. Viral

Hepatit A virusu	Herpes simpleks virus	Adenovirus
Hepatit B virusu	Sitomegalovirus	Kanamalı ateş virüsleri
Hepatit D virusu	Epstein-Barr virus	Parvovirüs
Hepatit E virusu	Varicella zoster virus	

### B. İlaçlar ve toksinler

#### İdiyosenkratik:

Halotan	Valpoik asit	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
İzoniazid	Rifampisin	
Karbamazepin	Disulfiram	

#### Doz bağımlı:

Asetaminofen	Sulfonamidler	Amanita phalloides
Karbon tetraklorür	Tetrasiklin	Bitkisel ilaçlar
Metildioksiamfetamin (ecstasy)	Sarı fosfor	Bacillus cereus toksini

#### Nadir görülen ilaçlar:

Fenitoin	Amiodaron	Ketakonazol
İzofluran	Monoamin oksidaz inhibitörleri	Altın
Allopurinol	Trisiklik antidepresanlar	
Metildopa	Propiltiourasil	

### C. Dolaşım sistemi ile ilgili nedenler

Sağ kalp yetmezliği	Venookluzif hastalık	Şok karaciğeri (iskemik hepatit)
Budd-Chiari sendromu	Sıcak çarpması	

### D. Metabolik hastalıklar

Wilson hastalığı	Galaktozemi	Mitokondriyal hastalıklar
Reye/Reye benzeri sendrom	Tirozinemi	Niemann Pick tip C
Hereditör fruktoz intoleransı	Neonatal hemokromatozis	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

### E. Diğer

Otoimmün hepatit	Sepsis
Malignite	

### F. Tanımlanamayan

Karaciğer nakli yapılanlarda fonksiyon göstermeyen graft



### 2.2.1. Enfeksiyöz nedenler

Çocukluk çağında AKY'nin en sık sebebi viral hepatitlerdir ancak viral hepatite neden olan etkenler ülke ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Viral hepatitlerde AKY sıklığı %0.2-4 arasındadır. Hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonu, ülkemizde en sık neden olarak karşımıza çıkar. Aslında Hepatit A'da AKY riski düşüktür (%0.1) ancak yaşla birlikte artış gösterir. Orak hücreli anemi ve kronik karaciğer hastaları HAV ile enfekte olurlarsa AKY geliştirebilirler (3). Kronik hepatit B ve C hastalarına, karaciğer nakli yapılmış olanlara mutlaka hepatit A aşısı yapılmalıdır (17). Çocukluk çağı AKY nedenleri içinde en iyi prognoz Hepatit A'ya bağlı olanlardır. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunda AKY gelişme riski %1 civarındadır. Endemik bölgelerde AKY sebepleri içinde üst sıralarda yer alır, bazı yayınlarda HBV'ye bağlı AKY sıklığı %25-75 arasında değişmektedir (18). Özellikle güneydoğu Asya ülkelerinde sıklığı fazladır, ancak hepatit B aşısının rutin olarak uygulanması ile insidansı azalmıştır. HBV'ye bağlı AKY'nin prognozu kötüdür, destek tedavilerle sağkalım ancak %20 civarındadır. Hepatit C virüsü enfeksiyonu nadiren tek başına AKY'ne sebep olur. Asya ve Afrika'da hepatit E sık görülür, özellikle 3.trimesterdeki gebelerde AKY gelişme riski %20 'ye kadar çıkmaktadır. Hepatit E ve A virüsleri birlikte AKY yapabilir. AKY etiyojisinde CMV, EBV, Varicella zoster virusu, Herpes simpleks virusler tip 1,2,6, Parvovirus, Sarı humma, Q humması virüsleri gibi etkenler de akılda tutulmalıdır. Ekovirus ve adenoviruse bağlı hepatit ve AKY sadece yenidoğan döneminde ve immunitesi baskılanmış kişilerde görülmekte ise de sağlam çocuklarda da bildirilmiştir (19). Herpes simpleks virus (HSV) yenidoğan döneminde önemli bir etkidir; bazı vakalarda ciltte veziküler lezyonlar görülürken, bazılarında görülmez. Koagülasyon testleri bozuk, karaciğer fonksiyon testleri yüksek yenidoğanlara ampirik asiklovir tedavisi verilmelidir (20).

Seronegatif hepatitlerin henüz tanımlanamayan bir viral ajana bağlı geliştiği düşünülmektedir. Non A-E (NANE) hepatiti olarak da tanımlanan bu durumda başlangıçta viral enfeksiyon öyküsü, diğer enfeksiyöz etkenlerin dışlanması, ilaç veya toksin alım öyküsünün olmaması, otoimmün belirteçlerin ve metabolik tetkiklerin negatif bulunması ile tanı konur. Batı ülkelerinde AKY'nin en sık sebebidir. İngiltere'de viral etkenlere bağlı AKY'nin %56'sını NANE hepatiti oluşturmaktadır (13).

Salmonelloz çocukluk yaş grubunda sık görülür ve daha çok gastrointestinal semptomlarla bulgu verir. Salmonella enfeksiyonlarında ekstraintestinal tutulum nadirdir ve %8 oranında bildirilmiştir (21). Salmonelloz AKY'nin nadir enfeksiyöz sebeplerindendir. Bilirubin yüksekliği ile birlikte artmış aminotransferaz değerlerine

hepatomegali eklenen olgularda salmonella hepatiti düşünölmelidir. Viral hepatitlerde altta yatan başka bir neden yoksa ateş genellikle sarılık ortaya çıktıktan sonra düşer. Salmonellozda ise ateş devam eder. Özellikle endemik bölgelerde akılda tutulmalıdır (22).

### **2.2.2. Metabolik nedenler**

**Tirozinemi tip 1;** karaciğer, santral sinir sistemi ve böbrekleri etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Fumarilasetoasetat hidrolaz (FAH) enzim eksikliği ile organ hasarına sebep olan fumarilasetoasetat, süksinilasetoasetat ve süksinilaseton artar. Hastalarda akut karaciğer yetmezliği, siroz ve ilerleyen dönemlerde hepatosellöler karsinom gelişimine sebep olmaktadır. Tirozin, karaciğer yetmezliğinde artış gösteren bir aminoasit olduğundan, kanda tirozin artışı kesin tanı kriteri değildir. İdrarda artmış süksinilasetonun gösterilmesi ile tanı konur. Tedavide fenilalanin ve tirozinden fakir diyet önerilmektedir. Tirozin yıkımındaki FAH enziminin bir üst basamağı olan parahidroksi-fenilpirüvik asit oksidaz enzimini inhibe eden 2-(2-nitro-4-triflorometilbenzoil)-1,3-sikloheksandion (NTBC) tedavide kullanılır (23).

**Neonatal hemokromatozis (neonatal demir depo hastalığı);** antenatal dönemde başlayan karaciğer, pankreas, kalp, tükrük bezi gibi organlarda demir birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Retiküloendotelyal sistemde demir birikimi olmaz. Serumda çok yüksek ferritin ve transferin saturasyon değerleri saptanır. Prenatal dönemde annede sıklıkla anemi, oligohidramnios ve megaplasenta görülür (10). Karaciğer hastalığı genellikle doğumda belirgindir, karaciğer küçük ve sirotiktir. Kardeşlerde %80 olasılıkla tekrar eder, genetik geçişi henüz bilinmemektedir. Prognozu kötü bir hastalıktır. Tedavide antioksidanlar, prostoglandinler ve demir şelatörleri denenebilir ancak genellikle etkisizdirler. Etkili tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir (24). Karaciğer nakli ile 5 yıllık sağkalım %50-66 oranındadır (25,26). Karaciğer nakline kadar kan değişiminin anneden geçen alloantikörleri temizleyerek faydalı olduğu üzerinde çalışmalar vardır (25,27). Daha önceki bebeğine ya da fetuse neonatal hemokromatozis tanısı konulmuş annelerin sonraki gebeliklerinde, 18. gestasyonel haftadan sonra haftalık IVIG tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28).

### **Mitokondriyal hastalıklar**

Mitokondri hücre içinde yağ asidi oksidasyonunun ve solunumun gerçekleştiği organeldir. Karaciğerin biyosentez ve detoksifikasyon özellikleri nedeniyle hepatositlerde çok sayıda mitokondri vardır. Mitokondriyal hastalıklarda karaciğerde gerçekleşen glikoz-glikojen, aminoasit, yağ asidi, amonyak metabolizmaları bozulur; karaciğerde toksik

maddeler birikir, mikro-makroveziküler yağlanma ve AKY gelişir (29). Solunum zinciri, elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon bozuklukları en ağır seyreden mitokondriyal hastalık tipleridir (30). Hastalar hipoglisemi, kusma, çeşitli nörolojik bulgular, asidoz, koagulopati ve laktat yüksekliği ile başvurabilir. Tanıda özellikle laktat/piruvat oranının 20'den fazla olması, beta-hidroksibütirat ve arteriyel betahidroksibütirat/asetoasetat oranının artması önemlidir. Kas ve karaciğerden yapılan solunum zincir kompleksi enzim analizinde kompleks I,III,IV düzeyleri düşük bulunur en sık olarak kompleks IV (sitokrom c oksidaz) eksikliği saptanır (31). Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanma, kanaliküler-hepatosellüler kolestaz, safra kanalı proliferasyonu, glikojen azlığı ve demir yüklenmesi görülür (32). Mitokondriyal hastalık grubu içinde nörolojik tutulumu olan vakalara karaciğer nakli önerilmemektedir (33).

**Galaktozemi;** galaktozun glikoza dönüşümünde görevli üç enzimin eksikliğine bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu enzimlerden galaktoz-1-fosfat-ürütil transferaz (GALT) eksikliği galaktoz metabolizmasının en sık hastalığıdır. Galaktoz, galaktoz-1-fosfat düzeyinde kalır ve fosfat esterleri özellikle karaciğer, böbrek ve beyin gibi dokularda birikir. Lenste galaktitol birikimine bağlı katarakt oluşur. Beslenmeye başlayan bebekte birkaç gün içinde belirtiler ortaya çıkar. Kusma, ishal, sarılık, beslenme güçlüğü, hipoglisemi ve buna bağlı konvulsiyon, daha nadir olarak AKY görülebilir. Galaktoz yeterli miktarda alındığında idrarla atılır ve redüktan madde pozitif bulunur, şeker kromatografisi ile tanımlanır. Ancak kesin tanı eritrositlerde GALT eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Tedavisi diyetten galaktozun çıkarılmasıdır. AKY galaktozun uzaklaştırılması ile düzelirse de nörolojik tablo geri dönüşümsüz olabilir (34).

**Herediter fruktoz intoleransı;** fruktoz 1-P aldolaz eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Fruktoz-1-fosfat karaciğer ve böbrek gibi dokularda birikerek toksik etkiye neden olur. Klinik bulgular fruktoz içeren besinlerin alınması ile ortaya çıkar. Hipoglisemi, kusma, kilo alamama, metabolik asidoz, organomegali, sarılık, asit, ödem, koagülopati ve AKY gelişebilir. Tanıda idrarda redüktan madde pozitifliği ve şeker kromatografisi yararlıdır. Kesin tanı karaciğer ve böbrek biyopsisinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur (35). Tedavi fruktoz, sükroz ve sorbitol içeren besinlerin diyetten çıkarılmasıdır. Koagülopati taze donmuş plazma ve kan değişimi ile düzeltilebilir, ağır vakalarda karaciğer nakli önerilir.

**Wilson hastalığı;** genel olarak sıklığı 1/30000'dir, otozomal resesif olarak kalıtılır. Kromozom 13 üzerinde bulunan ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu genin kodladığı P tipi ATPaz proteini hepatositlerden safraya bakır atılımından sorumludur (36).

Bakır karaciğer, bazal ganglionlar, böbrek ve korneada birikir. Karaciğer tutulumu semptomsuz transaminaz yüksekliği, sarılık, hepatomegali, yağlı karaciğer, AKY ve siroza kadar değişebilmektedir. Nörolojik bulgular tremor, dizartri, koordinasyon bozukluğu, yutma güçlüğü ve bazal ganglionlarda bakır birikimine bağlı Parkinson hastalığına benzer bulgulardır. Okul başarısında düşme ve bazı psikiyatrik bozukluklar görülebilir. (37). Karaciğer tutulumu olan hastaların %50-60'ında, nörolojik tutulumu olanların tümünde korneada Kayser-Fleischer halkası saptanır (38). Hemolitik anemi, hematüri, renal Fanconi sendromu, artrit, hipoparatiroidi, gecikmiş puberte ve amenore, infertilite, erken osteoporoz, kardiyomiyopati, ritim bozuklukları diğer bulgulardır. Serum serüloplazmin düzeyi 20 mg/dl'nin altında bulunur ancak üç ayın altındaki infantlarda ve homozigot vakaların %5-25'inde normal bulunabilir. İdrarda bakır atılımı artmıştır, 24 saatlik idrardaki atılım 100 µg/gün'ün üzerindedir. Kuru karaciğer dokusundaki bakır miktarı 250 µg/g'ın üzerindedir. Kayser-Fleischer halkası ve aile öyküsünün bulunması diğer destekleyici bulgulardır. Wilson hastalığı AKY ile gelen ve alkalen fosfataz/bilirubin oranının 4'ün altında (duyarlılık %94, özgüllük %96), aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranının 2,2'nin üzerinde (duyarlılık %94, özgüllük %86) olduğu hastalarda mutlaka düşünülmelidir (39). Her iki biyokimyasal oranın birlikte bulunduğu hastalarda duyarlılık ve özgüllük %100'e ulaşmaktadır. Hemolitik anemi varlığı ve serum bakırının >200µg/dl (31µmol/L) olması da Wilson hastalığı'nı düşündürür (39). Karaciğer nakli AKY tablosunda gelen hastalarda asıl tedavi yöntemidir. Bu nedenle Wilson hastalığı tanısının erken konulması önemlidir. Karaciğer nakli yapıncaya kadar plazmaferez, hemofiltrasyon, albumin diyalizi ve "moleküler adsorbent recirculating system" (MARS) uygulanabilmektedir (40).

### 2.2.3. Toksik nedenler

**İlaçlar;** ilaca bağlı AKY gelişiminde risk faktörleri çocukluk ya da yaşlılık dönemi, daha önceden varolan böbrek ya da karaciğer hastalığı, obezite, diğer hepatotoksik ilaçların kullanımı gibi durumlardır. İlaçların büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olduğundan bunlardan herhangi biri karaciğer yetmezliğine sebep olabilmektedir. AKY'ne sebep olan ilaçlar arasında ilk sırada asetaminofen yer almaktadır, diğer ilaçlar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonları; ilacın kendisi veya metaboliti tarafından oluşturulan immun aracılıklı karaciğer hasarındır. Tüm AKY vakalarının yaklaşık %13'ünü oluştururlar. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarına bağlı AKY gelişme riski nonsteroid

antiinflamatuar ilaçlar için %0.001 iken izoniazid-rifampisin birlikteliğinde bu oran %1'e çıkmaktadır (13).

**Asetaminofen (parasetamol);** Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu verilerine göre günlük 4 gramdan fazla asetaminofen alımından sonraki 7 gün içinde akut koagülopati ve ensefalopati ile birlikte aminotransferaz düzeyleri >1000 IU/L olan ve başka nedeni bulunamayan hastalar asetaminofene bağlı AKY kabul edilmiştir (41). Bu hastaların %8'ine karaciğer nakli yapılmış ve mortalite oranı %27 bulunmuştur. 150 mg/kg üzerindeki alımlardan 2-4 gün sonra ağır hepatotoksisite gelişir bu duruma metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği eşlik edebilir (1). Özellikle ergenlerde ilacın alkol ile alınması durumunda karaciğer hasarı daha ağırdır. İngiltere'de 1998 yılında parasetamol satışlarını kısıtlayan kanunla birlikte asetaminofene bağlı AKY' de karaciğer nakil oranı %38'den %16'ya düşmüştür (42).

Asetaminofen hepatic sitokrom P-450 E2 enzimi ile faz-1 ilaç metabolizmasına girer ve toksik ara metabolit olan N-asetil para benzoquine imidine oluşur. Bu madde hepatic glutasyon ile toksik olmayan bir metabolite dönüştürülür. Normal şartlarda toksik ara metabolit çok az miktarda oluşurken ilaç aşırı dozunda toksik metabolit miktarı artar ve karaciğer glutasyon içeriği tükenir. Sonuçta karaciğer hasarı gelişir. Asetaminofen zehirlenmesinde toksik dozun kişiye göre değiştiği de görülmektedir. Sitokrom P-450 sistemi, kişinin immun sistemi ve sitokin-kemokin salınımındaki farklılıkların bunda rol oynadığı düşünülmektedir. Alkol kullanımı, sitokrom P-450 sistemini indükleyen ilaçların alımı ve beslenme durumu asetaminofen zehirlenme olasılığını artırabilmektedir. Asetaminofenin başka ilaçlarla birlikte alımı ya da eşlik eden viral hepatit durumunda toksik olmayan dozlarda alınması bile AKY'ne sebep olabilir (43). Toksik metabolitlerin temizlenmesinde görevli glutasyonun vericisi olarak görev yapan N-asetilsistein (NAC) asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde kullanılır. (44).

**Diğer ilaçlar;** metamfetamin (ecstasy) 25 yaş altında AKY'ne sebep olan bir diğer ilaçtır. Asetaminofen, alkol ve antikonvulsan ilaçlarla birlikte alındığında karaciğer üzerine toksik etkisi daha fazla olur. Valproik asit hepatotoksisitesine bağlı AKY hayatın ilk 3 yılında sık görülür. Mitokondriyal hastalık tanılı vakalarda valproik asit kullanımı sonrası AKY geliştiği bildirilmiştir (30). Hepatit B ve C tedavisinde kullanılan nükleozid analogları DNA polimerazı inhibe ederek hepatic mitokondriyal fonksiyonları bozup hepatosteatoz, ağır laktik asidoz ve AKY'ne sebep olabilirler (45).

**Amanita phalloides;** mantar türüne bağlı AKY ülkemizde özellikle sonbaharda sık görülür. Phallotoksin, enterositlerin hücre zarlarının bütünlüğünü bozarak etki eder ve başlangıç dönemindeki gastrointestinal yan etkilerden sorumludur. Amatoksin enterosit, hepatosit ve böbrek proksimal tübül hücrelerinde RNA polimeraz II'yi inaktive ederek protein sentezini engeller ve enterohepatik siklusa girer. Bu toksin ise geç dönem etkilerden sorumludur. Amanita phalloides zehirlenmesi üç klinik faza ayrılır. Faz I, mantar alımından sonraki ilk 6-24 saat içinde başlar; bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal görülür. Faz II mantar alımından sonraki ilk 18-36 saatlik süreyi kapsar. Semptomlarda geçici bir iyileşme olsa da karaciğer enzimleri yükselir. Faz III'te karaciğer enzimleri daha da yükselir, ardından sıklıkla karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişir. Tedavide başlangıçtan sonraki ilk 3 günde aktif kömür (başlangıçta 1 g/kg, ardından 4 saatte bir 0,5 g/kg), penisilin, silibinin, NAC, simetidin, tioksik asit kullanılmaktadır. İntravenöz penisilin G 1 milyon ünite/kg/gün olarak kullanılır ve amatoksinin bağlandığı albuminden ayrılmasını sağlayarak hepatositler tarafından alınmasını ve RNA polimeraz II'ye bağlanmasını engeller. Amanita phalloides zehirlenmesinde tüm tedavilere rağmen mortalite %10-20 oranındadır. Aktif kömür hemoperfüzyonu, hemodiyaliz, plazmaferez uygulanabilir (46,47).

#### **2.2.4. Otoimmün hepatit**

Çocukluk çağı AKY nedenlerinin %7'sini oluşturur. Ergenlik döneminde daha sık görülmesine rağmen nadiren infant döneminde de görülebilir. Kızlarda erkeklere göre daha sıktır. Akut karaciğer yetmezliği daha çok tip II'de görülürken, tip I otoimmün hepatit kronik karaciğer hastalığına sebep olur (48). Tanısı serum immunglobulin G artışı, C3 ve C4 düzeyi düşüklüğü, otoantikör pozitifliği ile konur. Tip I'de antinükleer antikör ve antidüz kas antikoru, tip II'de anti liver kidney mikrozomal antikör (LKM-1) pozitifliği saptanır. Karaciğer biyopsisinde portal fibrozis, piecemeal nekroz ve ağır lobuler hepatit görülür. Tedavisi destek tedavi ve steroiddir. Yarar görmeyen vakalarda karaciğer nakli gerekir (49).

#### **2.2.5. Nadir nedenler**

**Hemofagositik sendrom;** T lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu, interferon (INF)  $\gamma$ , tümör nekroz faktör (TNF)  $\alpha$ , interlökin (IL) 2, IL6, IL8, IL10, IL12 gibi inflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ile karakterize, nadir görülen bir tablodur.

Hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi görülür. Ailesel ve akkiz formları vardır, akkiz nedenlerin büyük kısmı enfeksiyonlara bağlı gelişir. Enfeksiyöz nedenler içinde en sık virüsler yer almaktadır ancak, bakteri ve mantarlara bağlı da gelişebilmektedir (50). Ailesel formları otozomal resesif olarak geçer ve genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde görülür (51). Tedavisi saptanan bir etiyolojik ajan varsa ona yönelik tedaviyi ve immunsupresif ajanları içermektedir.

Malign hücre infiltrasyonu (nöroblastom, lösemi, lenfoma), akut şok karaciğeri, sepsis, hipertermi, Budd-Chiari Sendromu, akut sağ kalp yetmezliği, kalp tamponadı, hipoplastik sol kalp, aort koarktasyonu da nadiren AKY neden olmaktadır (33).

### **2.3. Patofizyoloji ve klinik bulgular**

Akut karaciğer yetmezliği tablosunda hem sitotoksik hem sitopatik olaylar rol oynar, bu olaylar tek başına ya da birlikte görülebilir. Doğrudan hücre hasarı yapan (sitotoksik) olaylar ilaç alımlarında görülürken, anormal hücre yüzeyi antijenleri beliren hepatositlere karşı immun aracılıklı olaylar (sitopatik) otoimmün hepatit gibi durumlarda görülür. Masif veya submasif hepatosellüler nekroza bağlı parankim kaybı karaciğer yetersizliğinin nedenidir. Apoptoza ve nekroza neden olan çeşitli mekanizmalarla hepatositlerdeki yıkım yapımdan daha fazla olur. Hepatosit yıkımını artıran diğer faktörler; hücresel nitrik oksit, glutatyon gibi maddeler, tirozin kinaz, INF, transkripsiyon faktörleri, IL-10, IL-12, IL-5 gibi pro ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliktir (52). Lobular kollaps, adacık halinde rejeneratif hepatositler, polimorf nüveli lökosit, lenfosit, eozinofil, plazma hücresi infiltrasyonu görülebilir. Karaciğerde hepatik nekrozun derece ve paterni ile ensefalopati ve beyin ödemi gelişimi ve derecesi arasında ilişki yoktur (53).

Metabolik veya toksik hasara bağlı olarak gelişen AKY’de bir diğer önemli lezyon hepatositlerde diffuz yağlanma ile birlikte hepatosellüler dejenerasyondur (54,55). Burada minimal hepatosit nekrozu veya inflamatuvar infiltrasyon vardır. Reye sendromu, valproik asit veya aspirine bağlı toksik hasar, yağ asidi oksidasyon defekti gibi metabolik hastalıklarda mikroveziküler yağlanma görülür. Nadiren ilaç ve toksin hasarında (hidrokarbon zehirlenmesi ve amiodaron tedavisi) makroveziküler yağlanma görülür. Herediter fruktoz intoleransı, tirozinemi tip 1, galaktozemide hepatosit disfonksiyonunu gösteren diffüz şişme (hidropik dejenerasyon) görülür. Metabolik hasar kontrol altına alındığında tüm histolojik görünüm kaybolur. Wilson hastalığı ve tirozinemide histolojik bulgular önceden varolan siroz ile uyumludur (33).

Serum aminotransferazları (AST, ALT) AKY’de genellikle yükselir hemen her zaman 1000 IU/l’nin üzerindedir, bazen 10000 IU/l’nin üzerine çıkar. Aminotransferazlarda ani düşüş hepatosit miktarının azaldığını ve tablonun ağır karaciğer yetmezliğine doğru ilerlediğini gösterir. Erken dönemde genelde serum bilirubinlerinin çoğunu direkt bilirubin oluştururken geç dönemde büyük kısmı konjugasyon yeteneğinin kaybedildiğini gösteren indirekt bilirubinden oluşur (49).

Akut karaciğer yetmezliği tablosunda multiorgan hasarı gelişir, özellikle beyin ve böbrekler en çok etkilenen organlardır. Karaciğer hasarının derecesi, etiyojisi, rejenerasyon yeteneği ve hastanın özelliklerine bağlı olarak AKY’nin şiddeti değişir. Başlangıç semptomları halsizlik, kırgınlık, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, ateş ve sarılık gibi özgül olmayan semptomlardır. Bu nonspesifik semptomlar koagülopati, beyin ödemi, ensefalopati ve koma gibi ağır tablolara ilerleyebilir (33).

### **2.3.1. Ensefalopati**

Akut hepatik ensefalopati, hepatik yetmezliğin beyin fonksiyonları üzerine etkisi sonucu gelişen bir tablodur. Klinik tablo oldukça değişkendir ve mekanizması hala çok net anlaşılamamıştır. Hepatosit disfonksiyonu nedeniyle nöroregülatuar maddeler artar, nörotoksinler kandan temizlenemez, bu da beyin disfonksiyonuna sebep olur. Suçlanan potansiyel nörotransmitterler ve nörotoksinler; amonyak, glutamin, kısa zincirli yağ asitleri, aminoasitler, merkaptanlar, oktopamin ve gama-aminobütirik asit (GABA) dir (56). Kortikal astrositlerde şişme hepatik ensefalopati patofizyolojisinde yer almaktadır (57). Postmortem beyin biyopsilerinde astrositlerin şiştiği ve endotel “tight junction”ların bozulmadığı gösterilmiştir (58).

Serebral ödem geç dönemde AKY’ne sıklıkla eşlik eden bir durumdur ve ölümlerin en önemli sebebidir (5,59). Akut karaciğer yetmezliğinden ölen hastaların yaklaşık %80’inde serebral ödem gösterilmiştir (1). Serebral ödem ve evre IV ensefalopati gelişme riski akut ve hiperakut karaciğer yetmezliği olan vakalarda daha sıktır (60). Arteriyel amonyak düzeyi ve beyin ödemi gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, 200 µg/dl’nin üzerindeki amonyak düzeyinin artmış serebral herniasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Serebral ödem gelişiminin hastalığın hızıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (10). Evre III-IV ensefalopatide saatler içinde ortaya çıkabilir. Işık refleksinde azalma, anizokori, rijidite, deserebre postür, hafif klonus ve/veya fokal nöbetler, giderek beyin sapı reflekslerinde azalma gibi nörolojik değişiklikler görülür. İlerleyen evrelerde solunum düzeninde bozulma, bradikardi ve hipertansiyon gelişir. Bu



bulgular intrakranial basıncın (KİB) >30 mmHg olduğunu gösterir (62). Dilate ve fiske olmuş pupiller geri dönüşümsüz beyin hasarının geliştiğini işaret eder.

Kafa içi basıncının arttığı hepatik ensefalopati durumunda serebral kan akımının da arttığı gösterilmiştir. (63). Kan akımındaki artışın endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesini artırdığı saptanmıştır. Nitrik oksitin serebral kan akımı üzerinde düzenleyici rolü vardır (64). Serebral vazokonstriktif özelliği olan indometazin, tacrolimus ve hafif hipotermi serebral ödem gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (65-67).

Hepatik ensefalopati şiddeti I-IV arasında derecelendirilir. Ancak yenidoğan ve küçük çocuklarda Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu tarafından farklı bir evrelendirme önerilmiştir (Tablo 2.2 ve 2.3) (2). 1991-2000 yılları arasında AKY tanısı ile izlenen 97 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, başvurudaki bir yaşıdan büyük hastaların hepsinde hepatik ensefalopati saptanırken, sarılık %71, hepatomegali %54, splenomegali %20, asit %10 olarak bildirilmiştir (68). Hepatik ensefalopatide erken klinik anormallikler fark edilmeyebilir. Çoğu kez aile bireyleri çocuksu davranışlar, alınganlık, sinirlilik, apati ve öfori gibi kişilik değişikliklerini fark eder. Küçük çocuklarda daha çok huzursuzluk ve apati görülür. Uyku bozuklukları sıktır, bazı vakalarda uykusuzluk görülür. Evre I ensefalopatili hastaların izleminde günlük 100'den geriye 7'şerli sayma, olayların hatırlanması, el yazısı ve resim çizme gibi testler yapılabilir (33). Evre II ensefalopatide sersemlik ve letarji görülür. Asteriks saptanması bu evrenin tanısında yararlıdır ancak 8-10 yaş altı hastalarda görülmeyebilir. Ataksi, dizartri ve beceriksizlik, hiperrefleksi, klonus, rijidite, ekstansör postür ve değişik yüz hareketleri gibi motor bozukluklar görülür. İnfantlarda irritabilite artar, tiz sesle ağlama ve emme olabilir. EEG'de bozukluk Evre II'de görülmeye başlar (33). Nöronlar ölmediği sürece hepatik fonksiyonlar düzeldiğinde hepatik ensefalopati geri dönüşlüdür. Evre III somnolans ve stupor ile karakterizedir. Hastada yönelim bozukluğu olur, sözel uyarıları yerine getiremez, genellikle aile bireylerini tanımaz. Bu evrede hasta konvulsiyon geçirebilir. Evre IV ensefalopatide hastalar ağırlı uyarana yanıt verir. Başlangıçta dekortike postür ve flask paralizi vardır ancak, tablo ilerlediğinde deserebre postür gelişir ve beyin sapı refleksleri kaybolur. Evre III-IV ensefalopatideki hastalarda eksitator madde glutamatın artması nedeniyle görülen subklinik konvulsiyon aktivitesi beyin ödemi artırılmaktadır. Bu hastalara epdantoin uygulanması ile yarar sağlanmıştır (69).

**Tablo 2.2. Hepatik ensefalopatinin klinik evrelemesi**

<b>Evre</b>	<b>Klinik bulgular</b>	<b>Elektroensefalografi değişiklikleri</b>
<b>I</b>	Durgunluk, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma	Minimal
<b>II</b>	Uyku hali, konfüzyon, değişken duygudurumu, uygunsuz davranış, yönelim bozukluğu, ajitasyon, asteriksiz	Yaygın
<b>III</b>	Uyku hali (uyandırılabilir), sözel emirlere yanıtızlık, belirgin konfüzyon, deliryum, reflekslerde artış, Babinski pozitifliği	Anormal yavaş dalga
<b>IV</b>	Bilinç kapalı, deserebre veya dekortike postür, ağırlı uyarılara yanıt var (evre IV a) veya yok (evre IV b)	Delta dalgaları, azalmış amplitüd

**Tablo 2.3. Dört yaşından küçük çocuklar için hepatik ensefalopati evrelemesi**

<b>Evre</b>	<b>Klinik bulgular</b>	<b>Refleksler</b>	<b>Nörolojik bulgular</b>
<b>Erken (I-II)</b>	Sürekli ağlama, uyku döngüsünde bozulma, dikkat eksikliği	Artmış	Test edilemez
<b>Orta (III)</b>	Uyku hali, stupor, hırçnlık	Artmış	Test edilemez (genellikle)
<b>Geç (IV)</b>	Koma hali, ağırlı uyarana yanıt olması (IVa) veya olmaması (IVb)	Alınamıyor	Deserebre veya dekortike

### 2.3.2. Koagulopati ve kanama

Karaciğer tüm koagülasyon faktörlerini, bazı koagülasyon ve fibrinoliz inhibitörlerini sentezler. Hepatositler tarafından sentezlenen faktörler; faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX, X, XI, XII'dir. Bu faktörlerin sentezinde azalma protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olur. Protrombin zamanı, pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde sentezini ölçen klinik olarak en yararlı testtir. Karaciğer yetmezliğinin şiddeti ve karaciğer nakli gerekliliği hakkında bilgi verir, diğer klinik bulgulardan daha önce değişir. Protrombin zamanı faktör (F) VII düzeyine bağlıdır. FVII'nin yarılanma ömrü diğer faktörlere göre daha kısadır (4-7 saat), bu nedenle kandaki

düzeyi erken dönemde düşer. FVII'nin plazma düzeyi protrombin zamanı etkilenmeden önce düştüğünden daha erken bir belirteç olarak kullanılabilir (69). Damar endoteli tarafından sentezlenen FVIII düzeyi AKY ve DİK ayırımında kullanılabilir bir belirteçtir, AKY'de normal veya artmış bulunur (60).

Trombosit sayısında düşüklük (<80.000/ml) erişkin hastaların yarısında görülmesine karşın çocuklarda daha az rastlanılan bir sorundur. Transfüzyon gerektirecek düzeyde trombositopenide hipersplenizm, DİK veya aplastik anemi akla gelmelidir (69). Ekstrakorporeal destek cihazlarının kullanımı da trombositopeniye neden olur. Kanama genellikle girişim yerlerinde ve sızar şekildedir. Ancak pulmoner veya intrakranial kanamalar da görülebilir ve hayatı tehdit eder. Kanama riskinin INR'den çok, hızlı bir şekilde gelişen trombositopeni ile ilgili olduğu belirtilmektedir (60).

#### 2.4. Akut karaciğer yetmezliğinde prognoz belirteçleri

Günümüzde bu amaçla *King's College* kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.4). Asetaminofen dışı nedenlerde etioloji, yaş, sarılık başlangıcı ve ensefalopati arasındaki süre, serum bilirubin düzeyi ve protrombin zamanı prognozu değerlendirmede kullanılmıştır. Asetaminofen zehirlenmesinde arteriyel kan gazında pH'nın 7.3'ün altında olması kötü prognozu gösterir. Asidozu olmayan hastalarda ise protrombin zamanının 100 saniyeden uzun olması (INR>6.5), serum kreatinin değerinin 300  $\mu\text{mol/L}$  olması (>3.4 mg/dl) ve evre III-IV ensefalopati bulunması da kötü prognozla ilişkilidir (70).

**Tablo 2.4. Karaciğer nakli için *King's College* kriterleri**

Asetaminofen nedeni	Asetaminofen dışı nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>pH&lt;7.3 (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen üç maddenin tümü</li><li>Evre 3-4 ensefalopati</li><li>PT &gt;100 saniye (INR&gt; 6.5)</li><li>Serum kreatinin &gt;300 <math>\mu\text{mol/L}</math> (3.4 mg/dL)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>PT&gt;100 saniye (INR&gt;6.5) (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen maddelerin herhangi üçü</li><li>Yas &lt;10 veya &gt;40</li><li>Etiyoloji ( A-B dışı hepatitler, halotan, idiyosenkratik ilaç reaksiyonları, Wilson hastalığı)</li><li>Sarılık ile ensefalopati gelişimi arasındaki sürenin &gt;7 gün olması</li><li>PT &gt;50 saniye (INR &gt;3.5)</li><li>Serum bilirubin değerinin &gt;300 <math>\mu\text{mol/L}</math> (17.5 mg/dL)</li></ul>

“*Pediatric End Stage Liver Disease*” (PELD) skoru bilirubin, INR, yaş ve büyüme gibi parametreleri içeren bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi 12 yaş altındaki hastalarda kullanılmaktadır. Şubat 2002 tarihinde ilk olarak tanımlanan, kronik karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğer nakli yapılmadan hastaların 3 aylık sağ kalımını gösteren bir skorlama sistemidir (71). Daha sonraki yıllarda hem akut hem kronik karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli zamanlamasını yapmak için kullanılmaya başlanmıştır.

“*Model for End-stage Liver Disease*” (MELD) skorlama sistemi başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şant takılan hastalarda kısa dönemde yaşam oranlarını belirlemek için oluşturulmuş ancak son yıllarda akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastaları karaciğer nakli açısından değerlendirmek için kullanılmaktadır. MELD skorlaması, bilirubin, protrombin zamanı ya da INR, kreatinin değerlerinin logaritmik formülle hesaplanması ile bulunur. Bu skorlama sistemi 12 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılır (72).

“*Pediatric Risk of Mortality*” (PRISM) Skoru, genel olarak yoğun bakım ünitelerinde kullanılan, mortalite riskini gösteren fizyolojik değişkenleri inceleyen bir skorlama sistemidir. Toplam 14 değişken kullanılır, bunların 6 tanesi fiziksel parametre (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, pupil reaksiyonu, Glasgow koma skoru) ve 8 tanesi laboratuvar (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PT/aPTT, total bilirubin, potasyum, kalsiyum, glukoz, bikarbonat) değerleridir. Skorlamada ilk 24 saatlik süre içinde her bir parametre için en anormal değer kaydedilir. Bu değerlerin toplamı PRISM skorunu oluşturur ve yüksek PRISM skoru yüksek mortalite ile ilişkilidir (73).

*Clichy* kriterleri, Bernuau ve arkadaşları (74) tarafından 1986 yılında AKY ile başvuran 115 Hepatit B enfeksiyonlu hastada oluşturulmuştur. Daha sonra Bismuth ve arkadaşları tarafından karaciğer nakil kararı verilmesinde kullanılabilecek bir gösterge olarak yeniden düzenlenmiştir (75). Bu kriterler; hastada evre III-IV hepatik ensefalopati varlığı ve Faktör V seviyesinin 30 yaşın altında %20'den düşük, 30 yaş üzerinde ise %30'dan düşük olması şeklindedir (75).

## **2.5. Karaciğerin histolojik bulguları**

Akut karaciğer yetmezliği olan hastada karaciğer biyopsisi ile tanı koymak gerekli değil, hatta hasta için risklidir. Riski azaltmak için büyük çocuklarda transjuguler biyopsi yöntemi uygulanabilir. Çocuklarda AKY'de üç tip histolojik bulgu ile karşılaşılır. Bunlardan en sık görüleni viral enfeksiyonlar, toksik hasar, iskemik hasar ve bazı metabolik hastalıklara bağlı gelişen yaygın hepatik nekrozdur. Hepatosellüler nekrozun

derecesi ve şekli nedene bağlı olarak değişir ancak ensefalopati derecesi ve beyin ödemi ile ilişkili değildir (76). Hızlı ilerleyen AKY’de karaciğer nakli yapıldığında, makroskopik ve mikroskopik görünümü normal bir karaciğer ile karşılaştırılabilir. Lobul yapısı ve çatısı normal izlense de hepatositler nekrotiktir, inflamasyon yoktur. İkterik olmayan fulminan yetmezlik, asetaminofen zehirlenmesi ve hipoksik-iskemik hepatitlerde sublobuler nekroz (santral venlerin çevresinde) görülür. Serum aminotransferaz seviyesi bu grupta nekrozla ilişkili olarak belirgin artış gösterir. AKY’de daha nadir görülen histolojik bulgu diffüz hepatik steatozdur. Yağlanma mikroveziküler şekildedir. Erişkinlerde yağlı karaciğer gebelikte; çocuklarda ise toksik hepatit ve doğuştan metabolik hastalıklarda görülür. Diffüz hepatik steatozda serum aminotransferaz seviyesi hafif-orta derecede artar. Hepatositlerde organellerin ve sitoplazma elementlerinin yoğunlaşması ile birlikte görülen diffüz şişme diğer histolojik bulgudur. Yenidoğanlarda bazı metabolik bozukluklarda görülebilir. Bu lezyon organellerdeki hasarlanmayı ve hepatosit ölümünü gösterir (77).

## **2.6. Akut karaciğer yetmezliğinin tedavisi**

### **2.6.1. Genel tedavi prensipleri**

Akut karaciğer yetmezliğinin özgül bir tedavisi yoktur. Karaciğer kendini yenileyebilen bir organdır. Bu yenilenme olana kadar komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile hasta desteklenir. Yenilenmenin yeterli olmadığı durumlarda asıl tedavi karaciğer naklidir. Tedavi dikkatli öykü alınması ve etiyolojinin belirlenmesi ile başlar. Hastalığın başlangıç bulguları, süresi, seyri, seyahat, ilaç ve toksin öyküsü ayrıntılı şekilde öğrenilmelidir. Hastanın değerlendirilmesinde önemli olan karaciğer nakli gerekip gerekmeyeceğinin belirlenmesidir. AKY tanısı alan hasta yoğun bakımda izlenmelidir. Dış uyaranların ve ağrının önlenmesi, sedatiflerden kaçınılması, gerekli ise hastanın entübe edilerek mekanik ventilatörde izlenmesi önerilir. Günlük sıvı alımı kısıtlanmalı (idame sıvısının %75’i), hipoglisemi önlenmeli (glukoz infüzyon hızı 6-10 mg/kg/dk, kan şekerinin 80 mg/dl üzerinde tutulması) ve enteral beslenme sağlanmalıdır. Mide koruyucu tedavi (ranitidin 6 mg/kg/gün, sukralfat 2-4 gr/gün), geniş spektrumlu antibiyotik ve gerekirse antifungal tedavi başlanmalıdır. Etiyolojiye göre bazı ek tedaviler verilebilmektedir. Asetaminofen zehirlenmesinde N-asetil sistein (NAC), Amanita türü mantar zehirlenmesinde penisilin ve silibinin, Herpes simpleks virus enfeksiyonlarında asiklovir, Wilson hastalığında bakır şelasyon tedavisi başlanmalıdır (33).

Genel tedavi prensiplerinin amacı doku zedelenmesini en aza indirmek, biriken toksinleri uzaklaştırmak, karaciğerin rejenerasyonunu sağlamak ve komplikasyonları önlemektir (13,69).

### **2.6.2. Ensefalopatinin önlenmesi ve tedavisi**

Ensefalopati gelişiminde rol oynayan amonyak düzeyindeki artışın önlenmesi için diyetteki protein miktarı azaltılmalı (0.5-1 g/kg/gün), enteral yolla barsaktan emilmeyen antibiyotik ve laktuloz başlanmalıdır. Ensefalopatinin erken dönemlerinde nitrojen oluşumunu en aza indirmek için barsak temizliğinde emilmeyen disakkaritler (laktuloz 1-2 ml/kg, her 4-6 saatte bir) oral yada nazogastrik yolla verilebilir (52). Sedasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Eğer gerekli ise hasta entübe edilerek tercihen kısa etkili barbitüratlar ve opiatlar verilmelidir fakat benzodiazepinlerden kullanılmamalıdır. Benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenilin 0,01-0,03 mg/kg dozunda IV kullanılması ile hastaların uyanık kalmasına yardımcı olabilir. Etkisi kısa süreli ve geçicidir, prognoz ve sağkalım üzerine etkisi yoktur (78).

Serebral ödem, AKY'ne genellikle eşlik eder ve otopsi çalışmalarında en sık ölüm nedeni olarak gösterilmiştir (5,59). Kateter ile intrakranial basınç (KİB) ölçümü ve takibi yapılabilir. Karaciğer nakil adayı, evre III-IV ensefalopatili hastalara intrakranial basınç monitorizasyonu yapılması önerilmektedir (79,80). KİB monitorizasyonu öncesinde, akut mental durum değişikliklerinde ya da fokal nöbetler görüldüğünde intrakraniyal bir patolojinin (özellikle kanama) dışlanması için beyin tomografisi çekilmesi önerilmektedir (79). Serebral ödemin geç fazında KİB >25 mmHg bulunur, bu da serebral perfüzyon basıncını (SPB) azaltır (SPB= Ortalama arteriyel basınç- İKB). Nörolojik fonksiyonların bozulmaması için SPB'nin 60 mmHg'nin üzerinde olması gerekir. Bazı merkezler SBP'nin 2 saat süreyle 40 mmHg'nin altında olmasının karaciğer nakli için kontrendikasyon oluşturduğunu kabul etmektedir (11). Kafa içi basınç monitorizasyonunda amaç KİB'i 25 mmHg altında ve SBP'yi 50-80 mmHg üzerinde tutmaktır (62,81). Kafa içi basınç artışları paroksismaldir ve dış uyaranlarla oluşabilir. Bu nedenle hastalar sakin bir ortamda başı yaklaşık 30 derece yukarıda olacak şekilde yatırılmalı, aspirasyon gibi hastayı rahatsız edecek uyaranlar azaltılmalıdır. Ateş ve hipertansiyon tedavi edilmeli, tedavide ana strateji olan sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Hiperkapni ve hipoksi önlenmeli, ensefalopatisi ilerleyen hastalar elektif olarak entübe edilmelidir. Entübe edilen hastalar, KİB artıracığından öğürme refleksini önlemek amaçlı kısa etkili ajanlarla uyutulmalıdır (örneğin ataküryum). Hiperventilasyon geçici olarak İKB'nin azaltılmasında faydalıdır ancak uzun süre devam

edilmemelidir. Serebral perfüzyon basıncını istenilen düzeyde sağlamak amaçlı kan ürünleri, albumin ve inotropik ajanlar kullanılabilir (79).

Mannitol, ozmotik bir diüretik olup tedavide ilk kullanılacak ajandır. Serebral ödem oluşumunu azalttığı ve AKY olan hastalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (82). Mannitolün 10 dakikadan uzun sürede KİB>25 mmHg olduğu durumlarda, KİB monitorizasyonu yapılarak verilmesi önerilmektedir. Dozu ile ilgili kesin veriler yoktur ancak 0,25-1 g/kg dozunda kullanılmaktadır. Düşük dozlarda dahi yüksek dozlar kadar etkin olduğundan 0,25-0,5 g/kg iv bolus şeklinde önerilmektedir (83). Serum osmolaritesi 320 mosm/l altında ve KİB 25 mmHg üzerinde olduğu sürece her 6-8 saatte bir uygulanabilir. Yenidoğanlarda mannitol yerine kan değişimi yapılması önerilmiştir (60). Mannitole yanıt vermeyen KİB artış tedavisi için yeterli veri yoktur. Aşağıdaki tedaviler güvenilirlik ve etkinlik açısından sırayla önerilmektedir (79).

Hipertonik NaCl verilmesinin ve hastanın hafif hipernatremik durumda tutulmasının (145-155 mmol/l) evre III-IV ensefalopati sıklığını azalttığı gösterilmiştir (84). Hipertonik NaCl yarattığı ozmotik etki ile suyun kan-beyin bariyerinden diğer yöne geçişini sağlar (85). Ayrıca endotel hücrelerinin şişmesini engelleyerek ve eritrosit deformasyonunu artırarak mikrovasküler düzeyde kan akımını artırır (86). Serebral endotel hücrelerini stabilize ederek vazojenik ödem oluşumunu engellediği de gösterilmiştir (87). Bu yararlarına karşın beyin büzüşmesi ve sulkusların tıkanması, pons demiyelinizasyonuna yol açması, hiperkloremik asidoz gelişimini kolaylaştırması, küçük kanamalar, ven trombozları, koagulopati ve eritrositlerin yıkımı gibi yan etkileri de vardır, bu etkilerden dolayı kullanımı sınırlıdır (87). Hipertonik NaCl olarak %23.4 salin yada %7.5 salin her 2-3 saatte bir tekrarlanarak kullanılabilir, ancak sık aralarla serum sodyumuna bakılmalıdır (88).

Hipoterminin (vücut ısısının 32-33 derece düzeyinde tutulması) hayvan deneylerinde beyin ödemi azalttığı ve ensefalopatiyi düzelttiği gösterilmiştir (57). Klinik çalışmalarda tedaviye yanıt vermeyen KİB artışı durumunda vücut ısısı 32 dereceye düşürüldüğünde KİB'in 20 mmHg'nın altına düştüğü ve vücut ısısının artmasıyla birlikte KİB'in arttığı gösterilmiştir (89). Aynı zamanda hipotermi, serebral kan akımını, beyin-omurilik sıvısı amonyak düzeyini ve hücre dışı glutamat konsantrasyonunu azaltarak, nitrik oksit ve pro-inflamatuar sitokinleri baskılayarak da etki gösterir (90).

Tiyopental sodyum, mannitole yanıtız vakalarda kullanılan bir barbitürattır. Serebral vazokonstriksiyon yaparak serebral basıncı azalttığı düşünülmektedir. Hipotansiyon yapabildiğinden hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır (79).

Hiperventilasyon, serebral kan akımını ve KİB'i düşürmede etkilidir. Hipokarbi yaparak prekapiller vazokonstruksiyona yol açar, serebral kan akımını düzenler (91). Yapılan bir çalışmada hiperventilasyonun beyin kan akımı üzerine etkisi transkraniyal Doppler ile araştırılmış ve beyin kan akımının otoregülasyonunda faydalı olduğu gösterilmiştir (92). Ancak hiperventilasyon sonucu gelişecek vazokonstruksiyonun beyin hipoksisine yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

İndometazin, endotelial siklooksijenaz yolunu inhibe ederek serebral vazokonstruksiyona neden olur (93). Aynı zamanda karaciğer üzerinde koruyucu etkisi vardır. Diğer damarlarda da vazodilatasyon yaparak doku oksijenizasyonunu artırır. Fakat yan etkilerinden dolayı rutin olarak kullanılmamaktadır (94). Kortikosteroidlerin serebral ödem gelişimini önleme ve azaltma üzerinde etkisi yoktur. Aksine infeksiyon ve gastrointestinal erozyona neden olabildiğinden kullanımından kaçınılmalıdır.

### **2.6.3. Hemodinamik bozukluğun önlenmesi ve tedavisi**

Akut karaciğer yetmezliğinde dolaşım bozuklukları yaygın vazodilatasyona, kardiyak ardyükün artmasına, sistemik vasküler direncin ve ortalama arteriyel basıncın azalmasına bağlı olarak gelişir. Bunlar sistemik inflamatuvar yanıtta hemodinamik değişikliklere benzerdir. Hastalarda klinik olarak sıcak ekstremiteler, yüzde flushing, el ve ayak tabanında eritem vardır ancak buna rağmen hipotansiyon mevcuttur (sıcak şok). Hemoraji, bakteremi ve kapiller permeabilite artışına bağlı gelişen hipotansiyon tedavisinde kaybedilen sıvı yerine konulur ve gerekirse vazopressör ajanlar kullanılır. Sıvı miktarı ve vazopressör ajanların dozu hem serebral perfüzyonu ve tansiyonu yeterli düzeyde tutmak, hem de beyin ödemi önlemek için uygun şekilde ayarlanmalıdır. Hastalara arteriyel kateter ve santral venöz kateter (iki ya da üç lümenli) takılmalı, arteriyel kan basıncı devamlı monitorize edilmelidir. Santral venöz basınç (CVP) ölçülmeli ve 6-8 cmH<sub>2</sub>O düzeyinde tutulmalıdır. Vazopressör ajan olarak genellikle norepinefrin ve dopamin tercih edilmelidir. Epinefrinin ağır septik şokta mezenterik kan akımını azalttığı gösterildiğinden ve kullanıldığında hepatik kan akımı bozulabileceğinden AKY olan hastalara önerilmemektedir (95,96).

Sinus taşikardisi hastaların %75'inde görülür. Eğer hastada bradikardi görülüyorsa, serebral regülatuar mekanizmaların bozulduğu ve KİB artışı düşünülmelidir (97). Kardiyak aritmiler genellikle erişkinlerde görülür, pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma yoktur ancak daha çok elektrolit değişikliğine bağlı elektrokardiyografide (EKG) T dalga ve ST-T değişiklikleri görülebilir (33).



#### **2.6.4. Koagulopatiye yönelik tedavi ve önlemler**

Akut karaciğer yetmezliğinde ciddi kanamalar hastaların %10'undan azında görülür ve daha çok trombositopeni ile ilişkilidir (53). Hastalarda koagulopatinin tamamen düzelmesi beklenmez. Gerektiğinde destek olarak taze donmuş plazma (TDP) verilebilir. TDP'nin koagulopati üzerine etkisi yetersiz ve kısa sürelidir, sıvı yüklenmesine neden olabilir. Protrombin zamanını değiştirdiğinden prognostik belirteç olarak kullanımını engeller (98). Santral venöz kateter takılması veya cerrahi girişim durumlarında TDP ve trombosit desteği yapılmalıdır. Hastalarda hafif-orta düzeyde koagülopati varsa (PT <25 s) destek tedaviye gerek yoktur. Ancak ciddi koagulopati varsa (PT >40 s) özellikle intrakranial kanama riski nedeniyle TDP 10 ml/kg 6 saatte bir verilebilir. Eğer ciddi bir kanama varsa koagulopatinin düzeltilmesi için 15- 20 ml/kg 6 saatte bir veya saatte hızı 3-5 ml/kg olacak şekilde sürekli infüzyon verilebilir (33). Ağır fibrinojen düşüklüğü olan vakalara (<100 mg/dl) kriyopresipitat verilmesi önerilmektedir (99). TDP'nin koagulopatiyi düzeltemediği durumlarda özellikle invaziv girişimler öncesinde rekombinan FVII (40 mcg/kg, girişimden 30-60 dk önce) kullanılabilir.

#### **2.6.5. Hipoglisemi ve tedavisi**

Hipoglisemi kan şekerinin <50 mg/dl olmasıdır ve çocuk hastalarda ciddi bir sorundur. Santral sinir sistemi bozuklukları ve diğer organların hasarlanmasına katkıda bulunur. Hipoglisemi hepatik glukoz sentez ve salınımindaki yetersizlik, hiperinsulinizm (hepatik yıkımının azalmasına bağlı), glukoz tüketiminin artması (anaerobik metabolizmaya bağlı), sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişir (100). Sık olarak kan şekeri takibinin yapılması (2-4 saat) ve intravenöz glukoz infüzyonu ile (%10-50 dekstroz) komplikasyonlar önlenir.

#### **2.6.6. Sekonder enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi**

Enfeksiyonlar hücrel ve humoral immun sistemdeki bozukluklara bağlı görülür, çocuklarda gelişen AKY'nde ikincil enfeksiyonlar ölüm nedenlerinin %11-20'sini oluşturur (101,102). İmmun yetmezlikli hastalara benzer şekilde enfeksiyon yanıtı düşüktür. Hastaların %30'unda ateş ve lökositoz yoktur (101). En sık görülen mikroorganizmalar gram-pozitiflerdir (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ve diğer streptokoklar). Ancak gram- negatif mikroorganizmalar (Escherichia coli ve Klebsiella) ve mantar enfeksiyonları (genellikle Candida albicans) da görülebilir. Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonların %50'sini oluşturur ve bunların %70'inde etken Staphylococcus

aureus'tur (103). Tedavi başlanmadan önce mutlaka tüm kültürler alınmalıdır. Nefrotoksik aminoglikozidler dışında geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Amoksisilin (25 mg/kg/doz), sefuroksim (20 mg/kg/doz), metronidazol (8 mg/kg/doz) ya da üçüncü kuşak sefalosporinler seçilebilir. Bu hastalarda mantar septisemilerinin de sık olması nedeniyle profilaktik olarak antifungal (amfoterisin B 1,5 mg/kg/g veya flukonazol 3- 6 mg/kg/g) profilaksisi önerilmektedir (104). Yenidoğan döneminde viral etkenler ön planda olduğundan kullanılması gereken bir diğer ilaç asiklovirdir.

### **2.6.7. Böbrek yetmezliği ve tedavisi**

Çocuklarda böbrek yetmezliği %10-15 oranında görülürken erişkinlerde bu oran %30'dur (33). Böbrek yetmezliği prerenal azotemi, akut tubuler nekroz, renal iskemi ve hepatorenal sendroma bağlı olarak gelişebilir. Prerenal azotemi, genellikle dehidratasyon veya gastrointestinal kanamaya ikincildir. Glomeruler filtrasyonda azalma veya artmış kas yıkımına bağlı olarak serum kreatinin artışı görülebilir. Akut tubuler nekroz (ATN) daha az sıklıkta görülür; mannitol tedavisi ya da diüretik kullanımına bağlı oluşan hipovolemi ve dehidratasyonla ilişkilidir. Hepatorenal sendrom, böbrek yetmezliğinin sık nedenleridir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hepatorenal sendrom, elektrolit bozuklukları, sepsis, hipovolemi ya da bunların hepsine bağlı olarak gelişebilir. Böbrek hasarının gelişiminde endotoksinler de rol oynamaktadır (33). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hemodiyaliz yerine devamlı veno-venöz hemofiltrasyon yapılması daha güvenlidir. Aralıklı hemodiyalizin KİB'nda artışa neden olduğu gösterilmiştir (105,106).

### **2.6.8. Elektrolit, asit-baz bozuklukları ve tedavisi**

Sodyum homeostazında bozukluklar sık görülür. Hastalarda sıklıkla renal sodyum retansiyonuna rağmen hiponatremi gelişir. Hipernatremi daha az görülür, genellikle hipertonic sıvı kullanımı, mannitol ve laktuloz tedavisinin yoğun kullanımına bağlıdır. Hipokalemi böbrekte sodyum retansiyonuna bağlı sekonder hiperaldosteronizme, aşırı diüretik kullanımına, yoğun kusma ve nazogastrik drenaja bağlı olarak; hiperkalemi ise masif hepatik nekroz ve/veya hemolize bağlı gelişebilir. Hipokalsemi ve hipomagnezemi de saptanabilir. Asit-baz dengesi bozuklukları, karaciğer yetmezliğine, sepsise ve altta yatan hastalığa bağlı gelişir. Ensefalopatinin erken evrelerinde santral hiperventilasyona bağlı respiratuvar alkaloz olabilir. Hipokalemi ve özellikle furosemid gibi diüretiklerin kullanımına bağlı metabolik alkaloz görülebilir. Metabolik asidoz, laktik asit ve serbest yağ asitleri gibi organik asit artışına neden olan metabolik karaciğer hastalıklarında, sitratlı

kan verilmesi durumunda, doku hipoksisi ve anaerobik metabolizma artışında, böbrek yetmezliği ve parasetamol zehirlenmesinde görülebilir (107). Ağır metabolik asidozda intravenöz sodyum bikarbonat, elektif ventilasyon ve bikarbonatlı diyaliz uygulanabilir. Solunum yetmezliği ve respiratuvar asidoz tablonun komaya ilerlediğini gösterir ve mekanik ventilasyon gereklidir.

### **2.6.9. Adrenal yetmezlik ve tedavisi**

Sıvı tedavisine yanıt vermeyen hastalarda akılda tutulmalıdır. Hastaların %62'sinde yüksek doz kortikotropin yanıtının bozuk olduğu gösterilmiştir (100). Tansiyonu yükseltilemeyen vakalarda hidrokortizonun (200-300 mg/gün) norepinefrin yanıtını artırdığı görülmüştür (108).

### **2.6.10. Aplastik anemi ve tedavisi**

Kemik iliği yetmezliği, sporadik NANE hepatitlerinde, Parvovirus B19 ve HSV tip VI'ya bağlı AKY gelişmiş olgularda görülebilir ve fatal seyirlidir (109). Bazı hastalarda karaciğer nakli öncesinde ortaya çıkmayabilir. Tedavisi kemik iliği nakli, granulosit stimule edici faktör veya granulosit/makrofaj stimule edici faktör kullanımınıdır (110).

## **2.7. Karaciğer destek tedavileri**

Amaç, hastayı karaciğerin spontan rejenerasyonunun sağlanmasına veya karaciğer nakli yapılmasına kadar geçen süre içinde desteklemektir. Plazmaferez, başka bir insan ile "cross-circulation" diyaliz ve hemoperfüzyon, "*extracorporeal liver assist device*" (ELAD) ve yapay karaciğer (*bioartificial liver*) gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Hepatositlerin sentez fonksiyonlarından yararlanılarak geliştirilen yöntemlerden ELAD'da insan HepG2 hücreleri, biyoyapay karaciğerde domuz karaciğeri kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin yaşam süresini değiştirmedikleri görülmüştür (111).

### **2.7.1. Plazmaferez**

Plazmaferez, hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (112). Terapötik plazma değişiminin amacı, çeşitli hastalıkların etiyopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir (113,114). Plazmada bulunan, hastalık patogenezinden sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal proteinler,

kriyoglobulinler, immüno kompleksler, lipoproteinler, otoantikolarlar, alloantikolarlar ve toksinler örnek verilebilir (112). Plazmaferez nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır (114).

Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. Tedavinin etkinliği işlenen kan hacmine, her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine, yapılan işlemlerin toplam sayısına ve işlemlerin sıklığına ve hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına bağlıdır. Tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler sahada yer alan IgM, fibrinojen ve  $\alpha$ -2 makroglobulinin, ağırlıklı olarak ekstravasküler sahada yer alan albümin ve IgG'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır (112). Tablo 2.5'de %5 albumin ve serum fizyolojiktan oluşan değişim sıvıları ile yapılan tek plazmaferez işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (113).

**Tablo 2.5. Plazmaferez sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler**

<b>Bileşen</b>	<b>Bazal değerden % azalma</b>	<b>48 saat sonra % toparlanma</b>
<b>Pıhtılaşma faktörleri</b>	25-50	80-100
<b>Trombositler</b>	25-30	75-100
<b>Paraproteinler</b>	30-60	Değişken
<b>Bilirubin</b>	45	100
<b>Karaciğer enzimleri</b>	55-60	100
<b>İmmünglobulinler</b>	63	45
<b>Fibrinojen</b>	63	65
<b>Kompleman 3</b>	63	60-100

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (112). Karaciğer yetmezlikli hastalarda kullanılan replasman sıvısı genellikle taze donmuş plazmadır (TDP). TDP kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. (112,113).

Günümüzde modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir görülür. Bunlar vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar (hipotansiyon ve solunum sıkıntısı), pıhtılaşma anormallikleri, enfeksiyon, ilaçların uzaklaştırılması, kateter ile ilgili sorunlardır (kıvrılma, tıkanma). Bir diğer yan etki antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyuşma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir (113). Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Plazmaferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma, mekanik hemolize yol açabilir (113). Ciddi anaflaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03- 0.05 olarak bildirilmektedir (112).

Pediyatrik yaş grubunda plazmaferezin tedavi edici rolü tartışmalıdır ve henüz kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Özellikle inflamatuvar sitokinlerin uzaklaştırılması ile yararlı olduğunu belirten yayınlar vardır (115).

### **2.7.2. Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)**

“*Molecular adsorbent recirculation system*” (MARS), serbest ve albumine bağlanan toksinlerin polisulfan zar aracılığı ile ayrıştırılmasıdır. Ayrıca fazla su ve suda eriyen maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir diyaliz sistemi de içerir. Daha çok kronik karaciğer hastalığının akut alevlenmesinde kullanılmıştır ancak AKY, hepatorenal sendrom, karaciğer naklinden sonra primer fonksiyon görmeme durumlarında da kullanılabilir. Ensefalopatiyi düzeltme ve yaşam süresinin uzaması üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren yayınlar olmasına rağmen, tıbbi tedaviye göre belirgin değişiklik yapmadığını gösteren çalışmalar da vardır (42,116,117).

### **2.7.3. Hepatosit nakli**

Hepatosit nakli ile ilgili çalışmalar deneysel düzeyde ya da tek vakalık çalışmalar şeklindedir. Sıçanlara intraportal olarak verilen hepatosit infüzyonundan sonra albumin düzeyinin arttığı ve serum bilirubin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (118). Hepatosit infüzyonu intraperitoneal, intrasplenik veya intraportal yapılabilir. (119). Hepatosit nakli yapılan 10 hastalık bir çalışmada, 1 hasta tamamen düzelmiş, 5 hasta karaciğer nakline

başarılı bir şekilde verilmiş ve 4 hasta kaybedilmiştir (120). İnsanlarda yapılan çalışmalar umut vericidir ancak sınırlıdır, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **2.8. Karaciğer nakli**

Akut karaciğer yetmezliğinde etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. AKY'de karaciğer nakli yapılmış hastalarda 5 ve 10 yıllık yaşam oranı sırasıyla %77 ve %73'dür (121). Karaciğer nakli kararı verilirken hastanın düzelebileme şansı, cerrahi riskler, uzun süreli immunsupresif kullanımı ile ilgili riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer nakli kararında etiyoloji de rol oynamaktadır. Özellikle NANE hepatiti olan hastalarda ensefalopati hızla ilerler, evre III-IV koma hızlı gelişir, transaminazlar düşerken bilirubinlerde ve koagülasyon parametrelerinde artış görülür (115). Fulminan Wilson hastalığı da genellikle ilaç ve destek tedavilerine yanıt vermez ve nakil gerektirir. Fulminan hepatit A enfeksiyonu ve ilaç zehirlenmeleri (özellikle parasetamol zehirlenmesi) genellikle destek tedavilerine iyi yanıt verir. Karaciğer dışı kanserler, tedavi ile kontrol altına alınamayan sepsis, çoklu organ yetmezliği, geri dönüşümsüz beyin hasarı, KİB'in 50 mmHg üzerinde ve SPB'nin 40 mmHg altında olduğu tedaviye yanıtız beyin ödemi durumunda karaciğer nakli yapılamaz (14). Nakil sırasında ensefalopatinin ilerlemesinin yaşam oranını düşürdüğü ve serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl üzerinde olmasının prognozu kötüleştirdiği gösterilmişse de bunlar nakil için kontrendikasyon yaratmamaktadır (13).

Mortalitesi %70'leri bulan evre III-IV komalı tüm hastalarda karaciğer nakli durumu değerlendirilmelidir. En önemli kural AKY olan ve durumu giderek ağırlaşan hastaların mutlaka karaciğer nakli yapabilen bir merkeze vakit kaybetmeden gönderilmesidir. Evre III koma durumunda bulunabilirse kadavradan yoksa canlı vericiden nakil hazırlıkları başlatılmalıdır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2000- Nisan 2009 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve akut karaciğer yetmezliği tanısı alan 67 hasta AKY etiyojisi, klinik-laboratuvar bulguları, prognozları ve prognoz belirteçleri yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların bilgilerine dosyalarından ulaşıldı. Çalışma için KA09/84 proje kodu ile etik kurulundan onay alındı. Akut karaciğer yetmezliği tanısı için Pediatrik AKY Çalışma Grubu'nun tanımı temel alındı. Önceden bilinen karaciğer hastalığı olmayan bir kişide ensefalopati varlığında  $PT > 15-19.9$  sn ve  $INR > 1.5-1.9$  olması, ensefalopati olmayan bir kişide  $PT > 20$  sn ve  $INR > 2$  olması AKY olarak tanımlandı.

Başvuruda hastanın yaşı, cinsiyeti, yakınması, sarılık ile ensefalopati arasındaki süre, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve anne-baba arasındaki akrabalık durumu kaydedildi. Fizik incelemede sarılık, asit, hepatomegali, splenomegali, ödem, ateş, döküntü gibi bulgular araştırıldı. Sarılık fark edildikten sonra ensefalopatinin ilk 7 gün içinde gelişmesi *hiperakut karaciğer yetmezliği*; 8-28 gün içerisinde gelişmesi *akut karaciğer yetmezliği*; 29 gün-12 hafta içinde gelişmesi *subakut karaciğer yetmezliği* olarak kabul edildi. Hastaların başvuru anındaki ve izlemindeki en yüksek hepatik ensefalopati derecesi not edildi; başvurudaki PRISM, PELD (<12 yaş) ve MELD (>12 yaş) skoru hesaplandı.

İlaç alımı, mantar yeme öyküsü alınan vakalar diğer nedenler ayrıldıktan sonra hepatotoksisite grubuna alındı. İdrar bakır yüksekliği, seruloplazmin düşüklüğü, doku bakır yüksekliği, Kayser-Fleischer halkası bulunması veya pozitif aile öyküsü kriterlerinden en az ikisi olan hastalara Wilson hastalığı tanısı konuldu. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu raporuna göre yapılan skorlamada 15'in üzerinde puan alan hastalar otoimmün hepatit tanısı aldı (122). Herhangi bir viral etken saptanamayan ancak öyküsü ve histolojisi viral hepatiti düşündüren metabolik hastalıkların dışlandığı vakalar NANE hepatiti olarak kabul edildi.

Tam kan sayımı (CBC), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamaglutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) kreatin kinaz (CK) total kolesterol, albumin, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, glukoz, değerleri kaydedildi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), "*international normalized ratio*" (INR), amonyak (NH<sub>3</sub>) düzeyi kaydedildi. Kan gazında pH, bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) ve laktat değerleri kaydedildi. Seruloplazmin, idrar ve doku bakır, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), faktör 5 (FV),

faktör 7 (FVII), fibrinojen değerleri kaydedildi. Hastalarda anemi, trombositopeni ve lökopeni yaşlarına göre referans değerleri alınarak belirlendi (110).

Viral serolojik belirteçlerden Hepatit A antikoru IgM ve IgG (HAV IgM ve IgG), Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit B virüsü yüzey antikoru (Anti-HBs), Hepatit B virüsü kor antikoru IgM ve IgG (Anti-HBc IgM ve IgG), Hepatit C antikoru (Anti-HCV), Hepatit E antikoru (Anti-HEV), Hepatit D antikoru (Anti-HDV), Epstein-Barr virüs antikoru IgM ve IgG (EBV IgM ve IgG), Herpes simpleks virüs I ve II IgM ve IgG antikorları (HSV I-II IgM ve IgG), Sitomegalovirüs IgM ve IgG antikoru (CMV IgM ve IgG), Parvovirus B19 IgM ve IgG bakılmış olanlar kaydedildi. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru, (SMA) , karaciğer ve böbrek mikrozomal antikoru (LKM-1), çift sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA) kaydedildi.

Başvuru sırasında kan veya idrar kültürleri alındı. Akciğer grafisi çekildi. İzlem sırasında kültürlerinde üremesi olan, akciğerde filminde infiltrasyonu olan hastalarda sekonder enfeksiyon geliştiği kabul edildi. Beyin tomografisi çekilen hastaların sonuçları kaydedildi. Pre-post mortem veya karaciğer nakli sırasında alınan karaciğer doku örneklerinin histolojik bulguları kaydedildi.

“*Pediatric End Stage Liver Disease*” (PELD) skoru bilirubin, INR, yaş ve büyüme gibi parametreleri içeren bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi 12 yaş altındaki hastalarda kullanılmaktadır. Biz de 12 yaş altındaki hastalarımızda bu skoru hesapladık. “*Model for End-stage Liver Disease*” (MELD) skorlaması, bilirubin, protrombin zamanı ya da INR, kreatinin değerlerinin logaritmik formülle hesaplanması ile bulunur. Bu skorlama sistemi 12 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılır. Biz de 12 yaş üzerindeki hastalarımızda MELD skorunu hesapladık. “*Pediatric Risk of Mortality*” (PRISM) Skoru, genel olarak yoğun bakım ünitelerinde kullanılan, mortalite riskini gösteren fizyolojik değişkenleri inceleyen bir skorlama sistemidir. Hastalarımızın ilk 24 saatteki fizyolojik ve laboratuvar parametreleri kullanılarak PRISM skorunu hesapladık.

Hastaların yoğun bakımda izlem süreleri kaydedildi. Akut karaciğer yetmezliği ile gelen hastalara K vitamini, antiasit tedavi, taze donmuş plazma infüzyonu, geniş spektrumlu antibiyotik verildi ve sıvı kısıtlaması yapıldı. 2004 yılından sonra AKY tanısı ile kabul edilen hastalara 150 mg/kg/gün dozunda NAC intravenöz yolla verildi. Beyin ödemi olan hastalara sıvı kısıtlaması yanında baş elevasyonu yapıldı, mannitol verildi. Fulminan Wilson hastalığı tanılı hastalara D-penisilamin tedavisi yapıldı. Tirozinemili olgumuza fenilalanin ve tirozinden kısıtlı mama, NTBC tedavisi verildi. İlaç veya mantar zehirlenmesi olan hastalara aktif kömür, silibinin veya penisilin tedavisi uygulandı.



Otoimmün hepatiti olan hastamıza steroid başlandı. Toplam 51 hastaya (%77.2) plazmaferez tedavisi uygulandı. Plazmafereze ek olarak iki NANE hepatiti, bir Wilson hastalığı ve bir hepatit A enfeksiyonu olan hastaya (%6) kontinü veno-venöz hemofiltrasyon yapıldı. Mantar zehirlenmesine bağlı AKY gelişen iki hastaya (%3) hemoperfüzyon yapıldı.

Hastalar destek tedavi ile düzelenler (Grup 1) ve destek tedaviye rağmen yetmezlik tablosu ilerleyip ölen ya da karaciğer nakli yapılanlar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında klinik ve laboratuvar parametrelerindeki farklılıklar karşılaştırıldı, prognoza etki eden faktörler araştırıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. İki grup ortalamasının karşılaştırılması amacı ile Student's t testi kullanıldı. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin iki grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yönlü tabloların analizinde tablodaki hücre sayısına göre Pearson ki-kare testi veya Fisher Exact test kullanıldı. Risk faktörlerinin araştırılmasında Stepwise Binary Lojistik Regresyon analizi, ayırıcı değerlerin belirlenmesinde “*Receiver operating characteristic*” (ROC) analizi yöntemleri kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler için ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA).

## BULGULAR

Dokuz yıllık sürede izlenen 67 hastanın 37'si erkek (%55.2), 30'u kız (%44.7) olup erkek/kız oranı 1.23 idi. Hastaların yaşları 11 gün-17 yaş (ortalama 75.3 ay, ortanca 73 ay) arasında idi. Yaş dağılımında <1 ay bir hasta (%1.5), 1 ay-1 yaş arasında beş hasta (%7.5), 1-5 yaş arasında 26 hasta (%39), >5 yaş 35 hasta (%52.5) vardı. Anne-baba akrabalığı 23 hastada (%34.5) vardı.

### 4.1. Etiyoloji

Akut karaciğer yetmezliği etiyojisine bakıldığında viral-bakteriyel enfeksiyonlar 46 (%69), metabolik hastalıklar dokuz (%13.5), toksik nedenler sekiz (%12), otoimmün hepatit bir (%1.5), hemofagositik lenfositosis bir (%1.5), miyokardit ve buna bağlı kalp yetmezliği bir (%1.5) hastada bulundu. Bir (%1.5) hastada ise neden saptanamadı. Hastalarımızdaki yaş gruplarına göre etiyojik dağılım Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1. Yaşlara göre akut karaciğer yetmezliği etiyojisi**

	Neonatal <1 ay (n=1)	İnfant dönemi 1-12 ay (n=5)	Erken çocukluk 1-5 yaş (n=26)	Geç çocukluk >5 yaş (n=35)
<b>Enfeksiyonlar (n=46)</b>	1	2	20	23
Hepatit A (n=20)	-	-	12	8
NANE (n=19)	-	2	5	12
EBV (n=3)	-	-	2	1
Adenovirüs (n=1)	-	-	1	-
Hepatit B (n=1)	-	-	-	1
Salmonelloz (n=1)	-	-	-	1
Gram (-) sepsis (n=1)	1	-	-	-
<b>Metabolik (n=9)</b>	-	2	1	6
Wilson hastalığı (n=6)	-	-	-	6
Tirozinemi (n=1)	-	1	-	-
Yağ asidi oks. defekti (n=1)	-	-	1	-
Hemokromatozis (n=1)	-	1	-	-
<b>Toksik (n=8)</b>	-	-	3	5
Mantar (n=5)	-	-	2	3
İlaç (n=2)	-	-	-	2
Sarı fosfor (n=1)	-	-	1	-
<b>Otoimmün hepatit (n=1)</b>	-	-	-	1
<b>Diğerleri (n=3)</b>	-	1	2	-
Hemofagositik lenfositosis	-	-	1	-
Miyokardit	-	-	1	-
Nedeni belirlenemeyen	-	1	-	-

#### **4.1.1. Enfeksiyöz nedenler:**

Hastaların 46'sında (%69) enfeksiyöz nedenlerin AKY'ne sebep olduğu görüldü. Bu hastaların 20'sinde (%43.4) hepatit A virüsü etken idi. On dokuz hastada (%41) öykü ve tetkikler sonucunda NANE hepatiti düşünüldü. EBV üç (%6.5) hastada etken iken, birer (%2.1) hastada olmak üzere hepatit B, adenovirüs, salmonelloz, Klebsiella pneumonia etken olarak saptandı.

#### **4.1.2. Metabolik hastalıklar:**

Dokuz (%13.5) hastada AKY metabolik hastalıklara bağlı idi. Bu hastaların altısına (%66.6) Wilson hastalığı tanısı konuldu ve hepsi beş yaştan büyüktü. İki yaşındaki bir hastada yağ asidi oksidasyon defekti, 37 günlük bir hastada tirozinemi, 44 günlük bir hastada ise neonatal hemokromatozis neden olarak bulundu.

#### **4.1.3. Toksik nedenler:**

Bu gruptaki sekiz (%12) hastanın beşinde mantar zehirlenmesine ikincil olarak AKY görüldü. İlaça bağlı AKY gelişen iki hastadan birinde izoflurana diğerinde ise atomoksetine bağlı idiyosenkratik ilaç reaksiyonu düşünüldü. Bir hastamızda ise çatapat (sarı fosfor) zehirlenmesine bağlıydı.

#### **4.1.4. Otoimmün hepatit:**

Sekiz yaşındaki kız hastamızda (%1.5) neden olarak saptandı.

#### **4.1.5. Diğer nedenler:**

İki buçuk yaşındaki hastamızda (%1.5) EBV enfeksiyonuna ikincil olarak hemofagositik lenfositik lenfositik görüldü. İki yaşındaki hastada (%1.5) miyokardite ikincil olarak AKY gelişti. Kırk beş günlük bir (%1.5) hastamızda ise tüm tetkiklere rağmen AKY nedeni bulunamadı.

#### **4.2. Fizik inceleme bulguları**

Fizik incelemede; 63 (%94) hastada sarılık, 46 (%69) hastada hepatomegali, 21 (%31) hastada splenomegali, 15 (%22) hastada asit vardı. Hastaların 10'unda (%15) pretibial ödem, dokuzunda (%13) ateş, beşinde (%7) akciğerde raller, ikisinde (%3) makülopapüler döküntü, ikisinde (%3) palmar eritem vardı.

Hastalarımızın 23'ü (%34.3) destek tedavi ile düzeliyor, 20'si (%29.8) kaybedildi ve 24'üne (%35.8) karaciğer nakli yapıldı. Hastalar destek tedavi ile düzelenler (Grup 1) ve destek tedaviye rağmen yetmezlik tablosu ilerleyip ölen ya da karaciğer nakli yapılanlar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki hasta sayısı 23 (%34.3); bunların 12'si erkek (%52), 11'i kız (%48) idi. Grup 2'de 44 hasta (% 65.7) vardı ve bunların 25'i erkek (%57),

19'u kız (%43) idi. Erkek hasta sayısı fazla (%55) olmasına rağmen gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Grup 1'deki en küçük ve en büyük yaş 37 gün ile 15 yaş (ortanca yaş 48.6 ay), grup 2'de ise 11 gün ile 17 yaş (ortanca yaş 76 ay) idi. Gruplar arasında yaş istatistiksel olarak anlamlı bulundu, destek tedavi ile düzelen hastalar daha küçüktü.

Hastalar yakınmaların başlamasından AKY tablosu gelişmesine kadar geçen süreye göre O'Grady sınıflamasına (10) uygun olarak gruplandırıldı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. O'Grady sınıflaması**

	<b>Grup 1 (%)</b>	<b>Grup 2 (%)</b>	<b>Toplam (%)</b>
<b>Hiperakut yetmezlik</b>	4 (17.4)	9 (20.5)	13 (19.4)
<b>Akut yetmezlik</b>	16 (69.6)	25 (56.8)	41 (61.2)
<b>Subakut yetmezlik</b>	3 (13)	10 (22.7)	13 (19.4)
<b>Toplam</b>	23 (100)	44 (100)	67 (100)

Grup 1'deki hastaların dördünde (%17.4) hiperakut yetmezlik, 16'sında (%69.6) akut yetmezlik, üçünde (%13) subakut yetmezlik vardı. Grup 2'deki hastaların dokuzunda (%20.5) hiperakut yetmezlik, 25'inde (%56.8) akut yetmezlik, 10'unda (%22.7) subakut yetmezlik mevcuttu. Grup 1 ve 2 arasında hiperakut, akut ve subakut yetmezlik olması açısından farklılık bulunmadı.

### **4.3. Hepatik ensefalopati evrelemesi**

Başvuru sırasında hastaların hepatik ensefalopati evrelemesi Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Grup 1'de evre I+II ensefalopati 18 (%78.3) hastada, grup 2'de ise 24 (%54.5) hastada vardı ( $p<0.05$ ). Grup 1'deki hastaların ikisi (%8.7) evre III+IV ensefalopatide başvururken, grup 2'de 17 (%38.6) hasta evre III+IV ensefalopatide başvurdu ( $p<0.05$ ). Her iki gruptaki üçer hastada başvuruda ensefalopati yoktu. Grup 1'de izoflurana bağlı idiyosenkratik ilaç reaksiyonu olan sekiz buçuk yaşındaki bir hastada, mantar zehirlenmesine bağlı AKY gelişen 20 aylık bir hastada ve tanısı konulamayan 45 günlük bir bebekte ensefalopati yoktu. Grup 2'de ise iki yaşında miyokardite bağlı kalp yetmezliği olan bir hastada, neonatal hemokromatozis tanısı konulan 44 günlük bir bebekte ve gram (-) sepsise bağlı AKY gelişen 11 günlük bir yenidoğanda ensefalopati tanımlanamadı.

**Tablo 4.3. Başvurudaki hepatik ensefalopati evreleri**

	Evre I+II (%)	Evre III+IV (%)	Yok (%)	Toplam (%)
<b>Grup 1</b>	18 (78.3)	2 (8.7)	3 (13)	23 (100)
<b>Grup 2</b>	24 (54.5)	17 (38.6)	3 (6.8)	44 (100)
<b>Toplam</b>	42 (58.2)	19 (32.8)	6 (9)	67 (100)

Hastaların izlemlerinde ulaştıkları en yüksek hepatik ensefalopati evresi ise Tablo 4.4'de verilmiştir. Grup 1'de evre I+II ensefalopati 15 (%65.2) hastada, grup 2'de ise yedi (%15.4) hastada görüldü. Evre III+IV ensefalopati grup 1'de beş (%21.7) hastada, grup 2'de ise 34 (%77.3) hastada mevcuttu. Grup 1'deki hiçbir hastada evre IV ensefalopati görülmedi. Hem başvuru sırasındaki, hem de takipte ulaşılan en yüksek ensefalopati evresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ( $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Başvuruda ensefalopatisi olmayanlarda takipte ensefalopati gelişmedi.

**Tablo 4.4. İzlemde ulaşılan en yüksek hepatik ensefalopati evreleri**

	Evre I+II (%)	Evre III+IV (%)	Yok (%)	Toplam
<b>Grup 1</b>	15 (65.2)	5 (21.7)	3 (13)	23 (100)
<b>Grup 2</b>	7 (15.9)	37 (77.3)	3 (6.8)	44 (100)
<b>Toplam</b>	30 (44.7)	10 (14.9)	6 (8.9)	67 (100)

#### 4.4. PRISM, PELD ve MELD skoru

Başvurudaki PRISM skoru hesaplandığında ortalama değer 16.1 bulundu. Grup 1'de ortalama PRISM skoru 12.6 (2-33) iken, grup 2'de ortalama 18 (2-51) idi. Gruplar arasında PRISM skoru açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ). PELD skoru 12 yaş altındaki hastalarda hesaplandı. Grup 1'de ortalama 21 (8-38) iken, grup 2'de ortalama 33 (16-54) idi. Gruplar arasında PELD skoru anlamlı farklı bulundu ( $p<0.01$ ). MELD skoru 12 yaş üzerindeki hastalarda hesaplandı. Grup 1'de <12 yaş 1 hasta varken, grup 2'de beş hasta vardı. Hasta sayısı yeterli olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

#### 4.5. Laboratuvar, mikrobiyoloji ve radyoloji bulguları

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle tetkik edilen hastalarda başvuru sırasında saptanan anormal biyokimyasal veriler Tablo 4.5'de görülmektedir.

**Tablo 4.5. Başvurudaki laboratuvar verileri**

<b>Laboratuvar testi</b>	<b>Anormal veri/ bakılan hasta sayısı</b>	<b>Laboratuvar testi</b>	<b>Anormal veri/ bakılan hasta sayısı</b>
<b>Anemi</b>	38/67 (%56.7)	<b>Hiponatremi</b>	10/67 (%14.9)
<b>Trombositopeni</b>	24/67 (%35.8)	<b>Hipernatremi</b>	4/67 (%5.9)
<b>Lökopeni</b>	9/67 (%13.4)	<b>Hipopotasemi</b>	18/67 (%26.8)
<b>↑AST</b>	64/67 (%95.5)	<b>Hiperpotasemi</b>	1/67 (%1.4)
<b>↑ALT</b>	57/67 (%85)	<b>Hipokalsemi</b>	14/67 (%20.8)
<b>↑T.bilirubin</b>	67/67 (%100)	<b>Hiperkalsemi</b>	2/67 (%2.9)
<b>↑D.bilirubin</b>	66/67 (%98.5)	<b>Hipofosfatemi</b>	22/67 (%32.8)
<b>↑ALP</b>	63/67 (%94)	<b>Hiperfosfatemi</b>	1/67 (%1.4)
<b>↑GGT</b>	45/66 (%68.1)	<b>Hipoglisemi</b>	14/67 (%20.8)
<b>Hipoalbuminemi</b>	12/67 (%17.9)	<b>↑Kreatinin</b>	4/67 (%5.9)
<b>↑CK</b>	17/37 (%45.9)	<b>GFR azalması</b>	6/27 (%22.2)
<b>↑LDH</b>	54/60 (%90)	<b>Asidoz</b>	3/67 (%4.4)
<b>↓T.kolesterol</b>	32/53 (%60.3)	<b>↑Laktat</b>	46/67 (%68.6)
<b>↑Amonyak</b>	24/64 (%37.5)	<b>↑CRP</b>	22/67 (%32.8)
<b>INR uzaması</b>	67/67 (%100)	<b>↓C3</b>	22/26 (%84.6)
<b>PT uzaması</b>	67/67 (%100)	<b>↓C4</b>	14/24 (%58.3)
<b>PTT uzaması</b>	40/67 (%59.7)	<b>↓Seruloplazmin</b>	7/57 (%12.2)
<b>↓Fibrinojen</b>	44/51(%86.2)	<b>↑İdrar bakırı</b>	5/18 (%27.7)
<b>↓Faktör V</b>	35/39 (%89.7)	<b>↑Karaciğer bakır düzeyi</b>	9/25 (%36)
<b>↓Faktör VII</b>	10/11 (%90.9)		

Laboratuvar verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 4.6'da görülmektedir. Bu tabloda aynı zamanda grupların PRISM ve PELD skoru, yoğun bakımda yatış süreleri de görülmektedir.

**Tablo 4.6. Laboratuvar verilerinin, skorlama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması**

Parametreler	Ortalama $\pm$ Standart sapma ( $X \pm S_x$ ) Ortanca Değer		
	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=44)	<i>p</i>
Hb	10.73 $\pm$ 1.67 11.1	10.35 $\pm$ 2.30 10.25	Ad
BK	10976 $\pm$ 5629 9690	10374 $\pm$ 6692 8370	Ad
PLT	241721 $\pm$ 126735 191000	205547 $\pm$ 137535 171000	Ad
PT	32.1 $\pm$ 12.3 27.2	46.1 $\pm$ 22.4 37.1	< <b>0.001</b>
INR	3.2 $\pm$ 1.6 2.6	4.9 $\pm$ 3.1 3.8	< <b>0.01</b>
aPTT	49.1 $\pm$ 18.9 41.7	60.8 $\pm$ 30.1 50.4	< <b>0.05</b>
AST	1425.1 $\pm$ 1700 950	1092 $\pm$ 1436 487	Ad
ALT	1224.7 $\pm$ 1442.2 615	776.2 $\pm$ 891.8 443	Ad
GGT	47.1 $\pm$ 19.02 45	45.3 $\pm$ 35.3 39	Ad
ALP	896.6 $\pm$ 597.4 747	770.8 $\pm$ 603.9 616.5	Ad
T.Bil	17.2 $\pm$ 12.07 18.2	27.06 $\pm$ 13.09 24.1	< <b>0.01</b>
D.Bil	12.1 $\pm$ 8.7 10.6	17.5 $\pm$ 10.7 16.1	< <b>0.05</b>
NH3	81.6 $\pm$ 40.9 82.6	105.7 $\pm$ 49.8 96.5	< <b>0.05</b>
Alb	3.78 $\pm$ 0.65 3.7	3.51 $\pm$ 0.71 3.45	Ad
KŞ	81.8 $\pm$ 52.2 71	92.5 $\pm$ 55.9 74.5	Ad
Na	131.2 $\pm$ 21.1 135	136.6 $\pm$ 5.7 136	Ad
K	3.8 $\pm$ 0.64 3.9	3.6 $\pm$ 0.65 3.6	Ad
Ca	9.0 $\pm$ 1.2 9.2	8.9 $\pm$ 0.94 8.9	Ad
P	2.9 $\pm$ 1.07 2.78	3.1 $\pm$ 1.1 3.01	Ad
Kr	0.36 $\pm$ 0.14 0.38	0.59 $\pm$ 0.68 0.39	Ad
LDH	1259.3 $\pm$ 2264.9 522	1318.6 $\pm$ 1810.8 694	Ad
T.Kol	105.8 $\pm$ 32.06 97	123.9 $\pm$ 67.1 105	Ad
CK	569.5 $\pm$ 1401.8 88	442.5 $\pm$ 1074.6 94	Ad
Seruloplazmin	26.7 $\pm$ 8.54 25.4	24.5 $\pm$ 10.5 21.7	Ad

**Tablo 4.6. Laboratuvar verilerinin, skorlama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması (devamı)**

Parametreler	Ortalama ± Standart sapma (X±Sx) Ortanca Değer		
	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=44)	P
CRP	8.9 ± 12.4 4.6	12.1 ± 23.9 4.3	Ad
Fibrinojen	136.5 ± 54.2 138	125.1 ± 63.7 120.5	Ad
pH	7.44 ± 0.06 7.46	7.44 ± 0.1 7.46	Ad
HCO <sub>3</sub>	23.8 ± 3.3 23.9	23.6 ± 6.3 22.8	Ad
Laktat	3.07 ± 2.31 2.3	4.81 ± 3.8 3.3	< 0.05
PRISM	12.6 ± 6.6 12	18 ± 10.3 15	< 0.05
PELD	22.59 ± 7.81 21	33.82 ± 10.35 33	< 0.01
Yatış süresi	6 ± 5.4 5	5 ± 5.9 3	Ad

Ad: anlamlı değil

Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan laboratuvar parametreleri; PT, aPTT ve INR uzunluğu; total bilirubin, direk bilirubin, NH<sub>3</sub> ve laktat yüksekliğidir. Gruplar arasında PRISM ve PELD skoru grup 2’de anlamlı yüksek bulundu, yoğun bakımda yatış süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Toplam 29 hastada otoimmün belirteçler bakıldı. ANA iki hastada 1/80 titrede pozitif bulundu. Anti-ds DNA bir hastada, LKM-1 iki hastada pozitif (1/80 ve üzerinde), SMA yedi hastada pozitif (1/20 ve üzerinde) bulundu. Ancak otoimmün hepatit tanısı sadece bir hastaya konuldu.

Hastaların başvuru sırasında veya takibinde alınan idrar ve kan kültürü sonuçları kaydedildi. Grup 1’deki dört hastanın kan kültüründe, bir hastanın idrar kültüründe üreme oldu. Kan kültüründe koagülaz negatif stafilocok (KONS, üç hasta), Staphylococcus aureus (bir hasta) izole edildi. Bu hastalardan biri sepsis kabul edildi. İdrar kültüründe üreme olan hastada Escherichia coli üredi. Grup 1’deki üç hasta pnömoni tanısı aldı. Bu gruptaki altı hastanın C-reaktif proteini (CRP) yüksek bulundu, bunların ikisinin kan kültüründe üreme vardı ve birinde pnömoni ile birlikteydi. Grup 2’de altı hastanın kan kültüründe, altı hastanın idrar kültüründe üreme oldu. Kan kültüründen Klebsiella pneumoniae (iki hasta), KONS (üç hasta), Streptococcus mitis (bir hasta) izole edildi. Dört



hastaya sepsis tanısı konuldu. Bunların birinde sepsis primer neden iken üç hastada izlem sırasında gelişti. İdrar kültüründe *Klebsiella pneumoniae* (iki hasta), *Escherichia coli* (üç hasta), *Klebsiella oxytoca* (bir hasta) üredi. Bu gruptaki 13 hastada CRP yüksekliği vardı ve bu hastaların sekiz tanesinde idrar ya da kan kültüründe üreme oldu. İki hastanın hem kan hem idrar kültüründe üreme oldu; birinde *Klebsiella pneumoniae* idrar ve kanda izole edilirken, diğerinde idrarda *Escherichia coli* üremesi varken kanda KONS üremesi oldu. Altı hastada pnömoni vardı. Sonuç olarak toplam enfeksiyon sıklığı grup 1’de %21.7, grup 2’de ise %36.3 bulundu.

Tüm hastaların başvuruda çekilen anteroposterior akciğer grafileri değerlendirildiğinde, Grup 1’deki 23 hastanın dördünde tek taraflı-bilateral infiltrasyon, ikisinde tek taraflı plevral effüzyon izlendi. Plevral effüzyonlu hastalardan birinde hepatit A enfeksiyonu, diğerinde ise NANE hepatiti etkendi. Grup 2’deki 44 hastanın dördünde pnömonik infiltrasyon, 12’sinde tek ya da çift taraflı plevral effüzyon ve birinde hem infiltrasyon hem de effüzyon vardı. Plevral effüzyon bulunan hastaların altısına NANE hepatiti, ikisine Wilson hastalığı, ikisine Hepatit A enfeksiyonu, birine EBV enfeksiyonu, birine miyokardit, birine hepatit B enfeksiyonuna ikincil gelişen AKY tanısı konuldu. Bilgisayarlı beyin tomografisi çekilen grup 1’deki altı hastanın üçünde, grup 2’deki 21 hastanın sekizinde beyin ödemi saptandı.

Grup 2’deki dört (%9) hastanın izleminde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişti. Prerenal, renal ve postrenal nedenlerin araştırıldığı bu hastaların üçünde ABY renal nedenlere bağlı görülürken, diğer hastada hepatorenal sendrom düşünüldü. Fulminan Wilson hastalığı olan dört hastada *Coombs* negatif hemolitik anemi saptandı. İki hastada aplastik anemi vardı; birinde EBV enfeksiyonu, diğerinde NANE hepatiti ile birlikte görüldü. Karaciğer nakli yapılan NANE hepatiti tanılı hastada aplastik anemi halen devam etmektedir. Altı hastanın izleminde konvulsiyon, birer hastada sistemik JRA ve pankreatit görüldü.

#### **4.6. Fulminan Wilson hastalığı**

Fulminan Wilson hastalığı altı hastada görüldü. Bu hastaların tümü grup 2’de yer almaktaydı. Dördünün anne ve babası arasında akrabalık vardı. Hastalarımızın Wilson hastalığı tanısal göstergeleri Tablo 4.8’de görülmektedir.

**Tablo 4.7. Wilson hastalığı tanısal göstergeleri**

Hasta No	Seruloplazmin mg/dL	Serum bakırı (70-140) ug/dL	İdrar bakırı (5-50) ug/24 h	Doku bakırı (10-35) ug/g kc	KF halkası	Mutasyon analizi
1	6.3	72	yok	857	-/-	Çalışılıyor
2	7.9	230	1677	352	+/+	3061-1G->A homozigot
3	18	195	2850	748	+/+	H1069Q/c.4021+8740125-2del
4	29.8	yok	1121	133	+/+	Çalışılıyor
5	13.2	yok	4922	458	+/+	Çalışılıyor
6	67.5	219	10950	957	+/+	H1069Q/H1069Q

Altı hastanın beşinde AST/ALT oranı 2.2'nin üzerinde, iki hastada ALP/bilirubin oranı 4'ün altında bulundu. Dört hastada Coombs (-) hemolitik anemi, bir hastada proteinüri saptandı. Beş hastanın karaciğer biyopsisinde siroz ile uyumlu bulgular ve şiddetli hepatosellüler zedelenme vardı. Bir hastanın postmortem doku örneklemeğinde karaciğerde yaygın yağlı değişim ve portal inflamasyon görüldü. Hastalardan biri kaybedilirken, beşine karaciğer nakli yapıldı.

#### **4.7. Karaciğerin histolojik bulguları**

Grup 1'de dört hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu gruptaki üç hastada (iki HAV enfeksiyonu, bir EBV enfeksiyonu) yaygın hepatik nekroz görüldü. İzoflurana bağlı idiyosenkratik ilaç reaksiyonu gelişen hastamızda karışık iltihabi hücre infiltrasyonu, parankimde balonlaşma, kolestatik rozetler ve konjesyon görüldü. Grup 2'de 38 hastanın postmortem ya da çıkarılan karaciğerden alınan örnekleri incelendi. Otuz hastada yaygın hepatik nekroz (18 NANE hepatiti, yedi HAV, birer vaka olmak üzere EBV, HBV, otoimmün hepatit, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu, mantar zehirlenmesi), iki hastada yağlı değişim (Wilson hastalığı, hemofagositik lenfohistiositoz), altı hastada siroz (beş Wilson hastalığı, bir neonatal hemokromatozis) saptandı. Otoimmün hepatit tanısı alan hastanın karaciğer histolojisinde yaygın hepatik nekroz ve siroz birlikte görüldü. Bu hastaların tanıları ve karaciğer biyopsi sonuçları Tablo 4.9'da görülmektedir.

**Tablo 4.8. Grup 2'deki hastaların tanıları ve karaciğer histoloji bulguları**

<b>Tanı</b>	<b>Yaygın hepatik nekroz (n=30)</b>	<b>Yaygın yağlı değişim (n=2)</b>	<b>Siroz (n =6)</b>
<b>Hepatit A</b>	7	-	-
<b>Hepatit B</b>	1	-	-
<b>EBV</b>	1	-	-
<b>NANE</b>	18	-	-
<b>Wilson hastalığı</b>	-	1	5
<b>Hemokromatozis</b>	-	-	1
<b>Mantar zehirlenmesi</b>	1	-	-
<b>İdiyosenkrazi</b>	1	-	-
<b>Otoimmün hepatit</b>	1*	-	1*
<b>Hemofagositik lenfositosis</b>	-	1	-

\*bu hastanın karaciğer biyopsisinde yaygın hepatik nekroz ve siroz birlikte görüldü.

#### **4.8. Prognoz**

Yirmi (%29.8) hasta karaciğer nakli yapılamadan kaybedildi. On iki hasta uygun verici beklerken multiorgan yetmezlik ve/veya sepsis nedeniyle, bir hasta gastrointestinal kanama nedeniyle, bir hasta kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Bir hastada AKY tablosu düzeldikten sonra beyin absesi gelişti. Beş hastaya başvuru sırasında geri dönüşümsüz beyin hasarı bulunması nedeniyle karaciğer nakli yapılamadı. Destek tedavi ile 23 hasta (%34.3) iyileşti. Yirmi dört (%35.8) hastaya canlı vericiden (23 hasta) ya da kadavradan (bir hastaya) karaciğer nakli yapıldı. Karaciğer nakli yapılan hastaların beşi kaybedildi, 19 hasta halen yaşamaktadır. Karaciğer nakli yapılan ve destek tedavi ile düzelen toplam hasta sayısı 47 olup AKY'den sağ kalım oranı %70.1 bulundu (Tablo 4.10).

**Tablo 4.9. Tanılara göre hasta sağ kalımı**

	<b>Toplam (n=67)</b>	<b>Destek tedavi (n=23)</b>	<b>Tx, yaşayan (n =19)</b>	<b>Tx, ölen (n=5)</b>	<b>Tx yapılmadan ölen (n=20)</b>
<b>Enfeksiyonlar (n=46)</b>		14	11	5	16
Hepatit A	20	11	4	2	3
NANE	19	1	7	2	9
EBV	3	1	-	-	2
Adenovirüs	1	-	-	-	1
Hepatit B	1	-	-	1	-
Salmonelloz	1	1	-	-	-
Gram (-) sepsis	1	-	-	-	1
<b>Metabolik (n=9)</b>		2	5	-	2
Wilson hastalığı	6	-	5	-	1
Tirozinemi	1	1	-	-	-
Yağ asidi oks. defekti	1	1	-	-	-
Hemokromatozis	1	-	-	-	1
<b>Toksik (n=8)</b>		6	2	-	-
Mantar	5	4	1	-	-
İlaç	2	1	1	-	-
Sarı fosfor	1	1	-	-	-
<b>Otoimmün hepatit (n=1)</b>		-	1	-	-
<b>Diğerleri (n=3)</b>		1	-	-	2
Hemofagositik lenfositosis	1	-	-	-	1
Miyokardit	1	-	-	-	1
Nedeni belirlenemeyen	1	1	-	-	-

#### **4.9. Prognoz belirteçleri**

##### **4.9.1. Yaş ve cinsiyet**

Destek tedavilerle erkeklerde sağ kalım %32.4 (37 hastanın 12'si) ve kızlarda %36.7 (30 hastanın 11'i) bulundu ( $p=0.798$ ). Cinsiyet prognoz göstergesi olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında yaş istatistiksel olarak anlamlı bulundu, grup 2'deki hastaların yaşı daha büyüktü ( $p<0.05$ ).

##### **4.9.2. Etiyoloji**

Akut karaciğer yetmezliği, hepatit A enfeksiyonuna (20 hastanın 11'i, %55) ya da toksik nedenlere (sekiz hastanın altısı, %75) bağlı olan hastalarda destek tedavilerle sağ kalım oranları daha yüksek bulundu. Fulminan Wilson hastalığı (altı hastanın altısı da grup 2'de,

%100) ve NANE hepatitinde ise (20 hastanın 19'u grup 2'de, %95) karaciğer nakli yapılmadan sağ kalım oranındaki düşüklük dikkat çekiciydi. Fakat AKY etiyolojisi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

#### **4.9.3. Hepatik ensefalopati evresi**

Destek tedavilerle sağ kalım oranı başvurdaki hepatik ensefalopati evresi I+II olanlarda, evre III+IV olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (evre I+II %78.3, evre III+IV %8.7;  $p < 0.05$ ). İzlemde ulaşılan en yüksek hepatik ensefalopati evresi III+IV olanlarda, destek tedavilerle sağ kalım oranı belirgin olarak düşüktü (evre I+II %65.2, evre III+IV %21.7;  $p < 0.01$ ).

#### **4.9.4. PRISM ve PELD Skoru**

PRISM skoru düşük olan hastalarda destek tedavilerle sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). PELD skorundaki yüksekliğin kötü prognozla ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0.01$ ).

#### **4.9.5. Lojistik regresyon ve ROC analizi sonuçları**

Başvuru ve izlemde ulaşılan en yüksek HE evresi, total ve direkt bilirubin, laktat, NH<sub>3</sub>, PT, INR, aPTT, PRISM ve PELD skoru prognoz belirteci olma yönünden lojistik regresyon analizine alındı. Ölüm/karaciğer nakli ile; izlemde ulaşılan en yüksek hepatik ensefalopati evresinin III-IV olması (*Odd's ratio* 18.581, %95 CI 3.581-96.405), total bilirubin yüksekliği (*Odd's ratio* 1.124, %95 CI 1.042-1.213) ve PT uzaması (*Odd's ratio* 1.070, %95 CI 1.004-1.139) arasında anlamlı ilişki saptandı.

Risk oluşturan değişkenlerin gruplar arası en belirgin farkı oluşturdukları kesim noktalarını (*cut-off* değeri) belirlemek amacıyla; başvuru ve izlemde ulaşılan en yüksek HE evresi, total ve direkt bilirubin, laktat, NH<sub>3</sub>, PT, INR, aPTT ve PRISM skoru “*Receiver operating characteristic*” (ROC) analizi ile değerlendirildi. Ancak hasta sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuca ulaşamadı.

## TARTIŞMA

Akut karaciğer yetmezliği, çocuklarda nadir görülen ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde yılda 2000 vaka bildirilmektedir (11). Çocuklardaki sıklığı ise tam olarak bilinmemektedir. İnsidansın belirlenmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. AKY'de yararı kanıtlanmış tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli yapılamayan hastalarda mortalite yüksek olup, erişkinlerde %90'a, çocuklarda ise %74'e ulaşır (123,124). Bu nedenle AKY tanısının hızlı konulması ve hastaların erken dönemde yoğun bakım koşulları yeterli ve karaciğer nakli yapılan bir merkeze yönlendirilmesi hayati önem taşır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen bir hasta ile karşılaşıldığında "bu hasta destek tıbbi tedavi ile iyileşir mi, yoksa karaciğer yetmezliği ilerler ve karaciğer nakli gerekli olur mu?" sorusunun yanıtı aranır. Karaciğer nakli kararının verilmesi için yaş, cinsiyet, etiyoloji, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları bir arada kullanılarak hastaların prognozu belirlenmeye çalışılır. Çalışmamızda Ocak 2000-Nisan 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde AKY tanısı konulan 67 hastayı retrospektif olarak değerlendirilerek etiyoloji, prognoz (ölüm, karaciğer nakli, destek tedavi ile sağ kalım) ve prognozu gösteren belirteçleri araştırdık.

Çocukluklarda gelişen AKY'de etiyoloji yaşa göre değişmektedir. En küçük hastanın 11 gün, en büyük hastanın 17 yaşında olduğu çalışma grubumuzda, bir yaşından küçük altı (%9) hasta vardı. Bir yaşından küçük hasta sayısının azlığı, AKY'nin bu yaş grubunda düşük oranda görülmesinden çok; tanımlanması veya etiyolojinin saptanmasında yaşanan güçlüklerden, ülkemizde bu yaş grubunda karaciğer nakli imkanlarının yetersizliğinden ve dolayısıyla sevk probleminden kaynaklanmış olabilir.

Bir yaşından küçük çocuklarda en sık AKY nedeninin metabolik hastalıklar olduğu bildirilmiştir (68). Durand ve arkadaşlarının (125) çalışmasında, bir yaş altında AKY nedenlerinin %42.5'unun metabolik hastalıklar olduğu; sırasıyla mitokondriyal hastalıklar, neonatal hemokromatozis, tirozinemi tip 1 ve üre siklus bozukluklarının en sık tanımlanan metabolik nedenler olduğu bildirilmiştir. Mieli-Vergani ve arkadaşlarının (126) çalışmasında ise bu yaş grubunda en sık neden hemofagositik lenfositosis olarak rapor edilmiştir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, 1999-2006 yılları arasında ABD'de 16, İngiltere'de iki merkezde görülen pediatrik AKY hastalarının verilerini toplamıştır.

Metabolik nedenler ve enfeksiyöz nedenler ilk bir ay içerisinde sırasıyla %15 ve %22, ilk altı ay içerisinde ise aynı oranda (%10) izlenmiştir (2). Bizim çalışmamızda bir yaşından küçük hastalarımızın ikisinde (%33.3) metabolik nedenler görülürken, üçünde (%50) genel hasta populasyonuna benzer şekilde enfeksiyöz nedenler etken olmuştur. Yenidoğan ve 1-12 ay arası çocuklarda görülen AKY'nin ülkemizdeki insidansını saptamak için yukarıda bahsedilen sorunların çözülmesi ve çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

Pediyatrik AKY Çalışma grubunun, 2000-2006 yılları arasında AKY tanısı alan üç yaş üzerindeki 339 hastayı içeren yayınında; etiolojide hastaların %18'inde asetaminofen zehirlenmesi, %8'inde otoimmün hepatit, %6'sında asetaminofen dışı ilaçlar, %7'sinde metabolik, %4'ünde viral, %4'ünde iskemi, %7'sinde diğer nedenlerin bulunduğu ancak %47'sinde etkenin belirlenemediği bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda 1 yaşından büyük 61 hastanın %32.7'sinde hepatit A, %27.8'inde NANE hepatiti, %13.1'inde toksik hepatit, %9.8'inde Wilson hastalığı AKY nedeni olarak saptandı. Bu farklılık ülkemizde hepatit A'nın sık görülmesi ile ilgili olabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde AKY etiolojisinde halen ilk sırada viral hepatitler yer alır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da AKY'nin en sık nedeni viral (HAV, HBV, NANE, EBV, adenovirüs) hepatitlerdir (44/67, %65.6). Latin Amerika ve Pakistan'da hepatit A enfeksiyonu, Uzak Doğu'da ise hepatit B enfeksiyonu AKY'de en sık etkindir (15,128,129). Bizim çalışmamızda tüm AKY nedenleri ve viral hepatit etkenleri içerisinde hepatit A'nın sırasıyla %29.8 ve %45.4 oranında etken olduğu görüldü. Aydoğdu ve arkadaşlarının (3) çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde AKY'nin en sık nedeni hepatit A enfeksiyonudur. İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dan bildirilen çalışmalarda ise NANE hepatinin en sık enfeksiyöz neden olduğu belirtilmiştir (2,68,130). Çalışmamızda da benzer şekilde enfeksiyöz hepatitler içinde NANE hepatiti sıklığı (%41) yüksek bulundu. Çalışmamızda Hepatit B enfeksiyonu sıklığı %1.5 olup, Aydoğdu ve arkadaşlarının (3) çalışmasından (%5.8) daha düşüktü. Ülkemizde çocukluk çağında hepatit B enfeksiyonu prevalansında aşılama programının yaygınlaştırılmasına bağlı olarak belirgin azalma vardır. Bu nedenle hepatit B enfeksiyonu AKY nedenleri içerisinde Uzak Doğu ülkelerine (%46) kıyasla daha az görülmektedir (129). EBV enfeksiyonunda genellikle geçici transaminaz yüksekliği- hepatit görülürken, nadir olarak AKY gelişebilmektedir (131). EBV ve adenovirus genellikle posttransplant veya immun yetmezlik durumlarında (HIV enfeksiyonu, kemoterapi alırken veya lenfoproliferatif hastalık seyrinde) fulminan hepatite neden olursa da, bazı sağlıklı kişilerde de AKY yaptığı

bildirilmiştir (19,132). Bizim hastalarımızın üçünde EBV, birinde adenovirus enfeksiyonu vardı. Ancak bu hastaların hiçbirinde altta yatan bir immun yetmezlik yoktu.

Salmonellozis AKY nedeni olabilen bir diğer enfeksiyon hastalığıdır. Salmonella enfeksiyonlarında AKY gelişmesi oldukça nadir görülen bir durumdur (133). Bendre ve arkadaşlarının (134) AKY tanısı alan 36 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, 2 (%5.5) hastada salmonelloz görülmüştür. Bu oran bizim bulduğumuz orana (%1.5) göre daha yüksektir. Salmonella enfeksiyonunda sarılık ve ensefalopati karaciğer yetmezliği olmadan da görülebilir. Sarılık ve ensefalopatiye ek olarak; belirgin hepatomegali, trombositopeni, yüksek ALP, AST>ALT olan ve PT uzamasının hafif olduğu vakalarda salmonellozisin akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır (135).

Gram (-) ve (+) bakterilerin neden olduğu sepsis tedavi edilebilirliği yönüyle önemlidir. Gram (-) sepsis nadir AKY nedenlerinden olup, sepsis primer neden veya komplikasyon olarak görülebilir (136). Çalışmamızda gram (-) sepsis yenidoğan dönemindeki bir hastada (%1.5) primer neden olarak saptandı.

Çalışmamızda metabolik hastalıklara bağlı AKY, dokuz hastada saptandı ve ikinci sıklıkta (%13.5) görüldü. Bu gruptaki 9 hastanın 6'sı fulminan Wilson hastalığı, birer hasta olmak üzere tirozinemi, yağ asidi oksidasyon defekti ve neonatal hemokromatozis tanısı aldı. Tüm hastalar içerisinde fulminan Wilson hastalığı %9 oranında görüldü ve bu oran Aydoğdu ve arkadaşlarının (3) yayınladığı serideki orana (%11.7) yakın bulundu. Fulminan Wilson hastalığında hafif aminotransferaz yüksekliği, AST'nin ALT'den daha yüksek olması, bilirubinlerde belirgin yükseklik, serum ve idrar bakırında artma, Coombs (-) hemolitik anemi varlığının tanı koydurucu olduğu bilinmektedir (137). Pediatrik AKY Çalışma Grubu tarafından fulminan Wilson hastalığı için yeni tanı kriterleri oluşturulmuş; AST/ALT oranının 2.2'nin üzerinde olması, ALP/bilirubin oranının 4'ün altında olmasının Wilson hastalığı için duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmiştir (39). Çalışmamızda altı hastanın beşinde AST/ALT oranını 2.2'nin üzerinde, ikisinde ALP/bilirubin oranını 4'ün altında bulduk. Eisenbach ve arkadaşları (138) fulminan Wilson hastalarında, diğer fulminan hepatit hastalarından daha düşük hemoglobin, trombosit, AST, ALT, ALP, GGT, potasyum değerleri; daha yüksek total ve direkt bilirubin değerleri bulmuşlardır. Hastalarımızın ikisinde olduğu gibi fulminan Wilson hastalığında seruloplazmin değeri her zaman güvenilir değildir; idrar bakırı sonucunu bekleyecek zaman olmayabilir. Günümüzde klinik ve biyokimyasal verilerle tanı koymanın mümkün olmadığı Wilson hastalarına moleküler yöntemlerle tanı konabilir (139). Ancak akut yetmezlikle karşımıza gelen Wilson hastalarında moleküler tanı retrospektif olarak



yardımcı olabilmektedir. Biz de üç hastamızda *ATP7B* geninde mutasyon olduğunu öğrendik, diğer üç hastamızın sonucunu halen beklemekteyiz. Fulminan Wilson hastalığının tek ve etkin tedavisi karaciğer naklidir ve bu hastaların acil nakil listesine alınması gereklidir (140). Hastalara erken dönemde tanı konulamaz ve karaciğer nakli yapılamazsa mortalite yüksektir (141). Bizdeki altı hastanın beşine karaciğer nakli yapıldı, diğer hasta ise verici bulunamadığından kaybedildi.

Wilson hastalığı dışında AKY'ne neden olan metabolik hastalıkların çoğu süt çocukluğu döneminde belirti vermektedir. Yağ asidi oksidasyon defektleri, AKY'nin nadir nedenlerindedir. Bazı hastalarda sarılık olmadan Reye benzeri sendrom ya da ağır karaciğer yetmezliği ile bulgu verebilir (142). Bizim hastamızda da Reye benzeri sendrom görüldü ve yetmezlik tablosu destek tedavilerle düzeldi. Tirozinemi, ilk bir yaştaki metabolik nedenlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (125). Tirozinemi tanısı koyulan hastamız NTBC ile başarılı şekilde tedavi edildi. Neonatal hemokromatozis kötü prognozlu bir hastalık olup (126) ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Almanya'dan yapılan 16 neonatal hemokromatozisli hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 4 hasta antioksidan tedavi ile düzelmiş, 5 hasta kaybedilmiş, 7 hastaya karaciğer nakli yapılmış ve 5 yıllık sağ kalım oranı %68.7 olarak verilmiştir (143). Bizim hastamız multiorgan yetmezliği tablosunda kaybedildi.

Toksik nedenlere bağlı AKY sekiz (%12) hastada görüldü. Hastaların beşinde mantar zehirlenmesine, ikisinde idiyosenkratik ilaç reaksiyonuna, birinde sarı fosfor zehirlenmesine ikincildi. Gelişmiş ülkelerde asetaminofen zehirlenmesi tüm AKY nedenleri arasında birinci sırada yer alırken (130), hastalarımızın hiçbirinde asetaminofen zehirlenmesi görülmedi. Ülkemizden yapılan yayınlarda asetaminofen zehirlenmesine ikincil AKY nadir olarak bildirilmiştir. Mantar zehirlenmesi ise ülkemizde sık görülür (144). Bizim çalışmamızda mantar zehirlenmesine bağlı AKY gelişen beş hastanın dördü destek tedavi ile düzeliyor, bir hastaya karaciğer nakli yapıldı. Bazı yayınlarda mortalite oranının %10-20 olarak verildiği (46,47) mantar zehirlenmesinde; bizim serimizdeki hastalara aktif kömür, penisilin, silibinin, N-asetilsistein tedavileri uygulandı; beş hastaya plazmaferez, iki hastaya hemoperfüzyon yapıldı ve kaybedilen hasta olmadı. Plazmaferez, hemofiltrasyon, hemoperfüzyon ve hemodiyaliz her zaman etkin olmayıp (145); zehirlenen olguların erken tanımlanması önemlidir. Geç gelen veya destek tedaviye yanıtız olgularda karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır. Amanita phalloides mantarı zehirlenmesi ülkemizde özellikle sonbaharda sık olarak görülmektedir; bu konuda halkın bilgilendirilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

İdiosenkreatik ilaç reaksiyonlarına ikincil gelişen AKY yüksek mortalite oranına sahiptir. Pediatrik anestezide sık olarak kullanılan izofluran, volatil anestezi maddesidir. Volatil anestezi maddeleri karaciğerde peroksidasyonu hızlandırarak antioksidan defans mekanizmasını etkiler, karaciğerden dolaşıma glutatyon S-transferaz gibi bir çok enzim salınmasına neden olur ve karaciğer hasarı yapar (146). Halotan anestezisinde hepatit daha sık bildirilirken; izofluran, desfluran, sevofluran gibi volatil ajanlara bağlı hepatit az da olsa görülebilmektedir (147). Öyküsünde ensefalopati olan hastamız bize sarılık ve hepatomegali nedeniyle yönlendirilmişti. Etiyoloji araştırılırken 25 gün önce tonsillektomi ve revizyonu sırasında izofluran verildiği öğrenildi, diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra izoflurana ikincil idiosenkreatik reaksiyon düşünüldü. Kortikosteroid tedavisi ile üç ay içerisinde kolestaz geriledi ve karaciğerin sentez fonksiyonları düzeldi. Daha önceden benzer şekilde izofluran ve desflurana bağlı AKY gelişen, hatta karaciğer nakli yapılan vakalar bildirilmiştir (148,149). Diğer olgu iki yıldır dikkat eksikliği bozukluğu nedeniyle metilfenidat kullanıyordu ve son 6 gündür tedavisi atomoksetin ile değiştirilmişti. Normal doz aralığında kullanılan atomoksetin sonrasında gelişen AKY tablosu destek tedavilerle düzelmeyince, canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Atomoksetin dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunda kullanılan presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının selektif inhibitörüdür. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi yoluyla metabolize olur (127,150). Hastalarda hafif karaciğer hasarına neden olabilmektedir (151). Akut hepatit ve ciddi transaminaz yükseklikleri bildirilen olgular vardır, ancak bunların hiçbirinde AKY gelişmemiştir (152,153). İlgili ilaç firması da bu konudan haberdar edilmiştir.

Çatapat denilen patlayıcı madde içinde sarı fosfor bulunmaktadır. Sarı fosfor alımından sonra gastrointestinal semptomlar, transaminazlarda artış, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, koma, aritmi, kardiyovasküler kollaps ve pansitopeni görülebilir (154). Oral fosfor alımının hepatotoksisiteye yol açtığı, kolestaz ve AKY'ye ilerleyebildiği gösterilmiştir (155). Oral 15 mg ve üzeri sarı fosfor alımının semptomlara yol açtığı, 60 mg ya da 1 mg/kg/dozun ise fatal olabileceği bildirilmiştir. Fernandez ve arkadaşlarının (155) yaptığı çalışmada, 15 sarı fosfor zehirlenmesi olan hastanın dördünde AKY gelişirken, beşinde çeşitli derecelerde hepatosellüler nekroz ve kolestaz, dördünde subklinik hepatik hasar görülmüş ve iki hastada biyokimyasal ve klinik olarak karaciğer hasarı görülmemiştir. Hastamızda kusma, ensefalopati, transaminazlarda ve kardiyak enzimlerde artış görüldü. Yetmezlik tablosu yoğun bakımda destek tedavilerle iyileşti. Türkiye'de

çatapat zehirlenmesine bağlı kaybedilen ya da karaciğer nakli gerektiren çocuklar olmaması için patlayıcı maddelerin çocuklara satışına kısıtlama getirilmeli, aileler bu konuda bilinçlendirilmelidir.

Otoimmün hepatitin AKY tablosunda prezente olması sık görülen bir durum değildir. Ancak bu şekilde prezente olan, kortikosteroid ve/veya immunsupresif tedavi ile karaciğer nakli yapılmadan düzelen hastalar bildirilmiştir (156). Tanı için otoantikörlerin mutlaka pozitif olması gerekli değildir, hastaların %10-20'sinde otoantikörler negatif olabilir (157). Serimizde otoimmün belirteçleri çalışılan 29 AKY'li hastanın 12'sinde (%41.3) ANA, anti-dsDNA, LKM-1, SMA'dan herhangi birinde pozitiflik saptanırken, otoimmün hepatit tanısı bir hastaya konuldu. Bu hastada LKM-1 1/80 titrede pozitif bulundu, diğer otoantikörler negatif idi. Karaciğer histolojisi ile tanı desteklendi. Akut karaciğer yetmezliğinde otoantikör pozitifliği sıktır. Subakut karaciğer yetmezliğinde daha sık görülmek üzere; etiyolojiye ve AKY gelişme süresine göre prevalansı değişmektedir (158). Bernal ve arkadaşlarının (158) erişkinlerde yapılan bir çalışmada, AKY'de otoantikör pozitifliği %32 oranında bildirilmiş; en yüksek oranda viral hepatitlerde, en düşük oranda ise parasetamol zehirlenmesinde görülmüştür.

Akut karaciğer yetmezliğinin nadir nedenlerinden olan hemofagositik lenfositosis tanısı alan hastada kanda EBV PCR pozitifliği vardı. EBV enfeksiyonunun hemofagositik sendroma yol açtığı hastalarda trombositopeni, gastrointestinal kanama, pulmoner alveolar hemoraji ve AKY görülebilmektedir. Hastaların büyük kısmı bizim hastamızda olduğu gibi multiorgan disfonksiyonu nedeniyle kaybedilmektedir (159). Miyokarditte genellikle transaminazlarda artış olur. Miyokardit gidişinde AKY, viral etkene ya da kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişebilir (136). Bizim hastalarımızdan birinde miyokardit ile birlikte AKY de vardı. Önceki yıllarda Read ve arkadaşları (160) 16 yaşında Coxachie virusüne bağlı miyokardit ardından, akut karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişen bir hasta bildirmişler.

Pediyatrik AKY Çalışma Grubu tarafından değerlendirilen 348 hastanın %49'unda (2,127), Aydoğdu ve arkadaşlarının (3) çalışmada hastaların %44'ünde AKY etiyojisi saptanamayıp hastalar "bilinmeyen" grubuna dahil edilmiştir. Bizim serimizde ise öyküsü ve karaciğer histolojisi viral enfeksiyonla uyumlu olan ve diğer nedenlerin ayırt edildiği hastalar NANE hepatitisi olarak kabul edildiğinden " bilinmeyen" grubundaki hasta sayısı azdır.

Fizik inceleme akut ve kronik karaciğer hastalığının ayırıcı tanısında yardımcıdır. Sarılık fulminan hepatitli hastaların büyük bir kısmında görülürse de bazı hastalarda

yoktur. (140). Bizim hastalarımızda da en sık görülen fizik inceleme bulgusu sarılıktı ve sadece 4 (%6) hastada görülmedi. Bu hastaların tanısı yağ asidi oksidasyon defekti, miyokardit, mantar zehirlenmesi ve sepsis idi. Poddar ve arkadaşlarının çalışmasında klinik ve radyolojik olarak asit vakalarının %51'inde saptanmış ve AKY'de asit varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161). Bizim hastalarımızın 15'inde (%22.5) asit vardı ve bunların %67'si 2.grupta yer alıyordu. Asit daha çok kronik karaciğer hastalıklarında görülen bir bulgu iken, özellikle akut viral hepatitlere bağlı gelişen AKY'de sinuzoidal kollapsa bağlı gelişebildiği düşünülmektedir (162). Aynı zamanda fulminan Wilson hastalığı gibi kronik zemin üzerinde akut gelişen karaciğer yetmezliğinde de asit görülebilir. İkinci gruptaki hastalarımızda asitin daha fazla görülmesi Wilson hastalarının bu grupta olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, AKY tanısı konulan hastalar iki gruba ayrıldı. İlk grup destek tedavilerle düzelenler, ikinci grup ise kaybedilen ya da nakil yapılan hastalardan oluştu. Burada amacımız destek tedavilere rağmen yetmezlik tablosu ilerleyen hastaları bu tedavilere yanıt veren hastalarla karşılaştırmak, özellikle iki grup arasındaki farklılıkları belirleyerek, prognostik belirteçleri saptamak, etkin tedavi yaklaşımını ve zamanlamasını yapmaktır. Çalışmamızda 20 (%29.8) hasta kaybedilirken, 24 (%35.8) hastaya kadavra veya canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Nakil ihtiyacı olmadan, destek tedavilerle 23 (%34.3) hasta düzeldi.

Akut karaciğer yetmezliğinde prognozla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. O'Grady ve arkadaşları (70), 1989 yılında küçük çocuklarda (<10 yaş) prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Yine Poddar ve arkadaşları (161) 67 hastalık serilerinde, yaşın küçük olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise yaş büyüdükçe prognozun daha kötü olduğu bulundu. Bu durum Wilson hastalarının ve NANE hepatitli hastaların çoğunun 2.grupta yer alması ile ilgili olabilir. Bazı çok merkezli erişkin çalışmalarında yaşın prognozla ilişkili olmadığı gösterilmiş (163), prognoz ile ilişkili en anlamlı parametrenin etiyojoloji olduğu; özellikle asetaminofen zehirlenmesi, hepatit A, şok karaciğeri ve gebelikle ilişkili hastalıkta karaciğer nakli yapılmadan sağ kalımın >%50 olduğu rapor edilmiştir (163). Çocuklarda da benzer şekilde hepatit A enfeksiyonu, asetaminofen zehirlenmesi ve otoimmün hepatitin iyi prognozla ilişkili olduğu ve bu grup hastalarda destek tedavi ile sağ kalım oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (68). NANE hepatitinde ise spontan düzelmenin düşük oranda olduğu (109), hastalarda karaciğer nakli gereksiniminin fazla olduğu ve mortalitenin yüksek olduğu vurgulanmıştır (6). Hastalarımızdan hepatit A enfeksiyonu tanısı alanların %55'nin grup

1’de, NANE hepatiti olanların %95’inin ise grup 2’de yer aldığı görüldü. Çalışmamızda hepatit A enfeksiyonu ve mantar zehirlenmesinde destek tedavi ile düzelme oranları diğer nedenlere göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda erkek/kız oranı grup 1’de 1.09, grup 2’de ise 1.31 bulundu. Bazı yayınlarda kız cinsiyette spontan düzelmenin daha fazla olduğu gösterilmişse de (2), cinsiyet açısından gruplar arasında prognoz yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Prognozun belirlenmesinde, hastalık başlangıcından ensefalopati gelişmesi arasındaki süreye göre gruplandırma yapılmaktadır (O’Grady sınıflaması) (70). Hastalarımızda hiperakut ve subakut yetmezlik aynı oranda (%19.4) görülürken, akut yetmezlik %61.2 oranında görüldü. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Escorsell ve arkadaşlarının (15) yaptığı 267 hastalık bir analizde hiperakut yetmezlik daha sık (%42) bulunmuştur. Hiperakut yetmezlikli hastalarda prognozun daha iyi gideceği görüşü kabul edilmekte ise de (1), çalışmamızda hiperakut yetmezlik yönünden grup 1 ve grup 2 arasında fark bulunmamış ve prognozla ilişkilendirilememiştir.

Çocuklarda AKY tanısı koymak için erişkinlerden farklı olarak ensefalopatinin mutlaka bulunması gerekmemektedir. Özellikle 2 yaş altı hastalarda ensefalopatinin tanınması ve derecelendirmesi zordur. Pediatrik AKY Çalışma Grubu’nun verilerine göre ensefalopati bulgusu olmayan AKY’li hastaların %20’si kaybedilmiş veya karaciğer nakli gerektirmiştir (2). Çalışmamızda altı hastada başvuru sırasında ve izlemde ensefalopati tanımlanamadı, bu hastaların üçü grup 2’de yer almaktaydı, bunların hepsi kaybedildi. Başvurudaki ve izlemdeki en yüksek ensefalopati evresi grup 2’deki hastalarda grup 1’dekilere göre daha ileri idi. Çalışmamızda Ciocca ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmaya benzer şekilde evre III/IV ensefalopatinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulundu.

Yoğun bakım hastalarında prognoz belirlenmesi için kullanılan bir skora sistemi olan PRISM skoru, AKY’ de prognoz belirteci olarak tüm hastalarda hesaplandı. Carroll ve arkadaşlarının (73) karaciğer nakli yapılan 59 hastada yaptığı çalışmada; nakil öncesi, nakil sonrası 24 ve 48. saatlerde hesaplanan PRISM skorunun yoğun bakımda izlem süresi ve bir yıllık sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ilk 24 saatteki PRISM skoru kaybedilen ya da nakil olan hastalarda daha yüksek bulduysa da bir kesim değeri elde edilemedi. Karaciğer nakli zamanlamasını saptamak için kullanılan PELD skoru 12 yaşın altındaki tüm hastalarda hesaplandı. Farmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKY nedeniyle karaciğer nakli yapılmış 122 hastanın PELD skoru hesaplanmış ve >25 olması ile sağ kalım süresi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (121). Çalışmamızda kaybedilen veya nakil olan hastalarda PELD skorundaki yükseklik anlamlı

bulundu ancak bir kesim değeri elde edilemedi. MELD skorunun erişkin AKY hastalarında prognoz belirteci olarak kullanılabileceğine dair birçok yayın varsa da (164,165), bizim serimizde 12 yaşından büyük hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı.

Prognoz göstergesi olarak gruplar arasında laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, anemi %56.7 oranında bulundu. Gruplar arasında farklılık saptanmadı. Anemi etiyojisi rutin olarak tüm hastalarda araştırılmadı. Ancak dört hastada Coombs (-) hemolitik anemi, iki hastada aplastik anemi, bir hastada glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği vardı. Bazı yayınlarda hepatit A,B,C dışındaki viral hepatitlere, parvovirus enfeksiyonuna ve toksik hepatite bağlı AKY vakalarında aplastik anemi birlikteliği gösterilmiştir (166,167). Bir pediatrik çalışmada AKY tanısı alan 75 hastanın %10.7'sinde (6 aplastik anemi, 2 geçici kemikiliği baskılanması) kemik iliği yetmezliği saptanmıştır (168). NANE hepatiti ile aplastik anemi eşzamanlı olabildiği gibi, karaciğer nakli sonrasında da gelişebilir (169). Karaciğer nakli sonrasında aplastik anemisi devam eden hastalarda antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (170). Bizim karaciğer nakli öncesinde tanı alan NANE hepatitli hastamız, halen yukarıdaki tedavilere yanıtız aplastik anemi nedeniyle izlenmekte ve kemik iliği nakli planlanmaktadır. EBV enfeksiyonu ardından aplastik anemi görülen hastamız ise multiorgan yetmezlik nedeniyle kaybedildi. Lökopeni dokuz (%13.4) hastada görüldü, prognoz ile ilişkisi bulunmadı. Bu dokuz hastanın üçünde pansitopeni ile birlikteydi. Trombositopeni 24 (%35.8) hastada vardı, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ciddi trombosit düşüklüğü hemofagositik lenfositoz ve aplastik anemili hastalarda görüldü.

Akut karaciğer yetmezliğinde AST ve ALT çok yüksek değerlere ulaşabilir ancak tek başına bir prognoz göstergesi değildir. AST ve ALT hipoksik hepatit, akut viral hepatit ve toksik hepatitte çok yüksek değerlere çıkabilir. Çalışmamızda en yüksek AST ve ALT değerleri mantar intoksikasyonu tanısıyla izlenen hastada sırasıyla 6371 IU/ml ve 4459 IU/ml bulundu. İzlemede bu iki değer düşerek sentez fonksiyonlarını gösteren PT ve INR'nin uzaması kötü gidişi gösterir (49). Çalışmamızda karaciğer zedelenmesini gösteren AST ve ALT değerleri grup 2'deki hastalarda grup 1'dekilerden daha düşük bulduysa da istatistiksel farklılık görülmedi. Transaminazların grup 2'de düşük olması ciddi nekroza, kollapsa bağlı olabilir (33). Lee WS ve arkadaşlarının (68) çalışmasında başvuruda ALT değeri düşük (<2384 IU/ml) olan hastaların fulminan hepatitten kaybedilme riskinin ya da karaciğer nakli gereksiniminin yüksek olduğu belirtilmiştir.

Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyi grup 2 de anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ). Lu ve arkadaşlarının (171) 53 çocuk hastayı retrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada, benzer şekilde total bilirubin değerinin karaciğer nakli olan ya da kaybedilen hastalarda düzelenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Miyake ve arkadaşları (172) total/direkt bilirubin oranı 2'nin üzerinde olması, evre III-IV ensefalopati varlığı, SIRS olması ve etiyolojide hepatit B enfeksiyonu veya tanımlanamayan nedenlerin olmasından oluşan bir prognoz göstergesi oluşturmuş ve hangi hastanın karaciğer nakline verilmesi gerektiğini belirlemeye çalışmıştır.

Karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren aPTT, PT ve INR gruplar arasında anlamlı farklı bulunan diğer parametrelerdi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Daha önce yayınlanan birçok çalışmada prognozun özellikle PT ve INR ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,6,68,173). Normal hemostazın sürdürülmesinde karaciğerin önemli rolü vardır. Ekstremsk pıhtılaşma yoluna giren pıhtılaşma faktörleri I, II, V, VII, IX ve X'u karaciğer sentez eder. Faktör II, VII, IX ve X gama-karboksilasyonu için K vitaminine ihtiyaç vardır. Fonksiyonları bozulmuş bir karaciğer K vitamininin varlığına rağmen gama-karboksilasyonu yeterince yapamaz ve PZ uzar. FV, K vitaminine bağımlı değildir ve serum düzeyi karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir (174). Yapılan çalışmalarda AKY'de F II, V, VII ve X'un azaldığı, damar endotelinden salınan FVIII'in ise arttığı gösterilmiştir (175). Bizim çalışmamızda başvuru sırasında FV düzeyi; çalışılan 39 hastanın 35'inde (%89.7), FVII düzeyi ise 11 hastanın 10'unda düşük (%90.3) bulundu. Çalışmamızda Faktör V ve VII düzeyinin prognozla ilişkisinin bulunmaması çalışılan hasta sayısının azlığı ve hastaların çoğunda düzeylerin düşük olması ile ilişkili olabilir. Elinav ve arkadaşlarının (176) destek tedavi ile düzelen hastalarla (%88), ölen veya nakil olanların (%12) karşılaştırıldığı 68 hastalık çalışmasında, gruplar arasında INR uzaması açısından anlamlı fark bulunmazken, başvuru ve takipteki FVII düzeyi ve takipteki FV düzeyindeki düşüklüğün kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmına ( %77.2 ) plazmaferez yapıldığından veya plazma infuzyonu verildiğinden izlemde koagülasyon faktör düzeyleri çalışılmadı.

Çalışmamızda kaybedilen ya da karaciğer nakli olan hastalarda amonyak düzeyinin anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Lu ve arkadaşlarının (177) 53 çocuk hastayı retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada; başvurudaki PT, bilirubin ve amonyak değerlerini içeren bir skor (LIU skoru) oluşturulmuş ve bunun prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Arteriyel amonyak düzeyi ve beyin ödemi gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ise 200  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerindeki amonyak düzeyinin artmış serebral

herniasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Aynı çalışmada, serebral ödemi olan AKY'li hastalarda amonyak düzeyinin ortalama 230 µg/dl iken, olmayanlarda 118 µg/dl olduğu bulunmuştur (61).

Albumin düşüklüğü AKY'de görülebilen bir laboratuvar bulgusu olup özellikle izlemde devam eden hipoalbumineminin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (161,178,179). Ancak bizim çalışmamızda başvurudaki albumin düşüklüğü ile kötü prognoz arasında ilişki bulunamadı. Bu durumun hastalara sevk öncesi TDP verilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Akut karaciğer yetmezliğinde çeşitli metabolik anormallikler görülebilir. Bazı yayınlarda glukoneogenezin bozulması ve glikojen depolarının azalmasına bağlı olarak gelişen hipogliseminin hastaların %45'inde görüldüğü belirtilmektedir (1). Hastalarımızın %20.8'inde hipoglisemi vardı. Hipoglisemi birçok çalışmada prognoz belirteci olarak araştırılsa da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (180). Bizim çalışmamızda da hipoglisemi sağ kalım ile ilişkilendirilememiştir.

Hiponatremi, hipopotasemi, hipofosfatemi AKY'de görülen diğer metabolik bozukluklardır (1). Bizim serimizde yaklaşık %15 oranında hiponatremi, %27 oranında hipopotasemi, %33 oranında hipofosfatemi saptandı. Hiponatreminin prognostik faktör olarak araştırıldığı iki çalışmada anlamlı sonuç bulunamamıştır (177,180).

Akut karaciğer yetmezliğinde fosfor homeostazında bozukluk olduğu bilinmektedir. Ancak bu durumun prognostik bir gösterge olup olmadığı konusundaki araştırmalar oldukça yenidir. Hiperfosfateminin kötü prognoz, hipofosfateminin ise iyi prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (181). Fulminan Wilson hastalığında renal kayıba, diğer nedenlerde yeniden dağılıma (refeeding, hiperventilasyon, hücrel rejenerasyon) ikincil olarak hipofosfatemi geliştiği düşünülmektedir. Aktif hepatosit rejenerasyonu sırasında hızlı ATP tüketilmesine bağlı olarak fosfor kullanımı artar (182). Chung ve arkadaşlarının (182) yaptığı çalışmada sağ kalım yönünden serum fosfor değerinin 2.5 mg/dl'nin altında olmasının pozitif prediktif değeri yüksek bulunmuştur. Yine erişkinlerde yapılan bir çalışmada serum fosforunun 2.5 mg/dl'nin altında olduğu hastalarda sağ kalım oranı %74, 2.5-5 mg/dl olanlarda %45 ve 5 mg/dl ve üzerinde olanlarda %0 olduğu gösterilmiştir (181). Başka bir çalışmada ise spontan iyileşen ve karaciğer nakli gerektiren ya da ölen hasta grupları arasında serum fosfor düzeyi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (183). Bizim çalışmamızda serum fosfor değeri ile prognoz arasında ilişki bulunamadı



Metabolik asidoz, özellikle asetaminofen zehirlenmesinde görülür ve pH <7.3 olması kötü prognostik bir göstergedir (1). Erişkinlerde yapılmış bazı çalışmalarda pH'nın asidotik tarafta kalmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (184). Bizim serimizde asetaminofen zehirlenmesi olan hasta yoktu. Gruplar arasında pH değeri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Hastalarda asidoz olmadan laktik asid yüksekliği görülebilir.

AKY'de görülebilecek bir diğer durum akut böbrek yetmezliğidir (1); prerenal azotemi, akut tubuler nekroz, renal iskemi ve hepatorenal sendroma bağlı gelişebilir (33). AKY tablosuna böbrek yetmezliğinin eşlik etmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Çocuklardaki sıklığı %10-15 olan bu durum (33), çalışmamızda grup 1'deki hiçbir hastada görülmezken grup 2'deki dört (%9) hastada gelişti.

Kan laktat düzeyinin prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğine dair yayınlar vardır (183,186). MacQuillan ve arkadaşlarının (183) yaptığı çalışmada başvuruda, 4, 8, ve 12. saatlerde bakılan laktat düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuş ve özellikle 12. saatteki laktat düzeyi yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hadem ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı 102 hastayı kapsayan çalışmada laktat yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (186). Çalışmamızda da serum laktat yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulundu.

Kompleman sistemi; konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Bunlar karaciğerde sentezlenerek plazmaya salınan kimyasal mediatörlerdir, bu sistem normalde ve bir uyarıcı olmadığında sürece inaktiftir. Aktivasyonu ile opsonizasyon, kemotaksis ve mikrobiyal öldürme gibi işlevlerde rol alır. Kompleman düzeyi düşüklüğü ağır akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde görülen bir bulgudur (187). Serum kompleman seviyesinin (C3, C5 ve CH50) AKY'de azaldığı ilk kez Wyte ve arkadaşlarının (188) çalışmasında gösterilmiştir. Çalışmamızda C3 düzeyi 26 hastanın 22'sinde (%84.6), C4 düzeyi ise 24 hastanın 14'ünde (%58.3) düşük bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasının hasta sayısının yetersizliği ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Akut karaciğer yetmezliğinde enfeksiyona yatkınlık artmıştır, en yaygın olarak gram (+) ve mantar enfeksiyonları görülür (189) Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme olan 10 hastanın 8'inde gram (+) etkenler izole edildi. *King's College* grubunun yaptığı çalışmada AKY olan hastaların %54'ünde enfeksiyon saptanmış ve bunların %43.3'ü kaybedilmiştir (190). Bizim serimizde toplam enfeksiyon sıklığı %31.3 bulundu. AKY hastalarında immun yetmezlikli hastalara benzer şekilde atipik enfeksiyon yanıtı

olduğu, ateşin ve beyaz küre yüksekliğinin hastaların %30'unda olduğunu belirten yayınlar vardır (103). AKY'de enfeksiyon olmadan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişebilir. SIRS bir uyarana karşısında vücudun verdiği anormal, jeneralize inflamatuvar cevaptır. SIRS kriterleri; vücut ısısının  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  olması, kalp ve solunum hızının yaşa göre normal değerlerin üzerinde olması,  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ ,  $\text{BK} >12000 /\text{mm}^3$  veya  $<4000 /\text{mm}^3$  olması, veya periferik yaymada  $>10\%$  immatür nötrofillerin saptanmasıdır. Sepsis tanısı için bu kriterlere ek olarak enfeksiyonun kanıtlanması gerekir. Rolando ve arkadaşlarının (190) AKY tanısı alan 887 hastayı inceledikleri bir çalışmada, 504 (%56.8) hastanın SIRS komponentleri taşıdığı, bu hastaların 166'sında bir, 238'inde iki ve 100'ünde 3 SIRS komponenti olduğu belirtilmiştir. SIRS'daki proinflamatuvar süreçlerin benzeri AKY'de de ortaya çıkar, buna karşıt olarak anti-inflamatuvar mekanizmalar devreye girer, bu mekanizmalar arasındaki dengesizlik immün disfonksiyon ve organ yetmezlikleri ile sonuçlanır (191). Bizim de kaybedilen hastalarımızın 12'sinde (%60) multiorgan yetmezliği gelişti ve bunların üçünde beraberinde sepsis vardı.

Karaciğerin histolojik bulguları 42 hastada değerlendirildi ve en sık masif hepatik nekroz (%78.5) görüldü. Gazzard ve arkadaşlarının çalışmasında da AKY'de en sık masif hepatik nekrozun görüldüğü belirtilmiştir (192). Masif hepatik nekroz viral enfeksiyonlar, toksik hasar, iskemik hasar ve bazı metabolik hastalıklara bağlı görülebilir (77). Çalışmamızda da masif hepatik nekroz görülen hastaların %91'inin tanısı viral hepatitti. Diğer nedenler ise mantar zehirlenmesi, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu olarak bulundu. Otoimmün hepatitli hastada ise yaygın hepatik nekroz ile birlikte siroz izlendi. Yapılan çalışmalarda masif hepatik nekroz varlığı ve şiddetinin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir (193). Çünkü AKY'de karaciğer dokusu heterojendir ve iğne biyopsi ile değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Çocukluk çağında fulminan karaciğer yetmezliğinde daha nadir görülen mikroveziküler yağlanma iki hastamızda (Wilson hastalığı ve hemofagositik lenfositosis) gösterildi. Wilson hastalığı tanısı alan 5 hastada ve neonatal hemokromatozisli bir süt çocuğunda karaciğer histolojisi siroz ile uyumlu idi.

Akut karaciğer yetmezliğindeki bir hastanın karaciğer nakline gerek kalmadan iyileşmesi bu hastalıkta istenilen sonuç olmasına rağmen, tablonun hızlı ilerleyip geç kalınması olasılığı da vardır. Karaciğer naklindeki olumlu gelişmeler nedeniyle başvuru sırasında prognozun belirlenmesi hayati önem taşır. AKY nedenlerinde, tanısında ve destek tedavisinde merkezlerarası farklılıklardan dolayı spontan iyileşme oranı değişmektedir. Tablo 5.1'de çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalarda verilen prognoz oranları

görülmektedir. Squires RH (2) ve Wei G (194) arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda spontan düzelme oranlarının yüksek olduğu dikkati çekmiştir; bu durum diğer çalışmalara ensefalopatisiz hastaların dahil edilmemesi ile ilişkili olabilir. Çeşitli çalışmalarda bizim araştırdığımız prognoz belirteçlerinden farklı belirteçler de kullanılmıştır. Oscapowicz ve arkadaşları (195) alfa fetoprotein düzeyinin, Pereira ve arkadaşları (196) FV düzeyi ve VII/V oranının, Shakil ve arkadaşları (197) karaciğer histolojisi ve bilgisayarlı tomografinin, Nagaki ve arkadaşları (198) IL10 ve TNF  $\alpha$  seviyesinin, Harry ve arkadaşları (100) adrenal yetmezlik varlığının prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

**Tablo 5.1. Akut karaciğer yetmezliği hastalarında prognoz**

	Hasta sayısı	Destek tedavisinde prognoz (%)	Nakil yapılanlarda prognoz (%)
<b>Squires RH ve ark. (2)</b>	348	78,9	belirtilmemiş
<b>Wei G ve ark. (194)</b>	279	61	belirtilmemiş
<b>Escorsell A ve ark. (15)</b>	267	19,1	69
<b>Lee WS ve ark. (68)</b>	97	33	67,5
<b>Areia M ve ark. (199)</b>	61	15	70
<b>Aydoğdu S ve ark. (3)</b>	34	17,6	71,4
<b>Çalışmamız</b>	67	34.3	79.1

Sonuç olarak merkezimizde destek tedavi ile sağ kalım oranının diğer merkezlerle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görüldü. Karaciğer nakli ile hastaların büyük bir kısmına yardımcı olunarak mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta uzun süreli sağ kalım oranı %70'e ulaştı. Bizim çalışmamızda destek tedavi ile düzelen hastaların kaybedilen ya da karaciğer nakli yapılan hastalardan daha küçük yaşta olduğu, en sık AKY etkeninin hepatit A olduğu, NANE hepatitinin sık görüldüğü ve prognozunun kötü olduğu, her 5 yaştan büyük

hastada fulminan Wilson hastalığı araştırılması gerektiği saptandı. Prognozu kötü olan hastalarda başvuru ve izlemde ulaşılan ensefalopati evresinin ve ilk 24 saatteki PRISM ve PELD skorunun daha yüksek olduğu görüldü. Kaybedilen ya da nakil olan hastalarda PT, INR ve aPTT daha uzun, total ve direkt bilirubin, amonyak, laktat daha yüksek bulundu.

Hastaların nakil şanslarının olabilmesi için daha erken dönemlerde sevk edilmesi çok önemlidir bu nedenle AKY düşünülen hastaların en yakın zamanda nakil yapılabilen, yoğun bakım koşulları gelişmiş olan merkezlere yönlendirilmesi gereklidir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 2000-Nisan 2009 yılları arasında AKY nedeniyle izlenen 11 gün-17 yaş arasında 67 hastanın demografik özellikleri, etiyojileri, başvuru fizik inceleme bulguları, başvuru ve izlemde ulaşılan en yüksek ensefalopati derecesi, laboratuvar-radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları, eşlik eden enfeksiyon durumu, karaciğerin histolojik bulguları retrospektif olarak incelendi. Başvuru PRISM, MELD ve PELD skorları hesaplandı. Bu hastalarda prognoza etki eden faktörler araştırıldı.

1. Dokuz yıllık sürede izlenen 67 hastanın 37'si erkek (%55.2), 30'u kız (%44.7) olup erkek/kız oranı 1.23 idi.
2. Yaş dağılımında <1 ay 1 hasta (%1.5), 1 ay-1 yaş arasında 5 hasta (%7.5), 1-5 yaş arasında 26 hasta (%39), >5 yaş 35 hasta (%52.5) vardı.
3. Akut karaciğer yetmezliği en sık enfeksiyöz nedenlere (%69) bağlı idi. Hepatit A enfeksiyonu enfeksiyöz nedenlerin %45.4'ünü oluştururken, tüm nedenler içinde ilk sırada ve %29.8 oranında görüldü. NANE hepatiti tüm hastaların %28.3'ünde etkendi. Metabolik hastalıklara bağlı AKY dokuz (%13.5) hastada vardı. Bu hastaların altısına fulminan Wilson hastalığı tanısı konuldu. Toksik nedenlere bağlı AKY sekiz (%12) hastada gelişti ve bunların beşinde mantar zehirlenmesine ikincildi.
4. Fulminan Wilson hastalığı altı hastada görülürken, tüm hastalar grup 2'de yer aldı ve 5 yaşından büyüktü. Bu nedenle 5 yaşından büyük AKY hastalarında fulminan Wilson hastalığı akılda tutulmalıdır.
5. Başvuru sırasında en sık görülen fizik inceleme bulgusu sarılıktı (%94).
6. Hastalarımızın 23'ü (%34.3) destek tedavi ile düzeldi, 20'si (%29.8) kaybedildi ve 24'üne (%35.8) karaciğer nakli yapıldı. Hastalar destek tedavi ile düzelenler (Grup 1, n=23) ve destek tedaviye rağmen yetmezlik tablosu ilerleyip ölen ya da karaciğer nakli yapılanlar (Grup 2, n=44) olarak iki gruba ayrıldı.
7. Hiperakut, akut ve subakut karaciğer yetmezliği yönünden gruplar karşılaştırıldı, her iki grupta en sık akut karaciğer yetmezliği görüldü ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

8. Başvurudaki ve izlemde ulaşılan en yüksek hepatik ensefalopati derecesi gruplar arasında karşılaştırıldı, evre III-IV ensefalopati olması kötü prognozla ilişkili saptandı.
9. Hastaların başvurudaki PRISM, MELD ve PELD skorları hesaplandı. PRISM ve PELD skorundaki yüksekliğin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görüldü.
10. Gruplar arasında laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; PT, aPTT ve INR uzunluğu; total bilirubin, direk bilirubin, NH3 ve laktat yüksekliğinin gruplar arasında anlamlı farklı olduğu saptandı.
11. Serimizde otoimmün belirteçleri çalışılan 29 AKY'li hastanın 12'sinde (%41.3) ANA, anti-dsDNA, LKM-1, SMA'dan herhangi birinde pozitiflik saptanırken, otoimmün hepatit tanısı bir hastaya konuldu.
12. Çalışmamızda toplam enfeksiyon sıklığı %31.3 olup, grup 1'de %21.7, grup 2'de ise %36.3 oranında bulundu.
13. Toplam 42 hastada karaciğerin histolojik bulguları incelendi. Bunların içinde en sık masif hepatik nekroz (33 hastada) görüldü.
14. Grup 2'de yer alan 4 (%9) hastada ABY gelişirken, grup 1'deki hiçbir hastada ABY gelişmedi.
15. Yirmi (%29.8) hasta karaciğer nakli yapılamadan kaybedildi. On iki hasta uygun verici beklerken multiorgan yetmezlik ve/veya sepsis nedeniyle, bir hasta gastrointestinal kanama nedeniyle, bir hasta kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Bir hastada AKY tablosu düzeldikten sonra beyin absesi gelişti. Beş hastaya başvuru sırasında geri dönüşümsüz beyin hasarı bulunması nedeniyle karaciğer nakli yapılamadı.
16. Destek tedavi ile 23 hasta (%34.3) iyileşti. Yirmi dört (%35.8) hastaya canlı vericiden (23 hasta) ya da kadavradan (1 hastaya) karaciğer nakli yapıldı. Karaciğer nakli yapılan hastaların beşi kaybedildi, 19 hasta halen yaşamaktadır. Karaciğer nakli yapılan ve destek tedavi ile düzelen toplam hasta sayısı 47 olup AKY'den sağ kalım oranı %70.1 bulundu.
17. Prognoz belirteci olarak cinsiyet anlamlı bulunmazken, yaşın büyük olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu görüldü.

18. Prognozu kötü olan hastalarda başvuru ve izlemde ulaşılan ensefalopati evresinin ve ilk 24 saatteki PRISM ve PELD skorunun daha yüksek olduğu görüldü. Kaybedilen ya da nakil olan hastalarda PT, INR ve aPTT daha uzun, total ve direkt bilirubin, amonyak, laktat daha yüksek bulundu. Ancak bu parametreler için kesim noktası (*cut-off* değeri) belirlenemedi.
19. Akut karaciğer yetmezliği, hepatit A enfeksiyonuna ya da toksik nedenlere bağlı olan hastalarda destek tedavilerle sağ kalım oranları daha yüksek bulundu. Fulminan Wilson hastalığı ve NANE hepatitinde ise karaciğer nakli yapılmadan sağ kalım oranında düşüklük saptandı. Ancak prognozla etiyoloji arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
20. Hastalığın tek ve etkin tedavisi olan karaciğer naklinin yapılabilmesi için hastaların erken dönemde sevk edilmesi hayat kurtarıcı olabilir.
21. Ülkemizde halen enfeksiyöz nedenlere bağlı AKY sık görülmektedir. Bu nedenle hepatit A aşısı yapılması yaygınlaştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-98.
2. Squires RH, Schneider BL, Bucuvalas J. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006;148:653-58.
3. Aydoğdu S, Özgenc F, Yurtsever S. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome. *J Tropical Pediatr* 2003;49:367-70.
4. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996;16:349-55.
5. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1999;31:771-76.
6. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M. Prognostic factors in pediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008;93:48-51.
7. Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J* 2002;78:660-67.
8. Ozcay F, Baskin E, Ozdemir N, Karakayalı H, Emiroglu R, Haberal M. Fulminant liver failure secondary to mushroom poisoning in children: importance of early referral to a liver transplantation unit. *Pediatr Transplant* 2006;10:259-65.
9. Trey C, Davidson C. The management of fulminant hepatic failure. (Popper H, Schaffner F, ed). *Progress in Liver Diseases*. New York, NY: Grun and Stratten; 1970; vol 111: 282-98.
10. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-75.
11. Hoofnagle JH, Carithers RLJ, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.
12. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. (Cecka JM, Terasaki PI, ed). *Clinical transplants 1998*. UCLA Tissue Typing Laboratory. 1999; vol 4:17-37.
13. O'Grady JG, Wendon J. Acute liver failure. (WM Weinstein, CJ Hawkey, J Bosch, ed). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, First Edition, Elsevier INC. 2005;vol 3:745-53.



14. Sass DA, Shakil OA. Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1195-1211.
15. Escorsell A, Mas A, Mata M. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-95.
16. Suskind DL, Murray KF. Acute liver failure in the newborn. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2006;3:415-19.
17. Vento S, Garofano T, Renzini C. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;338:286-90.
18. Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:529-36.
19. Özbay Hoşnut F, Canan O, Özçay F, Bilezikçi B. Adenovirus infection as possible cause of acute liver failure in a healthy child: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:281-83.
20. Verma A, Dwahan A, Zuckerman M, Hadzic N, Alastair JB, Mieli-Vergani G. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:282-86.
21. Rodriguez M, Diego I, Mendoza MC. Extraintestinal salmonellosis in a general hospital (1991 to 1996): Relationship between salmonella genomic groups and clinical presentations. *J Clin Microbiol* 1998;36:3291-96.
22. Pandey CK, Singh N, Kumar V, Awargal A, Singh PK. Typhoid, hepatitis E, or typhoid and hepatitis E: The cause of fulminant hepatic failure-a diagnostic dilemma. *Crit Care Med* 2002;30:376-78.
23. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-17.
24. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacological and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 85-89.
25. Timpani G, Foti F, Nicolo A. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal haemochromatosis? *J Hepatol* 2007;47:732-35.
26. Heffron T, Pillen T, Welch D. Medical and surgical treatment of neonatal haemochromatosis: single center experience. *Pediatr Transplant* 2007;11:374-78.

27. Rodrigues F, Kalas M, Nash R. Neonatal haemochromatosis- medical treatment versus transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005;11:1417-24.
28. Peter F. Whittington, MD, Susan Kelly, RN. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008;121:1615-21.
29. Treem WR, Sokol RJ. Disorders of the mitochondria. *Semin Liver Dis* 1998; 18:237-53.
30. Gillis LA, Sokol RJ. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:789-817.
31. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial hepatopathies: Advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 2007;45:1555-65.
32. Bioulac-Sage P, Parrot-Roulaud F, Mazat JP. Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy (oxidative phosphorylation deficiency): a light and electron microscopic study of the liver. *Hepatology* 1993;18:839-46.
33. Whittington PF, Alonso EM. Acute liver failure. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children* (Kelly DA, ed). Second edition. Blackwell Publishing. 2004; Vol.4:107-125.
34. Zlatunich CO, Packman S. Galactosemia: early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:163-68.
35. Saudubray JM, Nassogne MC, Lonlay P, Touati G; Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7:3-15.
36. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20:353-64.
37. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis* 2007;39:601-09.
38. Brewer GJ, Yuzbasıyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine* 1992;71:139-64.
39. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, Fontana RJ, Lee WM, Schilsky ML. Pediatric and Adult Acute Liver Failure Study Groups, Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48: 1167-74.
40. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transp* 2002; 8: 962-67.

41. Larson AM, Polson J, Fontana RJ. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
42. Khan SA, Shah N, Williams R, Jalan R. Acute liver failure: a review. *Clin Liver Dis* 2006;10:239-58.
43. Lewis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palese C. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:223-33.
44. Volk ML, Marrero JA. Advances in critical care hepatology. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:269-81.
45. Sundar K, Suarez M, Banogon P, Shapiro J. Zidovudine induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25:1425-30.
46. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005;42:202-09.
47. Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715-57.
48. Gregorio V, Portmann B, Karani J. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
49. Özçay F. Akut Karaciğer Yetmezliği. *Türkiye Klinikleri, Pediatrik Gastroenterohepatolojik Hastalıklar Özel Sayısı* 2007; 3: 95-101.
50. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53.
51. Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, Coventry S, Mo JQ, Bove KE. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:239-44.
52. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003;23:203-215.
53. Gazzard BG, Clark R, Borirakchanyavat V. A controlled trial of heparin therapy in the coagulation defect of paracetamol-induced hepatic necrosis. *Gut* 1974;15:89-93.
54. Mayoral W, Lewis JH, Zimmerman H. Drug induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15:208-16.

55. Odaib AA, Shneider BL, Bennett MJ, Pober BR, Reyes-Mugica M, Friedman AL, Suchy FJ, Rinaldo P. A defect in the transport of long-chain fatty acids associated with acute liver failure. *N Engl J Med* 1998;339:1752-57.
56. Strass G, Hansen BA, Kirkgaard P. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997;25:837-39.
57. Traber P, DalCanto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology* 1989;96:885-91.
58. Kato M, Hughes RD, Keays RT, Williams R. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;15:1060-66.
59. Richardson D, Bellamy M. Intracranial hypertension in acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:23-27.
60. Dhawan A, Vergani GM. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10.
61. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.
62. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:1-7.
63. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2034-39.
64. Blei AT. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005;47:71-77.
65. Chung C, Gottstein J, Blei AT. Indomethacin prevents the development of experimental ammonia-induced brain edema in rats after portocaval anastomosis. *Hepatology* 2001;34:249-54.
66. Dethloff T, Hansen BA, Larsen FS. Tacrolimus ameliorates cerebral vasodilation and intracranial hypertension in the rat with portocaval anastomosis and hyperammonemia. *Liver Transplant* 2004;10:922-27.

67. Cordoba J, Crespin J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portocaval anastomosis. *Gastroenterology* 1999;116:686-93.
68. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 2005;40:575-81.
69. Steinhorn DM, Alonso EM, Bunchman TE. Acute liver failure, liver transplantation, and extracorporeal liver support. (Fuhrman BP, Zimmerman JJ. ed). *Pediatric Critical Care, Third Edition*, Elsevier INC, 2006; vol 2:1272-84.
70. O'Grady JG, Alexander GJ, Haylar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
71. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-81.
72. Malinchoc M, Kamath P.S, Gordon FD. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
73. Carroll CL, Goodman DM, Superina RA, Whittington PF, Alonso EM. Timed Pediatric Risk of Mortality Scores predict outcomes in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2003;7:289-95.
74. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
75. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-19.
76. Horney JT, Galambos JT. The liver during and after fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1977;73:639-45.
77. Whittington FP, Soriano HE, Alonso EM. Pathophysiology of pediatric liver disease. *Liver Disease in Children*. (Frederick J Suchy, Ronald J Sokol, William F. Balistreri, ed). Second edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: vol 1; 63-88.
78. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*.2001;4:1-8.

79. Stravitz RT, Kramer AH, Davern TH. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the US. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
80. Rinella ME, Sanyal A. Intensive management of hepatic failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:241-61.
81. Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P. Relationship between cerebral perfusion pressure and systemic hemodynamics in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1993;25:1776-78.
82. Canelese J, Gimson AES, Davis C. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral edema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625-29.
83. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA. Mannitol dose requirements in brain injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169-72.
84. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:299-301.
85. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:495-501.
86. Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *J Trauma* 1994;37:899-908.
87. Larse FS. Optimal management of patients with fulminant hepatic failure: targeting the brain. *Hepatology* 2004;39:299-301.
88. Horn P, Munch E, Vajkoczy P. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999;21:758-64.
89. Jalan R, Olde Damink SWM, Deutz NEP. Treatment of uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure with moderate hypothermia. *Lancet* 1999;354:1164-68.
90. Jalan R, Olde Damink SWM, Deutz NEP. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338-46.
91. Bingaman WE, Frank JI. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurol Clin* 1995;13:479-509.

92. Strauss G , Hansena B, Knudsenb G, Larsena F. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1998;28: 199-203.
93. Jensen K, Ohrstrom J, Cold GE, Astrup J. Indomethacin (Confortid) in severe head injury and elevated intracranial pressure (ICP). *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1992;55:47-48.
94. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol* 2005;42:115-23.
95. De Baker D, Creteur J, Silva E. Effects of dopamin, norepinephrin, and epinephrin on the splancnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
96. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:413-17.
97. Psacharopoulos HT, Movat AP, Davies M, Portmann B, Silk DBA, Williams R. Fulminant hepatic failure in childhood: an analysis of 31 cases. *Arch Dis Child* 1980: 55;252-58.
98. O'Grady J G. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005;81:148–54.
99. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617-20.
100. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002: 36;395-402.
101. Rolando N, Harvey F, Brahm J. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of 50 patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
102. Wyke RJ, Rajkovic IA, Eddleston AL. Defective opsonization and complement deficiency in serum from patients with fulminant hepatic failure. *Gut* 1980;21:643-49.
103. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
104. Rolando N, Harvey F, Brahm J. Fungal infection: A common unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1-9.
105. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21:328-38.

106. Davenport A. Hemofiltration in patients with fulminant hepatic failure. *Lancet* 1991;338:1604.
107. Bernal W, Donaldson D, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558-63.
108. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71-77.
109. Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 2001;33: 529-36.
110. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. (Nathan DG, Gingsburg D, Orkin SH, Look AT, ed) Sixth Edition. 2003: vol 2; 1893-2064.
111. Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-70.
112. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. (McLeod BC, Price TH, Weinstein R, ed). *Apheresis: Principles and Practice*. AABB Press, 2003; vol 2: 295-320.
113. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. (Petrides M, Stack G, ed). AABB press, 2001; vol 1: 293-311.
114. Szczepiorkowski ZM. TPE in renal, rheumatic, and miscellaneous disorders. *Apheresis: Principles and Practice*. (McLeod BC, Price TH, Weinstein R, ed). Second edition, AABB press, 2003; vol 3: 375-409.
115. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiarmid S, Vargas J, Ament M. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:128-34.
116. Hassanein T, Tofteng F, Brown RS. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis, and advanced grades of hepatic encephalopathy: a prospective, controlled, randomised multicenter trial. *Hepatology* 2004;40:726.
117. Koivusalo AM, Vakkuri A, Hockerstedt K. Experience of MARS therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant Proc* 2005;37:3315-17.



118. Kim WH, Lee JH, Han SU, Jin YM, Kwak YS, Wang HJ, Kim MW. Systematic analysis of the effects of hepatocyte transplantation on rats with acute liver failure. *Hepatogastroenterology* 2000;47:371-74.
119. Higuchi N, Kato M, Kotoh K. Methylprednisolon injection via the portal vein suppresses inflammation in acute liver failure induced in rats by lipopolysaccharide and d-galactosamine. *Liver Int* 2007;27:1342-48.
120. Meyburg J, Schmidt J, Hoffmann GF. Liver cell transplantation in children. *Clin Transplant* 2009;23:75-82.
121. Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Duffy JP, Kattan O, Hong JC, Vargas J, Yersiz H, Busuttil RW. Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. *Ann Surg* 2009;250:484-93.
122. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
123. Devictor D, Tahiri C, Rousset A, Massenavette B, Russo M, Huault G. Management of fulminant hepatic failure in children-an analysis of 56 cases. *Crit Care Med* 1993; 21:548-49.
124. Vickers C, Neuberger J, Buckels J, McMaster P, Elias E. Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1988;7:143-50.
125. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, Jacquemin E, Devictor D. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-76.
126. Mieli-Vergani G, Bhaduri B, Dhawan A. Acute liver failure in infancy. *J Hepatol* 1995;23:125-27.
127. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo Edward, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401-15.
128. Chang MH, Lee CY, Chen DS. Fulminant hepatitis in Taiwan: The important role of Hepatitis B Virus. *J Pediatr* 1987;111:34-39.
129. Chen HL, Chang CJ, Kong MS. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.

130. Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, Mirza DF, Mayer D, Buckels J, Bramhall SR. Aetiology and outcome of acute liver failure. *Official Journal of the International Hepato Pankreato Biliary Association* 2009;11:429-34.
131. Crum NF. Epstein Barr Virus Hepatitis: Case Series and Review. *South Med J* 2006;99:544-47.
132. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* 2001;32:757-62.
133. Khan FY, Kamha AA, Alomary IY. Fulminant hepatic failure caused by *Salmonella paratyphi A* infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:5253-55.
134. Bendre SV, Bavdekar AR, Bhave SA, Pandit AN, Chitambar SD, Arankalle VA. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr* 1999;36:1107-12.
135. Kamath PS, Jalihal A, Chakraborty A. Differentiation of typhoid fever from fulminant hepatic failure in patients presenting with jaundice and encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:462-66.
136. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, Sizer E, Kutsogiannis DJ, Eltringham I, Wendon JA. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1390-96.
137. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983;84:161-67.
138. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1711-14.
139. Schilsky ML. Wilson disease: Current status and future. *Biochimie* 2009;91:1278-81.
140. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
141. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-19.
142. Shneider B, Rinaldo P, Emre S, Bucuvalas J, Squires R, Narkewicz M, Gondolesi G, Magid M, Morotti R, Hynan L. Abnormal concentrations of esterified carnitine in bile: A feature of pediatric acute liver failure with poor prognosis. *Hepatology* 2005;41:717-21.

143. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118:2060-65.
144. Öntürk YA, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46: 103-13.
145. Mullins ME, Horowitz BZ. The futility of hemoperfusion and hemodialysis in *Amanita phalloides* poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2000;42:90-91.
146. Schmidt CC, Suttner SW, Piper SN, Nagel D, Boldt J. Comparison of the effects of desflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione S-transferase. *Anaesthesia* 1999; 54:1207-11.
147. Arslan M, Kurtipek O, Dogan AT, Ünal Y, Kizil Y, Nurlu N, Kamaci S, Kavutcu M. Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. *Singapore Med J* 2009; 50:73-77.
148. Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B, Peters MG. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: a case report. *Hepatology* 1991;13:1017-21.
149. Chin MW, Njoku DB, MacQuillain G, Cheng WS, Kontorinis N. Desflurane-induced acute liver failure. *Med J Aust* 2008;189: 293-94.
150. Chalon SA. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:178-91.
151. Bangs ME. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 2008;31:345-54.
152. Lim JR. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr* 2006;148:831-34.
153. Stojanovski SD. Atomoxetine-induced hepatitis in a child. *Clin Toxicol* 2007;45:51-55.
154. Tafur AJ, Zapatier JA, Idrovo LA, Oliveros JW, Garces JC. Bone marrow toxicity after yellow phosphorus ingestion. *Emerg Med J* 2004;21:259-60.
155. Fernandez OU, Canizares LL. Acute hepatotoxicity from ingestion of yellow phosphorus-containing fireworks. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:139-42.
156. Maggiore G, Porta G, Bernard O. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990;116:280-82.

157. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35: 470-83.
158. Bernal W. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. *J Hepatol* 2007; 47:664-70.
159. Kitazawa Y, Saito F, Nomura S, Ishii K, Kadota E. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after the primary Epstein-Barr virus infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:323-28.
160. Read RB, Ede RJ, Morgan-Capner P, Moscoso G, Portmann B, Williams R. Myocarditis and fulminant hepatic failure from coxsackievirus B infection. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61:749-52.
161. Poddar U, Thapa BR, Prasad A, Sharma AK, Singh K. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child* 2002;87:54-56.
162. Valla D, Flejou JF, Lebrec D. Portal hypertension and ascites in acute hepatitis: clinical, hemodynamic and histological correlations. *Hepatology* 1989;10:482-87.
163. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
164. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, Duseja A, Chawla Y. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814-21.
165. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822-28.
166. Craig CE, Quaglia A, Dhillon AP. Extramedullary haematopoiesis in massive hepatic necrosis. *Histopathology* 2004;45:518-25.
167. Molina RA, Katzir L, Rhee C. Early evidence of bone marrow dysfunction in children with indeterminate fulminant hepatic failure who ultimately develop aplastic anemia. *Am J Transplant* 2004;4:1656-61.
168. Tung J, Hadzic N, Layton M. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:557-61.
169. Itterbeek P, Vandenberghe P, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Yap SH, Demuyneck H, Fourneau I, Koshiha T, Emonds MP, Roskams T, Boogaerts M, Pirenne J. Aplastic

- anemia after transplantation for non-A, non-B, non-C fulminant hepatic failure: case report and review of the literature. *Transpl Int* 2002;15:117-23.
170. Rajwal SR, Davison SM, Stringer MD, Kinsey SE, McClean P. Successful recovery of aplastic anemia following orthotopic liver transplantation for non-A-E acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2005;9:537-40.
171. Lu BR, Gralla J, Liu E, Dobyns EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1140–1145.
172. Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, Ikeda H, Makino Y, Kobashi H, Araki Y, Ando M, Kita K, Shiratori Y. New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2005;15;80:930-36.
173. Liu E, MacKenzie T, Dobyns EL. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. *J Hepatol* 2006;44:134-141.
174. Kasırga E. Karaciğer enzim yüksekliğine neden olan hastalıklar. *Türkiye Klinikleri, Pediatrik Gastroenterohepatolojik Hastalıklar Özel Sayısı* 2007; 3,7: 42-47.
175. Kerr R, Newsome P, Germain L, Thomson E, Dawson P, Stirling D, Ludlam CA. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2003;1:754-59.
176. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol* 2005;42:82-86.
177. Lu BR, Gralla J, Liu E, Dobyns EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ;6:1140-45.
178. Funk GC, Doberer D, Fuhrmann V. The acidifying effect of lactate is neutralized by the alkalizing effect of hypoalbuminemia in non-paracetamol induced acute liver failure. *J Hepatol* 2006;45:387-92.
179. Shin SJ, Ahn SH, Kim HM. Clinical features and prognostic factors of fulminant hepatic failure in Koreans. *Korean J Hepatology* 2004;10: 298-307.
180. Srivastava KL, Mittal A, Kumar A, Gupta S, Natu SM, Kumar R, Govil YC. Predictors of outcome in fulminant hepatic failure in children. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:43-45.

181. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, Chen TW, Cao C, Weaver M, Gornbein J, Geevarghese S, Nissen N, Farmer D, Demetriou A, Busuttil RW. Phosphorus an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2007-14.
182. Chung PY, Sitrin MD, Helen S. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2003;9:248-53.
183. MacQuillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation* 2005;11:1073-79.
184. Adukauskienė D, Dockienė I, Naginienė R, Kėvelaitis E, Pundzius J, Kupčinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina* 2008;44:536-40.
185. Jain S, Pendyala P, Varma S, Sharma N, Joshi K, Chawla Y. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000;21:118-20.
186. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:339-45.
187. Unsworth DJ. Complement deficiency and disease. *J Clin Pathol* 2008;61:1013-17.
188. Wyke RJ, Rajkovic IA, Eddleston AL, Williams R. Defective opsonisation and complement deficiency in serum from patients with fulminant hepatic failure. *Gut* 1980;21:643-49.
189. Lee WM. Acute liver failure. *Am J Med* 1994;96:3-9.
190. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734-39.
191. Antoniadou CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008;49: 845-86.
192. Gazzard BG, Portmann B, Murray-Lyon IM. Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. *Q J Med* 1975;44: 615-26.
193. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995;21:345-51.

194. Wei G, Bergquist A, Broom U. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007;262:393-401.
195. Ostapowicz G, McCashland TM, Shakil O. An increase in alpha-fetoprotein predicts survival in acute liver failure. *Hepatology* 1999;30:165-68.
196. Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33:98-102.
197. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, Federle MP, Fung JJ, Rakela J. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000;45:334-39.
198. Nagaki M, Iwai H, Naiki T, Ohnishi H, Muto Y, Moriwaki H. High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are associated with fatality in fulminant hepatitis. *J Infect Dis* 2000;182:1103-08.
199. Areia M, Romuzinho JM, Ferreira M. Fulminant hepatic failure: a Portuguese experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:665-69.