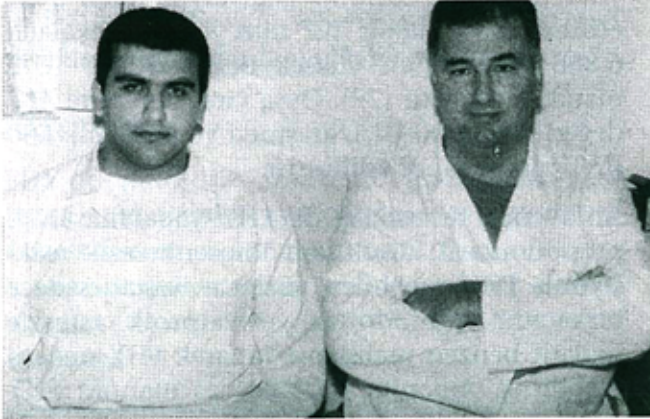


Fulminan hepatik yetmezlik

Dr. Nadir KAYA, Dr. Cem ŞAHAN

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun



Dr. Cem ŞAHAN, Dr. Nadir KAYA

Akut karaciğer yetmezliği terimi, altı ay içinde ortaya çıkan hepatik koma ve koagülopati ile karakterize tabloyu tanımlar (1). Fulminan hepatik yetmezlik (FHY) terimi; önceden bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan bir kişide, ani hepatik disfonksiyon sonucu, ilk semptomlar başladıktan sonra sekiz hafta içinde hepatik ensefalopati (HE) ile komplike olan tabloyu (2), hiperakut hepatik yetmezlik ise sarılığın başlangıcından 7 gün içinde HE gelişen tabloyu içerir (3). Subfulminan hepatik yetmezlik, 8-26 haftada oluşan karaciğer yetmezliğidir. Çeşitli yayınlarda ise 2-12 hafta arasında ortaya çıkan karaciğer yetmezliği olarak belirtilmektedir (4). Geç başlangıçlı hepatik yetmezlik ise; semptomatik karaciğer (KC) hastalığı gelişmesinden 8-24 hafta sonra HE ortaya çıkmışsa kullanılan bir terimdir (5).

ETYOLOJİ

FHY oluşumunda birçok etyolojik faktör rol oynar (1). Değişik coğrafi bölgelerde değişik nedenler ön plandadır. Örneğin; İngiltere'de asetaminofen toksisitesi (6), Amerika'da ve Avrupa'da viral hepatit ve özellikle de hepatit B en önemli nedendir (7). Tablo.1'de FHY nedenleri 60 olguluk bir seride verilmektedir. Tablo 2'de FHY nedenleri gösterilmektedir. (8)

VİRAL HEPATİT

FHY'e neden olan hepatit A'lı vakalar bildirilmiş olmasına rağmen çok az sayıdadır (9). Bu vakalarda prognoz genellikle iyidir (9). Akut hepatit A'lı vakalarda ölüm oranı % 0.2-0.4 arasında bildirilmektedir (10-11). Tablo.3 te viral hepatitte FHY'den ölüm oranları gösterilmiştir.

Tablo 1. FHY'li 60 vakada etyoloji

Hepatit A	5 vaka	(% 8)
Hepatit B	9 vaka	(% 16)
Hepatit C	0	
Non A, B, C	23 vaka	(% 38)
Asetaminofen	11 vaka	(% 18)
Toksin ve ilaçlar	3 vaka	(% 5)

Hepatit A virusu sitopatik etkili değildir (1) ve FHY yapıcı etkisi açık değildir. Ancak immun cevabı arttırdığı bildirilmiştir. FHY'in en sık görülen etkeni Hepatit B dir. 47 fulminan ve subfulminan hepatik yetmezliğin incelendiği, Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12) etyolojik ajan olarak % 87 oranında viral köken saptanmış ve bunun da % 37'si hepatit B olarak bildirilmiştir. Hepatit B'nin FHY'li vakalarda etyolojik ajan olarak rol oynaması coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Hepatit B; Danimarka'da FHY vakalarının % 32'sinden sorumlu iken, Japonya'da bu oran % 74'e çıkmaktadır (13-15).

Kemoterapi ve immünoşüpresif tedaviyi takiben hepatit B'ye bağlı FHY tanımlanmıştır (16). Düşük methotreksat tedavisini kesme sonucu fulminan gidişli hepatit B olguları bildirilmiştir (17). Pre-cor hepatit B mutantlarının FHY yaptığı gösterilmiştir (18, 19).

Hepatit D, Hbs Ag pozitif olgularda FHY'e yol açabilir. Govindorajon'un serisinde 71 Hbs Ag pozitif FHY olguda % 33.8 oranında hepatit D serolojisi pozitif bulunmuştur (20). Hepatit D özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında FHY'liğe yol açabilir (21). Trepo ve arkadaşları kronik hepatit B olgularında hepatit D'nin fulminan gidişe neden olabileceğini göstermişlerdir (22). Hepatit C olgularında da FHY görülmektedir (23).

Alt yapı ve hijyen koşullarının kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde endemi yapan hepatit E, gebelerde % 40 mortalite ile seyrederek (24). Sallie serisinde 29 FHY'li hastayı içeren çalışmada; hastaların beşinde PCR tekniği ile hepatit E virusu gösterilmiştir (25). Gelişmiş ülkelerden bildirilen FHY'li hepatit E vakalarında genellikle endemik bölgelere seyahat öyküsü vardır (26).

Hepatit G virusunun FHY'e neden olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Yoshibo ve

arkadaşları Non A-E FHY'li 6 olgunun 3'ünde hepatit G virusunu göstermişlerdir (27). Herpes Simpleks, CMV, adenovirus, EBV ve varicella FHY'nin nadir viral nedenleridir. Parvovirus B 19, bir çalışmada 10 pediatrik non-A, non-B hepatitli FHY'i olan hastanın 6'sında etyolojik ajan olarak bulunmuştur (28).

TOKSİN VE İLAÇLAR

FHY'e neden olabilen ilaçlar Tablo 4 de gösterilmiştir. Asetaminofen özellikle İngiltere'de en önemli FHY nedenidir (6). Son zamanlarda özellikle ABD'de alkol-asetaminofen sendromlu, fulminan gidişli birçok vaka rapor edilmektedir (29). Serum ALT ve AST değerlerinin çok yükselmesi bu durumu viral etyolojiden ayırt ettirebilir. Ortalama ALT düzeyi, bir çalışmada 6.888 IU/L ve en yüksek değer 29.700 IU/L olarak verilmiştir (29). Oysa viral hepatitte ALT değeri 100-3000 UI/L arasında ve ortalama 650 IU/L olarak rapor edilmiştir.

İntravenöz tetrasiklin de FHY yapabilir. INH, propiltiourasil, disülfiram idiosenkreatik reaksiyonla FHY yapabilen yüzlerce ilaçtan sadece birkaçıdır. Amiodoran ve valproik asit de hepatit benzeri reaksiyon yaparak FHY nedeni olabilirler. Amanita phallaloides mantarı FHY nedeni olan en önemli mantardır. Karbon tetraklorid (CCL4) zehirlenmesi genellikle FHY ile birlikte seyrederek.

Tablo 2. Fulminan hepatik yetmezlik nedenleri

İNFEKSİYÖZ
Hepatit A, B, C, D, E, G
Herpes Simpleks
EBV
TOKSİN VE İLAÇLAR
İSKEMİK
Sıcak çarpması
Kardiak arrest
Akut Budd-Chiari
Venookluzif hastalık
Sinüzoidal Tümör İnfiltrasyonu
METABOLİK
Wilson hastalığı
Gebeliğin akut karaciğeri
Reye sendromu
DIĞER
Metastatik karaciğer infiltrasyonu
Orak hücreli anemi

Tablo 3. Akut viral hepatitte FHY'den ölüm oranları

Hepatit A	% 0.02-% 0.4
Hepatit B	% 1-1.2
Non A-non B hepatiti	% 1.5-2.5

İSKEMİK NEDENLER

FHY'nin iskemik nedenleri; düşük kardiyak debiye neden olan hastalıklar, akut Budd-Chiari Sendromu, cerrahi şok ve gram (-) septisemilerdir (1). Karaciğer transplantasyonu sonucu da FHY gelişebilir.

METABOLİK NEDENLER

Wilson hastalığında hemolitik anemi ile birlikte FHY bildirilmiştir. Gebeliğin yağlı karaciğeri ve eklampsi sırasında da FHY'e rastlanabilir.

PATOLOJİ

FHY'de patolojik inceleme farklılıklar gösterir. Genel olarak 4 ayrı patolojik evre saptanır.

1. Masif hepatik nekroz
2. Submasif hepatik nekroz
3. Siroz
4. Diğerleri

Hanav ve arkadaşlarının çalışmasında FHY'li 38 hastada yapılan patolojik incelemede, masif hepatik nekroz 15 hastada (% 39); submasif hepatik nekroz 13 hastada (% 34); siroz 6 hastada (% 16) ve diğer patolojik görüntüler 4 (% 11) hastada saptanmıştır (30).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Fulminan karaciğer yetmezliğinde klinik durum; HE, serebral ödem, koagülopati, metabolik değişiklikler, infeksiyonlar, kardiyovasküler değişiklikler, renal ve pulmoner disfonksiyon ve akut pankreatiti kapsar.

HEPATİK ENSEFALOPATİ (HE)

HE, fulminan karaciğer yetmezliğinin değişmez bulgusudur. Genellikle 4 evre olarak incelenir. Son zamanlarda 4. Evre a, b, c olarak subgruplara ayrılmıştır (31). Amonyak, GABA, fenol molekülleri, yağ asitleri, MMWS (orta molekül ağırlıklı maddeler), merkaptanlar hepatik ensefalopatinin etyoloji-sinde suçlanmıştır. Bu toksinlerin nöral enerji meta-

bolizmasını bozduğu, ayrıca direkt toksik etkileri ile ve Na-K ATPaz aktivitesini inhibe etmek suretiyle kan-beyin bariyerini değiştirdikleri savunulmuştur. Amonyak, HE'de suçlanan maddelerden biridir. Normalde üre karaciğerde Krebs-Henseleit siklusu ile glutamine dönüşür. Karaciğer yetmezliğinde düzeyi artarak beyin ve kas dokusuna geçen amonyak, nörotoksik bir ajandır, glikolizde artışa, TCA siklusu ve malataspartat yolunda inhibisyona yol açarak ATP yapımını engeller. Ayrıca piruvat dekarboksilaz inhibisyonu ve asetilkolin sentezinde de blok yapabilir.

GABA ve oktapamin gibi maddeler yalnızca nörotransmitterlerdir. Son zamanlarda gram (-) bakterilerin dış membranında bulunan endotoksin patogeneze suçlanmıştır. Normalde gram (-) flora tarafından oluşturulan endotoksin portal dolaşımdan retikuloendotelial sisteme (RES) geçerek RES hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Ağır karaciğer yetmezliğinde RES fonksiyonları bozulduğundan artan endotoksin etkilerini TNF- α üzerinden gösterir. TNF- α kan-beyin bariyerini geçebilir ve endotel yüzeyini bozabilir. Bunun sonucu olarak mikrovasküler düzeyde fokal serebral iske mi, nöronal dejenerasyon ve astrosit proliferasyonuna yol açar. Vasküler permeabilitenin artışına bağlı olarak serebral kan akımında azalma ve serebral ödem yapar.

SEREBRAL ÖDEM

Fulminan hepatitte en önemli ölüm nedenlerinden biri serebral ödemdir. Genellikle evre 1 ve 2 ensefalopatili hastalarda nadir, evre 4 hastalarda çoğunlukla bulunur. Serebral ödemin nedeni multifaktöriyeldir ve iki teori mevcuttur:

Tablo 4. FHY'e neden olabilecek ilaçlar

SIK	NADİR
INH	Karbamazepin
valproat	Oflaksasin
Halotan	Ketokenazol
Fenitoin	Lizinopril
Sülfanamid	Nikotinic asit
Propiltiourasil	Labetolol
Amiodoron	Etoposid
Disülfam	İmipramin
Dapson	Flutamit

Tablo 5. Fulminan hepatitte karaciğer transplantasyon endikasyonları (King Collage Kriterleri)

Parasetamol toksisitesinde

Arteriyel pH <7.3 ve aşağıdaki üç kriterin birlikte mevcudiyeti

1. Protrombin zamanı >100 saniye
2. Kreatinin >3.6
3. Evre 3-4 ensefalopati

Diğer fulminan hepatik yetmezliklerde

Protrombin zamanı >100 saniye veya aşağıdaki kriterlerden herhangi üçünün mevcudiyeti

1. Mortalitesi yüksek etyolojik ajanlar (Halotan hepatiti gibi)
2. Yaşın <10 veya >40 olması
3. Protrombin zamanının > 60 saniye olması
4. Bilirübin düzeyinin > 18 mg / dl olması
5. Sarılık ile ensefalopati ortaya çıkması arasında yedi günden daha uzun bir süre olması

1. Vazojenik teori: Serebral kan akımının artması ve serebral dokuda sıvı retansiyonu.

2. Sitotoksik teori: Hücresel osmoregülatuar mekanizmaların bozulması. Bu genellikle NA-K ATPaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu gelişir.

KOAGÜLOPATİ

Faktör VIII dışındaki diğer koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenir. Fulminan hepatitteki koagülopatide birçok faktör rol oynar; trombositopeni bunlardan biridir. Fulminan karaciğer yetmezliğinde trombositopeni nedenleri; kemik iliği depresyonu, hipersplenizm ve intravasküler koagülasyonla tüketimin artışıdır. Koagülopatinin bir başka nedeni dissemine intravasküler koagülasyondur. Olguların çoğunda protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) uzamıştır. Pıhtılaşma faktörleri ile FHY prognozu arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Bir çalışmada faktör V düzeyinde önemli azalma, faktör VIII düzeyinde de önemli bir artış tespit edilmiştir (32). Faktör V düzeyi ile prognoz arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Faktör V düzeyinin % 20'den az olması kötü prognoz göstergesidir. Fulminan hepatit vakalarında düşük plasminojen (33-35) ve ∞-2-antiplasmin seviyeleri (33-35, 36) ve yüksek plasminojen aktivatör (36-38) seviyeleri rapor edilmiştir. Ayrıca fibrinojen peptit fragman B β 1-42 seviyeleri (39) ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri yükselmiş olarak bulunmuştur (40). D-dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

RENAL YETMEZLİK

FHY li hastaların % 60'ından fazlasında renal yetmezlik gelişir. Bu oran parasetamolun direkt renal toksisitesine bağlı olarak % 80 lere yükselir. Bazı hastalarda renal yetmezlik hepatorenal sendroma bağlı iken, bazı hastalarda ise akut tübüler nekroza bağlıdır.

METABOLİK BOZUKLUKLAR

Hipoglisemi FHY hastalarının % 40'ında bulunur (41). Plazma insülin seviyelerinde artış ve glukoneogenezin azalması önemli bir faktördür. Hipoglisemi hızlı nörolojik desoryantasyona neden olabilir. Hipokalemi genellikle yaygındır. Hiponatremi de terminal dönemde siktir. FHY de asit-baz dengesi değişkendir. Hiperventilasyona bağlı respiratuvar alkaloz görülürken, metabolik alkaloz da görülebilir. İleri derecedeki hepatik nekroz laktik asidemiye bağlı olarak metabolik asidoza neden olabilir.

İNFEKSİYON

FHY li hastalarda Kupffer hücreleri ve nötrofilin fonksiyonu bozulmuştur. Nötrofil superoksit ve hidrojen peroksit üretimi düşer. Bu bilhassa asetaminofene bağlı FHY de belirgindir (42). 50 hastanın alındığı bir çalışmada 14 hastada bakteriyemi, 26 hastada respiratuvar infeksiyon, 12 hastada üriner infeksiyon saptanmıştır (43). Başka bir çalışmada (44) % 70 gram pozitif infeksiyon, % 26 bakteriyemi bildirilmiştir. İnfeksiyona eğilimde opsonizasyonda rol oynayan fibronektin ve kompleman yetersizliği de önemli yer tutar.

Tablo 6. FHY'de Karaciğer transplantasyonu sonucu yaşam oranları

Merkez	Yaşam oranı
Birmingham	% 56
Chicago	% 58
San Francisco	% 92
Madrid	% 47
Paris	% 68

KARDIOVASKÜLER SİSTEM

Hipotansiyon FHY de sıktır. Hipotansiyon sıklıkla düşük periferik vasküler rezistans ve yükselmiş kardiyak output ile birlikte. Hipotansiyonun devam etmesi kötü prognoz ile birlikte. Bu hastalarda kardiyak indeksin 4.5 lt/dk/m², oksijen temininin 700 ml/dk/m² ve oksijen tüketiminin 170 ml/dk/m² üzerinde olması beklenir (45). TNF, renin ve aldosteron düzeyleri yüksektir. Periferik vazodilatasyonda yükselmiş NO ve prostaglandin seviyeleri rol oynayabilir. Hipokalemi, asidoz, hipoksi nedeniyle kalp aritmileri FHY de sıktır. En sık sinüzal taşikardi görülür.

PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Serebral ödeme sekonder olarak hiperventilasyon, hipokapni ve alkaloz gelişebilir. Kusma ve buna bağlı aspirasyon, aspirasyon pnömonisi sıklığını artırır. Ventilasyon-perfüzyon bozuklukları gelişebilir. Pulmoner ödem ve erişkin respiratuvar distress sendromu görülebilir, prognozu kötüdür.

AKUT PANKREATİT

FHY sırasında akut hemorajik ve nekrotizan pankreatit sıklığı artmıştır. Etiyolojisinde "duodenit", pankreas çevresinde hemoraji, kortikosteroid tedavisi ve şok sayılabilir. Serum amilaz düzeyleri hastaların 1/3 ünde yüksek bulunur.

TANI

Tanı hematolojik, biokimyasal, virolojik markerlerin araştırılması ile konur. Hastalara EEG de yapılmalıdır. Mikrobiyolojik olarak viral markerler, aerob ve anaerob kan kültürleri alınmalıdır. Bazen kan alkol ve ilaç düzeyleri, idrar elektrolit konsantrasyonu gerekli olabilir. Nadiren karaciğer biopsisine ve hepatic radyoizotop çalışmaya gerek duyulabilir.

TEDAVİ

Öncelikle oluşan komplikasyonların tedavisi ön planda tutulur. HE'de eğilimi arttıran ve durumu ağırlaştıran durumları göz önünde tutmak gerekir. Günde iki kez fosfat enema önerilmektedir. Proteinden kısıtlı diyet verilmelidir. Parenteral aminoasit desteği olarak dallanmış zincirli aminoasitler tercih edilmelidir. FHY'li hastalarda katabolizma çok artmıştır. Hipoalbuminemi yönünden dikkatli olunmalıdır. HE'de laktuloz kullanılması genellikle kabul görmektedir. Ancak FHY'de kullanımı ile kontrollü çalışma çok azdır. HE'nin erken evresinde kullanılırsa etkinliği fazladır. Hastaların % 40'da hipoglisemi gelişebilir. Hastalarda kan glukozunu 80 mg/dl üstünde tutmak gerekir. 60mg/dl altındaki değerlerde % 50 glukoz solusyonundan 100ml vermek gerekir. Rutin olarak fulminan hepatitli bir hastada renal yetmezlik yok ise 3lt % 10 dekstroz solusyonu 24 saat içinde infüze edilir. Saatlik glukoz izlemi en ideal olanıdır (16). Hastalarda hipokalsemi yönünden de dikkatli olmak gerekir. Günlük 10 ml % 10 kalsiyum glukonat intravenöz tedaviyi rutin önerenler vardır (16). Serebral ödem saptanan hastalar 45 derece açı ile yatırılmalı, sakin ve uyarılardan uzak bir ortama alınmalıdır. İntrakranial basınç, serebral perfüzyon basıncı ve serebral oksijen tüketimi yakından izlenmelidir. Serebral ödemde etkinliği kanıtlanan ilaç mannitoldür. 0.3-0.4mg/kg dozunda bolus tarzında verilir. Renal fonksiyonlar ve plazma osmolaritesi yakından izlenmelidir. Mannitole cevap vermeyen olgularda sodyum tiopental önerilir. Profilaktik dek-sametazon uygulamasının yararı gösterilememiştir. Renal yetmezlik gelişen hastalarda tercih edilecek tedavi hemofiltrasyondur. Sıvı ve elektrolit durumlarının yakından izlemi gerekir. Renal yetmezlik vakalarında gelişen oligüride furosemidin etkinliği yoktur. Renal perfüzyonu arttıracak şekilde dopamin infüzyonu yararlı olabilir. Hemodializ ve hemofiltrasyon serum kreatinin düzeyi (4,5) mg/dl aştığı zaman endikedir (46). Koagülopatide, rutin olarak intravenöz vitamin K uygulanmalıdır. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları eğer kanama saptanmış ise verilmelidir. H2 reseptör blokerleri profilaktik amaçla verilmemelidir. İnfeksiyonlara eğilimi arttırdığı gösterilmiştir. İnfeksiyöz komplikasyonları önlemek için balgam ve idrar günlük olarak

izlenmelidir. Profilaktik antibiyotik kullanımı yararlı bulunmamıştır

Respiratuar yetmezlik açısından kan gazları yakından izlenmeli gerekirse, ventilasyon ve oksijen desteği yapılmalıdır.

Parasetamole bağlı FHY'de genel destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutasyon ve sistein düzeylerini yükselten glutasyon prekürsörü ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar N-asetil sistein, L-metionin ve sisteamindir. En yaygın kullanılan N-asetil sisteindir. İlacın alımından 24 saat içinde verilmesi tavsiye edilir. İlk 10 saatte İV yoldan çok etkilidir. İV yoldan 20 saat boyunca 300mg/kg dozunda uygulanır. Oral tedavide verilebilir. Oral yoldan 140mg/kg yükleme dozu daha sonra 4 saatte bir toplam 17 kez 70 mg/kg uygulanır. Oral uygulama ile İV yol arasında başarı açısından fark yoktur.

FHY'DE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Fulminan hepatitte karaciğer transplantasyonu endikasyonları King's Collage Hospital kriterleri olarak geçer. Tablo 5'de bu kriterler belirtilmiştir (47). Karaciğer transplantasyonu başlangıçta kaçınılan bir yöntem olmasına rağmen, son zamanlarda ideal tedavi haline gelmiştir. Paris deneyiminde (48) FHY gelişen 112 hastadan 92'sine karaciğer transplantasyonu yapılmış ve bunların % 71'i yaşamıştır. Fulminan yetmezlikli bu 112 hastanın 53'ünde etyoloji viral hepatit, 20'sinde ilaçlar, 4'ünde Wilson hastalığı ve 33'ünde diğer etyolojik faktörlerdir. En yüksek sağ kalım oranı % 100 ile

Wilson hastalığına bağlı FHY'de sağlanmış; viral hepatit ve ilaca bağlı FHY'de ise bu oran % 78 olarak belirtilmiştir (48). Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada Rakela ve arkadaşları kendi deneyimlerini ve diğer beş seriyi değerlendirmişler, trasplantasyon yapılan hastalarda sağ kalım oranını % 65 olarak saptamışlardır (49): Çeşitli serilere ait yaşam süresi oranları Tablo 6'da belirtilmiştir.

FULMİNAN HEPATİK YETMEZLİKTE GELECEKTE TEDAVİ UMUTLARI

1. Yardımcı heterotopik transplantasyon

2. Hepatosit büyüme faktörleri

3. Extracorporal yardımcı karaciğer

4. Karaciğer hücre transplantasyonu

5. **Prostaglandinler:** Subfulminan yetmezlikte PGE1 infüzyonunun koruyucu olduğu bildirilmiştir (50). İlk defa 1989 yılında kullanılmıştır. Kontrollü bir çalışmada % 71 yaşam süresi elde edilmiştir (51). Randomize bir çalışmada PGE2 etkisiz bulunmuştur (52). Prostaglandinlerin etki mekanizması belli değildir: Antiviral ve immünosupresif etkileri bildirilmektedir. En yaygın görüş prostaglandinlerin hücre ve hücre içi organ membranlarını stabilize edebileceğidir (53, 54). Bir çalışmada, CCl₄'e bağlı karaciğer hasarında esas etkilenen organel olan endoplazmik retikulum hasarının prostoglandin E2 infüzyonu ile önlendiği gösterilmiştir. (53, 55). Sinclair PGE1 tedavisi verdiği 17 vakalık FHY serisinde hastaların % 71'de belirgin düzelme gördüğünü bildirmiştir (56).

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Acute liver failure. *The Am J Med* 1994; 96 (Supp 1A): 3-9
2. Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. In: Zakim D, Boyer TD. Eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 2nd. Vol.1 Philadelphia W.B.Saunders, 1990; 460-92.
3. O'Grady JG, Scholm SW, Willams r. Acute liver failure: redefining the syndroms. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
4. Bernuau J, Rueff B, Benhamov JP: Fulminant and subfulminant liver failure: definations and causes. *Semin Liver Sis* 1986; 6: 97-106
5. Gimson AES, O'Grady JG, Ede RJ, Portmann B, Willams R. Late onset hepatic failure: clinical, serologic and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-94.
6. Schalm SW, Knecht RJ. Acute liver failure: definations and pathological variants. IN; Willams R, Hughes RD.eds. *Acute Liver Failure: Improved understanding and Better Therapy*, London: Miter Press 1991; 11-3.
7. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, Lake

J, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-55.

8. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved? 1993; 104: 648-53.
9. Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 838-9.
10. Conjevaran HS, D Biseçgic AM., Natural History In Zuckerman AJ, Thomas HC (Eds) *Viral hepatitis, scientific basis and clinical management*. Churchill Livingstone Edinburgh. 1993; 185-205.
11. Matieson LR, Shivoj P, Nielsen j et al. Hepatitis type A, B and Non A-non B in fulminant hepatitis. *Gut* 1980; 21: 72-77.
12. Mungan Z, Ökten A, Yalçın S; Badur S. Fulminan ve subfulminan karaciğer yetmezliğinde viral faktörler *İnfeksiyon dergisi* 1990; 4: 159-65.
13. Brown JL, Carman WF, Thomas HC. The clinical signifiçance of molecular variation within the hepatitis B virus *Hepatology* 1992; 15: 144-48.

14. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 395-413.
15. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved? *Gastroenterology* 1993; 104: 640-53.
16. Sherlock S. Disease of the liver and biliary system, tenth edition Blackwell publication. Oxford.S; 103-116.
17. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low dose methotrexate therapy. *Ann intern Med* 1990; 112: 381.
18. Omata M, Ehate T, Yokosuka O et al. Mutations in precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *NEJM* 1991; 324: 1699-1704.
19. Liang TJ, Hasegawa K, Wonds JR et al. Characterization of a HBV variant associated with an epidemic of fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1990; 12: 869.
20. Govindarajon S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: The role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417.
21. Smedile A, Verme G, Cargnel A et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B *Lancet* 1982; ii: 945-7.
22. Trepo CG, Robert D, Motin J et al. Hepatitis B antigen (HBs Ag) and/or antibodies in fulminant hepatitis pathogenic and prognostic significance. *Gut* 1976; 17: 10-13.
23. Farci P, Alter HJ, Shimoda A et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure *NEJM* 1996; 335: 631-34.
24. Christie AB, Allam AA, Aref MK, El Muntasser IH, El-Nageh M. Pregnancy hepatitis in Libya. *Lancet* 1976; ii, 827-29.
25. Sallie R, Tiibs C, Silva AE et al. Detection of hepatitis E but not C in sera of patients with fulminant non-A non-B hepatitis *Hepatology* 1991; 14: 68A.
26. Lau JYN, Sallie R, Fang JWS, et al. Detection of hepatitis E virus genome and gene product in two patients with fulminant hepatitis E. *J.Hepatol.* 1995: 22.605.
27. Kuroki T, Shuhei N, Motoharu T, Masaru E, Kenzo K. Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 1996; 347: 908.
28. Langneas AN, Markin RS, Jattral MS, et al. Parvovirus B19 as a causative agent of fulminant liver failure and association aplastic anemia. *Hepatol* 1995; 22: 1661.
29. Seeft LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med* 1986; 104: 399-404.
30. Willamil FG, Hu KO, Yu CH et al. Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 22: 1379-86.
31. Ferrenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J.Hepatol.* 1994; 21: 487.
32. Pereira LMB, Langley PG, Hayllor KM et al. Coagulation factor 5 and 5/8 ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure. Relation to other prognostic factors *Gut* 1992; 33: 88-102.
33. Ogston D, Bennett B. The blood coagulation cascade. In: Poller L, ed. Recent advances in blood coagulation. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985: 1-10.
34. Clark R, Reke MO, Flute PT, Willams R. Coagulation Abnormalities acute liver failure: pathogenetic and therapeutic implications. *Scand J. Gastroenterol.* 1973; 8: 63-70.
35. Ito K, Nina M, Kawada I, Ianaka Y. Plasma antitrombin 3, alpha 2 plasmin inhibitor and plasminogen activities in cases of various liver disease. *Lokai J Exp Clin Med* 1986; 11: 345-52.
36. Boks AL, Brommer EJP, Scholm SW, Vliet HHDM. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage *Hepatology* 1986: 6: 79-86.
37. Hiltenbrand P, Parbhoo Sr, Jedrychowski A, Sherlock S. Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. *Gut* 1974; 15: 82-8.
38. Okabe K, Kayo I, Kashiwabara T, Furuta S, Sato H, Tanikawa K, Kumashiro R, et al. Clinical evaluation of tissue plasminogen activator levels in patients with liver disease. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 61-8.
39. Hughes RD, Lane DA, Ireland H, Langley PG, Gimson AES, Willams R. Fibrinogen derivatives and platelet activation products in acute and chronic liver disease. *Clin Sci.* 1985; 68: 701-7.
40. Pernanbuco JRB, Langlay PG, Hughes RD, Izumi S, Willams R. Activation of fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350-6.
41. Munoz SJ, Maddrey WC. Major complications of acute and chronic liver disease. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 1988; 17: 265.
42. Clapperton M, Rolando N, Sandeval L et al. Neutrophil superoxide and hydrogen peroxide production in patients with acute liver failure *Eur.J. Invest. (baskıda)*
43. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53.
44. 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.
45. O'Keefe SJD, Abraham R, El-Zayed AQ, et al. Increased plasma tyrosine concentration in patient with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux and reduced hepatic oxidation capacity. *Gastroenterology* 1981; 81: 1017.
46. Davenport A, Wil EJ, Losowsky MS et al. Continuous arterovenous haemofiltration in patients with hepatic encephalopathy and renal failure. *Br. Med. J.* 1987; 295: 1028.
47. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllor KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439.
48. Benhamov JP. Fulminant hepatic failure. American Association for the study of the liver disease course Syllebus, 1990.
49. Rakela J, Perkins JD, Gross JB et al. Acute hepatic failure. The emerging role of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 424-8.
50. Abecassis M, Falk R, Blendis L, et al. Treatment of fulminant hepatic failure with a continuous infusion of prostin UR (PGE1). *Hepatology* 1987; 7: 1104 (abstract).
51. Guarner F, Boughton-Smith NK, Blackwell GJ, Moncada S. Reduction by prostacyclin of acetaminophen-induced liver toxicity in the mouse. *Hepatology* 1988; 8: 248-53.
52. Sinclair SB, Greig PD, Blendis LM, et al. Biochemical and clinical response of fulminant viral hepatitis to administration of prostaglandin E. *J.Clin.Invest.* 1989; 84: 1063-9.
53. Strachura J, Tarnawski A, Ivey KJ, et al. Prostaglandin protection of carbon tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. *Gastroenterology*; 1981; 81: 211-7.
54. Ruwart MJ, Rush BD, Friedle NM, et al. 16-dimethyl-PGE2 protection against alpha-Naphthylisothiocyanate-induced experimental cholangitis in the rat. *Hepatology* 1984; 4: 658-60.
55. Reynolds ES, Ree HJ. Liver parenchymal cell injury 7. Membrane denaturation following carbon tetrachloride. *Lab Invest.* 1971; 25: 269-78.
56. Sinclair SB, Greig PD, Blendis LM, et al. Biochemical and clinical response of fulminant viral hepatitis to administration of prostaglandin E. A preliminary report. *J.Clin.Invest.* 1989; 84: 1063-9.