

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE FULMİNAN
KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE YATAN HASTALARDA
ETİYOLOJİ VE UYGULANAN TEDAVİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fulden PAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE FULMİNAN
KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE YATAN HASTALARDA
ETİYOLOJİ VE UYGULANAN TEDAVİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fulden PAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ**

ANKARA 2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr Fulden Pay
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Tanıl Kendirli
Sınav tarihi: 10/02 / 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	<i>Gocuk Yoğun Bakım Ünitesinde fulminan karaciğer yetmezliği ile yatan hastalarda etyoloji ve uygulan tedavi değerlendirilmesi</i>
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Tanıl Kendirli

Pediyatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Aydan Kansu Tanca

Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Dr. Öğretim Üyesi Serhat Emeksiz

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Pediyatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Bilimsel ve aydınlık bakış açısıyla ve ileri görüşüyle hayallerime ve hedeflerime dokunan, her daim desteğini hissettiğim, her zaman daha iyisini yapabilmek için motivasyon kaynağım, umudum ve bu yolda bana pusula olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Saadet Arsan'a

Asistanlık eğitimim boyunca akademik bilgi ve birikimiyle yol göstermenin ötesinde öncelikle iyi bir insan ve iyi bir hekim olmanın önemini ve gerekliliğini birlikte çalıştığımız her zamanda hissettiren, yüreğime bitip tükenmeyecek Çocuk Yoğun Bakım sevgisi aşılayan, yaptığım işten keyif almamı ve yorulmadan çalışmamı sağlayan, ileride birlikte tekrar çalışmayı umduğum, aynı zamanda tezimin hazırlık sürecinde desteğini eksik etmeyen tez danışmanım, hocam, büyüğüm, Sayın Prof. Dr. Tanıl Kendirli'ye,

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi, ilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Asistanlığa başladığım günden itibaren beraber çalışma fırsatı bulduğum ve desteklerini hissettiğim başta Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalışan değerli uzmanlara, tüm asistan arkadaşlarıma, bizlere her daim yardımcı olan; hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı personellerimize,

Bu yolda benimle beraber yürüyen, iyi ki tanışmışım dediğim, iyi günde ve kötü günde hep desteklerini hissettiğim, etik anlayışımızın ve değerlerimizin örtüştüğü, hayata aynı pencereden baktığımızı düşündüğüm ve birlikte baktığımız her manzarayı güzelleştiren Dr. Begüm Murt, Dr. Hande Tosun ve Dr. Nilay Yıldırım'a,

Asistanlığımın yorucu ve zorlu zamanlarında, hedeflerime giden yolda desteğini hissettiğim, uzun ve keyifli bu yolu anlamlı kılan yol arkadaşım, eşim Op. Dr. Ramazan Erda Pay'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sonsuz güvenleri ve sevgileri ile hep yanımda duran canım anneme, babama, kardeşim Ela'ya, parçası olmaktan mutluluk duyduğum geniş aileme bütün emekleri ve sevgileri için sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Enfeksiyöz Nedenler	7
2.1.3.2. Metabolik Nedenler.....	8
2.1.3.3. Toksik-İlaç İlişkili Nedenler	10
2.1.3.4. Otoimmün Hepatit.....	13
2.1.3.5. Diğer Nedenler	13
2.1.4. Patofizyoloji.....	14
2.1.5. Klinik Bulgular	14
2.1.5.1. Hepatik Ensefalopati	15
2.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme	18
2.1.7. Karaciğerin Histopatolojik Bulguları	20
2.1.8. Tedavi	21
2.1.8.1. Genel Tedavi Prensipleri	21
2.1.8.2. Elektrolit Bozuklukları	22
2.1.8.3. Destek Tedavileri	22
2.1.8.4. Artmış İntrakranial Basıncı	23
2.1.8.5. Koagülopati	24
2.1.8.6. Sepsis.....	24

2.1.8.7. Akut Böbrek Hasarı.....	25
2.1.8.8. Beslenme	25
2.1.8.9. Asit	26
2.1.8.10. Kardiyovasküler ve Pulmoner Komplikasyonlar	26
2.1.8.11. Respiratuvar Problemler.....	26
2.1.8.12. Pankreatit.....	27
2.1.9. Spesifik Tedaviler	27
2.1.9.1. Parasetamol Zehirlenmesi Tedavisi.....	27
2.1.9.2. Amanita Phalloides Zehirlenmesi Tedavisi.....	28
2.1.10. Karaciğer Destek Tedavileri	28
2.1.10.1. Moleküler Absorbant Resirkülasyon Sistemi.....	28
2.1.10.2. Plazmaferez	28
2.1.11. Karaciğer Nakli.....	29
2.1.12. Prognoz ve Prognostik Faktörler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ.....	32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. ETİYOLOJİ.....	37
4.1.1. Enfeksiyöz Nedenler.....	38
4.1.2. Metabolik Hastalıklar	38
4.1.3. Toksik Nedenler.....	38
4.1.4. Otoimmün Hepatit	38
4.1.5. Nedeni Bilinmeyenler	39
4.1.6. Diğer Nedenler.....	39
4.2. ÖYKÜ	39
4.3. FİZİK MUAYENE BULGULARI	40
4.4. HEPATİK ENSEFALOPATİ EVRELEMESİ	41
4.5. PRISM, PELD VE MELD SKORLARI	42
4.6. LABORATUVAR VE RADYOLOJİ.....	43
4.7. KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI.....	45
4.8. TEDAVİ.....	45

4.9. İZLEMDE OLUŞAN KOMPLİKASYONLAR	48
4.10. TABURCULUK	48
4.11. ETİYOLOJİK OLARAK BULGULARIN FARKLILIKARI	49
4.12. GRUPLARA GÖRE PROGNOZ FARKLILIKLARI	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
ÖZET	65
SUMMARY	67
KAYNAKÇA	69
EKLER	79
Ek-1: İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu	79
Ek-2: Veri Toplama Formu	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKY	: Akut karaciğer yetmezliği
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti-dsDNA	: Çift sarmallı DNA antikor
Anti-HBc IgM	: Hepatit B virüs kor IgM antikor
Anti-HBs	: Hepatit B virüs yüzey antijeni antikor
Anti-HCV	: Hepatit C virüs antikor
APACHE	: Acute physiology and chronic health evaluation
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenin trifosfat
BGA	: Boya göre ağırlık
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
EBV	: Epstein Barr virüs
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GALT	: Galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz
HAV	: Hepatit A virüs
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüs
HE	: Hepatik ensefalopati
HLH	: Hemofagositik lenfositosis
HSV	: Herpes simpleks virüs
HHV	: Human herpes virüs
IL	: İnterlökin
INR	: International normalized ratio
İKB	: İntrakranial basınç

KCH:	King's College Hospital
LKM-1	: Anti liver kidney mikrozomal antikor
MARS	: Molecular adsorbent recirculating system
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAC	: N-asetilsistein
NTBC	: 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione
PALF	: Pediatric Acute liver failure
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PEEP	: Pozitif end espiyum pressure
PELD	: Pediatric End Stage Liver Disease
PRISM	: Pediatric Risk of Mortality
PT	: Protrombin zamanı
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMA	: Anti-düz kas antikor
TDP	: Taze donmuş plazma
YANKOT	: Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi
YGA	: Yaşa göre ağırlık
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VZV	: Varisella zoster virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Cinsiyet dağılımı	36
Şekil 2.	Yaşa göre hasta dağılımı.....	37
Şekil 3.	Etiyolojiye göre hasta dağılımı.....	37
Şekil 4.	Başvurudaki şikayetlerin dağılımı	40
Şekil 5.	Fizik muayene bulguları	41
Şekil 6.	Hepatik ensefalopati dağılımı.....	42
Şekil 7.	Uygulanan tedavilerin dağılımı	45
Şekil 8.	Solunum desteği ihtiyacı yüzde dağılımı.....	46
Şekil 9.	Plazma değişimi yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı.....	46
Şekil 10.	Sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı yüzdeleri.....	47
Şekil 11.	Karaciğer nakli olan ve olmayan hastaların dağılımı	47
Şekil 12.	İzlemde oluşan komplikasyonlar	48
Şekil 13.	Taburculuk durumu	49
Şekil 14.	Karaciğer nakli yapılan hastaların etiyolojik dağılımı	52
Şekil 15.	Ölen hastaların etiyolojiye göre dağılımı	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliği nedenlerinin etiyolojik sınıflandırılması.....	5
Tablo 2. Hepatik ensefalopati evrelendirilmesi	16
Tablo 3. Hepatik ensefalopati erken - orta - geç evrelendirilmesi.....	16
Tablo 4. Akut karaciğer yetmezliğinde istenmesi gereken temel laboratuvar tetkikleri	18
Tablo 5. King's College kriterleri.....	30
Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların etiyolojik alt grupları	34
Tablo 7. Çalışmaya katılan hastalara ait antropometri verileri.....	41
Tablo 8. PRISM, PELD ve MELD skorları verileri	42
Tablo 9. Hastaların ortalama ve ortanca laboratuvar verileri	44
Tablo 10. Etiyolojiye göre hepatik ensefalopati dağılımı.....	50
Tablo 11. Etiyolojiye göre plazma değişimi yapılanların dağılımı	51
Tablo 12. Laboratuvar verilerinin, skollama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması	54
Tablo 13. Laboratuvar verilerinin, skollama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında görülen fulminan karaciğer yetmezliği nispeten nadir olup, daha önce karaciğer hastalığı öyküsü olmayan ve karaciğer hastalığının başlangıcından itibaren 8 hafta içerisinde, hastalarda karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması sonucunda ortaya çıkan ensefalopati ile veya ensefalopati olmadan seyredabilen ölümcül heterojen bir grup hastalıktır (1,2). Pediatrik akut karaciğer yetmezliği grubu (PALF çalışma grubu) akut karaciğer yetmezliğini: 1-Kronik karaciğer hastalığı olmaması 2-Biyokimyasal olarak akut karaciğer hasarının bulgusu olması 3-Karaciğer kaynaklı koagülopati olması şeklinde tanımlamıştır (1).

Tüm dünyada hastanede tedavi gören karaciğer yetmezliği olgularının yılda 10-20 milyon olduğu düşünülmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliğinin insidansı yılda 2000 vaka olarak tahmin edilmektedir (3). Ancak ülkemize ait çocukluk çağında görülen fulminan karaciğer yetmezliği vaka sayısı ile alakalı yeterince veri bulunmamaktadır. Etiyoloji, enfeksiyöz ve metabolik hastalıkları ve toksik nedenleri içermekle beraber yaş ve coğrafi konumla değişmektedir.

Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde etiyojinin farklı olduğu bilinmektedir (4, 5). Pediatrik akut karaciğer yetmezliği grubu tarafından fulminan karaciğer yetmezliğine, 3 yaş altındaki çocuklarda en sık metabolik nedenlerin ve 3 yaşından büyük çocuklarda ise en sık asetaminofen zehirlenmesinin neden olduğu belirtilmiştir ancak halen nedeni bilinmeyen ve tanımlanması gereken büyük oranda çocuk hasta vardır (6,7).

Çocuklarda akut karaciğer yetmezliği tanısı alan hastalarda medikal tedavi ile klinik sonuçlar kötü olup mortalite oranı %44-67'dir (2,6). Karaciğer nakli, uygun hastalarda yaşam kurtarıcı ve etkili bir tedavidir (6). Yaşam oranları, destekleyici tedavilerin gelişmesi ve karaciğer transplantasyonu ile %62-83'e kadar yükselmiştir (8,9). Etiyolojiden yola çıkarak hangi hastaların karaciğer nakil adayı olabileceğini öngörüp, bu hastaların karaciğer nakli yapan merkezlere transfer edilmesi hayati önem taşımaktadır (8,10).

Bu bilgilerden yola çıkarak bu araştırmada, üçüncü düzey yoğun bakım ünitesi olan ve karaciğer nakil hastalarının takip edildiği Çocuk Yoğun Bakım Üitemizde, tedavi görmekte olan fulminan karaciğer yetmezliği hastalarının etiyolojilerinin ve hastalara uygulanan tedavileri araştırılıp değerlendirilmesinin amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Akut karaciğer yetmezliği nispeten nadir olup, sıklıkla ölümcül seyreden bir hastalıktır. Çok farklı etiyolojiye sahip heterojen bir hastalıktır çünkü fonksiyonel değişiklikler tam anlaşılmış değildir (1). Karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması sonucu oluşan, koagülopati, sarılık ve çoklu organ yetmezliğine eşlik eden hepatik ensefalopati ile karakterizedir. Yakın zamana kadar akut karaciğer yetmezliğine bağlı bildirilen mortalite oranı %80'den fazla iken, yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ve karaciğer naklinde sağlanan ilerlemeler sayesinde sağ kalım oranı artmıştır (11).

Akut karaciğer yetmezliği ilk kez 1970 yılında Trey ve Davidson tarafından tanımlanmıştır (12). Bu tanımlamada sekiz haftadır devam eden bulgular şartı geçtiği için özellikle yenidoğan döneminde akut karaciğer yetmezliğinin tanımlanmasında çeşitli güçlükler yaşanmıştır. Akut karaciğer yetmezliği, 1996 yılında King's College Grubu tarafından yeniden tanımlanmıştır. Bu tanıma göre akut karaciğer yetmezliği, ensefalopati varlığında ya da ensefalopati olmadan altta yatan kronik bir karaciğer hastalığı olmayan bir çocukta hepatosellüler nekroz sonucunda karaciğer sentez fonksiyonlarının ağır bir şekilde bozulması ile giden nadir ve multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (12).

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliği çalışma grubu tarafından 10 yıl sonra yenilenen son tanım ise:

1. Kronik karaciğer hastalığına ait bir gösterge bulunmayan akut başlayan bir karaciğer hastalığı olması
2. Ağır karaciğer disfonksiyonunun biyokimyasal ve/veya klinik bulgularının olması
3. Hepatik ensefalopati yoksa K vitamini desteği ile düzelmeyen hepatik nedenli koagülopati PT >20 sn veya INR>2, hepatik ensefalopati varsa da

K vitamini desteği ile düzelmeyen PT 15-19.9 sn veya INR 1.5-1.9 olması kriteri aranır.

Tüm çocuk yaşı gruplarında kullanılabilirliğinin daha kolay olmasından dolayı bu tanım günümüzde aktif olarak birçok merkez tarafından kullanılmaktadır (1,2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada hastanede tedavi gören karaciğer yetmezlikli olguların yılda 10-25 milyon olduğu düşünülmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa’da yılda 1 milyondan fazla karaciğer hastası tespit edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliğinin insidansı yılda 2000 vaka olarak tahmin edilmektedir (11).

Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde etiyolojinin farklı olduğu bilinmektedir (4, 5). Pediatrik akut karaciğer yetmezliği grubu tarafından fulminan karaciğer yetmezliğine, 3 yaş altındaki çocuklarda en sık metabolik nedenlerin ve 3 yaşından büyük çocuklarda ise en sık asetaminofen zehirlenmesinin neden olduğu belirtilmiştir ancak halen nedeni bilinmeyen ve tanımlanması gereken büyük oranda çocuk hasta vardır (6,7).

2.1.3. Etiyoloji

Akut karaciğer yetmezliğinin nedenleri yaşa göre değişmektedir. Genel olarak akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuklarda en sık saptanan nedenler viral hepatitler ve ilaçlar veya kimyasal maddelere ikincil gelişen karaciğer hasarlanmalarıdır. Birçok vakada etiyoloji belirsiz olabilmektedir (15,16). Akut karaciğer yetmezliği nedenleri coğrafi farklılık gösterir örneğin: İngiltere’de asetaminofen en sık karaciğer yetmezliği nedeni iken, Amerika Birleşik Devletleri’nde büyük çoğunluğu saptanamayan nedenlerdir (15). İki yaş altındaki çocuklarda en sık akut karaciğer yetmezliği yapan nedenler metabolik hastalıklar ve enfeksiyonlardır. Daha büyük çocuklarda enfeksiyon daha ön plandadır, fakat metabolik ve toksik nedenlerde akut karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir. Çeşitli ilaçlar ve çevresel ajanlar doğrudan ya da dolaylı yolla karaciğerde hasara neden olabilirler (5).

B. Metabolik nedenler	
Wilson hastalığı Galaktozemi Mitokondriyal hastalıklar Reye/Reye benzeri sendrom Tirozinemi Niemann Pick tip C Hereditör fruktoz intoleransı Neonatal hemokromatozis Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
C. Toksik-İlaç ilişkili nedenler	
Doz ilişkili ilaçlar Asetaminofen Halotan İdiyosinkratik reaksiyon İsoniazid Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar Fenitoin Sodyum valproate Karbamazepin Estazi Antibiyotikler (penisilin,eritromisin, tetrasiklin,sulfonamide,kinolonlar) Allopurinol Propitiurasil Amiodaron Ketakonazol Antiretroviral ilaçlar	Sinerjistik ilaç etkileşimleri Isoniazid Rifampisin Trimetoprim-sülfametsazol Barbitüratlar Asetaminofen Amoksisilin-Klavurinat Toksinler Amanita phalloides (Mantar zehri) Bitkisel ilaçlar Karbon tetraklorid (CCl ₄) Sarı fosfor Endüstriyel solventler Klorbenzenler
D. Otoimmün nedenler	
Tip 1 otoimmün hepatit Tip 2 otoimmün hepatit Dev hücreli hepatit	

E. Diğer nedenler

Çoklu organ yetmezliğine bağlı karaciğer yetmezliği

Sepsis

Makrofaj aktivasyon sendromu

İnfiltratif hastalıklar

Lösemi

Hemofagositik lenfositosis

Hemanjoendoteliyoma

Vasküler/iskemik nedenler

Budd-Chiari sendromu

Akut dolaşım yetmezliği

Sıcak çarpması

Akut kardiyak yetmezlik

Ciddi asfiksi

F. Nedeni saptanamayanlar**2.1.3.1. Enfeksiyöz Nedenler**

Akut karaciğer yetmezliğinin çocukluk çağındaki en sık sebebi viral hepatitlerdir fakat 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 çıkmaktadır (19).

Hepatit A virüsü enfeksiyonlarının mortalite oranı %0,14 gibi oldukça düşük de olsa, vaka serilerine bakıldığında mortalite oranı %1,5 ile 31 arasında coğrafi konuma göre değişiklik göstermektedir (20). Bunun yanında enfeksiyöz nedenler içerisinde çocukluk çağı akut karaciğer yetmezliği yapan nedenler arasında en iyi prognoz gösteren hepatit A enfeksiyonuna bağlı olanlardır. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunda akut karaciğer yetmezliği gelişme riski %1 civarındadır. HBV'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğinin prognozu kötüdür, destek tedavilerle sağ kalım ancak %20 civarındadır. Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu nadiren tek başına akut karaciğer yetmezliğine sebep olur (21). Asya ve Afrika'da hepatit E sık görülür, özellikle 3. trimesterdeki gebelerde akut karaciğer yetmezliği gelişme riski %20 'ye kadar çıkmaktadır. Hepatit A ve E virüsleri birlikte akut karaciğer yetmezliği yapabilir

(22). Sitomegalovirüs (CMV), EBV, varicella zoster virüs (VZV), HSV tip 1,2,6, Parvovirüs, Sarı humma, Q humması virüsleri gibi etkenler akut karaciğer yetmezliği etiyolojisinde akılda tutulmalıdır. Özellikle yenidoğan döneminde hastanın veziküler döküntüsü ve karaciğer enzim yüksekliği varsa akla HSV gelmelidir ve hastaya asiklovir başlanmalıdır (23).

2.1.3.2. Metabolik Nedenler

Wilson hastalığı: Genetik geçişli ATP7B tarafından kodlanan Wilson ATPase disfonksiyonuna bağlı olarak hepatosellüler bakır birikimi ile ilişkili bir hastalıktır. Çocuklarda yaş ilerledikçe klinik tablo gittikçe ağırlaşır. Wilson hastalığına bağlı hepatik yetmezlik ile başvuru genellikle çocuklarda ve adölesanlarda yaygın olsa da hastalık nörolojik, psikiyatrik ve hematolojik bulgularla da ortaya çıkabilir. Çok küçük çocuklarda bile Wilson hastalığına bağlı olarak hepatik yetmezlik görülebilir. Çocuk ya da adölesan asemptomatikken konulan erken tanı eğer hasta tedaviyi düzgün ve düzenli olarak alırsa asemptomatik olarak da seyredebilir. Klinisyenin şüphesiyle istenilen karaciğer enzimleri, serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır atılımı ve genetik testler tanıda anahtardır. Oral şelasyon tedavisi tedavinin temelini oluşturur bunun yanında çinko tedavisi asemptomatik çocuklarda önerilmektedir. Çocukluk çağındaki hastalarda Wilson hastalığına bağlı olarak fulminan karaciğer yetmezliğine giren hastalarda dekompanse siroz tablosu oluşur bu aşamadan sonra yoğun bakım şartlarında destekleyici tedavilerin uygulanması önerilmektedir ancak karaciğer transplantasyonu endikasyonu yoktur. Pediatrik akut karaciğer yetmezliği tablosunda olan hastalarda Wilson hastalığı ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir (24).

Galaktozemi: Otozomal resesif geçişli kalıtsal geçişli karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Galaktozun glikoza dönüşümünde görevli üç enzimin eksikliğine bağlı gelişen bir bozukluktur. Bu enzimlerden galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz (GALT) eksikliği galaktoz metabolizmasının en sık hastalığıdır. Ağır GALT yetersizliği ya da diğer adıyla hereditör galatozemi yenidoğan döneminde görülen en kötü prognozlu tipidir. Galaktoz, galaktoz-1-fosfat düzeyinde kalır ve fosfat esterleri özellikle karaciğer, böbrek ve beyin gibi dokularda birikir. Lenste galaktol birikimine bağlı katarakt oluşur. Beslenmeye başlayan bebekte birkaç gün içinde

belirtiler ortaya çıkar. Kusma, ishal, sarılık, beslenme güçlüğü, hipoglisemi ve buna bağlı konvülsiyon, daha nadir olarak akut karaciğer yetmezliği görülebilir. Galaktoz yeterli miktarda alındığında idrarla atılır ve redüktan madde pozitif bulunur, şeker kromatografisi ile galaktoz tanımlanır. Ancak kesin tanı eritrositlerde GALT eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Tedavisi diyetten galaktozun çıkarılmasıdır. Laktozsuz diyet akut komplikasyonların önlenmesinde etkiliyken beyin, kadın genital organları gibi organlarda oluşabilecek uzun dönem komplikasyonların önlenmesinde etkili değildir. Yeni yapılan araştırmalar alternatif tedaviler üzerinde çalışmaya devam etmektedir (25).

Mitokondriyal hastalıklar: Bu gruptaki hastalıkların bulguları oldukça heterojen olup herhangi yaşta herhangi bir organın tutulumu ile bulgu verebilmektedir. Klinik bulgular hayatın ileri döneminde tek organ tutulumu şeklinde bulgu verebilirken hayatın erken döneminde ağır multisistemik bulgular da verebilmektedir ancak genellikle progresif seyreder. Hastalık araya giren stres, enfeksiyon, ateş ve anestezi gibi durumlarla belirgin kötüleşir. Bazı mitokondriyal hastalıklarda dismorfik bulgular görülmekle beraber bu bulguların görülmesi çok sık beklenmemektedir. Karaciğerde beyin ve bağırsaklar gibi çok sayıda mitokondri içerdiğinden dolayı mitokondriyal hastalıkların önemli bir kısmı karaciğer yetmezliği bulgularıyla ortaya çıkabilmektedir. Mitokondriyal hastalıklarda karaciğerde gerçekleşen glikoz, glikojen, aminoasit, yağ asidi, amonyak metabolizmaları bozulur, bunun sonucunda karaciğerde toksik maddeler birikir. Toksik maddelerin birikimi sonucunda mikro-makroveziküler yağlanma ve akut karaciğer yetmezliği gelişir. Hastalar hipoglisemi, kusma, çeşitli nörolojik bulgular, asidoz, koagülopati ve laktat yüksekliği ile başvurabilir. Tanıda ise özellikle laktat/pirüvat 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. Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanma, kanaliküler-hepatosellüler kolestaz, safra kanalı proliferasyonu, glikojen azlığı ve demir yüklenmesi görülür. Mitokondriyal hastalık grubu içinde nörolojik tutulumu olan vakalara karaciğer nakli önerilmemektedir (26).

Tirozinemi: Tirozinemi tip 1 karaciğer yetmezliği ile beraber renal ve nörolojik komorbid durumların da eşlik edebildiği otozomal resesif bir hastalıktır. Uzun dönemde hepatosellüler kansere neden olabilir. 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (NTBC) ile yapılan tedavi özellikle erken tanı almış ve etkilenmiş çocuklarda endikedir. Hastalığın yenidoğan döneminde tarama testi bulunmaktadır. Yapılan son çalışmalar yenidoğan tarama testinin yaygınlaştırılmasını önermektedir. Eğer erken tanınırsa ve uygun tedavi verilirse çocuklar asemptomatik olabilir (27).

Neonatal hemokromatozis (neonatal demir depo hastalığı): Yenidoğan döneminde ortaya çıkan karaciğer dışında ekstrahepatik demir birikiminin de olduğu klinik bir durumdur. Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı neredeyse tüm fetal karaciğer hasarlarından sorumlu tutulmaktadır. Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı nedeniyle annenin maruz kaldığı fetal antijenlere karşı antikor oluşur ve bu antikorlar fetüsün karaciğerine zarar verir. Bu durum konjenital siroza demir yüklemesi olarak veya olmadan akut karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. Özellikle yenidoğan döneminde akut karaciğer yetmezliği varsa akla gelmelidir (28).

Hereditör fruktoz intoleransı: Nadir görülen, karaciğer, dalak ve bağırsakta olan aldolaz B (fruktoz bifosfat aldolaz) enzimi eksikliği nedeniyle oluşur. Daha önce Avrupa’da yapılan bazı moleküler çalışmalarda A149P mutasyonu saptanmıştır. Klinik bulgular fruktoz içeren besinlerin alınması ile ortaya çıkar. Hastalarda fruktoz alınmasından sonra hipoglisemi, kusma, kilo alamama, metabolik asidoz, organomegali, sarılık, asit, ödem, koagülopati ve akut karaciğer yetmezliği gelişebilir. Tanıda idrarda redüktan madde pozitifliği ve şeker kromatografisi kullanılır. Kesin tanı karaciğer ve böbrek biyopsisinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Tedavi fruktoz, sükroz ve sorbitol içeren besinlerin diyetten çıkarılmasıdır. Ağır vakalarda karaciğer nakli önerilir (29).

2.1.3.3. Toksik-İlaç İlişkili Nedenler

İlaç ilişkili akut hepatik yetmezlik çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliği etiyojilerinin içerisinde %20’sini oluşturmaktadır. Genellikle hastaların çoğunda

hepatit, kolestaz veya asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bulguları olsa da yine de akut karaciğer yetmezliğine ilerleyiş göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocuklarda toksik-ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliğinin en sık ilaç ilişkili nedeni asetaminofendir. İngiltere ve Amerika’da yapılan çalışmalarda tüm akut karaciğer yetmezliği vakaların içerisinde toksik-ilaç ilişkili nedenler %15 oranındadır. Asetaminofene bağlı ilaç toksisitesi sık görülmekle beraber antiepileptik ve antitüberküloz tedaviye bağlı akut karaciğer yetmezliği oranları ise %5 oranındadır (30).

Asetaminofen (Parasetamol) ilişkili akut karaciğer yetmezliği: Amerika ve endüstriyal ülkelerde yüksek doz asetaminofen zehirlenmesi sık görülmektedir. Çocuklarda asetaminofen ilişkili akut karaciğer yetmezliği oranı tüm akut karaciğer yetmezliği vakalarının içerisinde %14 civarındadır. Çocuklarda asetaminofene bağlı toksisite tek seferde 100mg/kg dozunda veya iki gün üst üste alınan terapötik dozda da ortaya çıkabilmektedir. Parasetamol ilişkili akut karaciğer yetmezliğinin tanısı öyküde ilaç kullanımının ve dozunun sorgulanmasıyla konabilir ve genellikle akut karaciğer yetmezliği tablosunda gelen hastalarda ilaç düzeyi bakılması önerilmektedir. Asetaminofen ilişkili akut karaciğer yetmezliği genellikle ilaç metabolizması ile ilişkilidir. Asetaminofen hepatik sitokrom P-450 E2 enzimi ile faz-1 ilaç metabolizmasına girer ve toksik ara metabolit olan N-asetil para benzoquine imidin oluşur. Bu madde hepatik glutatyon ile toksik olmayan bir metabolite dönüştürülür. Normal şartlarda toksik ara metabolit çok az miktarda oluşurken ilaç aşırı dozunda toksik metabolit miktarı artar ve karaciğer glutatyon içeriği tükenir sonuçta karaciğer hasarı gelişir. Asetaminofen zehirlenmesinde toksik dozun kişiye göre değiştiği de görülmektedir bunda sitokrom P-450 sisteminin, kişinin immun sisteminin ve sitokin-kemokin salınımındaki farklılıkların 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 viral hepatit eşlik etmesi durumunda toksik olmayan dozlarda alınması bile AKY’ne sebep olabilir (31).

Diğer akut karaciğer yetmezliği yapan ilaçlar: Kolşisine bağlı akut karaciğer yetmezliği genellikle hayatı tehdit eder. Sıklıkla hipovolemik şok ve

kardiyovasküler kollaps ya da ağır ilerleyici çoklu organ yetmezliğine ikincil ölüm olur. Kolşisin zehirlenmesinde en sık görülen bulgular bulantı ve kusmadır. 0.5mg/kg subtoksik doz, 0.5-0.8mg/kg toksik doz ve 0.8mg/kg ise ölümcül doz olarak kabul edilmektedir. Kolşisin zehirlenmesi düşünülen hastalara acilen sıvı tedavisi başlanmalı ve invaziv hemodinamik monitorizasyonu çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Kesin kanıtlar olmasa da bazı yayınlarda ölümcül dozla intoksikasyonla tedavide plazma değişimi düşünülebilir (32).

Valproik asit birçok nörolojik ve psikiatrik durumda yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Valproik asit genellikle iyi bir şekilde tolere edilir ancak toksik dozlarda hepatotoksisite, ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (33).

Amanita phalloides: Mantar zehirlenmesi akut karaciğer yetmezliğinin nadir görülen sebeplerinden biridir. 2000 tane mantar türü içinde 50 tanesi insanlar için zehirlidir. Mantar zehirlenmesinin gerçek insidansı tanımlanamayan vakalardan dolayı bilinmemektedir ve literatürdeki mortalite oranları anlamlı düzeyde tahmin edildiğinden az olduğu düşünülmektedir. Amanita phalloides mantarları en zehirli mantar tipidir ve 3 tane toksini vardır: amatoksin, phallotoksin ve virotoksin. Amatoksin ribonükleik asid polimeraz 2 enzimini inhibe ettiği için karaciğer, böbrek, beyin, pankreas ve testis gibi genellikle yüksek düzeyde protein sentezi yapan dokulara etki eder. Amatoksin ciddi düzeyde hepatotoksiktir. Toksin ilişkili karaciğer hasarına, karaciğer yetmezliğine hatta bazı vakalarda karaciğer nakli yapılmazsa ölüme neden olabilir. Mantar ilişkili akut karaciğer yetmezliği artmış intrakranial basınç, sistemik enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hızla komaya ve ölüme ilerleyebilir. Akut karaciğer yetmezliğinde kullanılan destekleyici tedaviler karaciğer nakline kadar köprü tedavisi olabilir. Zaman kaybetmeden tedaviye başlamak ve gerekiyorsa karaciğer naklini akılda tutmak gerekir. Türkiye’de de zehirli mantar sayısı fazladır ve mantar zehirlenmelerine bağlı karaciğer yetmezliği olgularının görülme sıklığı az değildir (34).

2.1.3.4. Otoimmün Hepatit

Çocukluk çağında otoimmün hepatit immünolojik hasarlanma mekanizmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Tanıda serum immünglobulin G artışı, C3 ve C4 düzeyi düşüklüğü, otoantikör pozitifliğinin olması önemlidir. Otoimmün hepatit immün süpresyona yanıt olarak nedeni bilinmeyen şekilde hipergammaglobunemi, artmış otoantikör sirkülasyonu ve interface hepatititi ile ilişkili bir hastalıktır. Genellikle genç kadınlarda görülmektedir. Tedavideki amaç hasarı önlemek, hastalığı remisyona sokmak ve uzun dönem yaşam oranını arttırmaktır. Tedavisinde destek tedaviler ve steroid bulunmaktadır. Eğer tedavi edilmezse son dönem karaciğer yetmezliği gelişebilir ve hastaların karaciğer nakline ihtiyacı olabilir (35).

2.1.3.5. Diğer Nedenler

Nöroblastom, lösemi, lenfoma, hepatosellüler karsinom gibi malign hücre infiltrasyonu, çoklu organ yetmezliği, sepsis, hipertermi, Budd-Chiari Sendromu, akut sağ kalp yetmezliği, kalp tamponadı akut karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır (36).

Hemofagositik sendrom ve makrofaj aktivasyon sendromu: Hemofagositik sendrom diğer adıyla (hemofagositik lenfohistiyozis) akut seyreden hayatı tehdit eden heterojenik bir sendromdur. Hemofagositik sendrom hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilir. Etiyolojiye bağlı olarak hemofagositik sendrom genetik (primer) veya kazanılmış (sekonder) olabilir. Primer hemofagositik sendrom ailevi geçiş gösterirken kazanılmış HLH enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklarla tetiklenir. HLH'nin en sık görülen bulguları tekrarlayan ateş, splenomegali ve sitopenidir. Bazı ağır seyreden vakalarda santral sinir sistemi tutulumu görülebilir. Laboratuvar testlerinde artmış ferritin, artmış interlökin-2 (IL-2) konsantrasyonu, hipertrigliseridemi, hipofibrinojemi, koagülopati, hiponatremi, hipoproteinemi ve artmış bilirubin düzeyi ile artmış karaciğer enzim düzeyi görülür. Genetik geçişli HLH eğer uygun tedavi verilmezse ölümcüldür. Benzer şekilde kazanılmış vakalarda da uygun tedavi verilmezse ölüm gerçekleşir. Tedavisi destek tedavilerin yanı sıra immünsüpresif ajanları içermektedir (37).

2.1.4. Patofizyoloji

Akut karaciğer yetmezliğine neden olacak düzeyde karaciğer hücre ölümüne yol açan iki sebep vardır; apopitozis ve nekroz. Apopitozda hücre zarında harabiyet olmadan hücrede ve sitoplazmada yıkım gerçekleşir. Genellikle inflamasyon sekonder etken değildir (38). Nekrozda ise azalan adenosin trifosfata (ATP) bağlı olarak hücre içinde şişme ve lizis sonucunda hücre yapısında bozulma ve hasar gerçekleşir (39). Moleküler düzeyde kaspazların aktivasyonu sonucunda apopitoz olur, apopitoz intrensik ve ekstrensik mekanizmalarla tetiklenebilir. Parasetamol intoksikasyonu ve Wilson gibi karaciğerde reperfüzyon hasarına ve iskemiye neden olan durumda ise nekroza bağlı hasar gelişir. Antioksidan olan glutatyonun ve nitrik oksidin azalması tirozin kinaz, adaptif moleküller, transkripsiyon faktörleri, sitokin, kemokin aracılığıyla hücre ölümüne neden olur. Bu mekanizmaların olduğu yollar nekroz ve apopitozla karaciğer hasarına neden olur (40). Hepatosit yıkımını artıran faktörler ise hücresel nitrik oksit, glutatyon gibi maddeler, tirozin kinaz, transkripsiyon faktörleri, pro ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizliktir (41).

Akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojisine göre ortaya çıkan patolojik hasar değişmektedir. Steatoz ve duktular reaksiyon genellikle ilaç ilişkili karaciğer hasarında ortaya çıkar (13). Aynı zamanda yapılan çalışmalar karaciğer nakli olan veya ölen hastaların karaciğer biyopsilerinde nekrozun derecesinin daha fazla olduğunu göstermiştir (42).

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojisine ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir (1). Yenidoğan döneminde spesifik bulgular yoktur, bazen klinik duruma göre bulgu vermekle beraber, kusma, büyümede gerilik gibi bulgular olabilir. İnfanlarda ve daha büyük çocuklarda genellikle halsizlik ve iştahsızlığın eşlik ettiği prodromik bir dönem olur. Genellikle sarılık aniden oluşur ancak her akut karaciğer yetmezliği sarılık ile bulgu vermeyebilir bu durumda akut karaciğer yetmezliği tanısı koymak zorlaşır. Hemoraji intestinal sistemden kaynaklı olabilir. Hipoglisemi ve buna sekonder nöbetler, bilinçte bozulma genellikle bozuk glukojen depolanması, artmış glukoz ihtiyacı bozulmuş glukoneogenezden kaynaklanmaktadır.

Hastaların bir kısmında gelişen hepatomegaliden ve\veya splenomegaliden dolayı karında şişlik yakınması olabilmektedir (43).

Akut karaciğer yetmezliği olmasına rağmen hepatik ensefalopati olmayabilir veya karaciğer yetmezliği geliştikten saatler günler içerisinde gelişebilir. Yenidoğan döneminde hepatik ensefalopati bulgularını ayırt etmek oldukça güçtür bazen sadece bilinç durumunda değişiklik olarak bulgu verebilir. Daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda bulgular genellikle erişkinle benzer de olsa asteriks ve tremor sıklıkla gözlenmez (2).

2.1.5.1. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati çok farklı nöropsikiyatrik spektrumu olabilen ve hafif nörolojik bozukluktan kognitif ve motor disfonksiyona kadar ilerleyebilen komaya ve ölüme kadar gidebilen ciddi ve progresif bir bozukluktur. Hepatik ensefalopati değişik derecedeki beyin ödemiyle seyredabilen metabolik ensefalopati ile ilişkili bir durumdur. Patogenez multifaktöriyel olup amonyağa bağlı nörotoksisite, oksidatif stres, endojen benzodiazepin benzeri ligandlar, astrosit şişmesi, gama aminobütirik asit benzeri moleküllerin etkisi, anormal serotonin ve histamin nörotransmisyonu, endojen opioidler, nörosteroidler, inflamatuvar sitokinler ve potansiyel manganez toksisitesinin patogeneizde etkili olduğu bilinmektedir (44). Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda beyin hücresi içerisine giren amonyak ve buna bağlı astrosit şişmesi ensefalopatinin derecesi ve mortalite ile yakından ilişkilidir (45). Hepatik ensefalopati şiddeti I-IV arasında derecelendirilir. Ancak yenidoğan ve küçük çocuklarda pediatrik akut karaciğer yetmezliği çalışma grubu tarafından farklı bir evrelendirme önerilmiştir (6) (Tablo 2). Hastaların değerlendirilmesinin kolaylaştırılması adına hepatik ensefalopati evrelendirmesi erken, orta ve geç olarak da ayrılabilir (Tablo 3).

Tablo 2. Hepatik ensefalopati evrelendirilmesi

Evre	Klinik bulgular	Elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri
1	Durgunluk, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma	Minimal
2	Uyku hali, konfüzyon, değişken duygudurumu, uygunsuz davranış, yönelim bozukluğu, ajitasyon, asterisk	Yaygın anormal yavaş dalga
3	Uyku hali (uyandırılabilir), sözel emirlere yanıtızlık, belirgin konfüzyon, deliryum, reflekslerde artış, Babinski pozitifliği	Anormal yavaş dalga Delta dalgaları, azalmış amplitüd
4	Bilinç kapalı, deserebre veya dekortike postür, ağırlı uyaranlara yanıt var (evre IV a) veya yok (evre IV b)	Delta dalgaları, azalmış amplitüd

Tablo 3. Hepatik ensefalopati erken - orta - geç evrelendirilmesi

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

Serebral ödem ve evre IV ensefalopati gelişme riski akut ve hiperakut karaciğer yetmezliği olan vakalarda daha sıktır. 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 (46). Evre III-IV ensefalopatide serebral herniasyon saatler içinde ortaya çıkabilir.

Işık refleksinde azalma, anizokori, rijidite, deserebre postür, hafif klonus ve/veya fokal nöbetler, beyin sapı reflekslerinde azalma gibi nörolojik değişiklikler görülür. İlerleyen evrelerde solunum düzeninde bozulma, bradikardi ve hipertansiyon gelişir. Bu bulgular intrakranial basıncın (İKB) >30 mmHg olduğunu gösterir (47). Hepatik ensefalopatide erken klinik anormallikler fark edilmeyebilir. Çoğunlukla aile bireyleri tarafından fark edilen bebekski davranışlar, alınganlık, sinirlilik, apati ve öfori gibi kişilik değişikliklerini belirtilir. Küçük çocuklarda daha çok huzursuzluk ve apati görülür. Evre I ensefalopatili hastaların izleminde günlük 100'den geriye 7'şerli sayma, olayların hatırlanması, el yazısı ve resim çizme gibi testler yapılabilir (36). Evre II ensefalopatide ise sersemlik ve letarji görülür. Ataksi, dizatri ve beceriksizlik, hiperrefleksi, klonus, rijidite, ekstansör postür ve değişik yüz hareketleri gibi motor bozukluklar görülür. İnfantlarda irritabilite artar, tiz sesle ağlama ve emmeme olabilir. EEG'de bozukluk Evre II'de görülmeye başlar (36). Hepatik ensefalopati nöronlar ölmediği sürece hepatik fonksiyonlar düzeldiğinde geri dönüşlüdür. Evre III somnolans ve stupor ile karakterizedir. Hastada yönelim bozukluğu olur, sözel uyarıları yerine getiremez, genellikle aile bireylerini tanımaz. Evre IV ensefalopatide hastalar ağırlı uyarana yanıt verir. Başlangıçta dekortike postür ve flask paralizi vardır ancak, tablo ilerlediğinde deserebre postur gelişir ve beyin sapı refleksleri kaybolur. Evre III-IV ensefalopatideki hastalarda eksitator madde olan glutamatin artması nedeniyle görülen subklinik konvulsiyon aktivitesi beyin ödemi artırır (3).

Beyin ödemi derecesi ve mortalite yakından ilişkili olduğu için akut karaciğer yetmezlikli hastaların izleminde intrakranial basınç ölçümü önemlidir. İntrakranial basınç ölçümünün en ideal yöntemi invaziv ölçüm olup bu hastalarda kanama komplikasyonu açısından risklere dikkat edilmelidir (44).

Viral hepatitlere bağlı akut karaciğer yetmezliğinin prodromal döneminde düşük veya yüksek düzeyde ateş, halsizlik, kusma ve karın ağrısı bulguları olabilir. Farklı düzeylerde koagülopati tüm hastalarda görülür. Koagülopati klinik olarak ekimoz, peteşi, girişim yerlerinde kanama ve gastrointestinal ya da diğer iç organlarda kanama şeklinde bulgu verebilir. Gastrointestinal hemoraji akut karaciğer yetmezlikli hastaların %70 kadarında görülmektedir. Genel anlamda önceden bilinen hastalığı olmayan çocuklarda aniden ortaya çıkan ve kötüleşen sarılık, iştahsızlık, kilo kaybı,

kusma, hipoglisemi, huzursuzluk, uyku paternlerinde değişiklik ve nöbetlerin görölmesi akla akut karaciğer yetmezliğini getirmelidir (48).

2.1.6. Laboratuvar ve Görüntölleme

Yaşı ve etiyolojiye göre bakılması gereken testler çeşitlilik göstermekle beraber ortak yaklaşım karaciğer hasarını anlayabilmek için hızlıca spesifik karaciğer testlerinin mutlaka bakılması, elektrolitlerin, renal ve hematolojik parametrelerin standart biyokimyasal testlerle bakılması yönündedir. Aynı zamanda yaşı göre sık görölün karaciğer yetmezliği sebeplerine yönelik spesifik testler yapılması önerilmektedir (49). Bu tetkikler aşığıdaki tabloda verilmiştir (50) (tablo 4).

Tablo 4. Akut karaciğer yetmezliğinde istenmesi gereken temel laboratuvar tetkikleri

Karaciğer fonksiyonu	Karaciğer hasarı	Multisistemik değerlendirme
PT/INR	ALT	Biyokimya
Total ve direkt bilirubin	AST	Kalsiyum
Total protein ve albumin	GGT	Magnezyum
Amonyak	Ferritin	Fosfor
Glukoz		Amilaz ve lipaz
		Kan gazı (arteriyel veya venöz)
		Tam kan sayımı

Spesifik etiyolojik nedenlere bakıldığında bakılan tetkikler değişmektedir. İnfant veya erken çocukluk döneminde metabolik hastalığa sekonder akut karaciğer yetmezliği düşünölüyorsa akla gelmesi gereken metabolik tanılar daha büyük çocuklara göre farklı olup yapılması gereken metabolik tetkikler de farklılık göstermektedir. 0-6 ay arasındaki çocuklarda galaktozemi, tirozinemi tip 1, mitokondriyal sitopati ve Wolman hastalığı akla gelmeli ve bu hastalıkların tanısına yönelik laboratuvar tetkikler daha öncelikli istenmelidir. 6 ay ile 3 yaşı arasındaki

çocuklarda ise tirozinemi tip 1, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal sitopati, galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı, üre siklüs defektleri ve konjenital glikolizasyon defektleri akla gelmelidir. Daha büyük çocuklarda ise Wilson hastalığı, hereditör fruktoz intoleransı, mitokondriyal defektler, yağ asidi oksidasyon defektlerine yönelik tetkikler öncelikli olarak istenmelidir (43).

Avrupa Karaciğer Çalışma grubunun rehberine göre, serum seruloplazmin <10 mg/ dL ise Wilson hastalığı yüksek ihtimalle vardır ancak seruloplazmin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için bazı akut karaciğer yetmezliği olan çocuklarda yalancı pozitif olabilmektedir (52). 24 saatlik idrarda bakır atılımı (>100 µg/gün) ve Kayser Fleisher halkalarının olması Wilson hastalığının tanısının önemli bulgularıdır. İlk basamak metabolik tetkiklerin pediatrik akut karaciğer yetmezlikli tüm çocuklara yapılması önerilmektedir. Bunlar idrarda redüktan madde bakılması, keton düzeyi, arteriyel kan gazı bakılması, serum laktat düzeyi, alfa fetoprotein ve amonyak düzeyi bakılmasıdır (43).

Eğer galaktozemiden şüphe ediliyorsa hastanın tetkikleri yapıldığında galaktoz içeren diyet aldığından emin olmak gerekir. Tanıda bakılan galaktoz-1-fosfat uridil transferaz (GALT) düzeyinin eğer hasta son 3 ayda tranfüzyon aldıysa güvenilir olmadığı akılda tutulmalıdır (43).

Anti-nükleer antikor (ANA), anti-yumuşak kas antikor (SMA), karaciğer-böbrek-dalak mikrozomal antikor (LKM), anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA), anti-mikrozomal antikor (AMA), IgG, C3 ve C4 otoimmün hepatit düşünülen vakalarda bakılmalıdır ve Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu raporu skorlama sistemine göre >15 puan alan hastalar otoimmün hepatit tanısı alır (53).

Viral hepatite bağlı akut karaciğer yetmezliği tablosunda artmış serum transaminaz seviyesi, total ve direkt bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri olmakla beraber alanin aminotransferaz (ALT) tüm viral hepatitlerde aspartat aminotransferazdan (AST) daha yüksektir. Hepatit A virüsü enfeksiyonu tanısında kanda HAV immünglobulin M (IgM) antikorları pozitifdir (54).

Hepatit B virüsü enfeksiyonu tanısında hepatit B virüsü yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikor (anti-HBs), total hepatit B kor antikor (antiHBc) ve hepatit B IgM kor antikor (antiHBc-IgM) bakılmaktadır. HbsAg pozitif bulunması

hepatit B enfeksiyonunu gösterir. Klinik hastalıktan önce HbsAg yükselir. Klinik hastalıktan sonra yavaş yavaş düşer ve kaybolur. HbsAg kaybolduktan sonra serumda B yüzey antikoru ortaya çıkar. Bu iki olay arasında genellikle bir zaman dilimi bulunur ve buna pencere dönemi denir. Pencere döneminde ise anti-Hbc IgM pozitifdir (55).

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun inkübasyon periodu 2 hafta ile 6 ay arasındadır. HCV enfeksiyonu düşünülen hastada anti-HCV ve HCV-RNA bakılmalıdır. Akut dönemde temastan sonra HCV-RNA'nın pozitifleşmesi 2-6 haftayı bulabilir (56).

Akut karaciğer yetmezliğinde klinisyenin gerekli görüldüğü durumlarda batın ultrasonu, batın doppler ultrasonu, batın tomografisi çekilebilir. Nakil yapılacak hastalarda bu tetkiklerin nakil öncesinde yapılması önerilmektedir. Görüntüleme sonuçlarına göre karaciğer yüzeyinde nodüller, karaciğer parankiminde heterojenite, atrofi, hepatomegali, portal hipertansiyon, asit, splenomegali, kollerateral venler, hepatofugal kanlanma gibi bulgular görülebilir (57).

Çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinde eşlik edebilecek ensefalopatinin derecesini anlamak ve sınıflandırmak için EEG kullanılmaktadır. EEG sürekli veya rutin olarak çekilebilir, sürekli EEG daha çok 24 saat izlem gerektiren nöbet öyküsü olan hastalarda tercih edilmektedir. EEG, akut karaciğer yetmezliğinde eşlik edebilecek hepatik ensefalopati ve beyin ödeme sekonder olarak oluşabilecek nörolojik bulguların değerlendirilmesinde önemli bir ipucudur (58).

2.1.7. Karaciğerin Histopatolojik Bulguları

Akut karaciğer yetmezliği olan hastada karaciğer biyopsisi ile tanı koymak gerekli değildir hatta her hasta için yapılması risklidir. Akut karaciğer yetmezliğinde çocuklarda üç tip histolojik bulgu ile karşılaşılır. Bunlardan en sık görülenleri 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 (59). İkterik olmayan fulminan yetmezlik, asetaminofen zehirlenmesi ve hipoksik-iskemik hepatitlerde sublobüler nekroz (santral venlerin çevresinde) görülür. Serum aminotransferaz seviyesi bu grupta nekrozla ilişkili olarak belirgin artış gösterir.

Çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinde daha nadir görülen histolojik bulgu diffüz hepatik steatozdur. Yağlanma mikroveziküler şekilde olur. Erişkinlerde yağlı karaciğer gebelikte; çocuklarda ise toksik hepatit ve doğuştan metabolik hastalıklarda görülür. Diffüz hepatik steatozda serum aminotransferaz seviyesi hafif-orta derecede artmaktadır. Hepatositlerde organellerin ve sitoplazma elementlerinin yoğunlaşması ile birlikte görülen diffüz şişme diğer bir histolojik bulgudur bu durum yenidoğanlarda bazı metabolik bozukluklarda görülebilmektedir ve bu lezyon organellerdeki hasarlanmayı ve hepatosit ölümünü gösterir (60).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Genel Tedavi Prensipleri

Akut karaciğer yetmezliğinin spesifik bir tedavisi olmayıp karaciğerin fonksiyonlarının iyileşmesi beklerken veya karaciğer nakli için uygun donör beklenirken yapılabilecekler: erken dönemde organ nakli gereksinimini olup olmadığını düşünmek, hepatik destek tedavilerini uygulamak, oluşabilecek erken veya geç komplikasyonları önlemek veya tedavi etmektir. Tedavideki anahtar bu süreçte hastanın yoğun bakım şartlarında ve karaciğer nakli yapılan bir merkezde takip edilmesidir (36).

Hastaların erken transfer olması izlemde daha yüksek ensefalopati düzeylerinin ortaya çıkma ihtimalleri göz önünde bulundurulduğunda önem taşımaktadır ve transport ekibinin kendi içerisinde açık ve sık iletişim kurması gerektirir. Evre III veya IV ensefalopatisi olan hastaların transfer edilmeden önce entübe edilip güvenli bir hava yoluyla transportlarının sağlanması gerekmektedir. Transport esnasında devamlı nabız, ritm, satürasyon ve kan basıncı takibinin yapılabiliyor olması gerekmektedir. Transfer öncesinde hastanın güvenli bir damar yolu olmalıdır ve ilaç transfüzyonlarının yapılabilmesi için yeterli sayıda infüzyon pompası temin edilmelidir (61).

Hastanın gürültü olmayan bir ortamda izlenmesi önerilmektedir. Çocuk Yoğun Bakım şartlarında izlenen hastalarda santral venöz yolun, santral venöz basınç ölçümü, sıvı, ilaç tedavileri, kan ürünleri ve kan örneklerinin daha kolay alınabilmesi için konulması önerilir (61).

Hastaya verilecek olan sıvıların glukoz infüzyon hızının en az 4-6 mg/kg/dk olması ve gerekli durumlarda titre edilmesi gerekir. Vazoaktif ilaçlar defisit tedavisine yanıtızsız hipotansiyonda kullanılabilir. Ensefalopatiyi kötüleştirecek bilinç düzeyini kötüleştiren ilaçlardan kaçınılmalıdır (61).

Hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri stabil olana kadar: (a) 4 saatte bir tansiyon dahil vital bulgulara, unstabil çocuklara daha sık bakılabilir (b) sürekli oksijen satürasyon monitorizasyonu (c) nörolojik gözlem/koma sınıflandırılması, elektrolit, arteriyal kan gazı, kan şekeri 12 saatte bir bakılması, unstabil çocuklarda daha sık bakılması, protombin zamanına hasta stabilizeşinceye kadar veya karaciğer transplantasyon kararı verilinceye kadar 12 saatte bir bakılması (d) günlük olarak karaciğer boyutlarının fizik muayene ile takip edilmesi (e) karaciğer fonksiyon testleri, kan üre, serum kreatinin, kalsiyum ve fosfat değerlerine en az haftada 2 kez bakılması önerilmektedir. Hastalık takibi esnasında kan ve idrar kültürlerinin aralıklı olarak alınıp takip edilmesi önerilir (61).

2.1.8.2. Elektrolit Bozuklukları

Akut karaciğer yetmezliğinde metabolik dengesizlikler, elektrolit ve asid-baz bozukluğu yaygın görülür. Hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi sık görülmektedir. Direngen kalıcı hiponatremi ve hipoglisemi kötü prognostik faktörlerdendir (61).

Hepatik glukoz sentezinde ve salınımında yetersizliğe, insülin düzeyindeki artışa, artmış glukoz ihtiyacına ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak hipoglisemi riski akut karaciğer yetmezliğinde artmıştır (62). Bu nedenle bu komplikasyonu önlemek için 2-4 saatte bir kan şekeri bakılması ve intravenöz sıvı tedavilerinin glukoz içeriklerinin düzenlenmesi gerekmektedir (36).

2.1.8.3. Destek Tedavileri

Son zamanlarda asetaminofen ilişkili olmayan akut karaciğer yetmezliği vakalarında N-asetil sistein (NAC) kullanımı artmıştır. Bunun yanında asetaminofen ilişkili akut karaciğer yetmezliği vakalarında NAC yaygın olarak kullanılmaktadır

(63). Akut karaciğer yetmezliğinde çocuk hastalarda etiyolojiye bakılmadan 100 mg/kg/g NAC kullanımı önerilmektedir. Amonyak düzeyinin yükselmesi serebral ödem için risk faktörü oluşturmaktadır. L- ornitin L- aspartat, laktuloz ve diğer absorbe edilmeyen antibiyotiklerin yararı bulunmamıştır ancak evre I-II Hepatik ensefalopatilerde batın distansiyonunu azaltmak için laktuloz önerilmektedir (61). Profilaktik proton pompa inhibitörü kullanımının gastrointestinal kanamaları önlemede etkili olduğu kanıtlanmıştır (64). Çocuk yaş grubunda tüm akut karaciğer yetmezlikli hastalara proton pompa inhibitorü başlanması önerilmektedir (61).

2.1.8.4. Artmış İntrakranial Basınç

Artmış intrakranial basınç (İKB), İKB >20 mm Hg veya serebral ödeme bağlı olarak intrakranial hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır ve akut karaciğer yetmezliği nedeniyle izlenen hastalarda en sık korkulan komplikasyonlardan biridir. Klinik bulgular ilerleyen evrelerde ortaya çıktığı için intrakranial hipertansiyon tanısında en uygun yöntem katater kullanarak direkt yoldan intrakranial basıncı moniterize etmektir (61). Ancak invaziv intrakranial basınç ölçümü %4-20 lokal komplikasyonlarla ilişkili olduğu için rutin olarak her hastada yapılması önerilmemektedir (65). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülmesi (MRI) intraserebral kanamaya yol açabilecek diğer nedenleri dışladığı için gerekli olabilir. Profilaktik olarak %3 sodyum klorür infüzyonu ile ağır hepatik ensefalopatili hastaların sodyum değerlerinin 145-155 mmol/L arasında tutulması intrakranial hipertansiyon epizodlarını azaltmaktadır ve mannitole tercih edilir. Aşikâr nörolojik bulgular ortaya çıkar ya da intrakranial basınç 10 dakikadan daha uzun süre 25 mm Hg ölçülürse hastaya 15 dakikada gidecek şekilde 0.25-1g/kg, 20% intravenöz mannitol tercih edilir. Eğer serum osmolaritesi 320 mosmol/L'den azsa bu tedavi tekrar edilebilir. İntrakranial hipertansiyonu olan ve serebral kanlanması artmış olan hastalarda hiperventilasyon ile pCO₂ <35 mmHg düşürülmesi ve bu yolla beyindeki kan akımının düşürülmesi uygun olabilir (61). Herniasyonu olan hastalarda rutin veya aralıklı olarak mannitol tedavisinin etkili olmadığı gösterilmiş olup bu tedavi önerilmemektedir (66). Günümüzde akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış intrakranial basınç

tedavisinde hipotermi kullanımı, profilaktik fenitoin kullanımı veya steroid kullanımıyla alakalı bir kanıt yoktur (61).

2.1.8.5. Koagülopati

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda koagülopati trombosit disfonksiyonu, hipofibrinojemi ve K vitamin eksikliğine bağlı olarak gelişir (67). Rutin olarak koagülopatinin ve trombositopeninin düzeltilmesi önerilmemektedir. International normalized ratio (INR) izlemi prognozun öngörülmesi açısından önemli olduğu için, kanamayı önlemek için rutin olarak taze donmuş plazma (TDP) verilmesini önerilmemektedir ancak hastanın kanama riski yüksek veya aşikâr kanaması varsa TDP verilmesi önerilir. TDP her 6 saatte bir 15-20mL/kg olarak verilebileceği gibi 3-5mL/kg/saat sürekli infüzyon olarak da verilebilir (68). Akut karaciğer yetmezliği olan tüm hastalarda tek doz K1 vitamini (5-10 mg, 1mg/min infüzyon hızını aşmadan, yavaş infüzyon) verilmesi ampirik olarak önerilir.

Kriyopresipitat verilmesi belirgin hipofibrinojenemisi (<100 mg/dL) olan hastalarda yararlı bulunmuştur (61). Rekombinant faktör VIIa, TDP tedavisine rağmen uzamış INR değerleri olan hastalarda veya sıvı yükü fazla olan hastalarda önerilmektedir (69). Bunun yanında etkinlik ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Trombosit transfüzyonu aktif kanaması olmayan hastalarda 10,000-20,000/mm³'e kadar önerilmemektedir, aktif kanaması olan hastalarda trombosit sayısı <50,000/ mm³ ise önerilmektedir (70,71).

2.1.8.6. Sepsis

Akut karaciğer yetmezliği hastalarında enfeksiyon esas ölüm sebeplerinden biridir. En sık izole edilen organizmalar gram-pozitif koklar (Stafilokok, Streptokok) ve enterik gram negatif basillerdir. Fungal enfeksiyonlar, genellikle Candida albicans nedeni olup akut karaciğer yetmezlikli hastaların üçte birinde görülür (61). Profilaktik enteral ve/veya parenteral antimikrobiyal tedaviler verilmesinin akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağ kalımı arttırmadığını göstermiştir (67,72). Bu nedenle akut karaciğer yetmezlikli tüm hastalarda rutin olarak antibiyotik profilaksisi

kullanımı önerilmemektedir. Ampirik antibiyotik kullanımı, hastada sepsis bulguları, hastanın hepatik ensefalopati tablosunda evrede artma ve kötüleşme, refrakter hipotansiyon, böbrek yetmezliği, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu komponentleri varsa önerilmektedir. Karaciğer nakli sonrasında hastalar immün-süpresif tedaviler aldığı için karaciğer nakli planlanan tüm hastalarda ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. 3. kuşak sefalosporin, vankomisin/teikoplanin ve flukanazol tedavileri ile geniş spekturumlu koruma sağlanabilir ve bu tedaviler endike olduğunda verilebilir (61).

2.1.8.7. Akut Böbrek Hasarı

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda akut böbrek hasarı prerenal (hipovolemi) veya akut tübüler nekroza sekonder olarak gelişmektedir. Kan üre değeri hepatik yetmezlikte azaldığı için akut karaciğer yetmezlikli hastalarda akut böbrek hasarının değerlendirilmesinde yetersizdir. Fraksiyonel sodyum ekstresyonu prerenal nedenleri (hipovolemi, hepatorenal sendrom) akut tübüler nekrozdan ayırmada kullanılabilir. Prerenal nedenli akut böbrek hasarı olan hastalar intravenöz sıvı verilerek intravasküler kompartmanın doldurulmasına yanıt verir. Akut böbrek hasarı varsa eğer ilaç dozu ve aralıkların modifiye edilmesinde standart tablolar kullanılmalıdır. Renal replasman tedavisi endikasyonları, ağır veya kalıcı hiperkalemi ($>7\text{mEq/L}$), üremik ensefalopati, sıvı yüklenmesi (pulmoner ödem veya ağır hipertansiyon), ağır metabolik asidoz, hiponatremi (120 mEq/L veya semptomatik) veya hipernatremi olmasıdır. Periton diyalizi hasta ve stabil olmayan çocuklarda, özellikle infantlarda önerilmektedir. Tek kafli, yumuşak veya çift kafli ve/veya otomatik cihazların kullanılması peritonit riskini azaltmaktadır. Hemodiyaliz hemodinamik olarak stabil olmayan ve kanama eğilimi olan küçük çocuklarda önerilmemektedir (61).

2.1.8.8. Beslenme

Hepatik ensefalopatisi olan akut karaciğer yetmezlikli hastalarda protein kısıtlamasının yararı ile alakalı herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Enerji alımı enerji katabolizması, idame ve yaşa göre büyüme ve fiziksel aktivite için gereken ihtiyaç göz

önünde bulundurulmalıdır. Mevcut nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde yaşa göre vücut kitle indeksinin en uygun parametredir (70,73). Eğer metabolik durumla alakalı bir kaygı varsa beslenme 24 saat durulmalı ve spesifik durum göz önünde bulundurularak tekrar beslenme başlanmalıdır (61).

2.1.8.9. Asit

Karaciğer transplantasyonundan önce rutin olarak karaciğer ultrasonunun yapılması hastaların büyük kısmında asit olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu durum muhtemelen akut portal hipertansiyon, vazodilatasyon, zayıf vasküler geçirgenlik ve azalmış onkotik basınç ile alakalıdır. Hastaların yarısında asit meydana geldiği gösterilmiştir ve bu durum bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara zemin oluşturduğu için asiti olan septik ve odağı olmayan hastalarda parasentez yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda uygun sıvı tedavisi ve düşükçe eğer albumin replasmanı dışında tedavi önerilmemektedir (60).

2.1.8.10. Kardiyovasküler ve Pulmoner Komplikasyonlar

Kardiyak output, azalmış total vasküler periferik direnç ve arteriovenöz şantlardan dolayı akut karaciğer yetmezliğinde artmıştır (74). Şok tablosu varsa hastalar genellikle sıcak şok tablosundadır.

Hemoraji, bakteriyemi, artmış kapiller geçirgenliğe bağlı olarak sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon görülebilir bu durumda vazopressör kullanılmalıdır (60).

Sinüs taşikardisi hastaların %75'inde görülmektedir bunun yanında bradikardi ileri dönemde kompanzasyon mekanizmalarının yeterli olmaması sonucunda artmış intrakranial basınç bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır (75). Hipotansiyon, periferik vazodilatasyon, metabolik asidoz (artmış laktat) kötü prognostik faktörlerdir (60).

2.1.8.11. Respiratuvar Problemler

Akut karaciğer yetmezliğinde solunum işi ile alakalı sorunlar sık gözlenmektedir. Özellikle evre II-III hepatik ensefalopatide hiperventilasyon görülür

ve bu durum respiratuvar alkaloz ile sonuçlanır. Evre IV hepatik ensefalopatisi olan hastalarda hipoventilasyon, hiperkarbi ve hipoksi görülmektedir. Arteriyel kan gazı genellikle miks metabolik-respiratuvar asidoz ile uyumludur. Arteriyel kan gazındaki hipoksi ve hiperkarbi değerlerine bakılarak hasta entübe edilebilir, maalesef pozitif basınçlı ventilasyonun (PBV) ve pozitif son ekspiratuvar basıncın (PEEP) karaciğer kanlanmasını azalttığı gösterilmiştir (60).

Akut karaciğer yetmezlikli erişkin hastaların %75'inde klinik veya radyolojik olarak pulmoner ödem bulgusu saptanmış olup bu oran çocuk hastalarda daha düşüktür. Pulmoner ödem gelişimi diüretiklere azalmış yanıt, vazodilatasyon, bozulmuş vasküler bütünlükten kaynaklanmaktadır (76).

S. aureus, gram negatif bakteriler, Psödomonas ve Candida gibi etkenler akciğer enfeksiyonu yapabilir. Entübasyon, immün süpresyon, pulmoner ödem, mekanik ventilasyon risk faktörleri arasındadır. Entübe hastaların akciğer filminde enfeksiyon lehine radyolojik bulgusu veya enfeksiyon kliniği yoksa hastalara ampirik antibiyotik başlanması önerilmez (60).

2.1.8.12. Pankreatit

Erişkin akut karaciğer yetmezliği olan hastaların büyük kısmında otopsi bulgularında pankreatit lehine bulgu olacak şekilde pankreasta kitle saptanmıştır, ancak bu durum çocukluk çağında oldukça nadirdir. Valproik aside bağlı akut karaciğer yetmezliği olan çocuk hastalarda pankreatik lezyon saptanmış olup bu hastalarda aynı zamanda ağrı, hipotansiyon ve kalsiyum metabolizma bozukluğu da saptanmıştır (60).

2.1.9. Spesifik Tedaviler

2.1.9.1. Parasetamol Zehirlenmesi Tedavisi

Parasetamol zehirlenmesinde metabolik bulguların ya da anlamlı yüksek ilaç düzeyi olması durumunda N-asetilsistein tedavisi ilk 24 saat içerisinde başlanmalı ve en az 72 saat veya hepatik nedenli koagülopati düzelene kadar devam edilmelidir (60).

2.1.9.2. Amanita Phalloides Zehirlenmesi Tedavisi

Benzopenisilin amatoksinin hepatik geri emilimini azaltır. Alfa lipoik asit ise karaciğer hasarını azaltır. Hemodiyaliz, hemodiyafiltrasyon veya moleküler absorban resirkülasyon sistemi amatoksini uzaklaştırır (60).

2.1.10. Karaciğer Destek Tedavileri

2.1.10.1. Moleküler Absorbant Resirkülasyon Sistemi (MARS)

MARS spesifik polisurfan filtresi aracılığıyla serbest ve albumine bağlanan toksinleri uzaklaştırmaya yarayan hemodiyalize alternatif olarak kullanılan toksinleri uzaklaştıran bir sistemdir. Daha çok kronik karaciğer hastalığının akut alevlenmesinde kullanılmıştır ancak akut karaciğer yetmezliği 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 (77,78).

2.1.10.2. Plazmaferez

Akut karaciğer yetmezliğine bağlı karaciğer nakil ihtiyacı olan hastalar için donör bulunana kadar veya spontan iyileşme gerçekleşene kadar plazmaferez ile zaman kazanılabilir. Geçiş sürecinde terapötik plazma değişimi vücuttaki toksinleri uzaklaştırmak ve koagülopatiyi düzeltmek için kullanılabilir. Plazma değişiminin en büyük avantajlarından biri ise hastada kan ürünleri gibi masif sıvı yüklenmesine neden olmadan koagülopatiyi düzeltmesidir (79).

Terapötik plazma değişiminin amacı, çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. 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 (80).

Karaciğer nakli yapılamayan hastalarda plazma değişimi altı kat daha fazla tercih edilmektedir ve naklin alternatif olamadığı vakalarda toksinlerin uzaklaştırılması için alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (81).

2.1.11. Karaciğer Nakli

Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezliğinde tanımlanmış tek kesin tedavi yöntemidir. Birçok skorlama sistemi mortaliteyi öngörmek ve karaciğer nakil ihtiyacını erken dönemde tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunların arasında King's College Hastanesi (KCH) kriterleri, "Pediatric End Stage Liver Disease" (PELD) skorları, "Acute physiology and chronic health evaluation II" (APACHE II) skoru bulunmaktadır (5,82). INR >4 veya faktör V konsantrasyonu <25% ise bu durum hastayı karaciğer nakil adayı olarak değerlendirilmesini anlamlı kılmaktadır. Bunun yanında INR ve faktör V konsantrasyonu prognostik faktörler olarak küçük gruplarda çalışılmıştır. Bugünün koşullarında karaciğer nakli dışındaki prognostik faktörler içerisinde en anlamlı olanlarından biridir (83). Çocukluk çağında karaciğer nakli kontraendikasyonları kontrolsüz ve tedavi edilemeyen sepsis, ağır kardiyopulmoner hastalık, çoklu organ yetmezliği, ekstrahepatik malignite, mitokondriyal hastalık, evre IV ensefalopatini eşlik ettiği ağır nörolojik hasar olmasıdır (61).

Akut karaciğer yetmezliğinde, karaciğer nakli yapılmış hastalarda 5 ve 10 yıllık yaşam oranı sırasıyla %77 ve 73'dür (84). Karaciğer nakli kararı verilirken hastanın düzelebilme şansı, cerrahi riskler, uzun süreli immunsupresif kullanımı ile ilgili riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.12. Prognoz ve Prognostik Faktörler

Eğer uygun zamanda akut karaciğer yetmezlikli hastalarda karaciğer nakil şansı verilmezse hastaların %50'sinden fazlasının öldüğü gözlenmiştir (6). Akut karaciğer yetmezliğinde artmış serum bilirubin ve protrombin zamanı, çocuğun yaşının küçük olması, yüksek amonyak, yüksek beyaz küre sayısı ve ensefalopati

olması kötü prognostik kriter olarak değerlendirilir (8). Akut karaciğer yetmezliğinde prognoz etiyolojiye göre değişkenlik göstermektedir. Hepatit A, parasetamol intoksikasyonu ve iskemide prognoz daha iyi iken (ortalama %60); ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliği, hepatit B ve nedeni tanımlanmayan vakalarda (ortalama %25) prognoz daha kötüdür (60). King's College kriterleri prognozu öngörmeye kullanılmaktadır (85) (Tablo 5).

Tablo 5. King's College kriterleri

Asetaminofen nedenli	Asetaminofen dışı nedenler
• pH<7.3 (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen üç maddenin tümü • Evre 3-4 encefalopati • PT >100 saniye (INR> 6.5) • Serum kreatinin >300 µmol/L (3.4 mg/dL)	• PT>100 saniye (INR>6.5) (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen maddelerin herhangi üçü • Yas <10 veya >40 • Etiyoloji (A-B dışı hepatitler, halotan, idiyosenkratik ilaç reaksiyonları, Wilson hastalığı) • Sarılık ile encefalopati gelişimi arasındaki sürenin >7 gün olması • PT >50 saniye (INR >3.5) • Serum bilirubin değerinin >300 µmol/L (17.5 mg/dL)

Asetaminofen dışı nedenlerde etiyoloji, yaş, sarılık başlangıcı ve encefalopati 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 µmol/L olması (>3,4 mg/dl) ve evre III-IV encefalopati bulunması da kötü prognozla ilişkilidir (85).

PELD skoru 12 yaş altındaki hastalarda kullanılan bilirubin, INR, yaş ve büyüme gibi parametreleri içeren bir skoreleme sistemidir. İlk kez 2002 yılında

tanımlanan, kronik karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğer nakli yapılmadan hastaların 3 aylık sağ kalımını gösteren bir skora sistemidir. Daha sonraki yıllarda ise hem akut hem kronik karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli zamanlamasını yapmak için kullanılmaya başlanmıştır (86).

“Model for End-stage Liver Disease” (MELD) skora sistemi 12 yaşından büyük çocuklarda 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 skorası, bilirubin, protrombin zamanı ya da INR, kreatinin değerlerinin logaritmik formülle hesaplanması ile bulunur (87).

“Pediatric Risk of Mortality” (PRISM) Skoru, genel olarak yoğun bakım ünitelerinde kullanılan, mortalite riskini gösteren fizyolojik değişkenleri inceleyen bir skora 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 (PaO₂/FiO₂, PaO₂, PT/aPTT, total bilirubin, potasyum, kalsiyum, glukoz, bikarbonat) değerleridir. Skoramada ilk 24 saatlik süre içinde her bir parametre için en anormal değer kaydedilir. Bu değerlerin toplamı PRISM skorunu oluşturur. Yüksek PRISM skoru yüksek mortalite ile ilişkilidir (88).

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle yatan hastalarda eğer 12 yaşından küçükse PELD büyükse MELD bakılarak hastalığın prognozu hakkında fikir edinilebilir. Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda ise PRISM skoru bakılarak hastanın akut karaciğer yetmezliğinden bağımsız olarak mortalitesi hakkında fikir edinilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışma grubunu 2015-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi gören akut karaciğer yetmezliği tanısıyla izlenen 0-18 yaş arasındaki hastalar oluşturmuştur. Akut karaciğer yetmezliği tanısı için hastanın bilinen kronik karaciğer hastalığı olmaması, akut karaciğer yetmezliğini gösteren biyokimyasal parametre olması ve hepatik nedenli koagülopati olması gerekmektedir. Hepatik nedenli koagülopati ise klinik olarak hepatik ensefalopati varsa K vitamini tedavisi öncesinde PT 15 saniye üzeri veya INR 1,5 ve üzeri olması; hepatik ensefalopati yoksa K vitamini tedavisi öncesinde PT 20 saniye üzeri veya INR 2 üzeri olması şeklinde tanımlandı. Bu kriterleri sağlayan akut travma hastaları, ECMO ve kalp nakli hastaları, çoklu organ yetmezliği tablosundaki hastalar ve kemik iliği nakli olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 14.11.2019, Sayı: İ5-215-19) (Ek 1).

Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Her hasta için demografik bilgiler, klinik ve laboratuvar bulgular, uygulanan tedavi bilgileri içeren veri toplama formu veri tabanı sistemi üzerinden giriş sağlanarak dolduruldu (Ek 2). Öyküde hastalara ait yakınma bulguları, yakınma süresi, anne baba arasındaki akrabalık ve toksik ilaç kullanımı olup olmadığı, kullanılan toksik ilacın dozu ve kronik hastalık öyküsü olup olmadığı kayıt altına alındı. Fizik muayenede başvuru anına ait boy, kilo, boy persentili, kilo persentili, boya göre ağırlık z skoru, yaşa göre ağırlık z skoru ve iki yaş üzerindeki hastalar için vücut kitle indeksi z skoru değerleri hesaplandı. Hastaların yatış anındaki asit, hepatomegali, splenomegali, ödem ve hepatik ensefalopati evresine bakıldı. Yatış anındaki laboratuvar bulguları kayıt altına alındı. Tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamaglutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt

bilirubin, alfa fetoprotein, alfa-1 antripsin, albumin, kreatinin, sodyum, potasyum ve glukoz değerleri kaydedildi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), “international normalized ratio” (INR), amonyak (NH₃) düzeyi kaydedildi. Seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır, kanda aminoasit düzeyi, tandem MS kaydedildi. Hastalarda anemi, trombositopeni ve lökopeni yaşlarına göre referans değerleri alınarak belirlendi. 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), Epstein-Barr virüs antikoru IgM ve IgG (EBV IgM ve IgG), Herpes simpleks virüs IgM ve IgG antikorları (HSV IgM ve IgG), Sitomegalovirüs IgM ve IgG antikoru (CMV IgM ve IgG), Parvovirus B19 IgM ve IgG, Toxoplazma IgM ve IgG bakılmış olanlar kaydedildi. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru, (SMA), karaciğer ve böbrek mikrozomal antikoru (LKM1), çift sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA), C3,C4,IgG değerleri bakılan hastalar için kaydedildi. Yatış süresince yapıldıysa eğer hastalara ait batin ultrasonu, batin doppler ultrasonu, abdomen bilgisayarlı tomografi ve elektroensefalografi (EEG) normal veya anormal olarak kayıt altına alındı. Hastalara 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 skarlama sistemidir. Bu skarlama sistemi 12 yaş altındaki hastalarda kullanılmaktadır. 12 yaş altındaki hastalarımızda bu skoru hesapladık. “Model for End-stage Liver Disease” (MELD) skarlama, bilirubin, protrombin zamanı ya da INR, kreatinin değerlerinin logaritmik formülle hesaplanması ile bulunur. Bu skarlama sistemi 12 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılır. 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 skarlama sistemidir. Hastalarımızın ilk 24 saatteki fizyolojik ve laboratuvar parametreleri kullanılarak PRISM skorunu hesapladık.

Hastalar etiyolojilerine göre altı grupta (metabolik, otoimmün, enfeksiyon, toksik-ilaç ilişkili, nedeni bilinmeyen ve diğer) sınıflandırıldı.

Hastaların elektrolit ve sıvı replasmanı, N-asetilsistein (NAC), antibiyotik, laksatif, H2 bloker, total parenteral nütrisyon (TPN), serebral ödem tedavisi, antiepileptik tedavi, hepamerz tedavileri alıp almadığı kaydedildi bunun yanında hastaların solunum desteği, plazma değişimi, devamlı renal replasman tedavisi ve karaciğer transplantasyonu ihtiya ı olup olmadığı kaydedildi.

Hastaların takibinde klinik ve/veya kanıtlanmış sepsis, gastrointestinal sistemde kanama, spontan bakteriyel peritonit, beyin ödemi, hepatorenal sendrom, adrenal yetmezlik gibi oluşabilecek komplikasyonlar oluştuysa veya oluşmadıysa kayıt edildi.

Toplam yatış süreleri ve taburculuk durumu kayıt altına alınan hastaların taburculuk anındaki nörolojik durum değerlendirmesi “Pediatric cerebral performance category scale” ile yapıldı. “Pediatric cerebral performance category scale” 0 ile 6 arasında bir skordama kullanmaktadır (89). Sıfır değeri normal nörolojik durum kabul edilmekteyken 6 ise beyin ölümü anlamına gelmektedir.

Hastalar akut karaciğer yetmezliği etiyolojileri göz önünde bulundurularak toksik-ilaç ilişkili nedenler (Grup 1) ve geriye kalan etiyolojik nedenlerin tamamı (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında klinik ve laboratuvar parametrelerindeki farklılıklar karşılaştırıldı, prognoza etki eden faktörler araştırıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2’deki hastaların etiyolojik alt grupları

Grup 1	• İlaç toksik ilişkili nedenler
Grup 2	• Metabolik nedenler • Enfeksiyöz nedenler • Otoimmün nedenler • Nedeni bilinmeyenler • Diğer

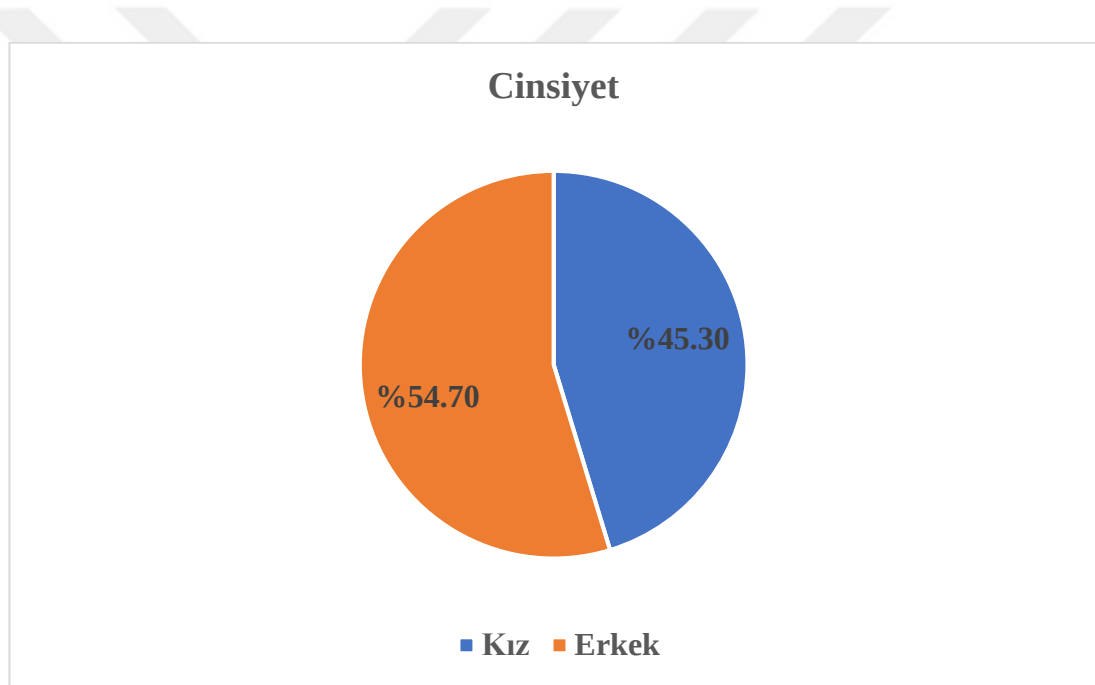
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0 (SPSS 22.0) programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki kategorik değişken arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde KiKare, Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

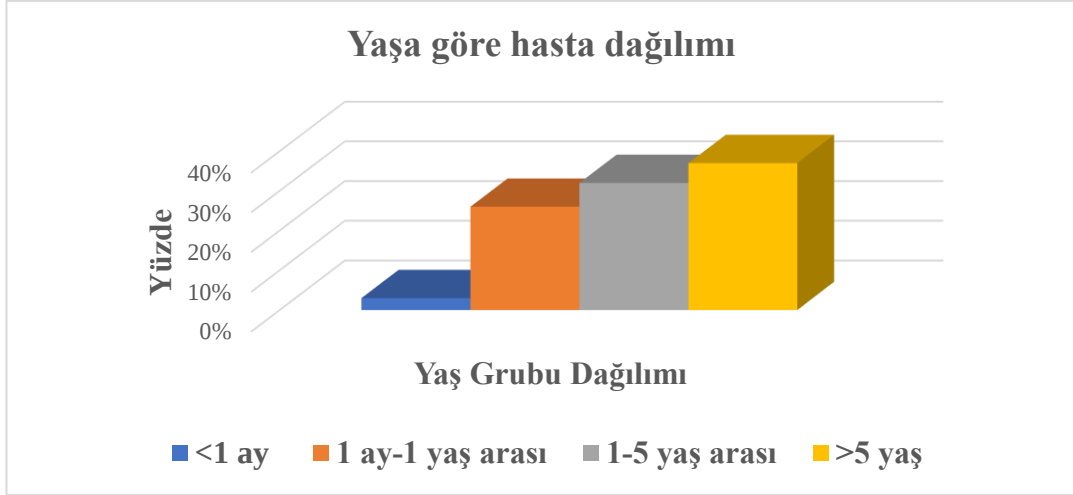


4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne akut karaciğer yetmezliği tanısı ile yatan 53 hasta dahil edildi. Hastaların 24 (%45,3)'ü kız, 29 (%54,7)'u erkek olup erkek/kız oranı 1,20 olarak bulundu (Şekil 1). Hastaların tanı esnasında yaş ortalaması $67,6 \pm 70,8$ ay, ortanca 42 ay idi. Yaş dağılımında <1 ay iki hasta (%3), 1 ay-1 yaş arasında 14 hasta (%26), 1-5 yaş arasında 17 hasta (%32), >5 yaş 20 hasta (%37) vardı (Şekil 2). Anne-baba arasında akrabalık 18 hastada (%34) vardı.



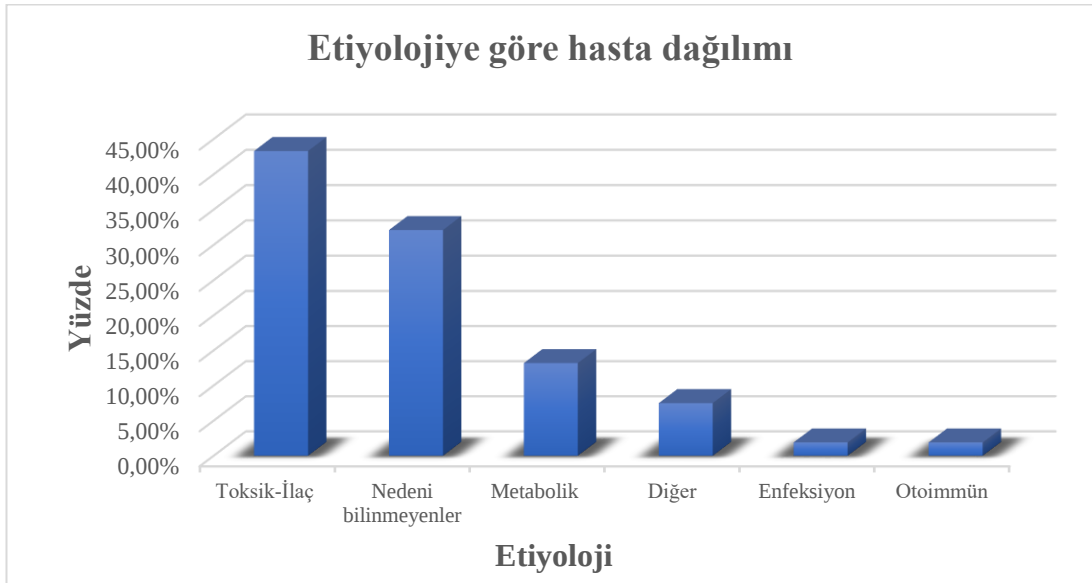
Şekil 1. Cinsiyet dağılımı



Şekil 2. Yaşa göre hasta dağılımı

4.1. ETİYOLOJİ

Akut karaciğer yetmezliği etiolojisine bakıldığında metabolik nedenler yedi (%13,2), enfeksiyon ilişkili nedenler bir (%1,9), toksik-ilaç ilişkili nedenler yirmi üç (%43,4), otoimmün hepatit bir (%1,8), diğer nedenler dört (%7,5), nedeni bilinmeyenler on yedi (%32,1) olarak saptandı (Şekil 3). Diğer nedenler içerisinde bir (%1,8) ektodermal displazi, bir (%1,8) familial hemofagositik lenfohistiyositoz, bir (%1,8) biliyer atrezi ve bir (%1,8) konjenital hepatik fibrozis hastası bulunmaktaydı.



Şekil 3. Etiyolojiye göre hasta dağılımı

4.1.1. Enfeksiyöz Nedenler

Hastaların bir tanesinde (%1,8) enfeksiyöz nedenlerin AKY'ne sebep olduğu görüldü. Bu hastanın öyküsünde su çiçeği olan bir olguyla teması fizik muayenesinde veziküler tarzda yaygın döküntüsü ve bakılan varisella zoster (VZV) IgM değeri pozitif olarak saptandı.

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle izlenen hastalar arasında hepatit serolojisi, toksoplazma serolojisi, EBV, CMV serolojisi pozitif olan hasta yoktu.

4.1.2. Metabolik Hastalıklar

Yedi (%13,2) hastada akut karaciğer yetmezliği metabolik hastalıklara bağlı idi. Metabolik hastalık tanısı alan hastaların içerisinde üç hasta üre siklus defekti tanısı, bir hasta organik asidemi (metil malonik asidemi), bir hasta aminoasidopati (tirozinemi tip 1), bir hasta mitokondriyal hastalık ve bir hasta pirimidin metabolizma bozukluğu (orotik asiduri) tanısı aldı.

4.1.3. Toksik Nedenler

Bu gruptaki 23 (%43,4) hastanın sekizinde (%34) mantar zehirlenmesine ikincil olarak akut karaciğer yetmezliği görüldü. İlaça bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişen 15 hastanın 4'ü kolşisin zehirlenmesi, 2'si amitriptilin intoksikasyonu, 1'i haloperidol intoksikasyonu, 1'i aspirin intoksikasyonu, 1'i valproik asit intoksikasyonu, 2'si parasetamol intoksikasyonu, 1'i metformin intoksikasyonu, 1'i solifenasin süksinat intoksikasyonu ve 2'si intoksikasyonda ise ilacın etken maddesi bilinmemekteydi. Parasetamol intoksikasyonu nedeniyle izlenen ve aldığı ilaç dozu bilinen hastalarda ortalama parasetamol toksik dozu 195 mg/kg idi.

4.1.4. Otoimmün Hepatit

Bir (%1,8) hastamızda ven ve arterlerin tutulumu ile seyreden Behçet vaskülit tanısı kondu. Hastada Behçet vaskülitinin yaygın tutulumuna sekonder akut karaciğer yetmezliği gelişti.

4.1.5. Nedeni Bilinmeyenler

17 (%32,1) hastada etiyolojiye yönelik tüm tetkiklerin yapılmış olmasına rağmen etiyoloji saptanamadı.

4.1.6. Diğer Nedenler

4 (%7,5) hastada diğer nedenler saptandı. Bir hastada familial hemofagositik sendrom, bir hastada konjenital hepatik fibrozis, bir hastada biliyer atrezi ve bir hastada ektodermal displazi saptandı.

4.2. ÖYKÜ

Yoğun bakıma akut karaciğer yetmezliği nedeniyle kabul edilen hastaların altı (%11,3)'sı acilden, on (%18,6)'u tanesi gastroenteroloji servisinden, otuz yedi (%69,8)'si dış merkezlerden kabul edildi.

Çalışmaya kronik karaciğer hastalığı tanılı hastalar dahil edilmedi bunun dışında bilinen kronik hastalığı olan hasta sayısı 8 (%15,1) ve bilinen kronik hastalığı olmayan hasta sayısı kırk beş (%84,9) olarak kayıt edildi.

Çocuk Yoğun Bakım yatışı esnasında akut karaciğer yetmezliğinin yanında karaciğer nakil hazırlık endikasyonu ile yatan hasta sayısı on beş (%28) ve bir (%1,5) hastada akut karaciğer yetmezliğinin yanı sıra kardiyopulmoner arrest nedeniyle yatırıldı.

Başvuru anında hastaların yakınmaları incelendiğinde 28 (%52) hastada bilinç bulanıklığı, 33 (%62) hastada bulantı kusma, 10 (%18) hastada sarılık, 17 (%32) hastada halsizlik, 5 (%9) hastada ishal, 1 (%1,8) hastada ateş, 2 (%3,7) hastada karın ağrısı, 4 (%7,5) hastada kilo kaybı, 1 (%1,8) hastada kanlı gaita ve 1 (%1,8) hastada öksürük yakınması saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. Başvurudaki şikayetlerin dağılımı

Hastaların yakınma sürelerine bakıldığında 48 (%90) hastanın yakınmasının bir aydan daha kısa süredir olduğu ve 5 (%10) hastanın ise yakınmasının 1 aydan daha uzun süredir devam ettiği kayıt edildi.

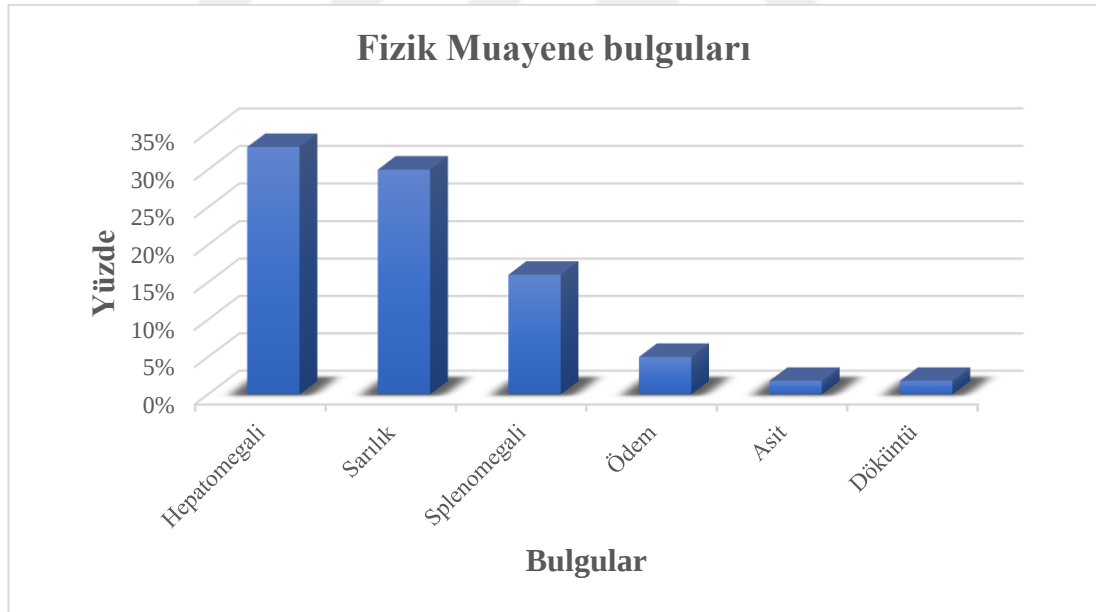
4.3. FİZİK MUAYENE BULGULARI

Başvuru anında hastaların ortalama ağırlığı $22.6 \pm 21,5$ kg, ortanca ağırlık 12 kg olarak saptandı. Ortalama ağırlık persentilleri 29.6 ± 29.2 ortanca ağırlık persentili 20, ortalama boy $102 \pm 42,5$ cm ortanca boy 98 cm olarak saptandı. Ortalama boy persentili 32.1 ± 31.3 , ortanca boy persentili ise 42,5 olarak kayıt edildi. Boya göre ağırlık (BGA) Z skoru ortalaması 0.05 ve yaşa göre ağırlık (YGA) Z skoru ortalaması ise -0,6 olarak bulundu. Çalışmaya katılan iki yaş üzerindeki hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) Z skoru ortalaması -1,34 olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastalara ait antropometri verileri

	Ortalama	Ortanca
Ağırlık	22,6 kg	12 kg
Ağırlık Persentili	29.6 p	20 p
Boy	102 cm	98 cm
Boy Persentili	32.1 p	42.5 p
BGA Z skoru ortalama	YGA Z skoru ortalama	VKİ Z skoru ortalama
0.05	-0.6	-1,34

Fizik muayenede 1 (%1,8) hastada asit, 18 (%33) hastada hepatomegali, 9 (%16) hastada splenomegali, 3 (%5) hastada ödem, 16 (%30) hastada sarılık, 1 (1.8) hastada vezikülobülöz döküntü vardı (Şekil 5). Hastaların hiçbirinde Kayser Fleischer halkası yoktu.

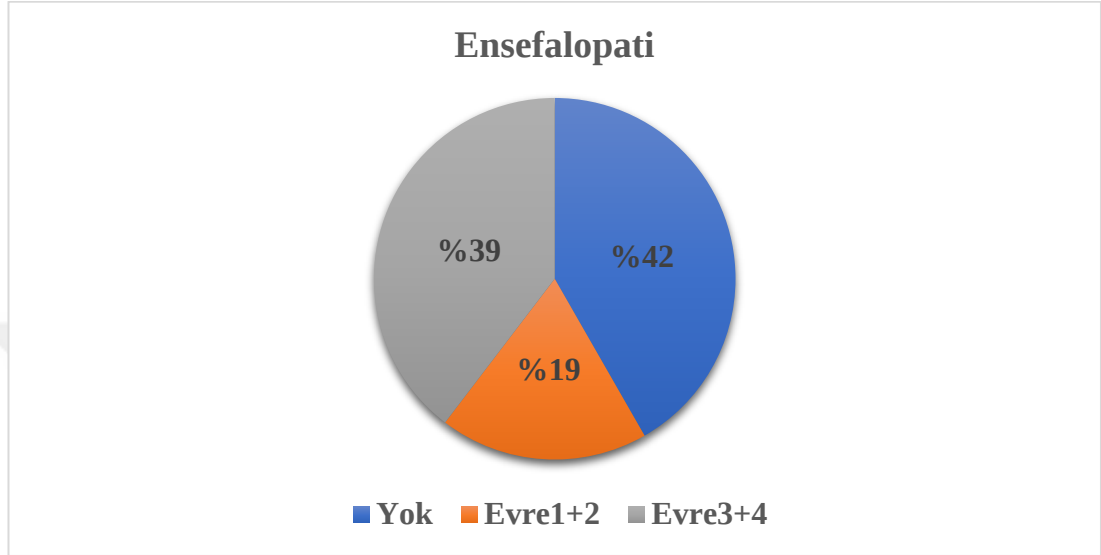


Şekil 5. Fizik muayene bulguları

4.4. HEPATİK ENSEFALOPATİ EVRELEMESİ

Tüm hastaların yoğun bakım yatışları anında değerlendirilen hepatik ensefalopati evreleri incelendi. Hepatik ensefalopatisi olmayan, evre 1-2 hepatik ensefalopatisi olan ve evre 3-4 hepatik ensefalopatisi olan hastalar olacak şekilde

hastalar üç gruba ayrıldı. Hepatik ensefalopatisi olmayan hasta sayısı 19 (%35,8), evre 1+2 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 16 (%30,2) ve evre 3+4 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 18(%34) olarak saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Hepatik ensefalopati dağılımı

4.5. PRISM, PELD VE MELD SKORLARI

Başvuruda bakılan ortalama PRISM skoru 17.2 ± 5.05 ve ortanca PRISM skoru 17 olarak saptandı. PELD skoru 12 yaş altında 39 hasta için bakıldı ortalama 19.15 ± 11 ve ortanca 19 olarak hesaplandı. MELD skoru 12 yaş ve üstü için bakıldı ortalama 17.4 ± 10.9 ve ortanca 14 olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. PRISM, PELD ve MELD skorları verileri

	Ortalama	Ortanca
PRISM	17.2 ± 5.05	17
PELD	19.15 ± 11	19
MELD	17.4 ± 10.9	14

4.6. LABORATUVAR VE RADYOLOJİ

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastaların kabul anında bakılan ortalama ve ortanca laboratuvar değerleri aşağıdaki Tablo 9'da verilmiştir.

Etiyolojiye yönelik olarak bakılan hepatit markerları anti HAV Ig M, Anti HAV Ig G, Hbsag, Anti-Hbs, Anti-Hbe, HbeAg, Anti Hbc Ig M, HBV DNA, Anti HCV ve HCV RNA bakıldı. Enfeksiyöz nedenler arasında hepatit nedeniyle akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen hasta yoktu.

Parvovirus B19, EBV PCR, CMV PCR, HSV PCR, Toxoplazma Ig M, Toxoplazma Ig G enfeksiyon açısından diğer bakılan parametreler içerisindeydi ve bakılan hastalarda negatif olarak saptandı. VZV IgM pozitif, VZV IgG negatif olan su çiçeği enfeksiyonuna sekonder akut hepatik yetmezlik tablosunda bir hasta vardı.

Wilson açısından kanda seruloplazmin ve 24 saat idrarda bakır bakılan hastalarda hiç pozitif değer saptanmadı. Wilson nedeniyle çalışmaya dahil edilen hasta olmadı.

Metabolik nedenlere yönelik yapılan tetkikler içerisinde hastalara kanda aminoasit, kanda organik asit düzeyi, tandem MS bakıldı. Kanda aminoasit düzeyi açısından 53 hastadan 29'ünün (%54,7) sonucu normal, 6'sının (%11,3) sonucu anormal sonuçlandı ve 18 (%34) hastada ise kanda aminoasit düzeyine bakılmadı. Kanda organik asit düzeyi açısından 53 hastadan 31'inde (%58,5) normal, 4'ünde (%7,5) anormal saptandı ve 18 (%34) hastada ise bakılmadı. Tandem MS açısından 53 hastadan 31'inde (%58,5) normal, 4'ünde (%7,5) anormal saptandı ve 18 (%34) hastada bakılmadı.

Tablo 9. Hastaların ortalama ve ortanca laboratuvar verileri

Laboratuvar parametresi	Ortalama±(SD)	Ortanca
Hemoglobin (gr/dl)	10.8±2.4	10.7
Beyaz Küre Sayısı (K/mm ³)	8928±4504	8500
Trombosit Sayısı (K/mm ³)	199000±135842	184000
PT (sn)	31.2±21.3	21
APTT (sn)	61.4±37.9	45.8
INR	2.51±1.31	2.23
ALT (U/L)	168.7±212	65
AST (U/L)	1423±2556	396
GGT (U/L)	123±191	63
Total bilirubin (mg/dl)	5.8±6.6	2.5
Direkt bilirubin (mg/dl)	2.6±3.4	1
Total protein (gr/dl)	5.6±1	5.7
Albumin (gr/dl)	3.4±0.82	3.3
BUN (mg/dl)	12.4±11.7	11
Kreatinin (mg/dl)	0.53±0.45	0.42
Glukoz (mg/dl)	92±32	87
Alfa fetoprotein (U/L)	4746±14.832	201
Alfa 1 antitripsin (mg/dl)	1.5±0.59	1.4
Amonyak (μmol/L)	24.1±4.12	11.0

Otoimmün karaciğer hastalığı etiyolojisine yönelik bakılan tetkikler, SMA, ANA, anti LKM, Ig G, C3, C4 olup bakılan hastalar içerisinde pozitif sonuçlanan hasta yoktu.

Radyolojik olarak yapılan testler geriye dönük olarak incelendiğinde karaciğer ultrasonu, doppler USG, batın tomografisi sonuçlarına bakıldı. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 33'üne (%62,2) karaciğer ultrasonu yapıldı. 53 hastanın 6'sının (%11,3) sonucu normal, 27'sinin (%50,9) sonucu anormaldi ve 20 (%37,7) hastaya karaciğer ultrasonu yapılmadı. Doppler ultrason 53 hastanın 2'sinde (%3,8) normal, 15'inde (%28,3) anormal sonuçlandı ve 36 (%67,9) tane yapılmadı. Batın tomografisi 1 (%1,9) hastanın normal, 11 (20.8) hastanın anormal ve 41 (%77,4) hastaya ise yapılmadı.

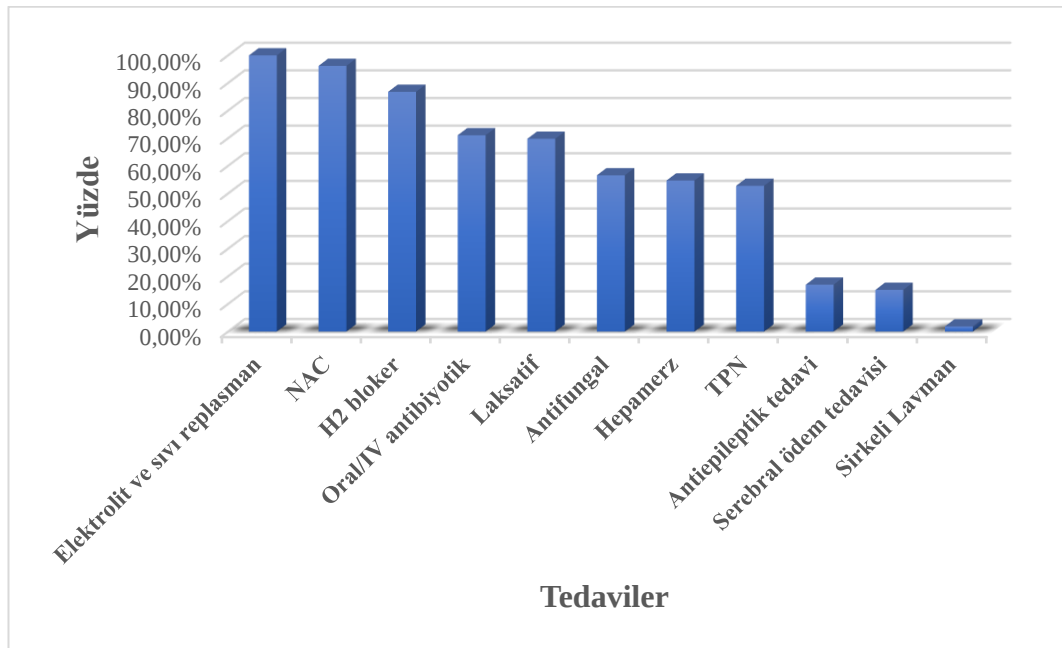
53 hasta içerisinde 5 (%9,4) hastanın EEG'si normal sonuçlandı, 7 (%13,2) hastanın EEG'si anormal olarak sonuçlandı ve 41(%77,4) hastaya ise EEG yapılmadı.

4.7. KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Karaciğer biyopsisi 53 hastanın 46 (%86) yapılmadı. Yapılan hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 2 (%3,7) hastada masif nekroz, 3 (%5) hastada fibrozis, 1 (%1,8) hastada kolestaz ve 1 (%1,8) hastada siroz tanısı kaydedildi.

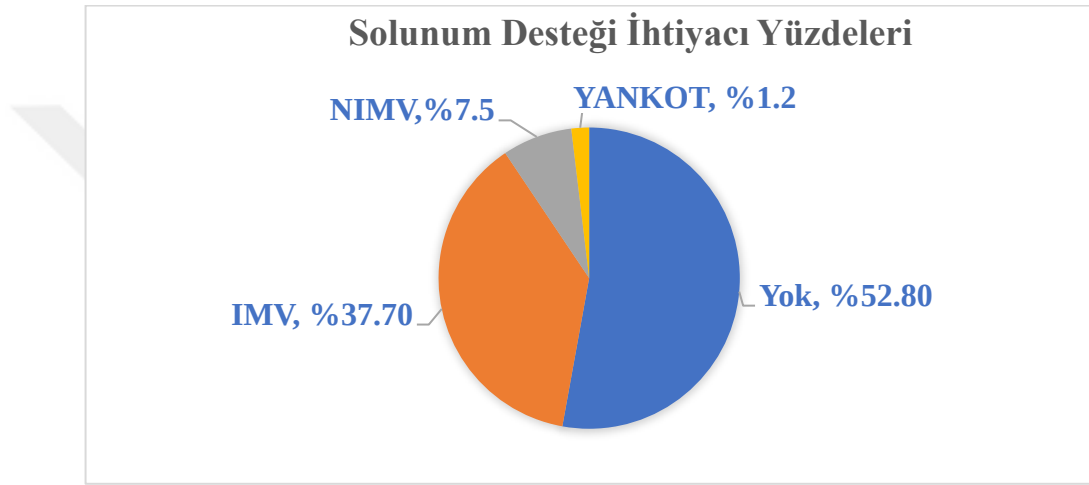
4.8. TEDAVİ

Hastaların tedavileri incelendiğinde hastaların tamamına elektrolit ve glukoz replasman tedavisi verildi. 51 (%96,2) hastaya NAC tedavisi, 38 (%71,7) hastaya oral veya IV antibiyotik tedavisi, 30 (%56,6) antifungal tedavi verildiği kaydedildi. Total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi 28 (%52,8) hastaya, laksatif tedavisi 37 (%69,8) hastaya, sirkeli lavman tedavisi 1 (%1,9) hastaya, H2 blokör tedavisi 46 (%86,8) hastaya, serebral ödem tedavisi alan 8 (%15,1) hastaya verildi. Antiepileptik tedavi ihtiyacı olan 9 (%17) hasta, hepamerz tedavisi alan hasta sayısı 29 (54.7) olarak kayıt edildi (Şekil 7).



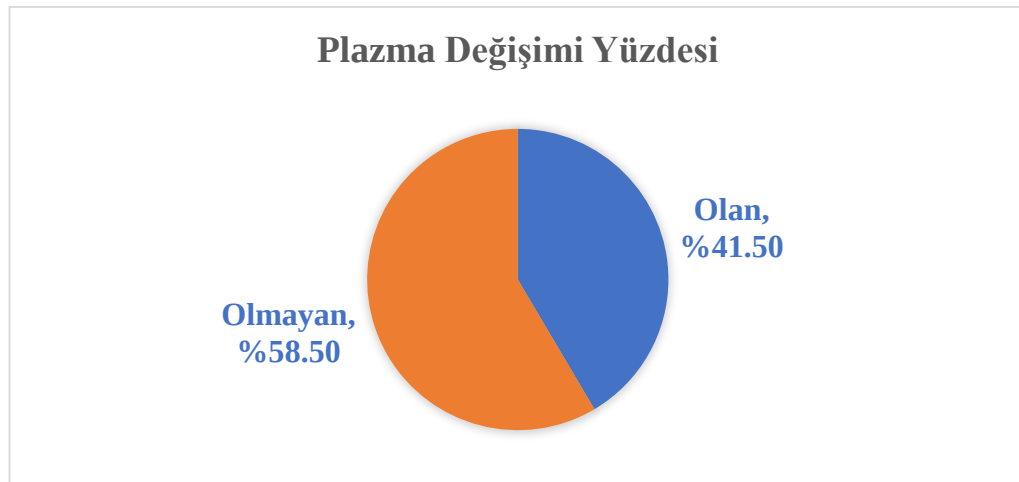
Şekil 7. Uygulanan tedavilerin dağılımı

Solunum desteği ihtiyaı olan hastalar invaziv ve non-invaziv ve yüksek akışlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) solunum desteği açısından  grupta incelendi. 53 hasta içerisinde hiç solunum destek ihtiyaı olmayan hasta sayısı 28 (%52,8), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) destek ihtiyaı olan hasta sayısı 20 (%37,7), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyaı olan hasta sayısı 4 (%7,5) olarak kaydedildi ve YANKOT desteği ihtiyaı olan hasta sayısı 1 (%1,9) idi (şekil 8).



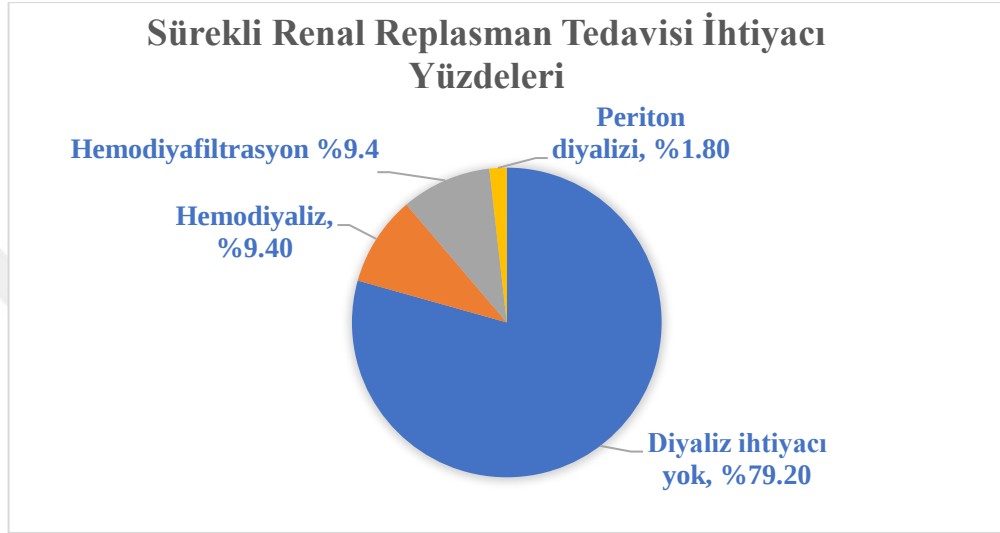
şekil 8. Solunum desteği ihtiyaı yüzde dağılımı

Plazma değişimi ihtiyaı olan hasta sayısı 22 (%41,5) olarak saptandı (şekil 9).



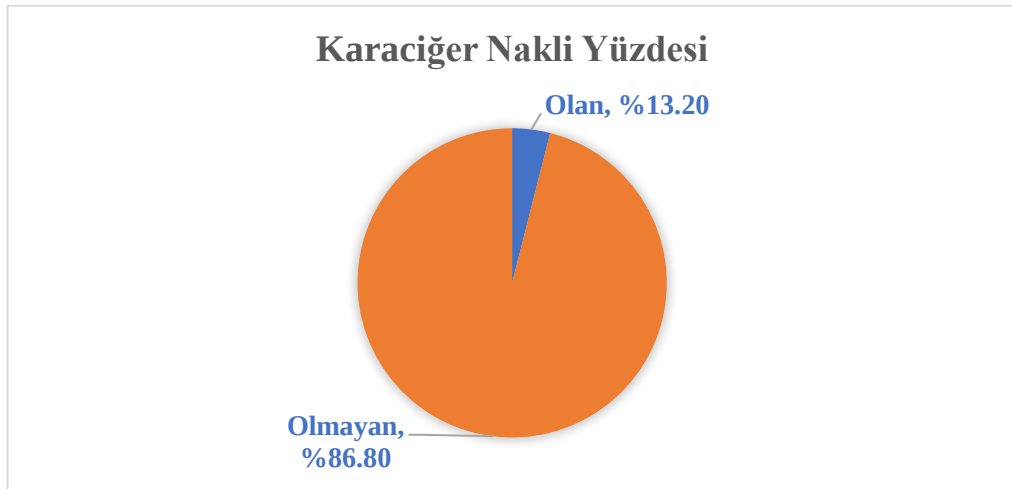
şekil 9. Plazma değişimi yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı

Sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastalar hemodiyaliz, hemodiyafiltrasyon ve periton diyaliz tedavisi alan hastalar olarak sınıflandırıldı. 53 hastanın 42'sinin (%79,2) sürekli replasman tedavisi ihtiyacı olmadı. 5 (%9,4) hastanın sürekli hemodiyaliz ihtiyacı, 5 (%9,4) hastanın hemodiyafiltrasyon ihtiyacı oldu ve 1 (%1,8) hastaya ise periton diyalizi tedavisi uygulandı (Şekil 10).



Şekil 10. Sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı yüzdeleri

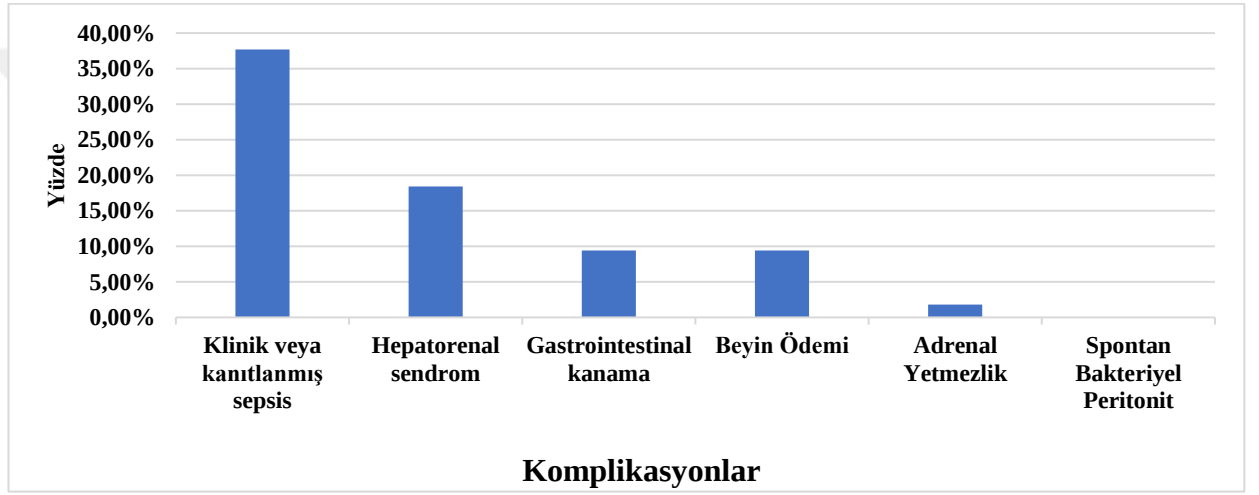
Karaciğer transplantasyonu olan hasta sayısı 7 (%13,2) olarak saptandı ve transplantasyonların hepsi canlı donörden yapıldı (Şekil 11).



Şekil 11. Karaciğer nakli olan ve olmayan hastaların dağılımı

4.9. İZLEMDE OLUŞAN KOMPLİKASYONLAR

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım’da izlenen hastalara ait oluşabilecek komplikasyonlar klinik veya kanıtlanmış sepsis, spontan bakteriyel peritonit, gastrointestinal kanama, beyin ödemi, hepatorenal sendrom ve adrenal yetmezlik olarak sınıflandırıldı. Klinik veya kanıtlanmış sepsis nedeniyle 20 (%37,7) hasta kaydedildi. İzleminde spontan bakteriyel peritonit geçiren hasta olmadı. Gastrointestinal kanama 5 (%9,4) hastada gerçekleşti, beyin ödemi 5 (%9,4) hastada, hepatorenal sendrom 10 (%18,9) hastada olduğu kaydedildi. Adrenal yetmezlik 1 (%1,9) hastada görüldü (Şekil 12).



Şekil 12. İzlemde oluşan komplikasyonlar

4.10. TABURCULUK

Hastaların taburculuktaki nörolojik durumu ‘*Pediatric Cerebral Performance Category Scale*’ ile değerlendirildi. 53 tane hastanın taburculukta 32(%60,4) tanesi skor 1, 8 (%15,1) tanesi skor 2, 3(%5,7) tanesi skor 3, 1(%1,8) tanesi ise skor 6 ile uyumlu olarak bulundu.

Hastaların ortalama çocuk yoğun bakım yatış süreleri 7.38 ± 9 ve ortalama taburculuk süresi 4 olarak saptandı. Minimum yatış süresi 1 maksimum yatış süresi ise 52 gün olarak kaydedildi.

Taburculuk durumları incelendiğinde hastalar halen yaşamakta olan ve ölmüş olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların 43'ü (%81,1) yaşıyor, 10'u (%18,9) ise ölmüş olarak kaydedildi (Şekil 13).



Şekil 13. Taburculuk durumu

4.11. ETİYOLOJİK OLARAK BULGULARIN FARKLILIKARI

Toksik ilaç ilişkili nedenler dışındaki tüm etiyolojik nedenler sebebiyle yatan hastaların yarısından fazlası dış merkezden kabul edilirken, toksik nedenlere bağlı Çocuk Yoğun Bakım Yatışı olan 23 hastanın 15 (%65,2) tanesi acilden kabul edildi.

Etiyolojiye göre sınıflandırıldığında en sık akrabalık öyküsü toplam 7 hastadan 6 (%85,7) ile metabolik hastalığı olan hastalarda kaydedildi.

Fizik muayenede asit saptanan vakaların tamamı nedeni bilinmeyen etiyoloji grubundaydı. Nedeni saptanamayan etiyoloji nedeniyle yatışı gerçekleştirilen 20 hastanın 3 (%17,6)'ünün fizik muayenesinde asit saptandı. Hepatomegali saptanan hastaların çoğunluğu toksik ilaç ilişkili nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliğine girmiş olup 23 tane toksik-ilâç ilişkili akut karaciğer yetmezliği olan hastanın 4 (%17,4)'ünde hepatomegali saptandı. Splenomegali saptanan hastaların büyük

çoğunluğu diğer sebeplerden dolayı akut karaciğer yetmezliğine giren hasta grubuna dahildi 4'ünde bu kategoriye dahil hastanın 3(%75) tanesinde splenomegali saptandı.

Yatış anındaki hepatik ensefalopati evresine etiyolojiye göre bakıldığında metabolik nedenler için hepatik ensefalopati tablosunda olmayan hasta sayısı 2 (%28,6), evre 1+2 için %0 iken ve evre 3+4 için %71,4 olarak saptandı. Enfeksiyöz nedenler açısından hepatik ensefalopati tablosunda hasta yoktu. Toksik-ilaç ilişkili nedenlere bakıldığında 10 (%43,5) hastada hepatik ensefalopatisi yok, 8(%34,8) hastada evre 1+2 ensefalopati var, 5 (%21,7) hastada ise evre 3+4 ensefalopatisi olduğu kaydedildi. Nedeni bilinmeyenler sebepler içerisinde 5 (%29,4) hastanın hepatik ensefalopatisi saptanmadı, 7 (%41,2) hastada evre 1+2 hepatik ensefalopati ve 5 (%29,4) hastada evre 3+4 hepatik ensefalopati saptandı. Otoimmün hepatit nedeniyle izlenen 1 hastada evre 3+4 hepatik ensefalopati saptandı. Diğer nedenler ile akut karaciğer yetmezliği olan 4 hastanın 1(%25) tanesinde hepatik ensefalopati yoktu, 1(%25) hastada evre 1+2 hepatik ensefalopati ve 2(%50) hasta evre 3+4 hastada hepatik ensefalopati saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Etiyolojiye göre hepatik ensefalopati dağılımı

Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1+2	Evre 3+4
Metabolik nedenler (%)	28,6	0	71,4
Enfeksiyöz nedenler (%)	100	0	0
Toksik-İlaç ilişkili nedenler (%)	43,5	34,8	21,7
Otoimmün nedenler (%)	0	0	100
Nedeni bilinmeyenler (%)	29,4	41,2	29,4
Diğer nedenler (%)	25	50	25

Destek tedaviler açısından invaziv ve non-invaziv solunum destek ihtiyacına bakıldığında metabolik etiyoloji nedeniyle yatan hastaların hepsinin solunum destek ihtiyacı oldu. Enfeksiyöz nedenle yatan bir hastanın solunum destek ihtiyacı olmadı. Toksik-ilaç ilişkili etiyolojiyle izlenen hastalara bakıldığında hastaların %22,7 tanesinin solunum desteği ihtiyacı oldu. Nedeni bilinmeyen etiyoloji ile izlenen hastaların %58,8'inin solunum destek ihtiyacı oldu. Otoimmün hepatit nedeniyle

izlenen bir tane hastanın solunum destek ihtiyacı oldu. Diğer nedenlerle izlenen hastaların izleminde %50'sinin solunum destek ihtiyacı oldu.

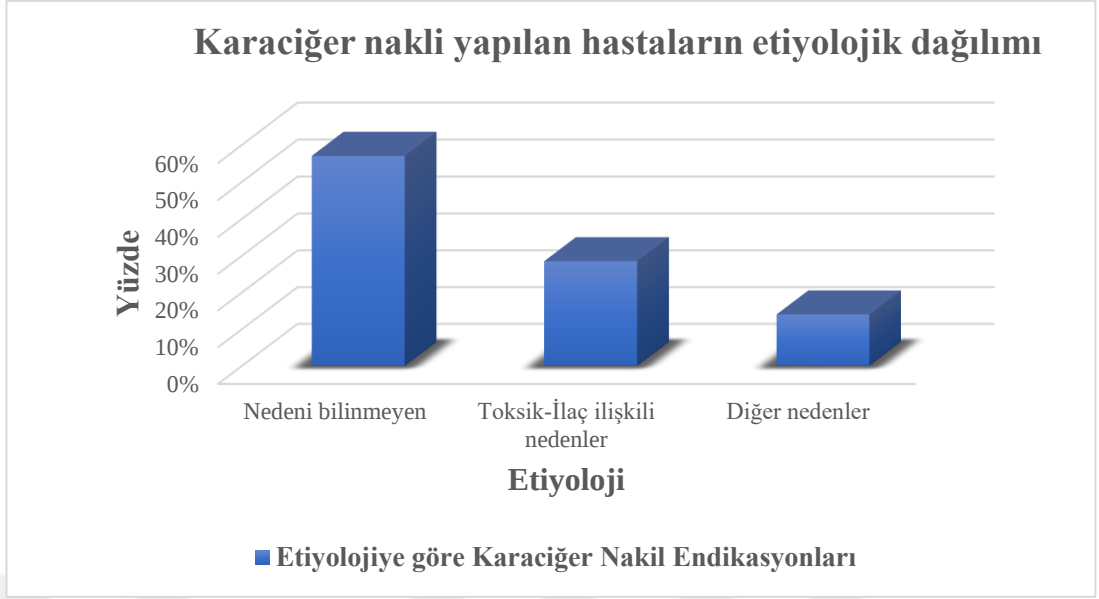
Plazma değişimi; metabolik nedenli karaciğer yetmezliği olan hastaların %42,9'una, enfeksiyöz nedenle yatan hastaların hiçbirine, toksik-ilaç nedenli karaciğer yetmezliği olan hastaların %21,7'sine, nedeni bilinmeyen etiyolojilere bağlı akut karaciğer yetmezliği olan hastaların %70,6'sına, otoimmün hepatit nedeniyle izlenen bir (%100) hastaya ve diğer nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği olan hastaların %41,5'ine yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Etiyolojiye göre plazma değişimi yapılanların dağılımı

Plazma Değişimi	Yapılma oranı (%)
Metabolik nedenler	42,9
Enfeksiyöz nedenler	0
Toksik-İlaç ilişkili nedenler	21,7
Otoimmün nedenler	100
Nedeni bilinmeyenler	70,6
Diğer nedenler	41,5

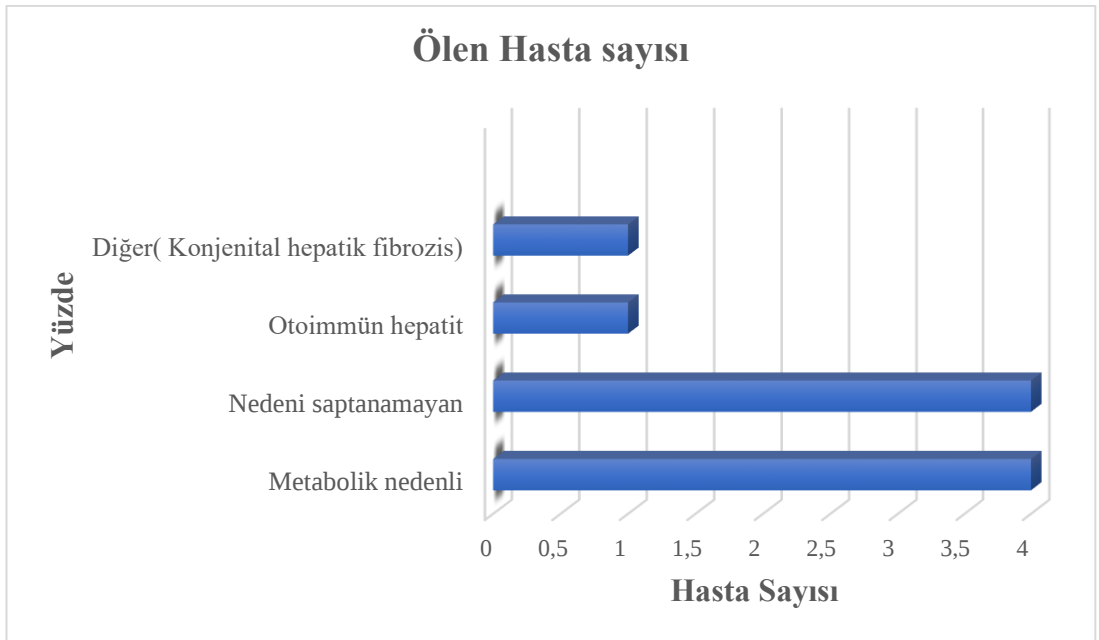
Sürekli renal replasman tedavisi metabolik nedenler sebebiyle izlenen hastaların %71,4'üne yapıldı. Enfeksiyöz neden nedeniyle izlenen hastaya yapılmadı. Toksik-ilaç ilişkili sebep nedeniyle izlenen hastaların %4,3'üne, nedeni bilinmeyen nedenler nedeniyle izlenen hastaların %23,5'ine yapıldı. Otoimmün hepatit tanısıyla izlenen hastaya yapılmadı. Diğer nedenler nedeniyle izlenen hastaların %20,8'ine yapıldı.

Karaciğer transplantasyonu olan 7 hastanın içerisinde 2'si (%28) toksik-ilaç ilişkili nedenli, 4'ü (%57) nedeni bilinmeyen sebepli, 1'i (%14) diğer nedenlerden dolayıydı. Karaciğer transplantasyonu olan toksik-ilaç ilişkili gruptaki hastalardan biri mantar intoksikasyonu ve biri de parasetamol intoksikasyonuna bağlıydı. Karaciğer nakli olan 4 hastanın akut karaciğer yetmezliği etiyolojisi belli değildi ve diğer nedenlere bağlı olarak karaciğer nakli olan hasta ise biliyer atrezi nedeniyle nakil oldu (Şekil 14).



Şekil 14. Karaciğer nakli yapılan hastaların etiyolojik dağılımı

Taburculuk açısından bakıldığında ölen 10 tane hastanın 4'ü (%40) metabolik nedeni, 4'ü (%40) nedeni saptanamayan, 1'i (%10) otoimmün hepatit nedeniyle, 1 (%10) hasta ise konjenital hepatik fibrozis nedeniyle öldü (Şekil 15). Ölen 10 hastanın hiç birine karaciğer nakli yapılmadı.



Şekil 15. Ölen hastaların etiyolojiye göre dağılımı

4.12. GRUPLARA GÖRE PROGNOZ FARKLILIKLARI

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları iki gruba ayırdık. Grup 1 toksik- ilaç ilişkili nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliği tanısıyla izlenen hastalar, grup 2 geriye kalan metabolik, enfeksiyöz, otoimmün, nedeni bilinmeyen ve diğer nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliğine tanısıyla izlenen hastalar olarak ayrıldı.

Kötü prognoz belirteçleri olduğu bilinen invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, plazma değişimi ihtiyacı, sürekli renal replasman tedavisi gereksinimi, karaciğer nakil ihtiyacı olması, ölüm ve yaşam oranları gibi parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı. Yine yüksek değerlerinin kötü prognostik olduğu bilinen ALT, amonyak, INR, PELD ve MELD değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$).

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Plazma değişim ihtiyacı kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) ihtiyacı kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Karaciğer transplantasyon ihtiyacı kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Klinik veya kanıtlanmış sepsis kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Gastrointestinal kanama açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı sonuç bulunmadı ($p > 0.05$). Beyin ödemi açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı sonuç bulunmadı ($p > 0.05$). Hepatorenal sendrom açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Taburculuk durumu açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$), grup 2 hastalarda anlamlı olarak ölüm oranı daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Yoğun bakım yatış süresi açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$), grup 2’deki hastaların hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu görüldü. ALT düzeyi açısından gruplar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. Amonyak düzeyi

açısından gruplar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). INR düzeyi açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. PELD skorlaması açısından gruplar kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), grup 2’de daha yüksek bulundu. MELD skoru 12 yaş ve üzerindeki hastalara bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Laboratuvar verilerinin, skorlama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 n:23 (%)	Grup 2 n:30 (%)	p
NIMV	5 (%21.7)	14(%46.7)	0.061
IMV	5 (%21.7)	20(%66.7)	0.001
Plazma değişimi	5 (%21.7)	20(%56.7)	0.011
CRRT	1 (%4.3)	10(%33.3)	0.015
Karaciğer nakli	2(%8.7)	5(%16.7)	0.685
Sepsis	2(%8.7)	18(%60)	0.0001
Gastrointestinal kanaması	0 (%)	5(%16.7)	0.061
Beyin ödemi	0 (%)	5(%16.7)	0.061
Hepatorenal sendromu	1 (%4.3)	9(%30)	0.031
Ölüm	0 (%)	10(%33.3)	0.003

Tablo 13. Laboratuvar verilerinin, skorlama sistemlerinin ve yoğun bakımda yatış süresinin gruplara göre karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 ortalama	Grup 2 ortalama	p
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	3	5.5	0.07
ALT	65	514	0.021
Amonyak	107	110	0.548
INR	2	2.85	0.003
PELD	6	27	0.0001
MELD	14	33	0.456

5. TARTIŞMA

Akut karaciğer yetmezliği nadir ancak hızlı ilerleyen sıklıkla ölümcül bir durumdur, daha önce bilinen karaciğer hastalığı olmayan bir hastada sarılık, koagülopati, ensefalopati, çoklu organ yetmezliği ve beyin ödemi görülmesiyle karakterizedir (90). Tüm dünyada hastanede tedavi gören karaciğer yetmezliği olgularının yılda 10-20 milyon olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliğinin insidansı yılda 2000 vaka olarak tahmin edilmektedir (3).

Bu çalışmada akut karaciğer yetmezliği tanısı ile Çocuk Yoğun Bakım'da izlenen 53 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tanı yaşının ortalama 67.6 ± 70.8 ay olduğu görüldü. Hastaların 24 (%45,3)'ü i kız, 29 (%54,7) tanesi erkek olup erkek/kız oranı 1,20 olarak bulundu. Yurtdışında yapılan çalışmalarda akut karaciğer yetmezliğinin ortalama görülme yaşı 30 ay olarak gösterilmiştir (91). Çalışmalarda erkek hasta oranının kız hasta oranından daha fazla olduğu saptanmıştır (91). Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut karaciğer yetmezliği tanılı 74 hasta incelenmiş, ortalama tanı yaşı 69 ay, erkek/kız oranı 1,11 olarak bulunmuştur (90). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar yaş açısından yurtdışında yapılan çalışmalara göre farklılık göstermekle beraber bu farklılığın akut karaciğer yetmezliği etiyolojisinin çok çeşitlilik göstermesinden ve etiyolojilerin sıklığının yaş grubuna göre farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürde kesinleşmiş bir tanı alma yaşı yoktur. Bizim çalışmamızla literatürdeki çalışmalar kıyaslandığında cinsiyet dağılımı açısından benzer bulunmuştur. Ülkemizde akrabalık oranlarının yurtdışına göre daha fazla olduğu bilinmektedir bu oran yapılan çalışmalarda %25,1 olarak bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda da anne-baba arasında akrabalık %34 olarak bulundu.

Genel olarak akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuklarda en sık saptanan nedenler viral hepatitler ve ilaçlar veya kimyasal maddelere sekonder gelişen karaciğer hasarlanmalarıdır. Birçok vakada etiyoloji belirsiz olabilmektedir (15,16). Çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği etiyolojisine bakıldığında metabolik nedenler 7 (%13,2), enfeksiyon ilişkili nedenler 1 (%1,9), toksik-ilâç ilişkili nedenler 23

(%43,4), otoimmün hepatit 1 (%1,8), diğer nedenler 4(%7,5), nedeni bilinmeyenler 17 (%32,1) olarak saptandı. Diğer nedenler içerisinde bir (%1,8) ektodermal displazi, bir (%1,8) familial hemofagositik lenfhistiositoz, bir (%1,8) biliyer atrezi ve bir (%1,8) konjenital hepatik fibrozis hastası bulunmaktaydı. Çalışmamızda etiyolojiye göre dağılıma bakıldığında tanımlanan etiyolojiler içerisinde büyük çoğunluğun (%43) toksik-ilaç ilişkili nedenler olduğu görüldü. Kathermann ve arkadaşlarının (92) 37 akut karaciğer yetmezliği hastası içeren çalışmasında hastaların %16'sı enfeksiyöz nedenlere, %14'ü metabolik nedenlere, %11'i toksik-ilaç ilişkili nedenlere, %8'i immünolojik nedenlere, %8'i vasküler nedenlere, %43'ü tanımlanamayan nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği olduğu gösterilmiş. Sundaram ve arkadaşlarının (94) 148 akut karaciğer yetmezlikli hastasını içeren çalışmasında hastaların %18,9'u metabolik nedenlere, %13,5'i neonatal hemokromatozise, %16,2'i enfeksiyöz nedenlere, %12,8'i diğer nedenlere, %37,8'i ise tanımlanamayan nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği olduğu gösterilmiş. Squires ve arkadaşlarının (6) 348 akut karaciğer yetmezliği hastası içeren çalışmasında hastaların %10'u metabolik nedenlere, %6'sı enfeksiyöz nedenlere, %19'si toksik ilaç ilişkili nedenlere, %6'sı otoimmün nedenlere, %10'u diğer nedenlere ve %49'u tanımlanamayan nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği olduğu gösterilmiş. Literatürde çocuk yaş grubunda akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebebinin tanımlanamayan nedenler olduğu gösterilmiş (6,92,93). Ancak bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak etiyolojik nedenler içerisinde en sık sebebin toksik-ilaç ilişkili nedenler (%43) olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde 28 (%52) hastada bilinç bulanıklığı, 33 (%62) hastada bulantı kusma, 10 (%18) hastada sarılık, 17 (%32) hastada halsizlik, 5 (%9) hastada ishal, 1 (%1,8) hastada ateş, 2 (%3,7) hastada karın ağrısı, 4 (%7,5) hastada kilo kaybı, 1 (%1,8) hastada kanlı gaita ve 1 (%1,8) hastada öksürük yakınması saptandı. Sundaram ve arkadaşlarının (94) 148 akut karaciğer yetmezlikli hastasını içeren çalışmasında başvuru anında hasta yakınmaları incelendiğinde %49 hastada letarji, %20 hastada ateş ve %20 hastada mide bulantısı ve kusma saptanmış. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların başvurudaki en sık yakınmalarının bilinç bulanıklığı ve bulantı- kusma olduğu görüldü. Bu çalışmalarda akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojisinin çeşitlilik

göstermesinden dolayı tanı anındaki başvuru yakınmalarının da hastadan hastaya farklılık gösterebileceği vurgulanmıştır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında 1 (%1,8) hastada asit, 18 (%33) hastada hepatomegali, 9 (%16) hastada splenomegali, 3 (%5) hastada ödem, 16 (%30) hastada sarılık, 1 (%1,8) hastada vezikülobülloz döküntü vardı. Hastaların hiçbirinde Kayser Fleischer halkası yoktu. Barış ve arkadaşlarının (90) 74 akut karaciğer yetmezlikli hastasını içeren çalışmasına bakıldığında 61 (%82,4) hastada sarılık, 47 (%63,5) hastada hepatomegali, 22 (%29,7) hastada splenomegali, 16 (%21,6) asit ve 16 (%21,6) hastada pretibial ödem bulgusu saptanmış. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda en sık görülen fizik muayene bulguları sarılık ve hepatomegali olarak bulundu.

Çalışmamızda yatış anındaki hastaların hepatik ensefalopati evrelerine bakıldığında hepatik ensefalopatisi olmayan hasta sayısı 19 (%35,8), evre 1+2 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 16 (%30,2) ve evre 3+4 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 18 (%34) olarak saptandı. Barış ve arkadaşlarının (90) 74 akut karaciğer yetmezlikli hastasını içeren çalışmasına bakıldığında hepatik ensefalopatisi olmayan hasta sayısı 21 (28.4%), evre 1+2 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 18 (%24,3) ve evre 3+4 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 35 (%47,3) olarak saptandı. Akut karaciğer yetmezliği tanısı için hepatik ensefalopati olması şart olmadığından dolayı literatürde hepatik ensefalopati oranları çalışmadan çalışmaya farklı göstermektedir.

Akut karaciğer yetmezliğinin tanısını koyabilmek için kullanılabilecek tek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Etiyolojiye göre istenmesi gereken tetkikler değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızdaki 53 hastanın hiçbirinde seruloplazmin ve idrarda bakır seviyesinde anormallik ve Wilson tanılı hasta yoktu. Akut karaciğer yetmezliğinin tanımında yer alan daha önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı olmama kriterini karşılamayan hastaları çalışmaya dahil edilmedi bu kriterden yola çıkarak Çocuk Yoğun Bakım yatışında Wilson tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda hiç Wilson tanılı hasta olmamasını; yıllar içerisinde gelişen sağlık hizmetleri ile beraber hastaların akut karaciğer yetmezliği tablosuna girmeden Wilson tanısı almasıyla açıkladık.

Çalışmamızda viral hepatit belirteçleri bakılan hastalar içerisinde aktif hepatit enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliği tablosunda olan hasta saptanmadı. Hepatit enfeksiyonlarının sıklığı ve yaygınlığı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterse de en sık enfeksiyöz nedenlere bağlı hepatit vakalarının literatürde hepatit A enfeksiyonundan kaynaklandığı bilinmektedir (97). Son 5 yılda Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan hastaları incelediğimiz çalışmamızda hiç hepatit A enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliği tablosunda hasta olmamasını son 10 yılda hepatit A virüsü aşısının rutin aşı takvimine konulmasından dolayı aşıli birey sayısının artmasıyla ilişkilendirdik.

Çalışmamıza dahil olan bir hastamızda VZV enfeksiyonuna sekonder akut karaciğer yetmezliği gelişti. Literatürde bu tip vakalar oldukça nadir olmakla beraber bu hastalara bakıldığında genellikle organ nakli olan veya altta yatan immün süpresif hastalığı olan hastalarda VZV'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği tanımlanmış (98). Bizim çalışmamıza dahil olan vakada ilginç bir şekilde primer veya sekonder immünyetmezlik öyküsü yoktu.

Bizim çalışmamızdaki 53 hasta için bakılan laboratuvar değerleri; AST'nin ortalama değeri 1423 ± 2556 U/L ve ortanca değeri 396 U/L, ALT'nin ortalama değeri 168 ± 212 U/L ve ortanca değeri 65 U/L, total bilirubinin ortalama değeri 5.8 ± 6.6 mg/dL ve ortanca değeri 2.5 mg/dL, direkt bilirubinin ortalama değeri 2.6 ± 3.4 mg/dL ve ortanca değeri 1 mg/dL, INR'nin ortalama değeri 2.51 ± 1.31 ve ortanca değeri 2.23, aPT'nin ortalama değeri 31.2 ± 21.3 sn ve ortanca değeri 21 sn, amonyak düzeyinin ortalama değeri 24.1 ± 4.12 umol/L ve ortanca değeri 11 umol/L olarak bulundu. Liu ve arkadaşlarının (10) 81 akut karaciğer yetmezlikli hastayla yaptığı çalışmada bakılan laboratuvar değerleri; AST'nin ortalama değeri 4920 ± 4899 U/L ve ortanca değeri 4143 U/L, ALT'nin ortalama değeri 3064 ± 2651 U/L ve ortanca değeri 2571 U/L, total bilirubinin ortalama değeri 15.5 ± 15.6 mg/dL ve ortanca değeri 10.8 mg/dL, direkt bilirubinin ortalama değeri 9.1 ± 10.2 mg/dL ve ortanca değeri 6 mg/dL, INR'nin ortalama değeri 4.6 ± 1.5 ve ortanca değeri 5.2, aPT'nin ortalama değeri 44.5 ± 26.6 sn ve ortanca değeri 34.5 sn, amonyak düzeyinin ortalama değeri 133.5 ± 164.7 umol/L ve ortanca değeri 105.5 umol/L olarak bulunmuş.

Çalışmamızda görüntüleme yapılan hastaların sonuçları incelendiğinde 53 hastanın 33 (%62,2)'üne karaciğer ultrasonu yapıldı. Bu hastalardan 6 (%11,3)'ünün ultrasonu normal, 27 (%50,9)'ünde patolojik bulgu vardı. Doppler ultrason 53 hastanın 17'sine(%31,2) yapıldı, hastanın 2 (%3,8) tanesinde normal, 15 (%28,3) tanesinde anormal sonuçlandı. Batın tomografisi 53 hastanın 13 (%22,7) tanesine yapıldı, 1 (%1,9) hastanın normal ve 11(%20,8) hastanın anormal saptandı. En sık tercih edilen görüntüleme tekniğinin ultrason olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında akut karaciğer yetmezlikli hastalarda en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrason olarak saptandı (95). Çalışmamızda 53 hasta içerisinde 5 (%9,4) hastanın EEG'si normal sonuçlandı, 7 (%13,2) hastanın EEG'si anormal olarak sonuçlandı ve 41(%77,4) hastaya ise EEG yapılmadı. Hussain ve arkadaşlarının (96) 19 akut karaciğer yetmezlikli hastayı içeren çalışmasında 11 (%57) hastanın EEG'si normal sonuçlanmış, 7 (%36) hastanın EEG'si anormal sonuçlanmış ve 1 (%5) hastaya EEG yapılmamış.

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle izlenen her hastada olmasa da tanı konulamayan vakalarda karaciğer biyopsisi akla gelmelidir biz de çalışmamızdaki 53 hastanın 7'sine (%14) biyopsi yapıldı. Chapin ve arkadaşlarının (99) 85 akut karaciğer yetmezlikli hastayı içeren çalışmasında 26 (%30) hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış.

Akut karaciğer yetmezliğinin spesifik tedavisi olmayıp tedavideki temel amaç ortaya çıkan komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir. Özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların izleminde solunum destek, sürekli renal replasman tedavisi, plazma değişimi, karaciğer nakil tedavisi ihtiyacı olabilir. Bizim çalışmamızda 53 hastanın 11 (%21,8)'ine sürekli replasman tedavisi ihtiyacı oldu. Plazma değişimi ihtiyacı olan hasta sayısı 22 (%41,5) olarak saptandı. Karaciğer transplantasyonu olan hasta sayısı 7 (%13,2) olarak bulundu. Di Giorgio ve arkadaşlarının (100) 55 akut karaciğer yetmezlikli hastayı içeren çalışmasında 10 (%18) hastanın sürekli renal replasman tedavisi, 8 (%14) hastanın plazma değişimi, 28 (%50) hastanın ise karaciğer nakil ihtiyacı olduğu bulunmuş. Kathermann ve arkadaşlarının (92) 37 akut karaciğer yetmezlikli hastayı içeren çalışmasında 8 (%21) hastanın karaciğer nakil ihtiyacı olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacının benzer olduğu ancak plazma değişim tedavisi ihtiyacının bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda daha fazla olduğu saptandı. Karaciğer nakil tedavisi

ihtiyacı merkezden merkeze göre farklılık göstermekle beraber çalışmanın yapıldığı merkezlerin bulunduğu coğrafik konum ve sosyokültürel olarak o bölgedeki insanların organ nakline bakış açısı organ nakil sıklığını etkileyebildiği düşünüldü.

Bizim çalışmamızda hastaların taburculuk durumları incelendiğinde hastalar halen yaşamakta olan ve ölmüş olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların 43 (%81,1)'ü yaşıyor, 10 (%18,9)'u ise ölmüş olarak kaydedildi. Kathermann ve arkadaşlarının (92) 37 akut karaciğer yetmezlikli hastayı içeren çalışmasında 23 (%62) hasta yaşıyor, 14 (%38) hasta ölmüş olarak kaydedilmiş. Bizim çalışmamızla akut karaciğer yetmezliği tanısıyla izlenen çocuk hastaların literatürdeki mortalitesi kıyaslandığında (11,94) daha düşük olduğu gözlemlendi.

Barış ve arkadaşlarının (90) 74 akut karaciğer yetmezlikli hastasını içeren çalışmasına bakıldığında karaciğer transplantasyonu olmadan iyileşme gözüken hastalar tüm çalışmaya alınan hastaların %32,4'ünü oluşturmaktayken bizim çalışmamızda ise karaciğer nakli olmadan spontan iyileşen hastaların %67 olarak bulundu. Karaciğer nakli olmadan iyileşme oranları merkezden merkeze göre %15-78,9 arasında farklılık göstermektedir (6,8,19,102,103). Merkezler arasındaki farklılıklar akut karaciğer yetmezliğinin tanısal kriterinin, etiolojisinin, medikal desteğin merkezden merkeze göre değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Birçok çalışmada PT, ensefalopati evresi, bilirubin düzeyi, ALT ve amonyak düzeylerinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir (4,6,8,10). Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grupları arasında kötü prognostik faktörleri değerlendirmek için biz de hastalarımızı etiolojiye göre iki gruba ayırdık. Grup 1 toksik- ilaç ilişkili nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliği tanısıyla izlenen hastalar, grup 2 geriye kalan metabolik, enfeksiyöz, otoimmün, nedeni bilinmeyen ve diğer nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliğine tanısıyla izlenen hastalar olarak ayrıldı. Gruplar kıyaslandığında invaziv mekanik ventilasyon, plazma değişimi, sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacının grup 2 olarak sınıflandırılan hastalarda grup 1'e göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha fazla bulundu. Hasta grupları yoğun bakımda yatış süresi, sepsis ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların meydana gelmesi ve ölme oranı kıyaslandığında grup 2 hastalarında grup 1 hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Kötü prognostik belirteçler olduğu bilinen ALT, INR

ve PELD değerleri açısından gruplar kıyaslandığında grup 2 hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Özetle ilaç- toksik ilişkili nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği öyküsü olan hastalarla metabolik, enfeksiyöz, otoimmün, diğer ve nedeni bilinmeyen etiyolojiler bağlı akut karaciğer yetmezliği olan hastalar kıyaslandığında anlamlı olarak mortalite oranları daha düşük, prognozu daha iyi bulundu. Squires ve arkadaşlarının (6) 348 akut karaciğer yetmezlikli hasta ile yaptığı çalışmasında çalışmaya katılan gruplar ilaç-toksik ilişkili nedenler ve diğerleri olarak iki gruba ayrılmış ve ilaç-toksik ilişkili nedenler ve diğer etiyolojiler kıyaslandığında invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaı, sürekli renal replasman tedavisi ihtiyaı ilaç-toksik ilişkili nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki kadar kapsamlı parametrelere bakılmamış da olsa gruplar arasındaki prognostik faktörler değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız akut karaciğer yetmezliği tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin, tedavilerinin ve prognozlarının değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

Bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların tanı yaşı ortalama $67.6 \pm 70,8$ ay olup, ortalanca 42 aydı. Erkek hastalarda akut karaciğer yetmezliği kızlara göre daha fazla görüldü.
2. Yoğun bakıma yatış esnasında hastaların %62'sinde en sık görülen yakınma bulantı kusma iken fizik muayene bulgularına bakıldığında ise hastaların %33'ünde en sık görülen bulgu hepatomegali olarak saptandı.
3. Yatış anında hastaların yarısından çoğunda (%64,2) hepatik ensefalopati bulguları olup hastaların hepatik ensefalopati evreleri değişkenlik göstermekteydi.
4. Literatür verileri incelendiğinde akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebebi, nedeni tanımlanamayanlar ve viral etkenlere bağlı hepatitler olduğu görülse de bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak en sık akut karaciğer yetmezliği nedeni toksik-ilaç ilişkili nedenlere bağlı olarak bulundu.
5. Çalışmamızda görüntüleme yapılan hastaların sonuçları incelendiğinde 53 hastanın 33 (%62,2)'üne karaciğer ultrasonu yapıldı. Akut karaciğer yetmezliği hastalarında tanıda en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi batın ultrasonu olarak saptandı.
6. Karaciğer transplantasyonu olan hasta sayısı 7 (%13,2) olarak bulundu. Karaciğer nakli olmadan spontan iyileşen hastaların sayısı 35 (%67) olarak bulundu. Hastaların 43 (%81,1)'ü yaşıyor, 10 (%18,9)'u ise ölmüş olarak kaydedildi.
7. İnvaziv mekanik ventilasyon, plazma değişimi, sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı olması ve PELD, INR, ALT değerlerinin yüksekliği kötü

prognostik belirteçler olarak belirlendi buradan yola çıkarak toksik-ilaç ilişkili nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliğinin prognozunun diğer etiyolojik nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği prognozuyla kıyaslandığında prognozun anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu ($p<0.05$).

8. Hasta gruplarında yoğun bakımda yatış süresi, sepsis ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların meydana gelmesi ve ölme oranı kıyaslandığında toksik ilaç ilişkili nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği hastalarında diğer etiyolojik nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$).
9. Çalışmamızın yeterli sayıda hasta içermesi, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerinin literatürle uyumlu olması, hastaların demografik özellikler açısından homojen olmaları ortaya çıkabilecek hataları en aza indirmek açısından avantajdır. Multidisipliner çalışan merkezimizde karaciğer nakli yapılıyor olması çalışmamızın diğer bir avantajıdır. Öte yandan literatürde bulunan çalışmalarda elde edilmiş olan bazı sonuçların çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olduğunu gözlemledik.
10. Çalışmamızın sadece Türk toplumunda, tek merkezde yapılmış olması nedeniyle sonuçlarımızı daha kabul edilebilir kılmak için çok merkezli ve daha fazla hasta sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
11. Akut karaciğer yetmezliği tanısında öyküde hastanın yakınmaları ile ilgili bilgi alındıktan sonra toksik madde veya ilaç alımı öyküsü, kan transfüzyon öyküsü, sarılıklı bireyle temas öyküsü, anne baba arasında akrabalık, uyuşturucu madde kullanımı öyküsü, kardeşte benzer yakınmaların olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.
12. Daha önceden bilinen karaciğer hastalığı olmayan çocuklarda ani gelişen karın ağrısı, karında şişlik, sarılık, bilinç bulanıklığı ve iştahsızlık gibi yakınmaları olan hastalarda akut karaciğer yetmezliği akla gelmelidir. Fizik muayenede sarılık, hepatomegali, splenomegali, asit gibi bulguların olması akut karaciğer yetmezliğinde en sık görülen bulgulardır. Tanısal

açıdan karaciğer hasarını ve karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren parametrelere ilk aşamada bakılması eğer bu sonuçlar anormal ise spesifik etiyolojiye yönelik tetkiklerin yapılması önerilir.

13. Akut karaciğer yetmezliği tanısı alan hastalarda solunum desteği, sürekli renal replasman tedavisi, plazma değişimi, inotrop tedavi ihtiyacı halinde veya artmış amonyak seviyesi ve beyin ödeme sekonder hepatik ensefalopati geliştiğinde, dirençli nöbetler görüldüğünde hastaların Çocuk Yoğun Bakım Ünite'sinde takip ve tedavi edilmesi gerekmektedir.
14. Akut karaciğer yetmezliği tanısı alan hastalarda nakil ihtiyacı varsa en kısa sürede hastaların karaciğer nakli yapılan merkezlere transfer edilmesi gerekmektedir.
15. Hastaların prognozunun belirlenmesinde PELD, MELD ve PRISM gibi ölçekler kullanılır. Akut karaciğer yetmezliği tablosunda hem prognozu hem de karaciğer nakil ihtiyacını öngörmeye hasta 11 yaş ve altındaysa PELD, 12 yaş ve üzerindeyse MELD skoruna bakılır. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne akut karaciğer yetmezliği nedeniyle yatan hastalarda PRISM skorunu hesaplamak prognozu öngörmek açısından yararlıdır.

ÖZET

Giriş ve amaç: Akut karaciğer yetmezliği nadir karşılaşılan, sıklıkla ölümcül seyreden bir hastalıktır. Çok farklı etiyolojilere bağlı oluşabilen heterojen bir hastalıktır. Klinik seyrinde karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması sonucu oluşan, koagülopati, sarılık ve çoklu organ yetmezliğine eşlik eden hepatik ensefalopati olabilir.

Çalışmamızın amacı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde akut karaciğer yetmezliği tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin, tedavilerinin ve prognozlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2015-2019 yılları arasında takip edilen akut karaciğer yetmezlikli hastalara ait veriler veri tabanı üzerinden retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım'a 2015-2019 yılları arasında akut karaciğer yetmezliği tanısı ile yatan 53 hasta dahil edildi. Hastaların 24 (%45,3)'ü kız, 29 (%54,7)'u erkek olup erkek/kız oranı 1,20 olarak bulundu. Hastaların tanı esnasında yaş ortalaması 67.6 ± 70.8 aydı. Akut karaciğer yetmezliği etiyolojisine bakıldığında toksik-ilaç ilişkili nedenler %43,4, nedeni bilinmeyenler sebepler %32,1, metabolik nedenler %13,2, diğer nedenler %7,5, enfeksiyon ilişkili nedenler %1,9, otoimmün nedenler %1,8 olarak saptandı. Başvuru anında hastaların yakınmaları incelendiğinde %62'sinde bulantı-kusma, %52'sinde bilinç bulanıklığı, %32'sinde halsizlik, %18'inde sarılık, %9'unda ishal, %7,5'unda kilo kaybı, %3,7'sinde karın ağrısı, %1,8'inde ateş, %1,8'inde kanlı gaita ve %1,8'inde öksürük yakınması saptandı. Fizik muayenede %33'ünde hepatomegali, %30'unda sarılık, %16'sında splenomegali, %5'inde ödem, %1,8'inde asit, %1,8'inde vezikülobülloz döküntü vardı. Hepatik ensefalopatisi olmayan hasta sayısı 19 (%35,8), evre 1+2 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 16 (%30,2) ve evre 3+4 hepatik ensefalopatisi olan hasta sayısı 18 (%34) olarak saptandı. 53 hasta içerisinde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) destek ihtiyacı olan hasta sayısı 20 (%37,7), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı olan hasta sayısı 4 (%7,5), plazma değişimi ihtiyacı olan hasta sayısı 22 (%41,5), sürekli replasman tedavisi ihtiyacı olan hasta

sayısı 11 (%21,8), karaciğer transplantasyonu olan hasta sayısı 7 (%13,2) olarak saptandı. Hastaların çocuk yoğun bakım yatış süreleri 7.38 ± 9 gün, hastaların 43 (%81,1)'ü yaşadı, 10 (%18,9)'u öldü.

Sonuç: Çalışmamızda, toksik-ilaç ilişkili nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliğinin prognozunun diğer etiyolojik nedenlere bağlı akut karaciğer yetmezliği prognozuyla kıyaslandığında prognozun daha iyi olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Akut karaciğer yetmezliği, toksik-ilaç kullanımı, çocuk yoğun bakım



SUMMARY

Introduction and aim: Acute liver failure is rare but potentially devastating process that can lead to death. Acute liver failure is defined in children as a multi-systemic heterogeneous disorder in which severe impairment of liver function. Due to the impairment which rapidly onsets patients can present with coagulopathy, jaundice, multiple organ failure and hepatic ensefalopathy.

The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical and laboratory findings of acute liver failure patients who were admitted to Pediatric Intensive Care Unit and to investigate treatment strategies and prognosis of the disease.

Methods: We retropectively enrolled patients who were diagnosed with acute liver failure and admitted to the Pediatric Intensive Care Unit between 2015 till 2019 by using the database system.

Results: A total of 53 patients who were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit at University of Ankara School of Medicine were included. 24 (%45,3) patients were female and 29 (%54,7) patients were male, male/female ratio was found 1.20. Average age at diagnosis was 67.6 ± 70.8 months and median age was found 42 months.

Pediatric acute liver failure etiologies were evaluated and noted as: %13,2 metabolic diseases, %1,9 infectious diseases, %43,4 toxic or drug induced reasons, %1,8 autoimmune diseases, %7,5 other reasons and %32,1 undetermined reasons. At admission %52 of the patients had consciousness, %62 of the patients had nausea and vomiting, %18 of the patients had jaundice, %32 of the patient had fatigue, %9 of the patients had diarrhea, %1,8 of the patients had fever, %7,5 of the patients had abdominal pain, %7,5 of the patients had weight loss, %1,8 of the patients had bloody diarrhea, %1,8 of the patients had cough. Clinical findings at admission were %1,8 abdominal ascites, %18 hepatomegaly, %16 splenomegaly, %3 edema, %30 jaundice and %1,8 vesiculebullose rash. The number of the patients who didn't have hepatic ensefalopathy were 19 (%35,8), the patients who had stage 1+2 hepatic ensefalopathy were 16 (%30,2) and the ones who had stage 3+4 hepatic ensefalopathy were 18 (%34).

The number of the patients who recieved invasive mechanic ventilation were 20 (%37,7), non-invasive mechanic ventilation were 4 (%7,5), plasma exchange were 22 (%41,5), continue renal replacement treatment were 11 (%21,8) and the patients who had liver transplantation were 7(%13,2). Average pediatric intensive care duration were 7.38 ± 9 days, 43 (%81,1) patients lived 10 (%18,9) patients were dead.

Conclusion: We found that toxic- drug related acute liver failure had better prognosis than the other etiologic reasons which make acute liver failure.

Key words: Acute liver failure, toxic-drug usage, pediatric intensive care



KAYNAKÇA

1. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in Children. Clin Liver Dis. 2006; 10:49-68
2. Devicador D, Tisseres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5:717-29
3. Steinhorn DM, Alanso EM, Banchman TE: Acute liver failure, liver transplantation and extracorporeal liver support. In Fahrman BP, Zimmerman J, editors. Pediatric Critical Care, Philadelphia, 2006; Mosby Elsevier, 1272-1284.
4. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, Lopez S, Cernadas C, Alvarez F. Prognostic factors in pediatric acute liver failure. Arch Dis Child 2008; 93:48-51
5. O`Grady JG, Wendon J. Acute liver failure. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. Clinical gastroenterology and hepatology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005;745-53.
6. Squires RH Jr, Schneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr 2006; 148:652-8
7. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children Liver Transpl 2008; 14:80-4.
8. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:575-81
9. Ee LC, Shepherd RW, Cleghorn GJ et. Al. Acute liver failure in children a regional experience. J Pediatr Child Health 2003; 39:107-10
10. Liu E, MacKenzie T, Dobyns EL, et al. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk at death staging system in children. J Hepatol 2006; 44:134-41

11. 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.
12. Newland CD. Acute Liver Failure. *Pediatr Ann*. 2016 Dec 1;45(12): e433-e438.
13. Hoofnagle JH, Carithers RLJ, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-52.
14. 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
15. Thompson AE. Acute liver failure and other gastrointestinal emergencies in pediatrics. In Convey EE, Relvas MS, editors. Pediatric multiprofessional critical care review, 2006, p 335-348
16. Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Ind J Pediatr* 2006; 73: 85-88.
17. Sass DA, Shakil OA. Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:1195-1211
18. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:191-98.
19. Aydoğdu S, Özgenç F, Yurtsever S. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome. *J Tropical Pediatr* 2003; 49:367-70.
20. McNeil M, Hoy JF, Richards MJ, et al. Etiology of fatal hepatitis in Melbourne. *Med J Aust* 1984; 141: 637–40.
21. Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:529-36.
22. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13. Review.
23. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):47-59

24. Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:141-156.
25. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018 Jun; 83:188-196.
26. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies Colleen C. Muraresku, Elizabeth M. McCormick, Marni J. Falk *Curr Genet Med Rep*. 2018 Jun; 6(2): 62–72.
27. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guzsavas-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017 Dec;19(12).
28. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec;3(4):313-20.
29. Lopes AI, Almeida AG, Costa AE, Costa A, Leite M. [Hereditary fructose intolerance]. *Acta Med Port*. 1998 Dec;11(12):1121-5. Review. Portuguese.
30. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Oct;47(4):395-405.
31. Alonso EM, James LP, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen Adducts Detected in Serum of Pediatric Patients With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):102-7.
32. Ozdemir R, Bayrakci B, Teksam O. Fatal poisoning in children: acute colchicine intoxication and new treatment approaches. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):739-43.
33. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb;47(2):101-11.
34. Baskiran A, Dirican A, Ozgor D, Kement M, Koc S, Sahin TT, Ates M, Yilmaz S. Significance and outcome of living-donor liver transplantation in acute mushroom intoxication. *Niger J Clin Pract*. 2018 Jul;21(7):888-893.

35. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. [Autoimmune hepatitis in the pediatric age]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Sep- Oct;74(5):324-333.
36. 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.
37. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Arc Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Oct;62(5):385-94.
38. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):39–47
39. Leist M, Single B, Castoldi AF, Nicotera P. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exp Med* 1997; 185:1481–1486
40. Lemasters J. Mechanisms of hepatic toxicity v. necroptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis. *Am J Physiol* 1999;276:G1–G6
41. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003 Aug;23(3):203-15.
42. Katoonizadeh A, Nevens F, Verslype C, Pirenne J, Roskams T. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study. *Liver International*. 2006; 26:1225–1233
43. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care*. 2007 Feb;23(2):129-35. Review. PubMed PMID: 17351416.
44. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug;27(3):401-14.

45. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*. 2006 Jan;55(1):98-104. Epub 2005 Jul 15.
46. 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 Mar;29(3):648-53.
47. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:1-7.
48. Alonso E, Squires R, Whittington P. Acute Liver Failure in Children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p.71–96.
49. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jun;35(6-7):430-7.
50. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov;22(4):773-805.
51. Alam S, Lal BB. Metabolic Liver Diseases Presenting as Acute Liver Failure in children. *Indian Pediatr*. 2016 Aug 8;53(8):695-701.
52. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012; 56:671-85
53. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
54. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012 Dec 1;86(11):1027-34; quiz 1010-2.
55. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):351-66.
56. Sokal E, Nannini P. Hepatitis C virus in children: the global picture. *Arch Dis Child*. 2017 Jul;102(7):668-671.

57. Romero M, Palmer SL, Kahn JA, Ihde L, Lin LM, Kosco A, Shinar R, Ghandforoush A, Chan LS, Petrovic LM, Sher LS, Fong TL. Imaging appearance in acute liver failure: correlation with clinical and pathology findings. *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1987-95.
58. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Alonso E, Whittington PF, Wainwright MS. EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):449-56.
59. Horney JT, Galambos JT. The liver during and after fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1977; 73:639-45.
60. 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; 6388.
61. Bhatia V, Lodha R. Intensive care management of children with acute liver failure. *Indian J Pediatr.* 2010 Nov;77(11):1288-95.
62. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest.* 1986 Jun;16(3):193-7.
63. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of Nacetylcysteine in children with non-acetaminophen induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008; 14:25-30.
64. Macdougall BR, Bailey RJ, Williams R. H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. *Lancet.* 1977; 1:617-9.
65. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, Linden PK, Patzer JF. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl.* 2008; 14:1048-57.
66. Rabinstein AA. Treatment of brain edema in acute liver failure. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12:129-41.

67. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, et al. Intensive Care of Patients with Acute Liver Failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med*. 2007; 35:2498-508.
68. Whittington PF, Alonso EM, Squires RH. Acute liver failure. In: *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Kelly DA (eds). Oxford: Wiley-Blackwell; 2008. p. 630.
69. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*. 2003; 9:138-43.
70. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005; 41:1179-97.
71. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:347-51.
72. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1993; 17:196-201.
73. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006; 25:285-94.
74. Bihari DJ, Gimson AE, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis*. 1986 May;6(2):119-28.
75. Psacharopoulos HT, Mowat AP, Davies M, Portmann B, Silk DB, Williams R. Fulminant hepatic failure in childhood: an analysis of 31 cases. *Arch Dis Child*. 1980 Apr;55(4):252-8.
76. Warren R, Trewby PN, Laws JW, Williams R. Pulmonary complications in fulminant hepatic failure: analysis of serial radiographs from 100 consecutive patients. *Clin Radiol*. 1978 Jul;29(4):363-9.

77. Hassanein T, Tofteng F, Brown RS. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis, and advanced grades of hepatic encephalopathy: a prospective, controlled, randomized multicenter trial. *Hepatology* 2004; 40:726.
78. 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.
79. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg.* 2001 Sep;234(3):418-24.
80. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. (Petrides M, Stack G, ed). AABB press, 2001; vol 1:293-311.
81. Chien MM, Chang MH, Chang KC, Lu FT, Chiu YC, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF. Prognostic parameters of pediatric acute liver failure and the role of plasma exchange. *Pediatr Neonatol.* 2019 Aug;60(4):389-395
82. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986; 6:648-51
83. Shanmugam NP, Dhawan A. Selection criteria for liver transplantation in paediatric acute liver failure: the saga continues. *Pediatr Transplant.* 2011; 15:5-6.
84. 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.
85. O'Grady JG, Alexander GJ, Haylar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45
86. 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

87. 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.
88. 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
89. Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr.* 1992 Jul;121(1):68-74. PubMed PMID: 1625096.
90. Bariş Z, Saltik Temizel IN, Uslu N, Usta Y, Demir H, Gürakan F, Ozen H, Yüce A. Acute liver failure in children: 20-year experience. *Turk J Gastroenterol.* 2012 Apr;23(2):127-34.
91. Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, Del Fresno-Valencia MR, Germán-Díaz M, Urruzuno P, Medina E, Manzanares J. Acute Liver Failure: Outcome and Value of Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Pediatric Cases. *Pediatr Emerg Care.* 2018 Jun;34(6):409-412.
92. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechêne A, Gerner P, Lainka E, Hoyer PF, Feldstein AE, Canbay A. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol.* 2015 Sep-Oct;14(5):722-8.
93. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-9
94. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr.* 2011 Nov;159(5):813-818.e1.
95. Westra, S. J., Zaninović, A. C., Hall, T. R., Busuttil, R. W., Kangarloo, H., & Boechat, M. I. (1993). Imaging in pediatric liver transplantation. *RadioGraphics*, 13(5), 1081–1099.
96. Hussain E, Grimson M, Goldstein J, Smith CM, Alonso E, Whittington PF, Wainwright MS. EEG abnormalities are associated with increased risk of

- transplant or poor outcome in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):449-56.
97. Shah U, Habib Z, Kleinman RE. Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics* 2000; 105: 436-8.
 98. Brewer EC, Hunter L. Acute Liver Failure due to Disseminated Varicella Zoster Infection. *Case Reports Hepatol.* 2018 Sep 27; 2018:1269340.
 99. Chapin CA, Mohammad S, Bass LM, Taylor SA, Kelly S, Alonso EM. Liver Biopsy Can Be Safely Performed in Pediatric Acute Liver Failure to Aid in Diagnosis and Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Oct;67(4):441-445.
 100. Di Giorgio A, Sonzogni A, Picciché A, Alessio G, Bonanomi E, Colledan M, D'Antiga L. Successful management of acute liver failure in Italian children: A 16-year experience at a referral centre for paediatric liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2017 Oct;49(10):1139-1145.
 101. Escorsell A, Mas A, Mata M. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389-95.
 102. Areia M, Romãozinho JM, Ferreira M, et al. Fulminant hepatic failure: a Portuguese experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 665-9.
 103. Wei G, Bergquist A, Broomé U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007; 262: 393-401.

EKLER

Ek-1: İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Yoğun Bakım'da fulminan karaciger yetmezliği ile yatan hastalarda etiyoloji ve uygulanan tedaviler	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tamıl KENDİRLİ	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Yoğun Bakım	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:İS-215-19	Tarih: 14 Kasım 2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nuray YAZIHAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sinem CİVRİZ BOZDAĞ	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	

Berna IŞIK
A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları
Etik Kurulu
Aslı Gibidir

Ek-2: Veri Toplama Formu

A-Demografik Bilgiler

İsim:	Soyİsim:	Protokol numarası:
Doğum tarihi:	Yaş(yıl/ ay):	Cinsiyet: Kız o Erkek o

B-Başvurudaki Bilgiler

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış tarihi(gün/ay/yıl):			
Hastanın geldiği yer:	Acil o	Servis o	Dış merkez o
Kronik KC dışında kronik hastalık var mı:	Evet o	Hayır o	
Yatis nedeni:			
*PRISM III skoru(0-18):			
**PELD skoru(0-11 yas):			
*** MELD skoru(12-18 yas):			

C-Öyku

Yatıştaki klinik bulgular:	Bilinc bulanıklığı o	Bulantı- Kusma o	Karında sislik o	Sarılık o	Diğer o
Yakınma Süresi (gün):					
Anne baba arasında akrabalık: Var o		Yok o			
Toksik ilaç kullanma öyküsü: Var o ise ilacın adı			İlac dozu: mg/kg	Yok o	

D-Fizik Muayene

VA: VA p:
Boy: Boy p:
BGA Z skoru:
YGA Z skoru:
VKİ Z skoru:

Asit: o	HM: o	SM: o	Ödem: o	Sarılık: o	Diğer:
Yatışta hepatik ensefaopati evresi:		Yok o	Evre 1+2 o	Evre 3+4 o	Belirtilmemiş o

E-Laboratuvar

Hb:	PT:
BK:	aPTT:
PLT:	INR:

ALT:	AST:
GGT:	ALP:
Total bilirubin:	Direkt Bilirubin:
Total Protein:	Albumin:
BUN:	Kreatinin:
Glukoz:	Diğer:

Anti HAV Ig M:	Parvovirus B19:
Anti HAV Ig G:	EBV PCR:
Hbs Ag:	CMV PCR:
Anti-Hbs:	HSV PCR:
Anti-Hbe:	Diğer:
Hbe Ag:	
Anti Hbc IgM:	
HBV DNA:	
Anti HCV:	
HCV RNA:	

Metabolik tarama:

Kanda amonyak düzeyi:	
Tandem MS:	Seruloplazmin düzeyi:
Kanda aminoasit:	24 saatlik idrarda bakır:
Organik asit:	Otoimmün antikorlar(ANA,SMA,LKM,ds DNA,AMA):

F-Goruntuleme ve Biyopsi

Batın Ultrason:
Batın Doppler Ultrason:
Bilgisayarlı tomografi:
MR:
EEG:
Karaciğer biyopsisi patoloji sonucu:

G-Takip

Etiyoloji:
Enfeksiyöz:
Toksik-ilac ilişkili nedenler:
Metabolik:
Otoimmün Hepatit:
Diğer nedenler:
Nedeni bilinmeyenler:

H-Tedavi

Medikal destekleyici tedavi:	
Elektrolit ve glukoz replasman tedavisi:	
NAC:	
Oral/IV ab:	
Laksatif:	
H2 bloker:	
TPN:	
Cerebral odem tedavisi: Mannitol: %3 NACL:	
Antiepileptik ilaç:	
Hepamerz:	
Solunum desteği: NIMV: IMV: HFNC:	
Plazma değişimi:	
CRRT(modu):	
Karaciger transplantasyonu: Donör o	Kadavra o

I-Komplikasyonlar

Klinik sepsis ve/veya kanıtlanmış sepsis:
GIS kanama:
Peritonit:
Beyin odemi:
Hepatorenal sendrom:
Adrenal yetmezlik:

J-Sonuç

Yoğun bakım yatış süresi:
Taburculuktaki norolojik durumu:
<i>*Pediatric cerebral performance category scale</i>
Yaşadı:
Öldü: