

Fulminan Karaciğer Yetmezliği-I (Etyopatogenez ve Klinik)

Yard. Doç. Dr. Fatih Yüksel IŞIKSAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana



Yard. Doç. Dr. Fatih Yüksel IŞIKSAL

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY), oldukça dramatik bir tablo ile seyreden, nispeten kısa bir zaman aralığı içinde gelişen ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Sirozda görülenin aksine portal hipertansiyonun komplikasyonları nadirdir ve hastalık tablosunda daha çok hepatosit yetmezliğinin özellikleri hakimdir. Son yıllarda özellikle moleküler biyoloji ve immünoloji alanında kaydedilen büyük ilerlemelere rağmen FKY'nin oluş mekanizmasını ve etkili tedavi şekilleri hakkında yerleşmiş bir görüş birliği yoktur. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin (NCHS) verilerine göre prevalansı 17/100.000'dir.

TANIM

FKY, daha önce karaciğer hastalığı olmayan bir kişide karaciğer hücrelerinin masif nekrozu sonucu gelişen, karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk ve hepatik ensefalopati ile kendini gösteren ağır bir klinik tablodur.

Fulminan karaciğer yetmezliği terimi 1970 yılında Trey ve Davidson tarafından hastalığın başlamasından itibaren 8 hafta içinde gelişen hepatik ensefalopati ile karakterize karaciğer yetmezliği için kullanılmıştır. İlk semptomlardan sonra 8-26. haftada ortaya çıkan hepatik ensefalopatiji ise subfulminan karaciğer yetmezliği olarak tanımlamışlardır. (1) Hôpital Beaujon'dan Bernuau ve arkadaşları ise sınıflamayı kanlık ile ensefalopati arasındaki süreye göre yapmış ve 2 haftaya kadar olan süreyi fulminan, 2 hafta ile 3 ay arasındaki süreleri ise subfulminan karaciğer yetmezliği olarak tanımlamışlardır. (2) Buna karşılık King's College Hospital'den Gimson ve arkadaşları, Trey ve Davidson gibi semptomlarla ensefalopati arasındaki zamana göre sınıflama yapmış ve 7 güne kadar olan süreleri hiperakut, 8-28 gün arasındaki süreleri akut ve 5-12 hafta arasındaki süreleri ise subakut karaciğer yetmezliği olarak tanımlamışlardır. (3) Daha

sonra, fulminan karaciğer yetmezliği, 1993 yılında O'Grady ve arkadaşları tarafından, karaciğer hastalığı ile ilgili semptomların, özellikle sarılığın ortaya çıkması ile komanın gelişmesi arasında geçen süreye göre sınıflandırılmıştır. Sarılıkla komanın gelişmesi arasındaki süre 1 hafta ise hiperakut, 2-4 hafta ise akut ve 5-12 hafta ise subakut yetmezlik olarak tanımlanmıştır. (4) "Akut karaciğer yetmezliği" terimi ise tüm bu klinik durumları içine alan geniş bir tanımlamadır. Fulminan ile subfulminan karaciğer yetmezliği arasındaki ayırım klinik açıdan oldukça önemlidir. Zira eğer sarılıkla komanın gelişmesi arasındaki süre kısa ise bu hastalarda mortalite oranı daha düşüktür.

ETİYOLOJİ

FKY' ne neden olan faktörler enfeksiyonlar, ilaçlar/toksinler, kardiyovasküler ve metabolik olmak üzere dört ana başlık altında toplanabilir.

Etiyolojik faktörler ülkelere göre değişebildiği gibi yayının yapıldığı yıllara göre de farklar olabilir. İngiltere'de "Londra-King's College Liver Failure" ünitesinde FKY vakalarının %58'ini asetaminofen toksitesi oluştururken dünya genelinde en önemli etiyolojik faktör viral hepatitlerdir. (5) Bazı serilerde viral hepatit orijinli FKY oranı %70'i bulmaktadır. Ülkemizde bu konuda İstanbul'dan 1990 yılında yayınlanan bir çalışmada 47 fulminan ve subfulminan karaciğer yetmezliği olgusu incelenmiş ve etiyolojik ajanın %87 viral kökenli olduğu, bunların %57'sinin HBV, %21'inin non-A non-B virüsleri olduğu bildirilmiştir. (6) Yine İstanbul'dan 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada ise yalnızca viral kökenli 34 vaka incelenmiş; bunların %5,9'unun HAV, %76,5'inin HBV, %17,6'sının da non-A non-B virüslerine bağlı olduğu görülmüştür. (7) İzmir'de 1995-1998 yılları arasında yapılan bir çalışmada 42 vaka incelenmiş; %47 HBV, %19 toksik madde/ilâç, %4,7 gebelik, %4,7 Wilson sirozu, %2,3 HAV, %2,3 HEV, %19 non-A non-B hepatiti saptanmıştır. (8)

VİRAL FAKTÖRLER

Çeşitli viral hepatitlerin FKY' ne yol açma oranları %1'den azdır. Ancak viral hepatitlerin tüm Dünyada görülme sıklıkları göz önüne alındığında, FKY'nin etiyolojisindeki önemleri artarak %70'lere ulaşmaktadır. Genellikle hepatotropik virüsler etiyolojide rol almakla birlikte diğer non-hepatotropik virüsler de (herpes virüs, varisella zoster virüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, paramiksovirus) görülebilir. Çeşitli ülkelerde fatal seyirli viral

hepatitlerin oranları farklıdır. Fatal hepatit oranı hepatit A için en düşük, non-A non-B hepatitinde ise en yüksektir. (9)

Hepatit A virüs enfeksiyonu: HAV, altta yatan bir karaciğer hastalığı yoksa nadiren (%0.14-0.35) FKY' ne neden olur. Ancak son yıllarda özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran hızla artmaktadır. Bu artış muhtemelen insanların HAV ile daha ileri yaşlarda karşılaşmalarına bağlıdır. (10) HAV direk hepatotoksiktir. Çok fazla virüs bulaşı olduğunda veya konakçı defansının bozuk olduğu durumlarda daha ciddi seyretmektedir. Fulminan seyredenlerde akut ve hiperakut seyir daha fazladır. Diğer virüslerle oluşan fulminan hepatitlere kıyasla yaşam oranı daha yüksek olup %60'lara ulaşmaktadır. HAV enfeksiyonu çocuklarda asemptomatiktir. Semptomatik olgular yaşla birlikte artar. Mortalite 50 yaş üzerinde ve 5 yaşın altında fazladır. hiperakut formların prognozu daha iyidir. Bu nedenle, 40 yaşın üstündeki vakalar ve sarılık ile ensefalopati arasındaki süre 7 günden fazla olanlar karaciğer transplantasyonu için hazırlanmalıdırlar. (11) Daha önceden karaciğer hastalığı olanlarda fatal sonuç daha fazladır. İtalya'da Vento ve arkadaşları tarafından 1990-1997 yılları arasında, HAV seronegatif olan 595 vakanın (163 kronik hepatit B, 432 kronik hepatit C) prospektif olarak her 4 ayda bir anti-HAV IgM ve IgG antikor taraması yapılmış. Kronik hepatit B'li hastaların 10, kronik hepatit C'li hastaların ise 17 tanesi HAV ile süperenfekte olmuş. Kronik hepatit B'li hastalardan sadece birinde belirgin kolestazis tablosu gelişirken diğer 9 vakada komplikasyon görülmemiş. Kronik hepatit C'li vakaların ise 7 tanesinde fulminan hepatit tablosu oluşmuş ve biri hariç hepsi ölmüş. (12) Yazarlar bu sonuçlara göre HCV üzerine eklenmiş HAV enfeksiyonunun fulminan seyre neden olduğunu, bu nedenle de HCV ile enfekte hastaların HAV'a karşı aşılamalarının gerekli olduğunu söylemişlerdir.

Hepatit E virüs enfeksiyonu: Enterik yolla geçen bir RNA virüsü olan HEV, Hindistan, Pakistan ve Çin'de endemiktir. Tüm vakalar göz önüne alındığında mortalite oranı %1 civarındadır. (13) Sporadik ve asemptomatik de seyredebilir. Diğer etiyolojilere bağlı olarak gelişen FKY'ne oranla HEV'e bağlı gelişen FKY' de prognoz daha iyidir (mortalite; %16'ya karşılık %68). Hamilelerde daha ciddi seyrettiği ve FKY gelişebileceği bilinmektedir. (14) Batı ülkelerinde HEV enfeksiyonu daha çok endemik bölgelerden göç edenlerde ya da buralara seyahat edenlerde görülmektedir. Önceleri HEV'in

Batı ülkelerinde FKY'ne neden olmadığı düşünül-
mekteyken daha sonra yapılan çalışmalarda bu-
nun pek de doğru olmadığı görülmüştür. King's
College tarafından yapılan bir çalışmada 42 non-
A non-B fulminan hepatit vakasında serumda ve
karaciğer transplantasyonundan sonra taze kara-
ciğer dokusunda HCV RNA, HEV RNA ve anti-HEV
IgM tetkikleri yapılmış. Sonuçta hiçbir vakada
HCV saptanmazken 8 vakada HEV tespit etmişler-
dir. (15, 16) Kronik viral hepatitlerin özellikle de
kronik HBV enfeksiyonu üzerine HEV enfeksiyonu-
nun eklenmesi ile asemptomatik seyretmekte olan
HBV enfeksiyonunun akut ve fatal bir seyir içine gi-
rebileceği gösterilmiştir (16).

Hepatitis B virüs enfeksiyonu: Uzak Doğu ülkeleri,
Fransa ve birçok güney Avrupa ülkesinde en sık
FKY sebebidir. HBV, minimal lezyonlu ya da nor-
mal taşıyıcılıktan, kronik hepatit, siroz, HCC ve
FKY'ne kadar uzanan geniş bir yelpazede karaci-
ğeri etkiler. Fulminan hepatit B'nin patogenezi tam
olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber HBV'nin
hepatositler üzerine direk sitopatik olmadığı, hasta-
lığın virüsle enfekte hepatositlere karşı gelişen hu-
moral ve hücrel immün yanıt nedeniyle ortaya
çıktığı yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır. (17)
HBV'li hastaların sadece %0.1-0.5'inde FKY geli-
şmekle beraber virüs dünya çapında yaygın oldu-
ğu için HBV FKY'ne neden olan en önemli etiyolo-
jik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok seride
FKY'lerin %15-20'si HBV enfeksiyonu ile açıklan-
maktadır. Ancak burada esas sorun HBV enfeksi-
yonunun tanısının hangi yöntemle konulduğudur.
Zira, sadece HBsAg pozitifliğine bakıldığında has-
talarda olabilecek diğer FKY sebepleri atlanabilir.
Diğer taraftan, FKY kişide virüse karşı gelişen aşın
bir immün yanıt nedeniyle oluşabilir ve aslında vi-
rüs klirensi sağlanmış olabilir. Böylece bu vakalar-
da HBsAg ve hatta HBV DNA negatif olarak sapta-
nabilir. Birçok araştırmacı, olaya bu gözle bakarak
hassas moleküler yöntemlerle retrospektif olarak
yapılan çalışmalarda bir çok non-A non-B orijinli
olduğu kabul edilmiş FKY vakasının aslında HBV
kaynaklı olduğunu göstermişlerdir. (18) Önemli bir
ayrıntı; bu şekilde viral klirensin gerçekleşmiş oldu-
ğu vakalarda sağkalım oranlarının, halen HBsAg
pozitif olanlara göre daha yüksek olduğudur.
(%47'ye karşılık %17). HBV enfeksiyonunda hastalı-
ğın farklı klinik şekillerde ortaya çıkmasının sebebi
bilinmemektedir. Konakçıya ya da virüse ait fak-
törler etkili olabilir.

Mutant tip HBV'lerinin mi daha çok FKY'ne neden
olduğu yoksa FKY sırasında mutant tiplerin immün

yanıttan kaçabildikleri için mi daha çok rastlan-
dıkları sorusunu yanıtlayabilmek için çok sayıda
teori geliştirilmiş olmakla beraber henüz tam bir
görüş birliği sağlanamamıştır. HBV genomunun en
yaygın mutasyonu C geninin preC bölgesindeki
stop kodonunda görülmektedir. Bu durumda nor-
malde sekrete edilen cor komponenti olan HBeAg
sekrete edilemez. Bir immün tolerojen olan Hbe-
Ag'nin bulunmaması artmış bir immün cevabın or-
taya çıkmasına neden olabileceği düşünülmekte-
dir (19).

Hepatitis D virüs enfeksiyonu: Defektif bir RNA vi-
rüsü olan Hepatit Delta Virüsü (HDV), HBsAg + olan
kişilerde enfeksiyona yol açar. Enfeksiyon ko-en-
feksiyon şeklinde gelişirse akut veya fulminan he-
patit ile sonuçlanabilir. (20) Hindistan'da yapılan
bir çalışmada 204 HBsAg + vakada, kronik karaci-
ğer hastalığı olanlarda %21,4, akut hepatitlerde
%10,7 ve FKY'lerde %16,6 oranında HDV enfeksiyo-
nu saptanmıştır. ABD'de IV ilaç bağımlılarında
akut D hepatitinin akut B hepatitinden daha ağır
seyrettiği gösterilmiştir. Fulminan gidişe sahip olgu-
ların %91'inde serumda HDV enfeksiyonu saptanı-
rken fulminan olmayan grupta %45 oranında bu-
lunmuştur. (21) HBV ile birlikte HDV bulunan enfek-
siyonlarda ALT düzeylerinde bifazik örnek görül-
mesi bu iki virüsün her birinin ayrı ayrı karaciğer
hasan yaptığını düşündürmektedir. İkinci enzim
yükselişi hastalığın başlangıcından 2-4 hafta sonra
gelişir. Bu şekilde seyreden olgularda karaciğer
yetmezliğine daha sık rastlanmakta ve %20 fulmi-
nan gidiş görülmektedir. Kronik B hepatitli kom-
panse vakalarda HDV enfeksiyonu akut karaciğer
yetmezliğini presipite edip kısa sürede ölüme yol
açabilir. Bu grup hastalarda tabloyu akut karaci-
ğer yetmezliğinden ayırmak oldukça zordur. (22)
Karaciğerde HDV'nin çoğalması ile karaciğer ha-
sasının birlikte gitmesi virüsün patolojiyi direk sito-
toksik etkiyle oluşturduğunu düşündürmekle ber-
aber immün mekanizmaların da olaya katıldığını
gösteren bazı histolojik bulgular vardır.

Hepatitis C virüs enfeksiyonu: Fulminan karaciğer
yetmezliğine yol açan viral hepatitlerin %20-
30'unu non-A non-B hepatitleri oluşturur. (23) Ol-
dukça heterojen bir spektrumu olan bu grup has-
talarda serumda anti-HCV'nin tayinine dayalı ça-
lışmalarda elde edilen sonuçlarla, serum veya ka-
raciğer dokusunda HCV RNA'nın saptanmasına
dayalı çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirin-
den farklıdır. (24) Yanagi ve arkadaşları Japonya'da
21 olguyu içeren FKY grubunda 6 olguda
(%29) anti HCV (+), 7 olguda da HCV RNA (+)

bulmuşlardır (25). Chu ve arkadaşları Tayvan'da benzer sonuçları elde etmişlerdir (26). Liang ve arkadaşları ise ABD'de non-A non-B fulminan hepatitli 17 olgunun hiçbirinde HBV DNA saptamazken sadece 2 olguda HCV RNA (+) bulmuşlardır (27). Bu çalışmalar Batı ülkelerinde HCV'nin FKY'nin önemli bir sebebi olmadığını, Doğu ülkelerinde ise tüm FKY sebepleri içinde %10-12, non-A non-B kaynaklı FKY'lerde ise %60-70 oranlarına kadar çıkabileceğini göstermektedir (28, 29, 30). Yine Chu ve arkadaşları tarafından Tayvan'da yapılan bir çalışmada 109 HCV RNA (+) akut hepatit vakası alınmış. Bunların %10'unda FKY gelişmiş. FKY gelişimi ile yaş, cinsiyet, HGV birlikteliği, HCV genotipi ya da HCV RNA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamış. Ancak birlikte HBV enfeksiyonu bulunan 39 hastadaki FKY insidansı (%23) diğer vakalarınkine (%2,9) anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Sonuç olarak HBV ile HCV'nin birlikte olduğu vakalarda masif nekroz ve daha kötü bir prognoz görülebilir (31).

Hepatitis G virüs enfeksiyonu: HGV ve GBV-C virüsleri RNA virüsleri olup flaviviridae ailesine benzer özelliklere sahiptirler. Bunların aynı virüsün farklı izolatları oldukları kabul edilmektedir. HGV'nin FKY etiolojisindeki yeri henüz tartışmalıdır (32).

Diğer virüsler: FKY non-hepatotropik virüsler ile de meydana gelebilir. Herpes simpleks virüsü, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü gibi virüslerin sebep olduğu FKY sık değildir. (33, 34) Genellikle immünsupresif tedavi alanlarda ya da immün yetmezliği olanlarda gelişebilir. (35) Son günlerde gündemde olan TT virüsünün ise FKY gelişiminde etkin bir rolü olmadığı görülmüştür.

FKY vakalarının bir kısmında en hassas yöntemlerin kullanılmasına rağmen etiyojik ajan saptanamaz. Bu tür vakalarda, etiyojik ajanın saptanması kişide gelişen aşın immün yanıt sonucu virüsün vücuttan süratle temizlenmesine bağlı olabilir. Bunun dışında bilinen virüsler dışında başka virüsler de etiyojide rol oynayabilir. Ayrıca FKY'ne tek bir virüs yerine çeşitli virüs kombinasyonlarının da yol açabileceği düşünülmektedir. Viral faktörlerin üzerine eklenmiş toksik bir madde veya ilacın da klinik tablodan sorumlu olabileceği akılda tutulmalıdır.

İLAÇLAR VE TOKSİNLER

Karaciğer hasarı yapabilen ilaçların yelpazesi oldukça geniştir. İlaç reaksiyonları genellikle idio-

sinkratik olup en önemli patoloji yaygın nekroz ve hepatosit vezikülasyonudur. İlaçlar karaciğerde patolojiyi ya direkt toksik ya da metabolitleri aracılığı ile yaparlar.

Parasetamol: FKY'ne yol açan ilaçların başında aşın dozda alınan "acetaminophen" gelmektedir. İngiltere'de FKY vakalarının en sık sebebi intihar amacıyla alınan acetaminophen'dir. Yakın tarihli çalışmalarda %60-70'i bulmaktadır. Yine, birçok batı ülkesi ve ABD'de de FKY'nin en sık görülen sebebi parasetamol intoksikasyonudur. (36) Terapötik sınırlarda alındığında zararsız olan ilaç, 12 gramın üstündeki dozlarda hepatotoksik etki ile hepatoselüler nekroza neden olmaktadır. Bazen tedavi edici sınırlarda olan 4 gramlık bir doz bile alkol ya da sitokromları indükleyen bir ilaç ile beraber alındığında toksik olabilmektedir. İlacın %95'i konjugasyon ile elimine edilir. %5'i ise P450 2E1 ile N-acetyl-p-benzoquinonemine (NAPQI) çevrilir. Reaktif bir madde olan NAPQI intraselüler glutatyon ile ilişkiye girer, non-toksik hale çevrilerek böbrekler yoluyla itrahi edilir. Parasetamol aşın dozda alındığında glutatyon depoları yetersiz kalır ve toksik metabolit olan NAPQI karaciğerde sitoplazmik proteinlere bağlanarak hepatoselüler nekroza neden olur. Parasetamol toksisitesi doz bağımlı olmakla beraber glutatyon depolarının az olduğu açıklı hallerinde, P450 aktivitesini artıran ilaç ve alkolle birlikte alımın söz konusu olduğu durumlarda ya da şekilde görüldüğü gibi BSO (butionin sülfoksimin) gibi glutatyon sentetaz inhibitörleri verildiğinde 4 gram gibi düşük dozlar bile ciddi karaciğer hasarı yapabilmektedir. İlaç alımından hemen sonra şikayet olmayabilir. ALT düzeyleri 12-24 saat sonra artmaya başlar, 10000 IU/L gibi yüksek seviyelere kadar çıkabilir. Yaklaşık 3. gün en yüksek seviyeye ulaşır. Protrombin zamanındaki uzama hastalığın ciddiyeti ile paraleldir. Ölüm oranı en az %20'dir. %1-2 vakada parasetamolun nefrotoksik etkisi nedeniyle böbrek yetmezliği gelişebilir. Hipofosfatem, hipoglisemi, asidoz gibi metabolik komplikasyonlar gelişebilir. (37) Aşın dozda parasetamol alımından sonra erken dönemde (ilk 36 saat içinde) N-asetil-sistein gibi sülfhidril donörlerinin verilmesi faydalı olabilir. N-asetil-sistein IV yolla üç doz olarak verilir; İlk doz 150 mg/kg 15 dakikada, ikinci doz 50 mg/kg 4 saatte ve üçüncü doz 100 mg/kg 16 saatte (38).

FKY'ne daha nadir sebep olan ilaçların başında "İsoniazid" gelir. Özellikle rifampisin ile birlikte kullanıldığında toksisite artar. Halotan, fenitoin, sodyum valproat, tetrasiklin, nikotinik asit, terbinafin,

NSAID's, monoaminooksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar ile oluşmuş FKY olgular da vardır. Florine hidrokarbonlar olan trikloretilen ve tetra-kloretilen hepatik ve renal hasar yapabilir.

"Amanita Mushroom" Zehirlenmesi: Ilıman ortamlarda yaz ve sonbahar aylarında rastlanan mantarın orta büyüklükteki üç tanesinin yenilmesi ölümcüldür. Toksin ısıya karşı stabil olduğu için pişirmekle etkisini yitirmez. Bu tür mantarlar 2 toksin içerirler; amanatotoksinler ve fallotoksinler. "Phaloidin" hepatotoksiktir, fakat sindirim sisteminden emilmez. Mantarın esas etkisini amanatotoksinler oluşturur. Amanitin alındıktan 6-24 saat sonra karın ağrısı ve diyare başlamakla beraber şikayetler 1-4 gün içinde başlayabilir. Diyare azalırken transaminazlar yükselir. FKY zehirlenmenin geç bir komplikasyonudur ve alımdan 4-8 gün sonra gelişir. Ölüm 6-16 gün içerisinde olur (39).

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Karaciğer kan akımının ani kesilmesi hepatik iske-miye, sentrilobuler nekroz ve neticede karaciğer yetmezliğinin gelişmesine neden olabilir. İyatrojenik olarak gelişebildiği gibi akut kalp yetmezliği, AMI, akut bakteriyel peritonit, kardiyomyopati, pulmoner emboli, abdominal travma, hemoraji, septik şok en önemli sebeplerdir. İskemi; dokuya oksijen taşınmasının yetersiz olduğu ve mitokondriyal oksidasyonun oksijen gereksinimini karşılayamadığı bir durumdur. Oksijensiz kalan dokular fonksiyonlarını geri dönüşümsüz olarak yitirirler. Re-perfüzyon sırasında ise oksijen metabolitlerinin (H_2O_2, O_2, OH) etkisiyle hasar daha da artar. Reaktif oksijen metabolitleri hücre homeostazisi için gerekli ve önemli olan hücre içi yapıları ve lipit membranları perokside eder. Hücre bütünlüğünün korunması endojen antioksidanlar ve enzimler (glutatyon, peroksidaz, süperoksitdismutaz, katalaz vb.) ile kompanse edilmeye çalışılır. Karaciğer patolojisi şok süresi ile ilişkilidir. Şok kısa sürerse transaminazların ani yükselmesi ile "şok karaciğeri" denen bir tablo gelişir. İskemi devam ederse zon-3'te hemoraji ile birlikte konjesyon, fokal nekroz, sentri-zonal nekroz ile birlikte PMNL infiltrasyonu gelişir (40).

Budd-Chiari sendromu, venooklüziv hastalık, primer ve sekonder malign hastalıklarda venöz akımın kesilmesi sonucu da aynı tablo ortaya çıkabilir. Sinüzoidal obstrüksiyon yaparak sinüzoidal kan akımını kesen metastatik gastrik karsinoma, karsinoid sendrom, meme kanseri, yulaf hücreli kanser, amiloidoz ve lösemik infiltrasyon durumlarında da

benzer tablo oluşabilir. Yine Budd-Chiari Sendromu, venooklüziv hastalığa neden olabilen yoğun kanser kemoterapisi ya da kemik iliği transplantasyonu gibi durumlarda da hepatik venöz akım tıkanması nedeniyle FKY gelişebilir (41).

METABOLİK HASTALIKLAR

Reye Sendromu: Karaciğerin yağ infiltrasyonu ve ensefalopatinin beraberce bulunduğu bir sendromdur. Transaminazlar orta derecede yüksektir. Sanlık pek yoktur. Özellikle çocuklarda aspirin kullanımı ile birlikte. Salisilatların uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe etmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Karaciğerde inflamatuvar hücre olmadan yağ infiltrasyonu görülür. Tabloya böbrek yetmezliği eşlik edebilir (42).

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri: Gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkar. İnsidansın 1/13000 olduğu bildirilmektedir. Ani başlangıçlıdır. Asemptomatik olabilir de sanlık, ensefalopati, hipoglise-mi ve preeklampsi siktir. Transaminazlar 1000 IU'nin altındadır. Hepatositlerde mikroveziküler yağ infiltrasyonu vardır. Mortalite nadirdir. Postpartum iyileşme 3 gün içinde olmakla beraber bazı vakalarda gebelik sonlandılsa dahi olay ilerleyerek ölüme neden olur. Spontan olarak düzelmeyen vakalarda ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) ile oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır (43).

Wilson Hastalığı: Hemolitik anemi, düşük seruloplazmin değeri ve Kayser-Fleischer halkasının varlığı ile tanıya gidilir. Hemoliz FKY'ne giden her vakada vardır. Ancak, seruloplazmin akut Wilson vakalarının %15'inde normaldir ve Kayser-Fleischer halkası görülmeyebilir. Transaminazlar orta derecede yükselir. Serum bilirubin düzeyi çok yüksektir, %30 mg'ın üstüne çıkabilir. Bunun bir sebebi de hemolizdir. 24 saatlik idrarda bakır miktarının yüksek oluşu tanıya değerlidir. Karaciğer doku örneğinde bakır ağırlığı tüm hastalarda yüksektir (44). 49 FKY vakasının (6 Wilson, 43 diğer etiyolojili) alındığı bir çalışmanın sonuçlarına göre; alkalin fosfatazın bilirubine oranının 2'den az olması %100 sensitivite ve spesifisite ile tablonun Wilson hastalığına bağlı olarak geliştiğini gösterir. Aynı şekilde ALP/AST oranının 4'ten yüksek olması da anlamlıdır (45).

Wilson hastalığı kendini ilk olarak FKY tablosu ile gösterebilir. Wilson hastalığı tanısı genellikle geç konulduğu için siroz hemen her vakada vardır (46). Mortalite, hemen tanı konulup karaciğer transplantasyonu yapılmazsa neredeyse kaçınılmazdır.

HELLP Sendromu: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositlerde düşme ile karakterize olan ve gebelikte görülen bir sendromdur. Akut karaciğer yağlanması göre daha erken gebelik dönemlerinde (27. haftadan önce) ortaya çıkar. Transaminaz değerleri genellikle 1000 IU/L'nin üzerindedir. Maternal mortalite, DIC ve böbrek yetmezliği sıktır. Gebeliğin sonlandırılması önerilmekle beraber %40 vakada bundan önce fetal ölüm gerçekleşmektedir (47).

Diğer Sebepler: Karaciğer amip absesi, dissemine tüberküloz, lenfoproliferatif hastalıklar, karaciğerin malign hücrelerle infiltrasyonu, otoimmün hepatitler, nadiren hemokromatozis de akut karaciğer yetmezliği tablosu ile ortaya çıkabilirler. Rowbotham ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4020 akut karaciğer yetmezliği vakasının 18 (%0.44)'ünün malign infiltrasyon sonucu ortaya çıktığı görülmüş (9 non-Hodgkin lenfoma, 3 Hodgkin hastalığı, 4 metastatik CA ve 2 sebebi bilinmeyen hemofagositik sendrom) (48). Karaciğeri infiltrate ederek FKY'ne neden olan malignitelerin başında non-Hodgkin lenfoma gelir. Hodgkin hastalığı, malign histiyositozis, akut ve kronik lösemiler de karaciğer infiltrasyonu yoluyla FKY'ne neden olabilirler. Adenokarsinomalar, melanoma ve çeşitli organların anaplastik tümörleri ise oldukça nadir sebeplerdir. Kansere kemoterapisinin kesilmesinden ya da kemik iliği transplantasyonundan sonra HBV enfeksiyonunun alevlenmesi ile de FKY tablosu oluşabilir.

PATOLOJİ

FKY'li hastalarda ciddi koagülopati olduğu için perkütan biyopsi almak mümkün olamamaktadır. Transjuguler yöntem ise rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu tür vakalarda biyopsi bulguları ile yaşam oranları arasında korelasyon bulunmadığı için biyopsi alınmanın karşısında olan gruplar da vardır. Bununla beraber, nekroz oranı %50'yi geçiyorsa karaciğer transplantasyonu endikasyonu doğmaktadır (49).

FKY, hepatositlerin Fas ve TNF reseptörleri aracılığı ile apoptoza uğraması ile ilişkilidir. FKY'nde TNF-alfa ve TNF-alfa-reseptör düzeyleri artmıştır ve prognozla ilişkilidir. FKY'li hastaların karaciğerlerinde infiltrasyon yapmış olan mononükleer hücrelerde artmış bir TNF-alfa ekspresyonu ve hepatositlerde de artmış bir TNF-alfa-reseptör-1 ekspresyonu vardır. FKY'nde apoptotik hepatositler belirgin olarak artmıştır. Bu artış TNF-alfa ekspresyonu ile yakından ilişkilidir (50).

Biyopside ışık mikroskobu ile iki türlü histolojik tablo görülür. Birinci tip lezyon olan masif hepatoseller nekroz hemen tüm vakalarda görülür ve tüm hepatositlerin kaybına kadar ilerleyebilir. Retikülün ağının kaybı görülebilir. Geriye kalan hepatositler de morfolojik olarak bozuktur. Bu bulgular, viral faktörler, toksik maddeler ve ilaçlara bağlı olan vakalarda görülürler. İkinci lezyon tipi ise daha az hepatosit nekrozu ve daha az parankim kaybıyla birlikte ortaya çıkan mikroveziküler steatozdur. Genellikle Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, akut alkolik hepatit, tetrasiklin ve valproik asitin neden olduğu FKY'lerde görülür. Diğer bir tip lezyon, iltihabi hücre infiltrasyonunun tüm lobülü tutmasıdır. Periportal plazma hücre infiltrasyonu kollaps eşliğinde ise viral ve otoimmün olaylar akla gelir. Histolojide nekroz yoksa organel disfonksiyonu da olabilir. Başlatan sebep ne olursa olsun, tipik patolojik görünüm tüm hepatik lobülü etkileyen koagülasyon nekrozudur (51). Organik solventler ve parasetamol gibi birçok faktör özellikle sentrilobüler bölgeyi etkilemektedir. Bunun tersine akut yağlı karaciğer, intakt hücrelerin içinde mikroveziküler yağ birikimi ile karakterizedir. Bu mikroveziküler yağlanma görünümü gebeliğin akut karaciğer yağlanmasıyla görülenle aynıdır. Nükleusun santral yerleşimli olması vakayı kronik alkolizm ya da kötü kontrollü DM'da görülen büyük yağ damlacıkları ile karakterize yağlı metamorfозdan ayırmaktadır. Wilson Hastalığı'na bağlı FKY vakaları genellikle sirotik olmakla beraber bunlarda sirotik görünümün üstüne binmiş parankimal nekroz ya da kollaps, steatoz, orta derecede porto-septal ve parankimal inflamasyon ve tipik olarak kolestazla birlikte florid duktular proliferasyon da görülür. Orcein-pozitif hepatosit ve makrofajların yamalı bir şekilde dağılımının varlığı ayıncı bir özelliktir (52). Karaciğer rejenerasyonunun moleküler mekanizmaları parsiyel hepatektomi vakalarında çalışılmıştır. FKY vakalarında ise bilgiler oldukça sınırlıdır. FKY' de hem bir hepatosit proliferasyon inhibitörü olan "*transforming growth factor-beta*" (TGF-beta)'nın hem de en güçlü hepatosit mitojeni olan "*hepatocyte growth factor*" (HGF)'ün plazma seviyeleri yüksektir. HGF seviyesi ile prognoz ters orantılıdır. HGF reseptörlerinin fonksiyonel statüsü, diğer growth faktörlerin yaşayan hepatositler üzerindeki etkileri ve "*intraselüler signaling*" yollarının akışındaki bozukluklar halen araştırılmaktadır. Karaciğer rejenerasyonunu (+) etkileyenler: IL-6, TGF-alfa, nitrik oksit ve HGF. Karaciğer rejenerasyonunu (-) etkileyenler: IL-1, TGF-beta ve GABA. Ayrıca HGF reseptör mRNA'nın hepatosit

tarafından gecikmiş ekspresyonu da rejenerasyonu kötü yönde etkiler (53).

KLİNİK TABLO

FKY'nde klinik tablo karaciğerin sentez, biyotransformasyon ve endotoksin-detoksifikasyon fonksiyonlarını yitirmesi ve bunun neticesinde gelişecek olayların birçok uzak organı etkilemesi ile ortaya çıkar. Başlangıç belirtileri; bulantı, kusma, halsizlik gibi non-spesifik semptomlardır. Bunu izleyen günlerde sanlık ortaya çıkar. Hemen her vakada serebral fonksiyon bozuklukları vardır ve kişilik değişikliklerinden derin komaya kadar değişebilir. Hepatoselüler hasar bilirubin eliminasyonunu bozar, koagülasyon faktörlerinden I, II, V, VII, IX ve X'un sentezini baskılar. Glikoz sentezi kısıtlanır. Laktat tutulumu ve/veya anaerobik glikoliz sonucunda laktat yapımı artar. Bu bozuklukların klinik sonucu olarak; sanlık, koagülopati, hipoglisemi ve metabolik asidoz görülür.

FKY'nin seyri sırasında hastalığın gidişatını da etkileyen bir çok ekstrahepatik komplikasyon gelişir;

HEPATİK ENSEFALOPATİ: Hepatik ensefalopati (HE) FKY olan vakalarda gelişen nöropsikiyatrik bir klinik tablodur. Hepatik fonksiyonların kritik bir seviyenin altına düşmesi sonucu gelişir ve geri-dönüşümlüdür. Serebral ödemden ayrı bir olaydır. Serebral ödem eşliğinde veya tek başına olabilir. Kişilik değişikliklerinden derin komaya kadar uzanan geniş bir yelpazesi vardır. Dört klinik evreye ayrılır. (Tablo-1)

Tablo 1. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri (54).

Evre-1	Klinik tablo çok hafiftir. Genellikle doktorun dikkatini çekmez. Daha çok kişilik değişiklikleri, konuşmada yavaşlama, pelteleşme, uyku ritminde bozukluklar olur.
Evre-2	Hasta daha uykuludur, fakat sorulara yanıt verir. Bu dönemin en önemli özelliği uygunsuz davranıştır. İdrar kaçırma sık görülür.
Evre-3	Uyuklama devamlıdır. Hafif uyarılara cevap verebilir ama cevaplar yetersizdir. Konuşması tam anlaşılmaz.
Evre-4	Başlangıçta ağırlı uyarılara çok az cevap varken daha sonra bu da kaybolur.

Mental değişiklikler daha çok adale tonusu, tendon refleksi ve pupillerdeki değişikliklerle birlikte. Adale tonusunda artma komanın ilerlemesi ile artar. Evre-2 komadan itibaren canlı tendon ref-

leksleri, durum ağırlaştıkça klonus, deserebre postür, opistotonus ve sonunda beyin ölümünden hemen önce fleksibilite gelişir. Fokal nörolojik bulgular nadirdir (55).

Hiperventilasyon geneldir. Respiratuar alkaloz tipik bir tablodur. Evre-3'te pupillerde geçici fiks dilatasyonlar görülebilir. Devamlı gevşek ve dilate hale gelmesi beyin ölümünü gösterir. Beyin ölümü EEG ile tayin edilemez. Hepatik ensefalopatinin eti-yopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. HE yapısal olmaktan ziyade nörofizyolojik bozukluklara bağlıdır ve multifaktöriyeldir. Barsak kaynaklı toksik maddelerin karaciğerde metabolize olamayıp kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sisteminde nöral inhibisyona yol açmaları sonucunda gelişir. Kan-beyin bariyerinde permeabilite değişiklikleri, nöral transmisyonunda denge anormallığı, değişmiş serebral metabolizma, nöral membranın Na+K+ATPaz aktivitesi ve endojen benzodiazepinlerde artma HE patogenezinde üzerinde durulan konulardır. Amonyak, HE patogenezinde en çok suçlanan faktördür. Post-sinaptik inhibisyona direkt etkisi kadar eksitator ve inhibitör nörotransmisyon da etkisi vardır. Fakat, koma derecesi ile kan amonyak seviyesi arasında ilişki yoktur. Beyin, üre siklusundan yoksun olup, amonyanın klirensi glutamin sentezine bağımlıdır. FKY'nde beyinde glutamin sentezi beş katına kadar artabilir. Serebrospinal sıvı glutamin düzeyi komanın derecesi ile ilişkilidir. Glutamin sentezi beyindeki en önemli eksitator mediyator olan glutamat depolarını deplase eder. Bu durum, amonyak aracılı serebral disfonksiyonun esasını teşkil eder. HE patogenezinde tek bir madde yerine değişik maddelerin pütatif etkileşimi söz konusudur. Bunların en önemlileri; merkaptanlar, orta zincirli yağ asitleri, hipoglisemi, hipoksi, asit-baz değişiklikleri, dalı zincirli aminoasitlerin azalması, aromatik aminoasitlerin artması ve yalancı nörotransmitterlerdeki artmadır. Son zamanlarda, HE patogenezinde gama aminobutirik asit (GABA) reseptörleri, benzodiyazepinler, barbituratlar ve gama aminobutirik asit üzerinde durulmaktadır. Diyazepam gibi agonistler hücre içine klor iyonunun akımını artırarak sedatif etki gösterirler. Hiperpolarizasyon beyin uyarılara tepkisini azaltır. Bu durum "GABA-erjik ton" olarak bilinmektedir. HE' de benzodiyazepin antagonistleri ile klinik tablo düzelebilir.

SEREBRAL ÖDEM

FKY'nde ölüme götüren en önemli neden serebral ödemdir ve %75-80 vakada görülür. Tedavi edil-

mezse intrakranial hipertansiyon ve beyin herniyasyonu ile ölüme neden olur. FKY'nde bulunan hipoksi ve iskemi beyin hasarını artırır. Bu durum evre-3 ve 4 ensefalopatili çoğu olguda bulunmakla birlikte oluş mekanizması tam bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda kan-beyin bariyerinde permeabilite artışı tespit edilmiştir. Bu durum vazojenik ödeme sebep olur. Bazı çalışmalarda ise amonyum, glutamin, glutamat ve diğer bazı aminoasitlerin ozmotik etki ile astrositlerin şişmesine neden oldukları saptanmıştır. Na+K+ATPaz aktivitesinde inhibisyon, hücre içinde Na+ birikmesine ve hücrenin şişmesine yol açar. Burada sitotoksik mekanizma ile gelişen ödem söz konusudur ki bu mekanizma en çok kabul gören hipotezdir (55). Serebral kan akımını başlangıçta artırdığı fakat FKY ilerledikçe düştüğü tahmin edilmektedir. Serebral iskemi, serebral perfüzyon basıncının (sistemik basınç-intrakranial basınç) 40-50 mmHg'nin altına düştüğü zaman gelişir ve geri-dönüşümsüz hasara neden olur. Yapılan araştırmalarda, serebral kan akımının kardiyak atım hacminden değil ortalama arteriyel basınca bağlı olarak değiştiği saptanmıştır (56).

Serebral ödemin klasik klinik tablosu, intrakranial hipertansiyon, sistemik hipotansiyon ve adale tonusunda artmadır. Ayrıca pupil büyüklüğünde ve ışık reflekslerinde değişiklikler de tabloya eşlik eder. FKY'nde intrakranial basıncın sürekli takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak şiddetli koagulopati bulunması nedeniyle girişimsel takip yöntemleri zor olmaktadır. Transplantasyon için hazırlanan vakalarda serebral perfüzyon basıncının ölçülmesi çok değerlidir (57).

ENFEKSİYONLAR

Son yıllarda FKY'nde enfeksiyonun rolü daha iyi anlaşılmıştır. Sepsis geç ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Enfeksiyonu gösteren ateş, lökositoz gibi bulgular FKY'nde de görüldüğünden enfeksiyon gözden kaçabilir. Vakaların 1/3'ünde ise enfeksiyon olduğu halde ateş ya da lökositoz görülmez (58). Rolando ve arkadaşları tarafından 1990 yılında 50 FKY vakasının günlük kültürleri alınarak yapılan prospektif bir çalışmada %80 oranında bakteriyel, %32 oranında ise fungal enfeksiyon saptanmıştır. Bu enfeksiyonlar en çok hastaların yoğun bakıma alınmalarının 3. gününe rastlamaktadır. Fungal enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlarla beraberdir ve hastaneye yatışın ilk bir haftasında pek görülmezler (59). FKY vakalarının izlenmesi ve tedavisi için kullanılan damar yolu

kateterleri, idrar yoluna ve mideye takılan sondalar, endotrakeal tüpler, mide asiditesini azaltan ilaçlar gibi nedenlerle enfeksiyon riski artmaktadır. Bu hastalarda Kupffer hücre fonksiyonlarında da yetersizlik vardır. Kupffer hücreleri barsak bakterilerine bağlı olarak intestinal kanalda oluşan ve portal dolaşım ile karaciğere ulaşan endotoksinlerin klirensinde önemli rolü olan doku makrofajlarıdır. FKY'nde Kupffer hücre fonksiyonlarındaki bozukluğun yanı sıra nötrofil fonksiyonları da bozuktur. Fagositoz, opsonizasyon ve mobilite bozulmuştur. Lenfosit fonksiyonlarında bozukluk nedeni ile hücresel immünitede de defektler vardır. Bütün bu faktörler sepsisin gelişmesine neden olur. Endotoksemi ile giden gram negatif sepsis mikrosirkülasyonda yetmezliğe ve doku hipoksisine yol açar. Bu da FKY'nde son dönemde ortaya çıkan multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır (60).

KOAGÜLOPATİ

Karaciğer koagülasyon faktörlerinin çoğunun ve birçok antikoagulan maddenin sentezlendiği organdır. Prokoagulanlar ile antikoagulanlar arasındaki hassas denge hepatoselüler hasar nedeniyle bozulur. Ayrıca FKY'nde görülen fibrinolitik de mukozal kanamalara neden olmaktadır. Koagulopati klinik olarak sessiz veya aşikar olabilir. Aşikar kanama kendini gastrointestinal kanal, nazofarinks, retroperitoneal bölge, trakeobronşiyal saha, genitouriner ve subkutan dokularda gösterebilir. Kanama devamlı veya ataklar halinde olabilir. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde koagulopatinin sebep olduğu kanamaya bağlı ölüm görülmektedir. Hafif dereceli koagulopati asemptomatiktir. Protrombin zamanı ile izlenebilir. Protrombin zamanı, fonksiyonel karaciğer kitlesini gösteren önemli bir göstergedir (61). FKY'nde görülen koagulopati pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, fibrinolitik yolun aktivasyonu ve trombosit anomalilerinden kaynaklanır. Pıhtılaşma faktörlerinden faktör I, II, V, VII, IX, X karaciğerde yapılır. Bu faktörlerin yan ömrü en kısa olanı faktör V'tir ve rezidüel karaciğer fonksiyonunun tayininde ne hassas yöntemdir (62). Asetaminofen toksisitesi en ciddi koagulopati yapan FKY şeklidir. FKY'nde antitrombin-III gibi koagülasyon inhibitörleri de azalmaktadır. FKY'nde hafif veya ciddi intravasküler koagülasyon gelişebilir. Sepsis eşliğinde DIC gelişebilir. Disfibrinojenemi kanama diyatezini artırır. FKY'nde trombosit sayısı, morfolojisi ve fonksiyonlarında da değişiklikler gelişir. Trombosit sayısı genellikle düşer. %70 vakada 10000'in altındadır.

Morfolojik olarak normalden küçük trombositler görülür. Ultrastrüktürel çalışmalar mikrotübüler disoryantasyon ve membran anomalileri geliştiğini göstermiştir. Faktör VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri azalmıştır. Faktör VIII/Faktör V oranının 30'dan büyük olması prognozun kötülüğüne işaret eder.

BÖBREK YETMEZLİĞİ

FKY olgularının %30'unda böbrek yetmezliği gelişir. Bu durum asetaminofen toksisitesi nedeniyle gelişen FKY'nde %70'e varan oranlarda görülür çünkü asetaminofen aynı zamanda nefrotoksiktir de. Birçok vakada böbrek yetmezliği fonksiyoneldir (hepatorenal sendrom). Hepatorenal sendromlu vakalarda son dönemlerde akut tübüler nekroz da gelişebilir. Karaciğer fonksiyonunun tayininde üre bir gösterge olarak kullanılamaz, çünkü karaciğer fonksiyonları bozulduğu için üre sentezi bozuktur (63). Hepatorenal sendrom çok ciddi bir komplikasyondur. Sistemik vazodilatasyona cevap olarak endojen vazoaaktif sistemde aktivite sonucu gelişen renal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bu komplikasyon fonksiyoneldir ve teorik olarak geri-dönüşümlüdür. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Splanknik vasküler yatakta lokalize vasküler dilatasyona cevap olarak sistemik ve renal sirkülasyona giden kan akımında azalma olmaktadır. Bunun sonucu olarak sistemik ve özellikle renal arterlerde vazokonstrüksiyon gelişmektedir. Serum renin aktivitesinde artma, prostaglandin ekskresyonunda azalma vardır. Plazma endotelin düzeyi düşüktür. Hipotansiyon yerleştiği zaman akut tübüler nekroz gelişebilir. Hepatorenal sendrom ile akut tübüler nekroz aynı antitelerdir ancak FKY'nde bu iki olay birbirinin üstüne binebilir (64). Jain ve arkadaşları, 50 FKY'li hastayı değerlendirmiş. 19 (%38)'inde renal disfonksiyon gelişmiş. Bunların %36'sı ATN, %32'si prerenal azotemi, diğer %32'si ise fonksiyonel böbrek yetmezliği olarak değerlendirilmiş. Böbrek yetmezliği hiperbilirubinemisi olanlarda daha sık görülmüş. Mortalite oranları böbrek yetmezliği olanlarda %85 iken, renal problemi olmayan grupta %65 olarak gerçekleşmiş (65).

PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Aspirasyon, ateletazi, enfeksiyon ve hipoventilasyon gibi pulmoner komplikasyonlar FKY olgularında görülen hipoksiyi arttırabilmektedir. Ayrıca intrapulmoner vasküler dilatasyona sekonder olarak gelişen pulmoner ödem de hipoksi patogenezinde

önemli rol oynar. Sol ventrikül fonksiyonlarının normal olmasına rağmen vakaların 1/3'ünde pulmoner ödem gelişmektedir. Bu olay kapiller dilatasyon ve geçirgenliğin artmasından kaynaklanmaktadır (66). Non-spesifik akciğer hasarı mental durumu bozuk hastalarda sık görülür, aspirasyon pnömonileri gelişebilir. Yüksek basınçlı ventilasyon uygulanırsa akciğer içi kanamalar görülebilir. Sepsis ve erişkin tipi respiratuar distres sendromu (ARDS) için predispozan faktördür (67).

KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

FKY'nde hemen her tipte kalp ritim bozukluğu görülebilir. Elektrolit dengesizliği, asidemi, hipoksi gibi nedenler ritim bozukluğunu presipite edebilir. Hipotansiyon genellikle vardır. Non-spesifik ST,T değişiklikleri gözlenebilir. Kalp debisi yüksek olmasına rağmen periferik vasküler rezistans düşer (67). Hemodinamik değişiklikler septik şoktaki gibidir. Hemodinamik çalışmalarda FKY, belirgin splanknik ve sistemik arteriyolar vazodilatasyonla beraber hiperdinamik sirkülasyon ve düşük arteriyovenöz oksijen gradyanı ile karakterizedir. kardiyak atım hacmi ve arteriyel oksijen içeriği normal iken dahi gelişebilen doku hipoksisi multiorgan yetmezliğinin gelişmesine eşlik eder ve kötü prognozu gösterir. Hücresel düzeyde oksijen alımının bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Ancak, bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Nekrotik karaciğerden salınan prostaglandinler, nitrik oksit, substans-P, VIP, ANF, glukagon, bradikinin ve GABA gibi vazoaaktif maddelerin, sistemik endotoksemiye cevap olarak makrofajlarda yapılan sitokinlerin ve endotelial hasar nedeniyle oluşan serbest oksijen radikallerinin önemli olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ile oluşan mikrotrombüslerin ve endotelial hasar sonucu artmış olan lökosit adezyonunun da mikrosirkülasyon bozukluğuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. FKY'nde, vazodilatatör bir yol olan nitrik oksit-siklik 3'5' guanozin monofosfat (cGMP) aksının aktivitesi de artmıştır.

METABOLİK KOMPLİKASYONLAR

Hipoglisemi, hastalığın seyrinde hastalığın seyrinde herhangi bir dönemde, vakaların yarısında gelişir. FKY'nde enerji ihtiyacı yaklaşık %60 oranında artmıştır. Sepsis ile komplike olan vakalarda bu oran daha da artmaktadır. Kas ve yağ depolarının azalması ile birlikte olan beslenme bozukluğu sıktır. İnsülinin karaciğerde yıkımında azalma, gli-

kojen depolarının mobilizasyonu ve glikoneogenezdeki bozukluk hipogliseminin en önemli nedenleridir. Glikojen depolarındaki yetersizlik nedeniyle yağ doku ve ardından kas dokusu enerji kaynağı olarak kullanılır. Tüm vücutta görülen protein yıkımının en önemli sebebi normalde protein sentezini artırıp yıkımını azaltan "insulin-like growth factor-1" (IGF-1) sentezinin karaciğerde bozulmuş olmasıdır (68). Elektrolit dengesizlikleri, hiponatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi sık görülür. Asit baz metabolizmasındaki değişiklikler dikkatlice değerlendirilmelidir. Primer respiratuvar alkaloz vakaların %25-50'sinde gelişir. Metabolik asidoz genellikle FKY'ne eşlik eder.

MULTİORGAN YETMEZLİĞİ

Yeterli hacim replasmanı ve pozitif inotropik ajanlara rağmen devam eden sistemik hipotansiyon, belirgin laktik asidoz ile karakterize olan hemodi-

namik bir instabilitedir. Herhangi bir zedelenmeye karşı stres cevabı oluşur, bunu takiben otodestruktif inflamasyon gelişir ve olay geri döndürülemez ise öce multiorgan disfonksiyonu ve onu takibe multiorgan yetmezliği gelişir. Bu olay FKY olan vakalarda genellikle geri dönüşümsüzdür. Karaciğer dışında, beyin, myokard, böbrekler, akciğer ve barsak tutulumu da vardır. FKY'ne akut pankreatit eşlik edebilir ve prognozu kötü yönde etkiler (69). Doku hipoksisi kötü prognoza neden olan en önemli patolojidir (70).

SONUÇ

Gerek laboratuvar gerekse klinik alandaki yoğun bilgi birikimine karşın fulminan karaciğer yetmezliği hala bir çok sınıfta içinde barındırmakta ve ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaya devam edecek gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Trey C, Davidson LS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F. editors. Progress in Liver Disease, Vol. 3. New York. Grune and Stratton. 1970: 282-298.
2. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis. 1986;6 (2): 97-106.
3. Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, et al. Late-onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology 1986;6: 188-194.
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342: 273-275.
5. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 439-443.
6. Mungan Z, Ökten A, Yalçın S, Badur S. Fulminan ve subfulminan karaciğer yetmezliğinde viral faktörler. İnfeksiyon Derg 1990; 4: 159-165.
7. Göktaş P, Coşkun D, Ertem S, Özyürek S, Karagül E, Selçuk S. Fulminan ve subfulminan seyir gösteren 34 viral hepatit olgusunun değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 1995; 1: 46-51.
8. Batur Y. Fulminan Karaciğer Yetmezliği. In: Kılıçturgay K editor. Viral Hepatit'98. Viral Hepatit Savaşım Derneği 1998: 261-294.
9. Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayanis A, Richardson C. Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. Hepatology 1984; 4: 369-374.
10. O'Grady J. Management of acute and fulminant hepatitis A. Vaccine 1992; 10 (Suppl 1) S21.
11. Williams R, Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation for acute liver failure. Hepatology 1994; 20: S5.
12. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Eng J Med. 1998; 338 (5): 286-290.
13. Khuroo MS, Duermeier W, Zargar SA, et al. Acute sporadic non-A non-B hepatitis in India. Am J Epidemiol 1983; 118: 360-368.
14. Nanda SK, Yalcinkaya K, Panigrahi AK, et al. Etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. J Med Virol 1994; 42: 133-138.
15. Liang, T. J., Jeffers, L., Reddy, R. K., et al. Fulminant or subfulminant non-A, non-B hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. Gastroenterology 1993; 104: 556-561.
16. Sallie R, Silva AE, Purdy M, et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. J Hepatol 1994; 20: 580-585.
17. Gimson AE, Tedder RS, White YS, et al. Serological markers in fulminant hepatitis B. Gut 1983; 24: 615-620.
18. Shimizu M, Ohyama M, Takahashi Y, et al. Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis. Gastroenterology 1983; 84: 604-612.
19. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. N Engl J Med 1991; 324: 1699-1708.

20. Govindarajan, S., Chin, K. P., Redeker, A. G., et al. Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417-1421.
21. Kuwada, S. K., Patel, V. M., Hollinger, F. B., et al. Non-A, non-B fulminant hepatitis is also non-E and non-C. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 57-65.
22. Wright, T. L., Mamish, D., Combs, C., et al. Hepatitis B and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-968.
23. Feray, C., Gigou, M., Samuel, D., et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 549-554.
24. Villamil, F. G., Hu, K. Q., Yu, C. H., et al. Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 22: 1379-1382.
25. Yanagi M, Kaneko S, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K, Sugihara J, Ohnishi H, Muto Y. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991; 324 (26): 1895-1896.
26. Chu C-M, Sheen I-S, Liaw Y-F: The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994; 107: 189-198.
27. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al: Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 556-561.
28. Theilmann, L., Solbach, C., Toex, U., et al. Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 569-575.
29. Gordon, F. D., Anastopoulos, H., Khettry, U., et al. Hepatitis C infection: A rare cause of fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 117-125.
30. Yoshiba, M., Dehara, K., Inoue, K., et al. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994; 19: 829-836.
31. C M Chu, C T Yeh, and Y F Liaw. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus *Gut* 1999 45: 613-617.
32. Yoshiba, M., Okamoto, H., and Mishiro, S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-1140.
33. Fagan, E. A., Ellis, D. S., Tovey, G. M., et al. Toga virus-like particles in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis and recurrence after liver transplantation. *J. Med. Virol.* 1992; 38: 71-77.
34. Klein, N. A., Mabie, W. C., Shaver, D. C., et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991; 100: 239-245.
35. Langnas, A. N., Markin, R. S., Cattral, M. S., et al. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995; 22: 1661-1671.
36. Makin, A. J., Wendon, J., and Williams, R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-1916.
37. Harrison, P. M., Keays, R., Bray, G. P., et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572-1580.
38. Baudouin, S. V., Howdle, P., O'Grady, J. G., et al. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax* 1995; 50: 399-412.
39. Wieland T, Faulstich H. Fifty years of amanitin. *Experientia.* 1991; 47 (11-12): 1186-1195.
40. Davenport, A., Will, E. J., and Davidson, A. M. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 328-334.
41. Menu Y, Alison D, Lorphelin JM, et al. Budd-Chiari syndrome: US evaluation. *Radiology* 1985; 157 (3): 761-770.
42. Bove KE, McAdams AJ, Partin JC et al. The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1975; 69 (3): 685-695.
43. Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med* 1994; 96 (1A): 18S
44. Davies SE, Williams R, Portmann B: Hepatic morphology and histochemistry of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure: A study of 11 cases. *Histopathology* 1989; 15: 385-394
45. D H Berman, R I Leventhal, J S Gavaler, E M Cadoff, D H Van Thiel. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100 (4): 1129-1134
46. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut.* 2000; 46 (3): 415-419.
47. Abrough F, Boujdaria R, Nouria S, et al. HELLP syndrome: incidence and maternal-fetal outcome- a prospective study. *Intensive Care Med* 1992; 18 (5): 274-283.
48. D Rowbotham, J Wendon, and R Williams. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single center experience of 18 cases. *Gut* 1998; 42: 576-580.
49. Donaldson, B. W., Gopinath, R., Wanless, I. R., et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant hepatic failure: Relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993; 18: 1370-1382.
50. Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 2000; 119 (2): 446-460.

-
51. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21 (2): 345-359.
 52. McCaul TF, Fagan EA, Tovey G, et al. Fulminant hepatitis. An ultrastructural study. *J Hepatol* 1986; 2 (2): 276-283.
 53. Riordan SM, Williams R. Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure. *J Hepatol*. 2000;32 (1 Suppl): 63-76.
 54. Ede, R. J., and Williams, R. Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin. Liver Dis.* 1986; 6: 107-121.
 55. Blei, A. T. Pathogenesis of brain edema in fulminant hepatic failure. In: Boyer, J. L., and Ockner, R.K. editors. *Progress in Liver Diseases*, Vol. 13. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995; 6: 311-352.
 56. Munoz, S. J., Robinson, M., Northrup, B., et al. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991; 13: 209-218.
 57. Lidofsky, S. D., Bass, N. M., Prager, M. C., et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992; 16: 1-9.
 58. Wyke, R. J., Canalese, J. C., Gimson, A. E. S., et al. Bacteraemia in patients with fulminant hepatic failure. *Liver* 1982; 2: 45-56.
 59. 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: 49-58.
 60. Rolando, N., Harvey, F., Brahm, J., et al. Fungal infection: A common, unrecognized complication of acute liver failure. *J. Hepatol.* 1991; 12: 1-13.
 61. Cook, D. J., Fuller, H. D., Guyatt, G. H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 377-391.
 62. Lee, W. M., and Galbraith, R. M. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1335-1346.
 63. Bihari, D. J., Gimson, A. E. S., and Williams, R. Cardiovascular, pulmonary, and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin. Liver Dis.* 1986; 6: 119-130.
 64. Andrew EB, Frank AA. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, and intervention. *Critical Care Clinics* 2002; 18 (2): 182-188.
 65. Jain S, Pendyala P, Varma S, Sharma N, Joshi K, Chawla Y. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000; 21 (3): 118-120.
 66. Trewby, P. N., Warren, R., Contini, S., et al. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978; 74: 859-875.
 67. Bihari DJ, Gimson AE, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986; 6 (2): 119-127.
 68. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993; 105 (5): 1515-1529.
 69. Pitre, J., Soubrane, O., Dousset, B., et al. How valid is emergency liver transplantation for acute liver necrosis in patients with multiple-organ failure? *Liver Transpl. Surg.* 1996; 2: 1-14.
 70. Lidofsky, S. D. Fulminant hepatic failure. *Crit. Care Clin.* 1995; 11: 415-428.