

Fülminan Karaciğer Yetmezliği

Hakan Erdem

Özet: Fülminan karaciğer yetmezliği (FKY), karaciğer fonksiyonları yerinde olan kişilerde sentez fonksiyonunda bozulma ve ensefalopati ile karakterize akut karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın insidansı milyonda 3.5 civarındadır. Viral ve toksik nedenler başta olmak üzere birçok sebeple oluşabilmekte birlikte, asetaminofen toksisitesi en sık nedendir. Ülkemizde FKY etyolojisinde viral hepatit etkenleri ilk sırada yer almaktadır. Hepatik ensefalopati beyin fonksiyonlarında geri dönüşümlü bozulmalarla karakterize bir sendromdur ve FKY'nin önemli bir komponentidir. Tedavide etyolojiye yönelik özgül tedaviler ve komplikasyonların giderilmesine yönelik destek tedavileri kullanılmaktadır. Sonuçta FKY ölümcül, tedavisi güç, çoklu disiplinler yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer yetmezliği, viral hepatit.

Summary: Fulminant liver failure. Fulminant liver failure (FLF) is defined as the acute injury of the liver along with the deterioration of synthetic functions of the liver concordant with encephalopathy in a previously healthy individual. The incidence of the disease is around 3.5 in a million. Although the disease develops due to various reasons like viral and toxic agents, acetaminophen toxicity is the most frequent cause of the disease. Particularly, viral hepatitis agents are the leading causes of FLF in Turkey. Hepatic encephalopathy is the major component of FLF and is a reversible syndrome characterized with changes in mental status. In the management of FLF, specific medications and supportive therapy in limited complications are used. In conclusion, FLF is a mortal disease which is difficult to treat and necessitates multidisciplinary approach.

Key Words: Liver failure, viral hepatitis.

Giriş

Fülminan karaciğer yetmezliği (FKY), karaciğer fonksiyonları yerinde olan kişilerde sentez fonksiyonunda bozulma ve ensefalopati ile karakterize akut karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Akut karaciğer yetmezliğinin tanımlanmasında zamana dayalı ölçekler dikkate alınmaktadır. Bunlarda ilki semptomların başlangıcından sekiz hafta ve sarılığın gözlenmesinin ardından iki hafta içerisinde ensefalopati gelişmesidir (1). Bu zaman dilimlerini aşan karaciğer yetmezlikleri ise subfülminan tablo olarak tanımlanmaktadır.

Fülminan ve subfülminan yetmezlikler klinik özellikler ve prognoz açısından farklılık göstermektedir. Örneğin, beyin ödemi FKY'de daha sık görülürken, böbrek yetmezliği ve portal hipertansiyona subfülminan tabloda daha sık rastlanmaktadır (2).

Etyoloji

Hastalığın insidansının milyonda 3.5 civarında olduğu bildirilmektedir (3). FKY vakalarının yaklaşık %60-80'inde bir neden saptanabilmektedir (2). FKY viral ve toksik nedenler başta olmak üzere birçok sebeple oluşabilmekte birlikte, asetaminofen toksisitesi en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. FKY nedenlerini aydınlatmaya yönelik yapılan öncül bir çalışmada asetaminofen (%39) ilk sıradadır. Ardından sırasıyla etken saptanamayanlar (%17), idyosenkrazik ilaç reaksiyonları (%13) ve viral hepatit A-B (%12) gelmektedir (4). FKY etyolojisine yönelik yapılan bu tür araştırmalarda viral hepatit et-

kenleri %12-53 oranında suçlanmaktadır (3-5).

Ülkemizde FKY etyolojisinde viral hepatit etkenleri ilk sırada yer almaktadır (6). Etkenlerin dağılımı özellikle bölgesel viral hepatit epidemiyolojisi dikkate alındığında, coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar gösterebilmektedir (3). Aslında sorunun değerlendirilebilmesi tedavi yaklaşımlarında, prognozu belirlemede ve hasta yakınlarını yönlendirmede belirleyici olabileceğinden büyük önem taşımaktadır. Örneğin, etken asetaminofen ise tedavide asetilsistein vermek büyük önem taşımaktadır (7). Wilson hastalarında ise ailenin diğer üyelerinin araştırılması önerilmektedir (8).

Hepatit Virusları

Hepatit A virusu (HAV) infeksiyonu akut hepatitin en sık görülen biçimi olmakla birlikte, FKY'nin nadir nedenlerinden birisidir. Hepatit B virusu (HBV) ise FKY'nin en sık viral etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (4). "Precore/pre-S" mutantlarının HBsAg veya HBeAg üretemeyebilecekleri dikkate alındığında, HBV'nin etyolojideki payı, çok daha fazla olmalıdır. Dolayısıyla bu tür vakalarda gelişen FKY, yanlışlıkla A-C dışı viral hepatit etkenlerine veya kriptojenik nedenlere atfedilmektedir (3). Bu çelişik durum A-B dışı viral hepatit etkenlerine bağlı karaciğer nakli yapılan vakaların %35'inde moleküler yöntemler kullanılarak gösterilmiştir (9).

Hepatit C virusu (HCV) FKY'nin önemli bir nedeni gibi görünmemektedir. Hepatit delta virusu (HDV) ise hem alta yatan bir HBV infeksiyonu üzerine oturarak, hem de HBV ile eşzamanlı infeksiyon yaparak FKY'ye neden olabilir. Hepatit E virusu özellikle hamile bayanlarda yaptığı FKY ile ismini duyurmuş bir virustur. Diğer viral FKY etkenleri Epstein-Barr

Tablo 1. FKY'ye Sık Neden Olan Toksinler

SSS İlaçları	Antibiyotikler	Diğer İlaçlar	Doğal Toksinler
Fenitoin	Sülfonamidler	NSAİ	Zehirli mantarlar
TSA	Rifampisin	Amiodaron	Alkol
Valproik asid	Tetrasiklin	Halotan	CCl ₄
MAO inhibitörleri	İzoniazid	Propiltiyourasil	Altın
Metil dopa	Ketokonazol	Dideoksiinozin	
	Makrolidler		

SSS: Santral sinir sistemi, NSAİ: Nonsteroid antiinflatuarlar, TSA: Trisiklik antidepressanlar, CCl₄: Karbontetraklorür, MAO: Monoaminoksidad

virusu (EBV), sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virüsü (HSV) ve varisella zoster virüsü (VZV)'dur (1,3,10).

Toksinler

Asetaminofen FKY'ye en sık neden olan ilaç-toksindir. Genellikle intihar amacıyla çok miktarda ilaç alınmasıyla ortaya çıkmaktadır; ancak kronik alkol kullanımı ve antikonvülanlar gibi sitokrom P-450 sistemini uyaracak ilaçlar alan ya da altta yatan karaciğer hastalığı olan vakalarda da tedavi dozlarında bile karaciğer yetmezliği oluşabilmektedir (1,3).

Ülkemizde de nimesulid ve antitüberküloz ilaçlara bağlı gelişen fulminan hepatit vakaları bildirilmiştir (11-13).

Vasküler Nedenler

Portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu (hepatik ven trombozu), veno-oklüzif hastalık ve iskemik hepatit ile FKY ilişkilendirilmiştir (14).

Metabolik Nedenler

Wilson hastalığı, gebelikte gözlenen akut yağlı karaciğer ya da Reye sendromu gibi tablolar da FKY oluşturabilmektedir (15-17).

FKY'nin Nadir Görüldüğü Tablolar

Myokard infarktüsü, sepsis ve otoimmün hepatitte de karaciğer yetmezliği belirti ve bulguları gözlenebilir (1,3,4).

Prognoz

FKY'de hastalarda ensefalopati dışında prognoza etkileyen başka komplikasyonlarla da karşılaşmaktadır. Oluşabilecek komplikasyonlar şunlardır (1,10): [a] beyin ödemi, [b] böbrek yetmezliği, [c] hipoglisemi, [d] metabolik asidoz, [e] kanama-pıhtılaşma sorunları, [f] sepsis, [g] çoklu organ yetmezliği.

FKY'de hastalığın gidişini yönlendiren etmenler ensefalopatinin düzeyi, hastanın yaşı ve tabloyu oluşturan nedenlerdir. İdyosenkrazik ilaç reaksiyonlarında, Wilson hastalığında, A-B dışı viral hepatitlerde mortalite daha yüksek iken HAV ve HBV'ye bağlı FKY'de, asetaminofenin neden olduğu hepatosellüler hasarlanmalarda, 10-40 yaş arası hastalarda daha düşük seyretmektedir (4,18). Ensefalopatinin düzeyi ve kendiliğinden iyileşme arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sağ kalım oranları şu şekilde özetlenebilir (19): Evre I-II: %65-70 ; evre III: %40-50; evre IV: < %20.

İyileşme ile ilişkili diğer değişkenler protrombin zamanı (PTZ), serum bilirübin düzeyi ve arteriyel pH olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Karaciğer rejenerasyonunun bir göstergesi olan

α fetoprotein değerlerinin yükselmesi, asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliğinde iyi bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (20). Karaciğer histolojisi ise prognozla uyumlu bir gösterge kabul edilmediğinden önerilmemektedir (21).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan akut viral hepatitli vakalarda mortalite %2.7 bulunmuş, ölen iki vaka gastrointestinal kanama neneni ile kaybedilmiştir (22).

Hepatik Ensefalopati

Hepatik ya da portosistemik ensefalopati ilerlemiş karaciğer hastalığında gözlenen, beyin fonksiyonlarında geri dönüşümlü bozulmalarla karakterize bir sendromdur. Karaciğer yetmezliğinde beyin disfonksiyonuna neden olan mekanizmalar henüz tam aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte metabolik ensefalopati, beyin ödemi ve beyin atrofi gibi patolojilerin iç içe geçtiği bir nöropsikiyatrik tablo olarak tanımlanabilir. Koma tablosu oturduğunda gözlenen beyin ödemi, yetersiz serebral perfüzyon ve nörotransmitter düzensizliğinin etkileri tam ayrılmamıştır. Sonuçta bu süreçler üst üste binerek klinik tabloyu oluşturmaktadır (23).

Hepatik ensefalopati (HE) oluşumunda öne çıkan en önemli parametre amonyak (NH₃) düzeyidir. Ayrıca merkezi sinir sisteminde yerleşik gamma-amino butirik asid (GABA) reseptörlerinin rolüne, nörotransmitter değişimlerine ve aminoasid düzeylerine de değinmek gerekecektir. HE'de güncel tedavi yaklaşımları bu hipotezlere dayanmaktadır.

HE gelişimine katkıda bulunan faktörler şunlardır: [a] Gastrointestinal (GIS) kanama, sepsis, nekrotik doku ürünleri ve sitokinlere bağlı olarak oksijen dağılım mekanizmalarında yetersizlikler oluşmaktadır. Serebral perfüzyon üzerine hipotansiyonun olumsuz etkileri FKY'de artmaktadır. [b] Alkoliklerde, damardan uyuşturucu kullananlarda ve Wilson hastalarında FKY'den bağımsız olarak serebral fonksiyonlarda sorunlar oluşmaktadır. [c] Portal hipertansiyon tedavisinde uygulanan portosistemik anastomoz, vakaların yaklaşık %30'unda HE'yi hızlandırmaktadır. [d] HE'yi kolaylaştıran diğer nedenler sakinleştirici ilaç kullanımı, hipokalemi ve hiponatremidir. [e] Eşzamanlı metabolik alkaloz varlığı kan-beyin engelini (KBE) aşamayan NH₄⁺'ün NH₃'e dönüşmesine neden olmaktadır (6,24-26).

Amonyak: HE'ye neden olan en önemli toksin amonyak olarak kabul edilmektedir. GIS amonyağın ana kaynağıdır. Enterositlerde glutaminden, sindirilen proteinlerin ve ürenin kolon bakterileriyle katabolizması sonucunda NH₃ ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar tam netleşme de, sorumlu tutulan bir başka yol da *Helicobacter pylori* tarafından ürenin yıkılmasıdır (27).

Aminoasidlerin beyne geçişinin bozulması: Amonyak artışı KBE'de yerleşik L-aminoasid transport sistemini aktive ederek nötral aminoasidlerin beyne geçişini kolaylaştırmaktadır (28). Aynı zamanda, amonyak artışı ile triptofanın beyne geçişi arasında orantısız bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (29). Nötral aminoasidlerden tirozin, fenilalanin ve triptofanın beyin konsantrasyonunun artması dopamin, norepinefrin ve serotonin düzeylerinin değişmesi ile sonuçlanmaktadır (30).

Astrositlerde hücre içi osmolalitede gözlenen artış: Amonyak artışı ve HE'li hastalarda beyin ödemi oluşmaktadır (31). Ödem muhtemel nedeni amonyağın glutamine dönüş-

mesi işlemi esnasında oluşan intraselüler osmolalite artışı olarak kabul edilmektedir. Glutamin sentetaz enziminin inhibe edilmesi ile ratlarda beyin ödeminin engellendiği gösterilmiştir (32).

Vazodilatasyon: Hücre ödeminin dışında vazodilatasyon kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) katkıda bulunmaktadır. Amonyak artışı glutamat düzeyini artırmakta ve artan hücre dışı glutamat düzeyleri NMDA (*N*-metil-*D*-aspartat) reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonu ise nitrik oksid sentetazı (NOS) tetikleyerek güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksid senteziyle sonuçlanmaktadır (33).

Nöral elektrik aktivitesinde değişimler: Amonyak nöral elektrik aktivitesini doğrudan etkilemekte, eksitator ve inhibitor postsinaptik potansiyel üretimini inhibe etmektedir (34).

Nörotransmisyonun bozulması: HE'de GABA-benzodiazepin nörotransmitter sisteminde inhibisyon gerçekleşmektedir (35).

Glutamaterjik nörotransmisyon: Bu sistemde de önemli bir dengesizlik olduğu gösterilmiştir (36).

Katekolaminler: Aminoasid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak katekolamin konsantrasyonlarında ciddi değişimler ortaya çıkmaktadır. Hayvan modellerinde noradrenerjik sistemin amonyaka bağlı aşırı uyarılması nedeniyle norepinefrin içeriğinin düştüğü gösterilmektedir. Serebral dopamin konsantrasyonunun ise HE vakalarında normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, dopaminerjik sistemde akışın yeterli olduğunu söylemek mümkün değildir (18,32,37).

Serotonin: HE'de serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asid düzeylerinde 2-5 kat artış olduğu gösterilmiştir (37). Dahası serotonin reseptörlerinde de aktivite artışı saptanmıştır (38).

Histamin: Bu nörotransmitter sisteminin de FKY'de etkilendiği ortaya konmuştur. Histamin reseptörlerinde artma, ancak reseptörlerin histamine duyarlılığında azalma olduğu gösterilmiştir (39).

Melatonin: Subklinik HE'de uyku bozukluklarının olduğu ve bunun da melatonin düzeyindeki değişmelerin sirkadiyen ritme etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (40).

Kan-Beyin Engelinde Gözlenen Değişimler

FKY'de KBE'de geçirgenlik artışı ve buna bağlı çeşitli maddelerin beyne geçişinin kolaylaştığı bilinegelmektedir. Dolayısıyla SSS pek çok nörotoksik madde ile yüz yüze kalmaktadır; ancak bu geçirgenliğin artış mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tirozin, fenilalanin ve triptofan gibi dopamin, norepinefrin, serotonin nörotransmitterlerinin öncülleri olan aminoasidler yanında, kendileri nörotransmitter olabilen glutamat, aspartat, taurin ve glisin aminoasidlerinin geçişleri de artmaktadır (41).

Beyin Enerji Metabolizmasındaki Değişimler

Beynin, normal işlevlerini yerine getirebilmesi için bir enerji desteğine ihtiyacı bulunmaktadır. Glikoz beynin önemli enerji kaynağıdır. Hipoglisemi karaciğer yetmezliğinin son dönemlerinde hepatic glikoneogenezin bozulması ile ortaya çıkan bir tablodur; ancak bu vakalarda hastalara glikoz verilmesi HE'li hastalarda beyin fonksiyonlarını düzeltmemektedir. Serebral glikoz metabolizmasının bozulmasından amonyak artışı da sorumlu tutulmaktadır (42).

Klinik Bulgular

FKY karaciğerin sentez ve detoksifikasyon işlevlerini yitirmesi ve karaciğer dışı organlarda oluşan patolojilerin duruma katılması ile ortaya çıkmaktadır. Başlangıç belirtileri halsizlik, yorgunluk ve bulantı gibi özgül olmayan semptomlardır. Sarılık ve mental durum değişikliklerinin eklenmesinin ardından HE tablosu ortaya çıkar ve koma ile hasta kaybedilebilir. Nöropsikiyatrik bir tablo olan HE dört evrede görülmektedir. *Evre I.* Hafif konfüzyon ve mental yavaşlama, hafif nörolojik anormallikler ile birlikte minimal davranış değişikliği şeklindedir. *Evre II.* Uykulu olma hali aşırıdır. Kişilik değişiklikleri, uygunsuz davranışlar, dizartri ve kanat çırpma tarzında titreme (flapping tremor) tabloya eşlik eder. *Evre III.* Hasta sıklıkla uykuludur; ancak sesli uyarılarla uyandırılabilir. Yer ve zaman uyumu bozulmuştur. *Evre IV.* Hasta yüzeysel veya derin komadadır. Ağrılı uyarılara cevap verebilir veya vermeyebilir. Deserebre veya dekortike durumdadır. *Evre IV* komalı hastaların sağkalım oranları %20'den azdır (6,43,44).

Fizik muayenede mental durum değişikliği, sarılık, kanama-pıhtılaşma sorunları, perküsyonda karaciğer matitesinin azlığı veya yokluğu dikkat çekicidir. Laboratuvar bulgusu olarak aminotransferazlarda çok belirgin yükselme, hiperbilirübenemi, hipoprotrombinemi ve metabolik asidoz mevcuttur. Terminal dönemde aminotransferaz değerleri normale inebilir. Protrombin zamanı uzamış ve faktör V seviyesi normal değerlerin %50'sinden daha azdır (6,10).

Tedavi

FKY'nin sağaltımı, eşlik eden komplikasyonların ortaya konulması ve bu doğrultuda bireyselleşmiş tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Hastalar mutlaka yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidirler. Ensefalopati, beyin ödemi, dolaşım bozukluğu, böbrek yetmezliği, kanama pıhtılaşma sorunları, gastrointestinal kanama, infeksiyon-sepsis ve metabolik sorunlar oluşabilecek komplikasyonlardır (18,24).

Özgül Tedaviler: Etyolojiye yönelik özgül yaklaşımlar FKY tedavisinde önem taşımaktadır. [a] HBV'ye bağlı FKY'de lamivudin verilmesi, [b] HSV'ye bağlı FKY'de asiklovir verilmesi, [c] Asetaminofen toksisitesinde *N*-asetilsistein, [d] *Amanita phalloides* mantar zehirlenmesinde zorunlu diürez ve aktif kömür uygulaması, [e] Budd-Chiari sendromunda transjuguler intrahepatik portosistemik anastomoz, cerrahi dekompresyon veya tromboliz uygulanması, [f] FKY ve ilaç zehirlenmelerinde kullanılmak üzere çeşitli diyaliz sistemleri FDA (Food and Drug Administration) onayı alarak kullanıma girmiştir (45).

Hepatik Ensefalopati: [a] Konstipasyonun engellenmesi: Laktüloz hastaya ortalama 45-90 gr/gün dozunda ve iki-üç kez yumuşak dışkı çıkarmasını sağlayacak şekilde verilmelidir (46). [b] Düşük proteinli diyet uygulaması yapılmalıdır (24). [c] Neomisin: Hasta 48 saat içinde laktüloza cevapsız ise neomisin verilebilir. Amaç nitrojenli bileşiklerin üretimini ve absorpsiyonunu önlemektir (24). [d] GIS kanaması varsa nazogastrik lavaj uygulanması önemlidir (24). [e] GABA reseptör antagonisti olan flumazenil uygulamasının da etkin olduğu ortaya konulmuştur (47). [f] "Acarbose": Bir α -glikozidaz inhibitörü olan "acarbose" umut verici bulunmuştur. α -glikozidazlar, benzodiazepin benzeri maddeler, merkaptanlar ve amonyak üreten sakarolitik floranın artışına neden olurlar. Dolayısıyla inhibisyonları tedaviye katkıda bulunmaktadır (48).

Serebral Ödem: Evre IV ensefalopati hastalarının %75-80'inde beyin ödemi gerçekleşmektedir (49). Klinik tabloya katkıda bulunan olası faktörler vazojenik ödem, amonyak, glutamin ve diğer aminoasidlerin osmotik etkisine bağlı oluşan hücrel hasarlanma, sodyum-potasyum pompasının disfonksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (50). KİBAS ve beyin sapsi fitikleşmesi FKY'de en sık ölüm nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (51). Beyin ödemi aynı zamanda hipoksik ve iskemik beyin hasarına da yol açmaktadır.

KİBAS'ın klasik bulguları sistemik hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunumdur (Cushing triadı). Nörolojik bulgular ise kas tonusu artışı, reflekslerde artma, pupiller ışık yanıtında değişme olarak karşımıza çıkmaktadır (49). KİBAS'ın ölümcül sonuçlarından dolayı invazif yöntemlerle kafa içi basınç ölçümü önerilmektedir (3): [a] Serebral perfüzyon basıncı (SPB), ortalama arter basıncı ve kafa içi basınç arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Beyin ödemi tedavisinde amaç kafa içi basıncı 20 mmHg'nın altında ve SPB'ni 50 mmHg'nin üstünde tutmaktır (3). [b] Yanıt alınmaz ise mannitol (0.5-1 gr/kg) bolus tarzında verilmeli ve osmolalite 310-325 mosmol/kg arasında tutulmalıdır (52). [c] Mannitol uygulamasıyla da cevap alınmaz ise 3-5 mg/kg hesabıyla pentobarbital verilmelidir (52). [d] FKY'ye bağlı gelişen beyin ödemi tedavisinde deksametazonun etkili olduğu gösterilmediği için tedavide önerilmemektedir (3,31).

Araştırma aşamasında olan antiödem tedaviler ise şöyledir: [a] Hipotermi: Yapılan hayvan deneylerinde hipoterminin beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (53). Buna karşın, bu tedavi modunun uyarlanabilmesi için kapsamlı çalışmalara gerek vardır. [b] Profilaktik fenitoin: FKY'de ortaya çıkan subklinik konvülsiyonların engellenbilmesi için profilaktik fenitoin uygulaması önerilmektedir. Bu uygulamanın beyin ödemi gelişimini sınırladığına inanılmakla birlikte sağkalım üzerine etkisi belirsizdir (54). [c] Hipernatremi oluşturulması: Hipernatremi sonucu beyine sıvı kaçıışı engellenmekte ve beyin ödemi azalmaktadır. Serum sodyum düzeyleri bu uygulama ile 145-155 mmol/l arasında tutulduğunda kafa içi basınçta belirgin azalma olduğu saptanmıştır (55); ancak bu konuda kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Akut Böbrek Yetmezliği: FKY'de vakaların yaklaşık %30-50'sinde akut böbrek yetmezliği (ABY) gözlenmektedir (52,56). Asetaminofen gibi böbrekler için de toksik maddelerle FKY geliştiği durumlarda böbrek hasarının %75'lere kadar çıkabildiği gösterilmiştir (1,7). Böbrek patolojisinin mekanizması yeterince bilinmemektedir; ancak hepatorenal sendromdaki gibi intrarenal hemodinamik değişimlere bağlı olabileceği bildirilmektedir. Bu vakalarda kan üre değerleri karaciğerdeki sentez sorunları nedeniyle yol gösterici olamayabilir. FKY vakalarında ABY'nin tedavisi büyük önem taşımaktadır; çünkü tablo bir kez oluştuğunda hastalık geri dönüşümsüz bir aşamaya geçmektedir (3,44,57).

İnfeksiyon ve Sepsis: FKY hastalarında infeksiyonlara ve sepsise belirgin bir yatkınlık oluşmaktadır. Bunun ana nedenleri: [a] Kompleman yetersizliği, [b] Opsonizasyonda azalma, [c] Beyaz küre fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanabilir (58).

En sık karşılaşılan infeksiyonlar solunum, idrar yolu ve kan dolaşımı infeksiyonlarıdır. Bu vakalarda ateş ve balgam çıkarma gibi lokal infeksiyon yakınmaları sıklıkla yoktur. Hastalarda infeksiyon çoğunlukla HE veya ABY'nin derinleşmesi şeklinde kendini gösterebilir. Hızlı bir şekilde infeksiyon tanı-

sının konulması ve tedavisi önerilmektedir. Vakalarda aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaç kullanımından kaçınmak gerekir (18,57). Ölümcül fungal infeksiyon tabloları ile sık karşılaşılabileceği unutulmamalı, şüphelenildiğinde derhal antifungal tedavi başlanmalıdır (59).

Metabolik Bozukluklar: Asid-baz denge bozuklukları, hipoglisemi, hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi, gibi metabolik bozukluklar ile sık karşılaşılmaktadır. FKY'nin erken dönemlerinde alkaloz görülebilir (9). Tablo oturdukça metabolik asidoz daha ön plana çıkmaktadır. Hipoglisemi ise vakaların %40'ında kendini gösterir ve ölümcül bir durumdur (8). Bu vakalarda plazma glikozunun 65 mg/dl'nin üzerinde olması sağlanmalıdır.

Malnütrisyon: Evre I-II HE'de oral veya enteral düşük protein ağırlıklı diyet metabolik gereksinimleri karşılamakta yeterlidir (56). İlerlemiş HE'de parenteral beslenmeye erken başlanması, depo vücut proteinlerinin katabolizmasını engelleyeceğinden önem taşımaktadır. Dalı zincirli aminoasid solüsyonları protein kaynağı olarak önerilmekle birlikte, diğer aminoasid solüsyonları ile karşılaştırıldıklarında üstünlükleri ortaya konulamamıştır (60).

Kanama Pıhtılaşma Sorunları: Pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenememesine bağlı olarak FKY hastalarında kanamalar olabilmektedir. En sık kanama odağı GİS'tir. Stres ülser profilaksisine yönelik intravenöz H₂ reseptör blokleri ve oral sükralfat verilmesi mantıklı bir yaklaşımdır (61). Proton pompa inhibitörleri ile profilaksi öneren çalışmalar da olmakla birlikte kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır (24,62).

Profilaktik taze donmuş plazma (TDP) uygulamasının sağ kalım oranlarını etkilemediği gösterildiğinden tedavide önerilmemektedir. Ayrıca bu tedavi karaciğer fonksiyonlarını bozabilir ve beyin ödemi artırabilir (52). TDP sadece aktif kanaması olan hastalara ya da invazif girişim öncesi profilaktik olarak önerilmektedir.

Pulmoner Komplikasyonlar: FKY hastalarının %30'unda akciğer ödemi ve infeksiyonları gözlenmektedir. Bu vakalarda mekanik ventilasyon indikasyonu oluşabilmektedir. Pozitif ekspirasyon sonu basınç beyin ödemi arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hastalara uygun tedaviler verilmelidir (56).

Faydası Gösterilemeyen Tedaviler: [a] Kortikosteroidler, [b] İnsülin, glukagon ile hepatik rejenerasyon tedavileri, [c] Aktif kömür hemoperfüzyonu, [d] Prostaglandin E uygulaması (44,63,64).

King's College Transplantasyon Kriterleri (KCK)

Karaciğer transplantasyonu günümüzde FKY'li hastalarda son aşamada başvuru bir tedavi yaklaşımıdır. Hastalığın gidişini irdeleyen bazı istatistik modeller ortaya konulmaktadır (65-68). Bu modellerden birisi olan KCK, 1973-1985 yılları arasında FKY tanısı ile bir kohort çalışma tasarımıyla izlenen 588 vakanın analizi sonucu ortaya konulmuştur (19). KCK başka kohort çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Prognoz analizinde mortaliteyi iyi, prognozdan biraz daha iyi değerlendirdiği ortaya konulmuştur (69).

Bu kriterler şunlardır:

I. Asetaminofen kaynaklı FKY: [a] Arteriyel pH 7.3 altında, [b] Üç kriterin varlığı: evre 3-4 ensefalopati; PTZ 100 saniyeyi aşmış; serum kreatinini 3.4 mg/dl üzerinde.

II. Asetaminofen dışı nedenler: [a] PTZ 100 saniyenin üstünde, [b] Şu nedenlerden üçü: 1) On yaş altı, 40 yaş üstü, 2)

Non A-B hepatiti, halotan hepatiti, idyosenkrazik reaksiyon, 3) Ensefalopati öncesi yedi günü aşan sarılık, 4) PTZ >50 saniye, 5) Serum bilirübini >18 mg/dl.

Sonuç

FKY ölümcül, tedavisi güç, çoklu disiplinler yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur. Hastalar ülkemizde genellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde sadece FKY takip eden, transplant erişimi olan hepatoloji bölümleri bulunmaktadır. Bizim de ülkemizde bu açığı gidermemiz gerekmektedir.

Kaynaklar

- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6(2): 97-106
- Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(2): 257-69
- Hoofnagle JH, Carithers RLJ, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21(1): 240-52
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137(12): 947-54
- Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(1): 86-9
- Batur Y. Fulminan karaciğer yetmezliği. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003: 347-88
- Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(4): 277-85
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37(6): 1475-92
- Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339(8799): 952-55
- Ağuş N, Okan G, Çağlan-Çevik F, Sarıca A. Akut viral hepatite bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gelişen olguların değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 2000; 14(3): 327-30
- Özgür O, Hacıhasanoğlu A, Kartı SS, Ovalı E. Nimesulid'e bağlı fulminan hepatit. *Türk J Gastroenterol* 2003; 14(3): 208-10
- Koruk M, Savaş MC, Kadayıfçı A, Demirci F. Antitüberküloz ilaçların toksisitesine bağlı fulminan karaciğer yetersizliği: iki olgu sunumu. *Anadolu Tıp Derg* 2002; 4(1): 50-3
- Atabek MA, Oran B, Demirezici P, Çalışkan Ü, Erkul İ. Tüberküloz tedavisinde gelişen fulminan hepatit (olgu sunumu). *Genel Tıp Derg* 1999; 9(1): 23-6
- Amitrano L, Guardascione MA, Schiavone EM, Brancaccio V, Antinolfi I, Iannaccone L, et al. Hepatic vein thrombosis leading to fulminant hepatic failure in a case of acute non-promyelocytic myelogenous leukemia. *Blood Coagul Fibrinol* 2006; 17(1): 59-61
- El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(9): 1126-36
- Hou JW, Chou SP, Wang TR. Metabolic function and liver histopathology in Reye-like illnesses. *Acta Paediatr* 1996; 85(9): 1053-7
- Li XM, Ma L, Yang YB, Shi ZJ, Zhou SS. Clinical characteristics of fulminant hepatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(29): 4600-3
- Özdemir S, Akın P. Fulminan karaciğer yetersizliği: etyolojik, klinik ve prognostik özellikleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34(1): 58-66
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97(2): 439-45
- Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41(1): 26-31
- Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21(2): 345-51
- Taşyaran MA, Parlak M, Ertek M, Yılmaz Ş. Akut viral hepatitli olguların analizi. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 1995; 2(1): 37-9
- Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1994; 21(4): 487-90
- Rinella ME, Sanyal A. Intensive management of hepatic failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(3): 241-61
- Larsen FS, Knudsen GM, Hansen BA. Pathophysiological changes in cerebral circulation, oxidative metabolism and blood-brain barrier in patients with acute liver failure. Tailored cerebral oxygen utilization. *J Hepatol* 1997; 27(1): 231-8
- Strauss G, Hansen BA, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hjortrup A, Larsen FS. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997; 25(4): 837-9
- Blei AT. Helicobacter pylori, harmful to the brain? *Gut* 2001; 48(5): 590-1
- Cangiano C, Cardelli-Cangiano P, James JH, Rossi-Fanelli F, Patrizi MA, Brackett KA, et al. Brain microvessels take up large neutral amino acids in exchange for glutamine. Cooperative role of Na⁺-dependent and Na⁺-independent systems. *J Biol Chem* 1983; 258(14): 8949-54
- Grippon P, Le Poncin-Lafitte M, Bosch M, Wang S, Faure G, Dutertre D, et al. Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan. *Hepatology* 1986; 6(4): 682-6
- James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 1979; 2(8146): 772-5
- Cordoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16(3): 271-80
- Blei AT, Olafsson S, Therrien G, Butterworth RF. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology* 1994; 19(6): 1437-44
- Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1999; 31(4): 771-6
- Allert N, Koller H, Siebler M. Ammonia-induced depolarization of cultured rat cortical astrocytes. *Brain Res* 1998; 782(1-2): 261-70
- Pappas SC, Ferenci P, Schafer DF, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. II. Comparison of hyperammonemic encephalopathy, postictal coma, and coma induced by synergistic neurotoxins. *Gastroenterology* 1984; 86(3): 546-51
- Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16(3): 245-53
- Yurdaydin C, Hortnagl H, Steindl P, Zimmermann C, Pifl C, Singer EA, et al. Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure. *Hepatology* 1990; 12(4 Pt 1): 695-700
- Rao VL, Giguere JF, Layrargues GP, Butterworth RF. Increased activities of MAO-A and MAO-B in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Brain Res* 1993; 621(2): 349-52
- Lozeva V, Tuomisto L, Sola D, Plumed C, Hippelainen M, Butterworth R. Increased density of brain histamine H(1) receptors in rats with portacaval anastomosis and in cirrhotic patients with chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2001; 33(6): 1370-6
- Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High

- prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27(2): 339-45
41. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, Jones EA, Blasberg RG, Patlak CS, *et al.* Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology* 1983; 84 (5 Pt 1): 1003-11
 42. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, De Joseph MR. Effect of reducing brain glutamine synthesis on metabolic symptoms of hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1993; 60(3): 1000-6.
 43. Keeffe EB. Acute liver failure. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 536-45
 44. Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41(5): 1179-97
 45. Ash SR. Hemodiabsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif Organs* 1994; 18(5): 355-62
 46. Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, *et al.* Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(4): 433-6
 47. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, *et al.* Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998; 28(2): 374-8
 48. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, *et al.* A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(2): 184-91
 49. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329(25): 1862-72
 50. Blei AT. Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 1991; 13(2): 376-9
 51. Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36(6): 820-6
 52. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345(8943): 163-9.
 53. Traber P, Dal Canto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology* 1989; 96(3): 885-91
 54. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000; 32(3): 536-41
 55. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39(2): 464-70
 56. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13(4): 395-413
 57. Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349(9058): 1081-5
 58. Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hieng S, Yuen PS, Hewitt SM, *et al.* Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006; 69(5): 832-6
 59. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, *et al.* Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12(1): 1-9
 60. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97(4): 1033-42
 61. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, *et al.* A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 791-7
 62. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998; 44(3): 527-33
 63. Woolf GM, Redeker AG. Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36(1): 92-6
 64. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94(5 Pt 1): 1186-92
 65. Dhiman RK, Seth AK, Jain S, Chawla YK, Dilawari JB. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43(6): 1311-6
 66. Huo TI, J.C. W, Sheng WY, Chan CY, Hwang SJ, Chen TZ, *et al.* Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(6): 560-5
 67. Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, Tanikawa K, Kumashiro R, Omata M, *et al.* A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19(5): 1065-71
 68. Lake JR, Sussman NL. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer. *Hepatology* 1995; 21(3): 879-82
 69. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26(1): 62-8