

FULMİNAN KARACİĞER YETERSİZLİĞİ: ETYOLOJİK, KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ *

Sebati ÖZDEMİR, Perihan AKIN

Background.- Fulminant hepatic failure is a clinical syndrome with high mortality, characterized by the rapid onset of severe hepatocellular dysfunction, often accompanied by hepatic encephalopathy, in the absence of pre-existing liver disease. Although many reasons may cause fulminant hepatic failure, the most common causes of the syndrome are hepatitis viruses, toxin and drugs. The mortality of fulminant hepatic failure is still high despite improvements in the medical emergency care and liver transplantation. This article examines the etiological, clinical and prognostic features of the syndrome as well as its complications.

Özdemir S, Akın P. Fulminant hepatic failure: Its etiological, clinical and prognostic features. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 58-66.

Fulminan karaciğer yetersizliği (FKY), önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize, sıklıkla ensefalopatinin eşlik ettiği, potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur.¹ FKY için önceden bir karaciğer hastalığının olmaması şartının yanı sıra Wilson hastalığı, otoimmün hepatit yada HBsAg pozitif bir hastada gelişen delta süperinfeksiyonunun sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir.¹ Prognoz kronik karaciğer hastalığına göre daha kötüdür; fakat potansiyel olarak geri dönüşümlü olabildiği için sağ kalanlarda iyileşme tamdır. Bu ise yoğun bakım ve geçici hepatik desteğin ne kadar yaşamsal önemde olduğunu göstermektedir. Ancak yoğun bakım koşulları ve karaciğer transplantasyonu konusunda ilerlemelere karşın FKY'li olgularda sağ kalım oranı hala istenen düzeyde olmayıp, kronik karaciğer hastalığı ile kıyaslandığında prognozu daha kötüdür.² Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortalama iki bin FKY olgusu teşhis edilmekte; bu hastalık, karaciğer hastalığı ile ilgili ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır.³

SINIFLAMA

1946 yılında, Lucke ve Mallory ABD ordusunda ortaya çıkan sarılık salgılarında görülen fulminan seyirli olguları incelemiş ve hızla

ölümle sonuçlanan akut tip ve daha ağır seyirli, ancak oldukça kötü prognoza sahip olan subakut tip olmak üzere hastalığın iki klinik tipini tarif etmişlerdir.⁴ Fulminan karaciğer yetersizliği deyimini ise ilk kez 1970 yılında Trey ve Davidson⁵ tarafından kullanılmış ve “*önceden herhangi bir karaciğer hastalığı olmaksızın, ağır karaciğer hasarı sonucu, semptomların başlamasından itibaren 8 hafta içinde hepatik ensefalopatinin gelişmesiyle karakterize, potansiyel olarak geri dönüşümlü olan bir klinik tablo*” şeklinde tarif edilmiştir. Bu tarihten bu yana sarılığın başlaması ile hepatik ensefalopati gelişimi arasındaki zaman aralığının dayanılarak değişik FKY sınıflamaları önerilmiştir. Bernuau ve arkadaşları⁶ sarılığın ortaya çıkışından itibaren 2 hafta içinde ensefalopati gelişen olguları *fulminan karaciğer yetersizliği*, 2 hafta ile 12 hafta arasında gelişen olguları ise *subfulminan karaciğer yetersizliği* olarak tanımlamışlardır. Gimson ve arkadaşları ise 8 ile 24 hafta arasında gelişen olguları *geç ortaya çıkan karaciğer yetersizliği* şeklinde tanımlamışlardır.⁷ 1993 yılında O'Grady ve arkadaşları⁸ ensefalopatinin geliştiği süreye göre *hiperakut, akut ve subakut karaciğer yetersizliği* şeklinde bir sınıflama önermişlerdir; buna göre hiperakut form 7 gün, akut form 8-28 gün ve subakut form 5-12 haftalık zaman dilimlerini kapsamaktadır. Bu ayırımın hastalığın prognozunu tayini ve karaciğer transplantasyonunda daha faydalı olduğu düşünülmüştür.

* **Anahtar Kelimeler:** Fulminan karaciğer yetersizliği, etyoloji, klinik, prognoz, komplikasyon; **Key words:** Fulminant hepatic failure, etiology, clinic, prognosis, complication; **Alındığı Tarih:** 19 Temmuz 2001; Prof. Dr. Sebati Özdemir, Prof. Dr. Perihan Akın: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Sebati Özdemir, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul.

ETYOLOJİ

FKY olgularının %60-80'inde etyolojik ajan belirlenebilmekte⁹, ilk sırayı hepatit virüsleri, ikinci sırayı ise toksin ve ilaçlar oluşturmaktadır (Tablo I, II). Paramixovirüs, sitomegalovirüs, herpes virüs ve Epstein-Barr virüsü gibi hepatrop olmayan virüslerde FKY'ye yol açabilmektedir.¹⁰⁻¹² Diğer nadir görülen nedenler arasında ise akut Budd-Chiari sendromu, Wilson hastalığı, sepsis, iskemik hepatit, gebeliğin yağlı karaciğeri ve karaciğerin habis tümör infiltrasyonları yer almaktadır.¹³ Miliyer tüberküloz seyrinde de FKY gelişebildiği bildirilmektedir.¹⁴⁻¹⁶

Tablo I. Etiyoloji

- Virüsler
Hepatit virüsleri (A, B, C, D, E, non-A, non-E, G[?]), sitomegalovirüs, paramiksovirüs, herpes virüs, Epstein-Barr virüsü
- Toksin ve İlaçlar
- Vasküler nedenler
Akut Budd-Chiari sendromu
İskemik hepatit
- Karaciğerin habis tümör infiltrasyonu
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- Sepsis
- Miliyer tüberküloz
- Reye sendromu
- Wilson hastalığı
- Otoimmün hepatit
- Sıcak çarpması

FKY nedeni olarak hepatit A, B, C, D (delta), ve E virüsleri saptanabilirken, bazı olgularda klinik olarak viral hepatit düşünülmesine karşın bu virüslerin hiçbiri (non-A, non-E hepatiti) saptanamamaktadır. Viral etkenler içinde en sık rastlanılan hepatit B virüsü (HBV) olup, ancak genellikle tanı esnasında serumda HBsAg (klirensi nedeniyle) saptanamamaktadır. Bu nedenle tanı için anti-HBc IgM'nin araştırılması gerekmektedir. HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu da fulminan B hepatiti gelişebilmektedir. Bu durum genellikle an-

ti-tümör tedavi altındaki hastalarda yada renal transplant hastalarında immunsupresif tedavinin kesilmesiyle ortaya çıkmaktadır.^{17,18} Ayrıca bazı mutant tip HBV enfeksiyonlarının seyrinde de fulminan seyir gözlenebilmektedir.^{19,20} HBV'ye bağlı FKY olgularında en önemli prognostik değerdeki faktör HBsAg'in serumda kaybolmasıdır.²¹

Tablo II. İlaç ve Toksinler

- İlaçlar
Parasetamol
Halothan
İzoniazid
Rifampin
Nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar
Sulfonamidler
Tetrasiklin
Valproik asit
Phenitoin
Metildopa
Amidaron
- Toksinler
Mantar zehirlenmesi
Karbon tetraklorür
Endüstriyel çözücüler

ABD'de hepatit A virüsüne (HAV) bağlı olarak %0.05-0.1 oranında FKY geliştiği tahmin edilmektedir.²² 295 FKY olgusunu kapsayan bir araştırmada HAV olguların %7'si, HBV ise %10'undan sorumlu bulunmuştur.²³ Koinfeksiyon yada süperenfeksiyon şeklindeki akut delta hepatiti olgularında FKY riski artmakta, tüm delta enfeksiyonu olgularının %2.5-6'sında gözlenmektedir.²² Hepatit E virüsüne bağlı FY olguları ise Asya ve Afrika'da daha sık ortaya çıkmakta, özellikle son trimesterdeki gebelerde ortaya çıktığı bilinmektedir.²⁴⁻²⁷ Hepatit C virüsü, batı dünyasında FKY'nin etyolojisinde hemen hiç saptanamazken yad nadiren bulunurken, Uzakdoğu ülkelerinde önemli bir yer teşkil ettiği bildirilmektedir.²⁸⁻³⁴ Hepatit G virüsünün ise FKY'nin etyolojisinde yer alıp almadığı netlik kazanmamış olup, bugünkü gözlemler FKY'ye yol açmadığı şeklindedir.^{12,35-37}

Etyolojide ikinci sırayı oluşturan toksin ve ilaçlar FKY olgularının %10-20'sinden sorum-

lu olup, en sık karşılaşılanlar arasında parasetamol, izoniazid, halothan, non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, sulfonamidler ve mantar zehirlenmesi yer almaktadır (Tablo II). Alkol ve parasetamol yada izoniazid ve rifampisin birliktede kullanımı şeklinde ilaç etkileşimleri sonucu da FKY gelişebilmektedir.³⁸ Alkolik hastalarda terapötik dozlarda dahi parasetamol toksisitesi sonucu FKY ortaya çıkabilmektedir.³⁹ Parasetamol kullanımı en sık başvuru intihar girişimi yöntemlerinden biri olduğundan, sebep olduğu FHY olgularıyla sık karşılaşılmakta; Büyük Britanya'da FKY olgularının önde gelen nedenini teşkil etmektedir.^{40,41} ABD'de ise FKY olgularının %20'sinden parasetamol ve %12'sinden idiyosenkrazik ilaç reaksiyonları sorumlu bulunmuştur.²³ Batı Avrupa'da özellikle Eylül-Kasım ayları arasında *Amanita phalloides* adlı mantarın neden olduğu zehirlenme sonucu FKY olgularına sıklıkla karşılaşılmaktadır.⁴² Bu olgularda kusma, diyare ve terleme gibi muskarinik etkilerin ardından karaciğer yetmezliği tablosu ortaya çıkmaktadır. Mesleki olarak 2-nitropropane gibi çözücülere maruz kalmanın da FKY'ye yol açtığı bildirilmektedir.⁴³

Etyolojinin bir an önce belirlenmesi bazı durumlarda yaşamsal öneme sahip olabilmektedir. Çünkü böyle olgularda genel tedbirlerin yanı sıra spesifik tedavin uygulanması oldukça yararlı olmaktadır. Örneğin parasetamol toksisitesine bağlı olgularda glutatyon depolarını düzeltmeye yönelik asetilsistein^{44,45}, Herpes zoster ve sitomegalovirüse bağlı olgularda sırasıyla asiklovir ve gansiklovir⁴⁶ ve mantar zehirlenmesinde ise penisilamin tedavisi⁴² oldukça etkili bulunmaktadır.

PATOGENEZ

FKY, hepatositlerin tek başına veya kombine halde sitotoksik ve sitopatik hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik HAV gibi virüsler, ilaçlar veya onların metabolitleri yada çevresel toksinler tarafından direkt hasar şeklinde oluşturulabilmektedir. Bunun aksine sitopatik hasar, HBV enfeksiyonu ve idiyosenkrazik ilaç reaksiyonunda olduğu gibi immünolojik

mekanizmayla da indirekt olarak oluşmaktadır.

FKY'de iki histolojik patern görülmektedir. En sık görüleni masif hepaselüler nekroz olup, tipik olarak viral enfeksiyon ve ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Histolojik incelemede normal hepatik çatinın kaybıyla birlikte veya tek başına nekrotik hepatosit tabakaları gözlenmekte; bazı olgularda rejenerasyon odakları görülebilmektedir. Karaciğer dokusunda yaygın nötrofil infiltrasyonu; immünolojik mekanizmayla oluşan olgularda ise lenfosit ve plazma hücreleri gözlenebilmektedir. Eozinofiller genellikle idiyosenkrazik ilaç reaksiyonu sonucu gelişen olgularda saptanmaktadır.²²

Diğer histolojik patern ise mikroveziküler yağlanmadır. Bu tablo gebeliğin yağlı karaciğeri, Reye sendromu, valproik asit ve tetrasiklin toksisitesi yada kronik HBV enfeksiyonunun antinükleozid ajanlarla tedavisi esnasında gelişebilmektedir. Mikroveziküler yağlanma, mitokondriyal yağ asidi ve amonyak metabolizmasının bozulması sonucu hepatositlerde yağ birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.²²

KLİNİK VE KOMPLİKASYONLAR

FKY'nin en erken belirtilerinden biri personalite değişiklikleridir. Hasta antisosyal davranışlar ve karakter bozuklukları gösterebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi ve huzursuzluk gibi bulgular diğer nonspesifik semptomlardır. Delirium hali, nöbet ve kusma ise retiküler sistem irritasyonunun sonucudur.1 *Flapping tremor* geçici olabilmekte; ancak *fetor hepaticus* genellikle saptanmaktadır. Geç dönemde bulgular deserebrasyon rijiditesi, hiperventilasyon, anormal pupilla refleksi ve en nihayet beyin sapı fonksiyonunun bozulması şeklinde olabilmektedir. Solunum ve dolaşım yetersizliği ile kardiyak aritmiler ve solunum durması beyin sapı fonksiyonlarının baskılandığına işaret etmektedir. Nöropsikiyatrik bulgular sarılıktan önce de ortaya çıkabilmektedir. Kusma sıktır. Hastalığın ileri döneminde sarılık derinleşmekte; taşikardi, hipertansiyon, hiperventilasyon ve ateş gelişebilmektedir. Karaciğer genellikle küçülmüştür.

Evre III yada IV ensefalopaliye sahip tüm olgular karaciğer transplantasyonu adayı olup, transplantasyon kararı verilirken hastanın geri dönüşümsüz komplikasyonlara sahip olmadığından emin olunmalıdır.^{47,48} Anormal pupilla ve beyin sapı refleksleri, deserebrasyon yada sepsis, transplantasyon için kontrendikasyon oluşturmaktadır. FKY'li olgularda karaciğer transplantasyonu için önerilen kriterler Tablo-III'de sunulmuştur.⁴⁹

Ayırıcı tanıda kronik karaciğer yetersizliği ekarte edilmelidir. Genellikle bu ayırım kolaylıkla yapılabilirken, özellikle alkoliklerde, var olan kronik karaciğer hastalığına bir akut hupalitin eklenmesi durumunda sorun yaşanabilmektedir. Bunun yanı sıra 35 yaşın altındaki olgularda (özellikle hemoliz eşlik ediyorsa) Wilson hastalığı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca fokal nörolojik bulgular yada yüksek ateş bulunması durumlarında başka nedenler araştırılmalıdır.¹

Hepatik Ensefalopati: Hastalığın en önemli prognostik değerdeki bulgusu hepatic ensefalopati olup klinik olarak evre 0'dan IV'e kadar değişen tablo içinde görülebilmekte ve sıklıkla birden ortaya çıkmaktadır.¹ Ensefalopatinin erken belirtisi hastada görülen personalite değişiklikleridir. Evre ITT-TV ensefalopatiye sahip olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Sirotik hastaların aksine, santiar nedeniyle gelişen porlo-sistemik ensefalopali FKY'li olgularda minör öneme sahiptir. Ensefalopatinin etyolojisi multifaktöriyel olup, özellikle karaciğerin dolaşımdaki (başlıca azotlu olmak üzere) toksik maddeleri uzaklaştıramamasına atfedilmektedir. Kan amonyak düzeyi artmıştır; fakat amonyak düzeyi hastalığın prognozu yada komanın derinliğiyle paralellik göstermemektedir.¹

Beyin Ödemi: Beyin ödemi, FKY olgularında etyolojiye bakmaksızın en başta gelen ölüm nedenidir ve ölen hastaların otopsilerinde %80 oranında saptanmakta, subfulminan forma göre fulminan olgularda daha sık ortaya çıkmaktadır.^{8,50} FKY'de ortaya çıkan beyin ödeminin sebebi hakkındaki görüşler tartışmalıdır. Bazı yazarlar kan-beyin bariyerindeki bozulma nedeni ile plazmanın direkt olarak serebrospi-

nal sıvıya sızması (vazojenik mekanizma) şeklinde izah ederlerken⁵¹, bazıları ise beyin hücrelerinin sıvı alımını artırıcı hücresel değişimine (sitotoksik mekanizma) bağlamışlardır.⁵² Deneysel çalışmaların çoğu sitotoksik mekanizmayı desteklemektedir. FKY'deki beyin ödeme yol açan hücresel değişimi açıklamaya yönelik olarak üç Lez ileri sürülmüştür^{53,54}: (1) Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin inhibisyonu (2) astrosit ödemi ve (3) bir İntraselüler molekülün (muhtemelen glutamin) osmotik etkisi. Hastalığın iyileşmesi durumunda beyin fonksiyonları tamamen düzelmektedir. Ancak bazı olgularda kalıcı beyin hasarı geliştiği bildirilmiştir.⁵⁵

Koagülopati: Karaciğer pıhtılaşma mekanizması için gerekli faktörlerin başlıca yapım yeri olduğu için kanama, FKY'nin başlıca komplikasyonları arasında yer almaktadır.⁵⁶ Koagülopatinin nedenleri irombositopeni ve pıhtılaşma faktörlerinin azalmasıdır. Trombosit sayısı olguların yarısında 80.000/mm³'den düşüktür. Trombositopeninin sebebi artmış trombosit yıkımı ve trombosit matürasyonu için gerekli hepatic faktörlerin sentezinin azalmasıdır.⁵⁶ Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, IX ve X düzeyleri azalmıştır. Bu faktörlerin sentezindeki yetersizlik hem protrombin zamanı hem de parsiyel tromboplastin zamanının uzamasına yol açmaktadır. Protrombin zamanı hepatoselüler hasarın hassas bir göstergesi olup, olguların takip ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan duyarlı bir testtir. FKY'de ayrıca anti-trombin 3 ve plazminojen düzeyleri azalmış ve fibrin yıkım ürünleri artmıştır. 132 hastayı kapsayan bir çalışmada olguların (%30'unda ciddi nitelikte olmak üzere) %73'ünde kanama saptanmıştır.⁵⁷ Koagülasyon faktörlerinin eksikliği ile kanama riski arasında tam bir paralellik bulunmamaktadır. Kanama riski, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonu ile azaltılabilmektedir. Gastrointestinal kanama en sık görülen kanama şekli olup, proflaktik H₂ reseptör blokerlerinin kullanımı ile azaltılabilmektedir.⁵⁸ Ancak kanama olmasa bile profilaktik taze donmuş plazmanın kullanımının kanamaya ilişkin morbidite ve mortaliteyi azaltmadığı bildirilmektedir.⁵⁹

İnfeksiyon; FKY olgularının %75'inde bakteriyolojik olarak bir infeksiyonun varlığı saptanmaktadır.⁶⁰ Bu infeksiyon riskindeki artış, nötrofil ve makrofajların azalmış opsoninik aktiviteleri nedeniyledir. Ayrıca hücrel ve humoral bağışıklıktaki değişikliklerin de rolü vardır.⁶¹ Ancak ateş ve lökositoz gibi infeksiyonun tipik işaretleri genellikle bulunmamaktadır. Hastaların %60'ında infeksiyon etkeni olarak Gram pozitif bakteriler saptanmaktadır.⁶² Profilaktik olarak neomisin, kolistin ve nistatin veya norfloksasin ve nistatin alan hastalarda infeksiyon riski (özellikle urani negatif bakterilerin yol açtığı infeksiyonlar) kullanmayanlara göre belirgin olarak daha da azalmaktadır.⁶³ Diğer bir araştırmaya göre evre II ensefalopati-li FKY olgularında, sepsis gelişmeden önce parenteral ve enteral antimikrobiyal tedavi infeksiyon riskini azaltmakta, ancak kontrol grubuna kıyasla sağ kalını yönünden anlamlı bir fark bulunmamaktadır.⁶⁴ Profilaksi uygulanmayan hastaların %30'unda fungal infeksiyon saptanmakla⁶⁵, oral amfoterisin-B kullanımı fungal infeksiyon riskini %5'in altına düşürmektedir.⁶⁶

Hipoglisemi: FKY olan hastalarda hipoglisemi sık ortaya çıkan bir durum olup birden ölümlere neden olabilmekte; ağır hipoglisemi (%40 mg/dL'nin altında) olguların yaklaşık %40'ında görülmektedir.⁶⁷ Hipoglisemi karaciğerden yetersiz glikoz salınımı ve bozulmuş glikoneojenez nedeniyle gelişmektedir. Plazma insülin konsantrasyonu, karaciğer tarafından yıkımının yetersiz olması nedeniyle artmıştır.

Hemodinamik Değişiklikler: Hipotansiyon karaciğer yetersizliğinin tipik bir özelliği olup, artmış kardiyak çıkış ve azalmış periferik vasküler direnç nedeniyledir.⁶⁸ FKY'deki dolaşım değişiklikleri septik şokta görüleni andırmaktadır. Sepsis ve endotoksemi dışında muhtemel sorumlu etkenler prostoglandinler ve nitrik oksitdir. Dokular tarafından oksijen alımı azalmış olup, sonuçta mikrosirkülatuar düzeyde doku hipoksisi ve laktik asidoz gelişmektedir.⁶⁹ Sirkülatuar değişiklikler azalmış serebral perfüzyon ve renal vazokonstriksiyonla ilişkilidir, ileri dönemlerde kardiyak aritmiler ortaya çıkabilmektedir.⁶⁹ Bu muhtemelen elektrolit bo-

zuklukları, asidoz ve hipoksi nedeniyledir. Beyin sapı fonksiyonlarının baskılanması, sonuçla dolaşımın iflasına yol açmaktadır.

Pulmoner Komplikasyonlar: Pulmoner komplikasyonlar, kan yada mide içeriğinin aspirasyonu, atalektazi, infeksiyon yada solunum depresyonu şeklinde olabilmektedir.¹ İntrapulmoner arteriyovenöz şartlar hipoksiye katkıda bulunmaktadır. Pulmoner ödem gelişebilmektedir. Erişkinin sıkıntılı solunumu sendromu genellikle tedaviye dirençli olup ölümlerle sonuçlanmaktadır. Hastaların yansından fazlasında akciğer grafisinde anormallikler saptanmakta; bunlar benek tarzında konsolidasyonlar, aspirasyon pnömonisi yada pulmoner fidem şeklinde olabilmektedir.⁷⁰

Elektrolit ve Asit-Baz Dengesindeki Değişiklikler: Serbest suyun renal itrahındaki yetersizlik nedeniyle hiponatremi sıklıkla saptanmaktadır.⁷¹ Persisite eden hiponatremi hücre ölümünü yansıtmakla olup, serum potasyum düzeyi renal kayıp, yetersiz alım ve glikoz perfüzyonu nedeniyle düşmekte ve melabolik alkaloz ise muhtemelen solunum merkezinin bilinmeyen toksik maddelerce uyarılması sonucu ortaya çıkan hipervantüasyon nedeniyle gelişebilmektedir. Fakat sonuçta serebral ödem nedeni ile solunum merkezi baskılanmakta ve respiratuar asidoz ortaya çıkmaktadır. Evre III ensefalopati-li hastaların yaklaşık üçte birinde laktik asidoz gelişmektedir; bu arteriyovenöz şartlar nedeniyle gelişen yetersiz doku perfüzyonu nedeniyledir.

Böbrek Yetersizliği: Karaciğerde üre sentezinin azalması nedeniyle serum üre düzeyi böbrek fonksiyonlarının iyi bir göstergesi olmayıp serum kreatinin düzeyi daha sağlıklı bilgi vermektedir. Artmış plazma renin aktivitesi ve azalmış prostoglandin salınımıyla karakterize belirgin bir renal vazokonstriksiyon mevcuttur.⁷² Fonksiyonel böbrek yetersizliği (birlikte akut tubüler nekroz olsun yada olmasın) olguların %55'inde gelişmektedir.⁷³ Sepsis, endotoksemi, kanama ve hipotansiyon, akut tubüler nekroz gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Akut Pankreatit: Akut hemorajik ve nekrotik pankreatit, FKY nedeniyle ölen hastalarda

sıklıkla saptanmaktadır. Ancak hastalık süresince koma hastada tanınması güçtür. Hastaların üçte birinde serum amilaz düzeyi artmıştır.¹

PROGNOZ

1960'lı yıllarda etyolojiye bakılmaksızın evre III ve IV ensefalopatiye sahip hastalarda mortalite %85 civarındaydı.⁷⁴ Son yıllarda daha iyi bakım koşulları ve karaciğer transplantasyonu konusundaki ilerlemelerle sağ kalım oranında artış gözlenmesine karşın, FKY olgularında mortalite hala %75 civarında kalmaktadır. Etiyoloji önemli bir prognostik gösterge olup, HAV ve HRV enfeksiyonu veya parasetamol toksisitesine bağlı olguların prognozu diğerlerine göre daha iyidir.^{20,75,76} Bu olgularda iyi bakım koşullarında sağ kalım oranı %39-67 iken idiyosenkratik ilaç reaksiyonu, halothan hepatiti yada non-A non-B hepatitine bağlı olgularda mortalite %80'i aşmaktadır.⁷⁵ Transplant yapılan FKY olgularında bir yıllık sağ kalım oranı nonfulminan transplant olgularına göre sırasıyla %63 ve %78 olmak üzere daha düşük bulunmuştur.³ ABD'de ise transplant yapılan olgularda bir yıllık sağ kalım oranı %76'dır.²³ FKY olgularında ensefalopati ne kadar erken gelişirse spontan iyileşme şansı o kadar fazladır. Takahaski ve arkadaşlarının⁷⁷ yapılan bir çalışmada on gün içinde ensefalopatinin geliştiği olgularda sağ kalım oranı %29.6 iken, bu oran on günden daha uzun süreye sahip olanlar için ancak %14.8 civarında bulunmuştur. Yine O'Grady ve arkadaşlarının⁸ araştırmalarına göre hiperakut, akut ve subakut karaciğer yetersizliğine sahip olgularda sağ kalım oranı sırasıyla %36, %34.4 ve %14 bulunmuştur. Yaş ayrıca diğer bir önemli prognostik gösterge olup 10 yaşın altında ve 40 yaşın üzerindeki hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Yine iki yaşın altındaki çocuklarda diğer çocuk yaş gruplarına kıyasla prognoz daha kötüdür.⁷⁸ HBV'ne bağlı olgularda serumda HBsAg'nin kaybolması ve yüksek α -feto protein düzeyi de iyi prognoz göstergeleridir.²¹ Sağ kalım için en iyi gösterge protrombin zamanı olup⁴⁹, protrombin zamanı 50 sn'nin ve

serum bilirübin düzeyi 300 μ mol/l'in (%17,6 mg) üzerinde ise prognoz daha da kötüleşmektedir (Tablo-III). Ayrıca seri protrombin zamanı ölçümü⁷⁹, bilgisayarlı tomografi ile karaciğer boyutu tayini^{80,81}, faktör VIII/V oranı⁸², serum Gc protein düzeyi⁸³ ve karaciğer histolojisinin^{80,84} prognostik değerde oldukları bildirilmiştir. Bunlardan başka galaktoz ve antipirin klirens testlerinin prognostik öneme haiz olduğu iddia edilmiştir.⁸⁵

Tablo III. FKY Olgularında Karaciğer Transplantasyonu Kriterleri

1. **Protrombin zamanı (100 sn) 6.5 INR'den fazla olması (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın):**
veya,
2. **Aşağıdaki değişkenlerden üçünün varlığı (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın):**
 - a) 10 yaşından küçük yada 40 yaşından büyük olmak
 - b) Etiyolojik neden non-A, non-B hepatiti; halothan hepatiti veya idiyosenkratik ilaç reaksiyonu
 - c) Ensefalopati gelişmeden önceki sarılığın süresinin 7 günden kısa olması
 - d) Protrombin zamanının 3.5 INR'den fazla olması (50 sn)
 - e) Serum bilirübin düzeyinin (300 μ mol/L) 17.6 mg/dL'dan fazla olması

Parasetamol toksisitesine bağlı olgular için:

1. **pH değerinin 7.3'den küçük olması**
veya,
2. **Evre III veya IV ensefalopatiye sahip olgularda protrombin zamanının (100 sn) 6.5 INR'den fazla ve serum kreatinin düzeyinin (300 μ mol/L) 3.4 mg/dL'dan fazla olması**

ÖZET

Fulminan karaciğer yetersizliği önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize, sıklıkla hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği, potansiyel

olarak geri dönüşümlü olabilen ancak mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur. Etiyolojide birçok neden yer alabilmesine karşın, genellikle en sık görülen nedenler arasında hepatit virüsleri ile toksin ve ilaçlar bulunmaktadır. Yoğun bakım koşulları ve karaciğer transplantasyonu konusundaki gelişmelere karşın hastalığın mortalitesi hayli yüksektir. Bu yazıda fulminan karaciğer yetersizliğinin etyolojik, klinik ve prognostik özellikleri ile komplikasyonları irdelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Miliary System. 10. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1997; 103-117
2. Martin P, Pappas SC. Fulminant hepatic failure. Dig Dis 1990; 8: 138-151
3. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology 1995;21: 240-252
4. Lucke B, Mallory T. Fulminant form of epidemic hepatitis. Am J Pathol 1946;22: 867-945
5. Trey C, Davidson LS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F. eds: Progress in Liver Disease. New York, Grime and Stratton 1970; 282-298
6. Berauau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis 1986; 6: 97-106
7. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, PorLmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology 1986;6: 288-294
8. O'Grady JO, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342: 273-275
9. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North Am 1993;22: 257-269
10. Papatheodoridis GV, Delladetsima TK, Kavallierou L, Kapranos N, Tassopoulos NO. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. J Hepatol 1995;23: 348-350
11. Riordan SM, Williams R. Cause and prognosis in acute liver failure. Liver Transpl Surg 1999;5: 86-89
12. Williams R. Treatment of fulminant hepatitis. In Zuckerman A.T, Thomas HC. eds: Viral Hepatitis. London, Churchill Livingstone 1998; 477-488
13. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. Semin Liver Dis 1996;16: 343-348
14. Godwin JE, Coleman AA, Sahn SA. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. Chest 1991;99: 752-754
15. Asada Y, Hayashi T, Sumiyoshi A, Aburaya M, Shishime E. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. Hum Pathol 1991 ;22: 92-94
16. Hussain W, Mulimer D, Harrison R, Hubscher S, Neuberger J. Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis. Gut 1995;36: 792-794
17. Bird GL, Smith H, Portmann B, Alexander GJ, Williams R. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers. Q J Med 1989; 73: 895-902
18. Hanson CA, Sutherland DE, Snover DC. Fulminant hepatic failure in an HBsAg carrier renal transplant patient following cessation of immunosuppressive therapy. Transplantation 1985; 39: 311-312
19. Carman WF, Fagan EA, Iladziyanm's S, Karayiannis P, Tassopoulos NC, Williams R, Thomas HC. Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. Hepatology 1991; 14: 219-222
20. Omala M, Ehala T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohio M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. New Engl J Med 1991;324: 1699-1704
21. Berauau J, Goudeau A, Poynard T, Duhois F, Lesage G, Yvonnet B, Degott C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology 1986;6: 648-651
22. Sterling RK, Shiftman ML. Fulminant hepatic failure. In Brant LJ. cd: Clinical Practice of Gastroenterology. Philadelphia, Current Medicine Tnc 1999; 1010-1018
23. Schiodl FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, Stribling R, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. Liver Transpl Surg1999;5: 29-34
24. Khuroo MS, Rustgi VK, Dawson GJ, Mushahwar TK, Yattoo GN, Kamili S, Khan BA. Spectrum of hepatitis E virus infection in India. J Med Virol 1994;43: 281-286
25. Coursaget P, Buisson Y, N'Gawara MN, Van Cuyck-Gandre H, Roue R. Role of hepatitis E virus in sporadic cases of acute and fulminant hepatitis in an endemic area (Chad). Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 330-334
26. Irshad M. Hepatitis E virus: A global view of its seroepidemiology and transmission pattern. Trop Gastroenterol 1997;8: 45-49
27. Jaiswal SB, Chitnis DS, Asolkar MV, Naik G, Artwani KK. Aetiology and prognostic factors in hepatic failure in central India. Trop Gastroenterol 1996;17: 217-220
28. Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. Ann Intern Med 199U15: 111-112
29. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheinquer H, Finder A, De Medina M, Yarbough PO, Reyes GR,

- Schiff F.R. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993;104: 556-562
30. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999;45: 613-617
31. Feray C, Gigou M, Samuel D, Reyes G, Bernuau J, Reynes M, Bismuth H, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993;104: 549-555
32. Theilmann L, Solbach C, Toex U, Muller IIM, Piaff'E, Otto G, Goeser T. Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure. *Eur J Clin Invest* 1992;22: 569-571
33. Yoshida M, Dehara K, Inoue K, Okamoto H, Mayumi M. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994;19: 829-835
34. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994;107: 189-195
35. Sheng L, Soumillion A, Beckers N, Wu CG, Verslype C, Nevens F, Pirenne J, et al. Hepatitis G virus infection in acute fulminant hepatitis: prevalence of HGV infection and sequence analysis of a specific viral strain. *J Viral Hepatol* 1998;5: 301-306
36. Munoz SJ, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih JW, Reddy RK, Jeffers L, Schiff ER, et al. The significance of hepatitis G virus in serum of patients with sporadic fulminant and subfulminant hepatitis of unknown etiology. *Blood* 1999;94: 1460-1464
37. Liu CJ, Kao JH, Lai MY, Chen PJ, Chu JS, Chen W, Chen DS. Minimal role of GB virus-C/hepatitis G virus in fulminant and subfulminant hepatitis in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14: 352-357
38. Lee WM. Acute liver failure. *New Engl J Med* 1993; 329: 1862-1872
39. Zimmerman HT, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*; 22: 767-773
40. Mutimer DJ, Ayres RC, Neuberger JM, Davies MM, Holguin J, Buckels JA, Mayer AD, et al. Serious paracetamol poisoning and the results of liver transplantation. *Gut* 1994;35: 809-814
41. Williams R. New directions in acute liver failure. *J R Coll Physicians Lond* 1994;28: 552-559
42. Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttill RW. Amanita poisoning: Treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989;86: 187-193
43. Harrison R, Letz G, Pasternak G, Blanc P. Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane. *Ann Intern Med* 1987; 107: 466-468
44. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BII. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *New Engl J Med* 1988; 319: 1557-1562
45. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335: 1572-1573
46. Munoz S.T. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13:395-413
47. Iwaisuki S, Stieber AC, Marsh JW, Tzakis AG, Todo S, Koneru B, Makowka L, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1989; 21: 2431-2434
48. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing U, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 337-341
49. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97: 439-445
50. Ede RJ, Williams R. Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin Liver Dis* 1986;6: 107-118
51. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: A therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104: 399-404
52. Traber PG, Dal Canto M, Ganger DR, Blei AT. Electron microscopic evaluation of brain edema in rabbits with galactosamine-induced fulminant hepatic failure: ultrastructure and integrity of the blood-brain barrier. *Hepatology* 1987;7: 1272-1277
53. Swain M, Butterworth RF, Blei AT. Ammonia and related amino acids in the pathogenesis of brain edema in acute ischemic liver failure in rats. *Hepatology* 1992;15: 449-453
54. Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman R.I. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol* 1991;261: H825-H829
55. O'Brien CJ, Wise RJ, O'Grady JG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987;28: 93-95
56. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16: 403-414
57. O'Grady JG, Langley PG, Isola LM, Aledort LM, Williams R. Coagulopathy of fulminant hepatic failure. *Liver Dis* 1986; 6: 159-163
58. MacDougall BR, Williams R. 112-receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure: A controlled trial. *Gastroenterology* 1978;74: 464-465

59. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16: 617-620
60. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, Casewell M, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53
61. Pagan EA, Williams R. Fulminant viral hepatitis. *Br Med Bull* 1990;46: 462-480
62. Wyke RJ, Canalese JC, Gimson AE, Williams R. Racteraemia in patients with fulminant hepatic failure. *Liver* 1982; 2: 45-52
63. Salmeron JM, Tito L, Rimola A, Mas A, Navasa MA, Llach J, Gines A, Gines P, Arroyo V, Rodes. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992;14: 280-285
64. 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
65. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, Pagan E, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12: 1-9
66. Rolando N, Wade JJ, Stangou A, Gimson AE, Wendon J, Philpott-Howard J, Casewell MW, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1996;2:8-13
67. Munoz SJ, Maddrey WC. Major complications of acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17: 265-287
68. Sherlock S. Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut* 1990;31: 365-367
69. Bihari DJ, Gimson AE, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986;6: 119-128
70. Trewby PN, Warren R, Contini S, Crosbic WA, Wilkinson SP, Laws JW, Williams R. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978;74: 859-865
71. Wilkinson SP, Arroyo VA, Moodie H, Blendis LM, Williams R. Abnormalities of sodium excretion and other disorders of renal function in fulminant hepatic failure. *Gut* 1976;17: 501-505
72. Guarner F, Hughes RD, Gimson AE, Williams R. Renal function in fulminant hepatic failure: Haemodynamics and renal prostaglandins. *Gut* 1987;28: 1643-1647
73. Rmg-Larsen H, Palazzo LI. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 1981; 22: 585-591
74. Atillasoy E, Berk PD. Fulminant hepatic failure: Pathophysiology, treatment, and survival. *Anmi Rev Med* 1995;46: 181-191
75. 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: 1186-1192
76. Mutimer DJ, Elias K. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 349-367
77. Takahashi Y, Shimizu M. Aetiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: a multicentre study. The Study Group of Fulminant Hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 159-164
78. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996;16: 349-355
79. Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, Alexander GJ, Williams R. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *DMJ* 1990;301: 964-966
80. Van Thiel DII. When should a decision to proceed with transplantation actually be made in cases of fulminant or subfulminant hepatic failure: at admission to hospital or when a donor organ is made available? *J Hepatol* 1993;17: 1-2
81. Itai Y, Sekiyama K, Ahraadi T, Obuehi M, Yoshiba M. Fulminant hepatic failure: Observation with serial CT. *Radiology* 1997; 202: 379-382
82. Pereira LM, Langley PC, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33: 98-102
83. Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, Hughes RD, McIntire DD, Hoffman BJ, Williams R. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology* 1995;21: 101-105
84. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, Phillips MJ, Cameron R, Roberts EA, Greig PD, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18: 1370-1376
85. Tygstrup N, Ranek L. Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 129-137.