



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA PARASETAMOL ZEHİRLENMESİ DIŞINDA AKUT  
KARACİĞER HASARINDA N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMI**

**Dr. Ömer Faruk GURBETOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2026**





**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA PARASETAMOL ZEHİRLENMESİ DIŞINDA AKUT  
KARACİĞER HASARINDA N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMI**

**Dr. Ömer Faruk GURBETOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2026**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabrı ve desteği ile bu çalışmanın ortaya çıkmasında belirleyici olan, her aşamada değerli katkılarını ve yapıcı eleştirilerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci Nur Saltık Temizel'e en içten sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez ve asistanlık sürecinde değerli görüş ve katkılarıyla çalışmama katkı sağlayan Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalının değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Ersin Gümüş, Doç. Dr. Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen, Prof. Dr. Hülya Demir ve Prof. Dr. Hasan Özen'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine teşekkür ediyorum.

Tanımdan ve birlikte çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum, bilgi birikimleriyle ufkumu açan değerli abilerim Doç. Dr. Selman Kesici ve Prof. Dr. İlker Ertuğrul'a teşekkür ediyorum.

Çalışma hayatıma keyif katan değerli arkadaşlarım Dr. Tayyip Erdem Çotur, Dr. Erdiç Türker, Dr. Cihad Yıldırım, Dr. İzzet Türkalp Akbaşı, Dr. Kıvanç Terzi ve Dr. Betül Seda Güzelhan'a teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında sevgi, sabır ve anlayışlarıyla bana güç veren; en yoğun ve zorlayıcı dönemlerde dahi moral ve motivasyon kaynağım olan aileme ve sevdiklerime en içten teşekkürlerimi sunarım. Neşeleriyle bu süreci benim için daha anlamlı ve katlanılır kılan, beni hiç yalnız bırakmayan sevgili yeğenlerime ayrıca teşekkür ediyorum.

Bu tezi, tanımdan onur duyduğum, erken kaybetmenin acısını taşıdığım değerli eniştem ve ağabeyim Mesut Keleş'in hatırasına armağan ediyorum; başta yeğenlerim olmak üzere hayatıma kattığı tüm güzellikler için kendisine teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**Gurbetoğlu Ö.F., Çocuklarda Parasetamol Zehirlenmesi Dışında Akut Karaciğer Hasarında N-Asetil Sistein Kullanımı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.** Pediatrik akut karaciğer yetmezliği (AKY) vakalarında N-asetil sistein (NAC) tedavisinin klinik ve biyokimyasal seyir üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut veriler sınırlı ve heterojendir. Bu çalışmada, parasetamol dışı AKY vakalarında NAC tedavisine yanıt dinamiklerinin, kolestaz varlığının ve karaciğer hasar mekanizmasının prognoz üzerindeki etkilerinin boylamasına (longitudinal) değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tek merkezli, retrospektif kohort tasarımındaki çalışmaya üçüncü basamak bir referans merkezinde izlenen toplam 86 pediatrik AKY hastası dahil edilmiştir. Hastalar kolestaz varlığı, NAC tedavisine yanıt durumu ve karaciğer hasarının mekanizmasına göre gruplandırılmıştır. Son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) ve pediatrik son dönem karaciğer hastalığı (PELD) skorları, INR, ALT, direkt bilirubin, laktat ve fosfor düzeylerinin zamanla değişimleri doğrusal karma modeller kullanılarak analiz edilmiştir. Çoklu organ yetmezliği, ekstrakorporeal tedavi ve sağ kalım sonuçları ayrıca değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $6,68 \pm 5,96$  yıl, ortanca yaşı 4,35 yıl (IQR: 1,74–11,30) olarak saptanmış ve %39,5'inin 1–5,5 yaş aralığında kümelendiği gözlenmiştir. Çalışma grubunun %40,7'sini sekonder karaciğer hasarı grubu oluşturmaktadır. Vakaların %38,4'ünde en az bir kronik hastalık veya komorbidite saptanmış olup; en sık eşlik eden komorbidite kardiyak hastalıklardır (%22,1). Viral nedenlerden; solunum yolu viral panelinde %20,9 ve viral serolojide %18,6 pozitiflik mevcuttur. Hastaların %75,6'sında karaciğer dışı en az bir, %44,2'sinde iki veya daha fazla organ yetmezliği saptanmıştır. İzlemde hastaların %53,5'inde inotrop desteği, %38,4'ünde mekanik ventilasyon ve %50,0'sinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulandığı tespit edilmiştir. Vakaların %32,6'sında böbrek yetmezliği saptanmış olup, bunların %57'sine sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) uygulanmıştır. Hastaların %39,5'i (n=34) en az bir ekstrakorporeal tedavi yöntemi almış olup en sık kullanılan yöntem terapötik plazma değişimidir (TPE) (%33,7), ve bunu CRRT (%18,6), hemodiyaliz (%8,1) ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) (%5,8) izlemiştir. TPE uygulanan hastalarda ortalama seans sayısı 6, ortanca 3 olarak saptanmıştır. Hastaların sırasıyla %18,6'sında tek, %12,8'inde iki ve %8,1'inde üç farklı ekstrakorporeal tedavi yöntemi kullanılmıştır. Ensefalopati varlığı EEG ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek belirlenmiştir. Evreleme bilgisine ulaşılabilen 20 hastanın (%23,3) %52,7'sinde ileri evre ensefalopati saptanmıştır. Kaybedilen 21 hastanın (%24,4) ortanca yaşı 2,3 yıl olup bu hastaların %85,7'sinde karaciğer dışı en az bir organ yetmezliği; %38'inde dört organ yetmezliği birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Doğrusal karma modellerde kolestaz varlığı, MELD/PELD skorunda anlamlı bir artışla (+8,61 puan,  $p<0,001$ ) ilişkili bulunurken; zamanın INR, ALT ve bilirubin düzeylerinin seyri üzerinde anlamlı bir ana etkiye sahip olduğu (tümü için  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Longitudinal analizlerde belirgin bireyler arası heterojenite saptanmıştır. NAC tedavisinin özellikle toksik hepatit ve sekonder karaciğer hasarı vakalarında daha yüksek spontan sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mortalite; çoklu organ yetmezliği, inotrop ihtiyacı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur. Bulgular, pediatrik AKY yönetiminde statik değerlendirme yaklaşımları yerine, longitudinal, bütüncül ve neden odaklı izlem stratejilerinin benimsenmesi gerektiğini desteklemekte; NAC tedavisinin rolünün prospektif, kontrollü çalışmalarla daha ileri düzeyde değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatrik akut karaciğer yetmezliği, N-asetil sistein, kolestaz, prognoz belirteçleri, doğrusal karma model

## ABSTRACT

**Gurbetoğlu Ö., Use of N-Acetylcysteine in Acute Liver Injury Other Than Paracetamol Poisoning in Children. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Residency Thesis, Ankara, 2026.** Available data regarding the effects of N-acetylcysteine (NAC) therapy on the clinical and biochemical course of pediatric acute liver failure (ALF) are limited and heterogeneous. The present study aimed to longitudinally evaluate response dynamics to NAC therapy, as well as the impact of cholestasis and the underlying mechanism of liver injury on prognosis in non-paracetamol pediatric ALF. In this single-center retrospective cohort study, 86 pediatric patients with ALF followed at a tertiary referral center were included. Patients were stratified according to the presence of cholestasis, response to NAC therapy, and the mechanism of liver injury. Longitudinal changes in model end stage liver disease (MELD) and pediatric end stage liver disease (PELD) scores, INR, ALT, direct bilirubin, lactate, and phosphate levels were analyzed using linear mixed models. Multiorgan failure, need for extracorporeal therapies, and survival outcomes were also assessed. The mean age of the patients was  $6.68 \pm 5.96$  years, with a median age of 4.35 years (IQR: 1.74–11.30). A total of 39.5% of patients clustered within the 1–5.5-year age range. Secondary liver injury accounted for 40.7% of cases. At least one chronic disease or comorbidity was present in 38.4% of patients, with cardiac diseases being the most common (22.1%). Viral etiologies were detected in 20.9% of cases by respiratory panels and in 18.6% by serological tests. At least one extrahepatic organ failure was observed in 75.6% of patients, with 44.2% experiencing two or more organ failures. During follow-up, 53.5% needed inotropic support, 38.4% required mechanical ventilation, and 50.0% received broad-spectrum antibiotics. Renal failure was present in 32.6% of cases, and 57% of these patients needed continuous renal replacement therapy (CRRT). Overall, 39.5% of patients (n=34) received at least one extracorporeal treatment. The most used was therapeutic plasma exchange (TPE) (33.7%), followed by CRRT (18.6%), hemodialysis (8.1%), and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (5.8%). Among TPE patients, the mean number of sessions was 6, with a median of 3. One, two, and three modalities were used in 18.6%, 12.8%, and 8.1% of patients, respectively. Data on hepatic encephalopathy (HE) grading were available for 23.3% of patients (n = 20), of whom 52.7% were classified as having advanced HE (grades 3–4). Overall mortality rate was 24.4% (n = 21), with non-survivors having a median age of 2.3 years. Among non-survivors, 85.7% experienced extrahepatic organ failure, and 38% having four organ system failures. Renal failure occurred in 47.6%, inotropic support was administered to 81%, and 57% required mechanical ventilation. In linear mixed models, cholestasis was associated with a significant increase in MELD/PELD score (+8.61 points;  $p < 0.001$ ), whereas time had a significant main effect on trajectories of INR, ALT, and bilirubin ( $p < 0.001$  for all). NAC therapy was associated with improved spontaneous survival in patients with toxic hepatitis and secondary liver injury, warranting further prospective evaluation. Models demonstrated high overall explanatory power for the combined fixed and random effects, indicating that interindividual heterogeneity substantially influenced the clinical course. These findings support the adoption of longitudinal, comprehensive, and etiology-driven monitoring strategies rather than static assessment approaches in the management of pediatric ALF, and underscore the need for further prospective, controlled studies to more clearly define the role of NAC therapy in this population.

**Keywords:** Pediatric acute liver failure, N-acetylcysteine, cholestasis, prognostic markers, linear mixed model

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Karaciğer Yetmezliği .....	3
2.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri.....	5
2.1.2. Laboratuvar Belirteçleri.....	11
2.1.2.1. Aminotransferazlar .....	11
2.1.2.2. Alkale Fosfataz .....	12
2.1.2.3. Gama-Glutamiltransferaz.....	12
2.1.2.4. Bilirubin .....	12
2.1.2.5. Uluslararası Normalize Oran (INR).....	13
2.1.2.6. Amonyak.....	14
2.1.3. Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	15
2.1.3.1. Enfeksiyon .....	15
2.1.3.2. Hipoglisemi ve Beslenme .....	15
2.1.3.3. Koagülopati ve Kanama.....	16
2.1.3.4. Sıvı Dengesi ve Renal Fonksiyon .....	17
2.1.3.5. Hepatik Ensefalopati, Hiperamonemi ve Serebral Ödem .....	18
2.1.4. Akut Karaciğer Yetmezliği Tedavi Prensipleri .....	19
2.1.4.1. Medikal Tedavi .....	19
2.1.4.2. Plazmaferez/Plazma Değişimi ve Renal Replasman Tedavileri.....	22
2.1.4.3. Karaciğer Nakli.....	22
2.1.5. Organ Dağıtımını Skorlamaları .....	23
2.2. N-Asetil Sistein: .....	26
2.2.1. Emilim .....	28

2.2.2.	Dağılım .....	29
2.2.3.	Metabolizma .....	29
2.2.4.	Eliminasyon .....	29
2.2.5.	NAC Kullanımına Bağlı Görülen Yan Etkiler ve Güvenlilik Profili .....	30
2.2.6.	Etki Mekanizmaları .....	30
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
3.1.	Çalışma Grubunun Özellikleri.....	34
3.2.	Çalışmanın Zaman ve Grup Özellikleri.....	37
3.3.	İstatistiksel Analiz Yöntemi .....	38
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
4.1.	Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri .....	42
4.2.	Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri .....	43
4.3.	Ayırıcı Tanıya Yönelik İncelemeler.....	50
4.4.	Longitudinal Analizler .....	54
4.4.1.	MELD/PELD Skoru .....	57
4.4.1.1.	Kolestaz Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	57
4.4.1.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	58
4.4.1.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	60
4.4.2.	INR .....	62
4.4.2.1.	Kolestaz Durumuna Göre INR Analizi.....	62
4.4.2.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre INR Analizi.....	64
4.4.2.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre INR Analizi.....	66
4.4.3.	Direkt Bilirubin.....	68
4.4.3.1.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi.....	68
4.4.3.2.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi.....	69
4.4.4.	ALT .....	71
4.4.4.1.	Kolestaz Durumuna Göre ALT Analizi .....	71
4.4.4.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre ALT Analizi .....	73
4.4.4.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre ALT Analizi.....	74
4.4.5.	Laktat.....	76
4.4.5.1.	Kolestaz Durumuna Göre Laktat Analizi.....	76
4.4.5.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Laktat Analizi .....	78
4.4.5.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Laktat Analizi .....	80
4.4.6.	Fosfor.....	82
4.4.6.1.	Kolestaz Durumuna Göre Fosfor Analizi .....	82

<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>85</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>117</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>128</b>
8.1.	Longitudinal Analizlere Ait Destekleyici Tablolar .....	128
8.1.1.	MELD/PELD Skoru .....	128
8.1.1.1.	Kolestaz Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	128
8.1.1.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	131
8.1.1.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi.....	133
8.1.2.	INR .....	135
8.1.2.1.	Kolestaz Durumuna Göre INR Analizi.....	135
8.1.2.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre INR Analizi.....	137
8.1.2.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre INR Analizi.....	139
8.1.3.	Direkt Bilirubin.....	141
8.1.3.1.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi.....	141
8.1.3.2.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi.....	143
8.1.4.	ALT .....	145
8.1.4.1.	Kolestaz Durumuna Göre ALT Analizi.....	145
8.1.4.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre ALT Analizi.....	147
8.1.4.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre ALT Analizi.....	149
8.1.5.	Laktat.....	151
8.1.5.1.	Kolestaz Durumuna Göre Laktat Analizi.....	151
8.1.5.2.	Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Laktat Analizi .....	153
8.1.5.3.	Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Laktat Analizi .....	155
8.1.6.	Fosfor.....	157
8.1.6.1.	Kolestaz Durumuna Göre Fosfor Analizi .....	157
8.2.	Etik Kurul Onayı .....	159

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ABH	: Akut böbrek hasarı
ACAD9	: Açıl-CoA dehidrojenaz aile üyesi 9
AKY	: Akut karaciğer yetmezliği
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AME	: Ortalama marjinal etkiler
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti ds-DNA	: Çift zincirli DNA antikor
Anti HBe	: Hepatit B e antikor
Anti-HBc	: Hepatit B çekirdek antikor
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCAA	: Dallı zincirli amino asit
BUN	: Kan üre azotu
CFF	: Kistik fibrozis derneği
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
CRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
DAMPs	: Hasarla ilişkili moleküler paternler
DGUOK	: Deoksiguanozin kinaz
DILI	: İlaça bağlı karaciğer hasarı
DİK	: Disemine intravasküler koagülasyon
DLD	: Dihidrolipoamid dehidrojenaz
DVPE	: Çift hacimli plazma değişimi
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
EMM	: Tahmini marjinal ortalamalar
ESPGHAN	: Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESPN	: Avrupa Pediatrik Nefroloji Derneği
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GALD	: Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı
GALT	: Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz
GGT	: Gama-glutamiltransferaz
GSH	: Glutatyon
GSS	: Glutatyon sentetaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HAV	: Hepatit A virüsü
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HE	: Hepatik ensefalopati
HEV	: Hepatit E virüsü
HHV6	: İnsan herpes virüsü 6
HHV7	: İnsan herpes virüsü 7
HILI	: Bitki kullanımına bağlı karaciğer hasarı
HLH	: Hemofagositik lenfositik lenfositosis
HOCl	: Hipokloröz asit
HRSA	: Birleşik Devletler Sağlık ve İnsan Servisleri Departmanı

HSV	: Herpes simpleks virüsü
INR	: Uluslararası normalize oran
IQR	: Çeyrekler arası mesafe
ISI	: Uluslararası duyarlılık indeksi
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
IU	: Uluslararası ünite
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
İKB	: İntrakraniyal basınç
LARS1	: Lösil-tRNA sentetaz 1
LKM	: Karaciğer-böbrek mikrozomal
LMM	: Doğrusal karma model
LOLA	: L-ornitin L-aspartat
MARS	: Moleküler adsorben geri dolaşım sistemi
MDMA	: 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin
MEDNIK	: Zihinsel yetersizlik, enteropati, sağırılık, nöropati, iktiyozis, keratodermi
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MHN	: Masif hepatik nekroz
MIS-C	: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom
MLD	: Metabolik karaciğer hasarı
MPV17	: Mitokondri iç membran proteini
NAC	: N-asetil sistein
NASPGHAN	: Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
NBAS	: Neuroblastoma arttırılmış sekansı
NTBC	: Nitisinon
OH	: Hidroksil
OİH	: Otoimmün hepatit
OPTN	: Birleşik Devletler Organ Tedarik ve Nakil Ağı
OR	: Odds ratio
PAKYÇG	: Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PELD	: Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı
PheWAS	: Fenom-çapında ilişkilendirme
POLG	: DNA polimeraz gama
PT	: Protrombin zamanı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SCYL1	: SCY1 benzeri psödokinaz 1
SERAC1	: Serine aktif bölge içeren protein 1
sJIA	: Sistemik juvenil idiyopatik artrit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SMA	: Düz kas antikoru
SPAD	: Tek geçişli albumin diyalizi
SYVP	: Solunum yolu viral paneli
TDP	: Taze donmuş plazma
TPE	: Terapötik plazma değişimi
TPN	: Total parenteral beslenme
TRMU	: tRNA metiltransferaz 2 homolog
ULN	: Normalin üst sınırı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YARS1	: Tirozil-tRNA sentetaz 1
ZNFX1	: Çinko parmak NFX1 tipi bölge içeren protein 1

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pediatrik akut karaciğer yetmezliği yönetim şeması .....	20
Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması .....	35
Şekil 4.1. MELD/PELD skoru için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği .....	58
Şekil 4.2. MELD/PELD skoru için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği.....	60
Şekil 4.3. MELD/PELD skoru için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği .....	62
Şekil 4.4. INR için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği.....	64
Şekil 4.5. INR için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği .....	65
Şekil 4.6. INR için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği.....	67
Şekil 4.7. Direkt Bilirubin için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği .....	69
Şekil 4.8. Direkt Bilirubin için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği.....	71
Şekil 4.9. ALT için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği.....	72
Şekil 4.10. ALT için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği .....	74
Şekil 4.11. ALT için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği.....	76
Şekil 4.12. Laktat için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği.....	78
Şekil 4.13. Laktat için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği.....	80
Şekil 4.14. Laktat için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği .....	82
Şekil 4.15. Fosfor için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği .....	84

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Pediatrik yaş gruplarına göre akut karaciğer yetmezliği nedenleri .....	6
Tablo 2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde pediatrik akut karaciğer yetmezliği nedenleri .....	7
Tablo 2.3. NAC klinik kullanım alanları ve etki mekanizmaları .....	27
Tablo 2.4. Rehberlerde yer alan NAC tedavi endikasyonları ve dozları .....	29
Tablo 4.1. AKY hastalarında (n=86) karaciğer yetmezliği nedenleri ve yaş dağılımı .....	44
Tablo 4.2. AKY hastalarının (n=86) kolestaz, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı durumlarına göre dağılımı .....	46
Tablo 4.3. Kolestaz, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiler .....	46
Tablo 4.4. NAC tedavisine yanıt için çok değişkenli lojistik regresyon analizi .....	47
Tablo 4.5. Amonyak düzeyi değerlendirilen AKY hastalarında (n=47) ensefalopati evresi ve sıklığı .....	52
Tablo 4.6. Kategorik zaman noktalarına karşılık gelen gerçek saat verisi tanımlayıcı istatistikleri .....	54
Tablo 4.7. Doğrusal karma model ile yapılan analizlere ait omnibus sabit etki testleri p-değerleri ve model açıklama gücü skorları .....	56
Tablo 4.8. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	57
Tablo 4.9. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	59
Tablo 4.10. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	61
Tablo 4.11. INR için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	63
Tablo 4.12. INR için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	65
Tablo 4.13. INR için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	66
Tablo 4.14. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	68
Tablo 4.15. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	70
Tablo 4.16. ALT için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	72
Tablo 4.17. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	73

Tablo 4.18. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	75
Tablo 4.19. Laktat için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	77
Tablo 4.20. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri .....	79
Tablo 4.21. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri.....	81
Tablo 4.22. Fosfor için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri.....	83
Tablo 8.1. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre LMM analizi .....	128
Tablo 8.2. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre EMM.....	129
Tablo 8.3. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	130
Tablo 8.4. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre AME .....	130
Tablo 8.5. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi .....	131
Tablo 8.6. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre EMM.....	131
Tablo 8.7. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	132
Tablo 8.8. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre AME .....	132
Tablo 8.9. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi.....	133
Tablo 8.10. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre EMM .....	133
Tablo 8.11. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	134
Tablo 8.12. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre AME.....	134
Tablo 8.13. INR için kolestaz durumuna göre LMM analizi .....	135
Tablo 8.14. INR için kolestaz durumuna göre EMM.....	135
Tablo 8.15. INR için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	136
Tablo 8.16. INR için kolestaz durumuna göre AME.....	136
Tablo 8.17. INR için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi.....	137
Tablo 8.18. INR için tedavi yanıtı durumuna göre EMM .....	137

Tablo 8.19. INR için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	138
Tablo 8.20. INR için tedavi yanıtı durumuna göre AME .....	138
Tablo 8.21. INR için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi .....	139
Tablo 8.22. INR için karaciğer hasarı durumuna göre EMM.....	139
Tablo 8.23. INR için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	140
Tablo 8.24. INR için karaciğer hasarı durumuna göre AME .....	140
Tablo 8.25. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi.....	141
Tablo 8.26. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre EMM .....	141
Tablo 8.27. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar.....	142
Tablo 8.28. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre AME .....	142
Tablo 8.29. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi .....	143
Tablo 8.30. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre EMM.....	143
Tablo 8.31. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	144
Tablo 8.32. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre AME.....	144
Tablo 8.33. ALT için kolestaz durumuna göre LMM analizi .....	145
Tablo 8.34. ALT için kolestaz durumuna göre EMM .....	145
Tablo 8.35. ALT için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	146
Tablo 8.36. ALT için kolestaz durumuna göre AME.....	146
Tablo 8.37. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi.....	147
Tablo 8.38. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre EMM .....	147
Tablo 8.39. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar.....	148
Tablo 8.40. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre AME.....	148
Tablo 8.41. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi .....	149

Tablo 8.42. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre EMM.....	149
Tablo 8.43. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	150
Tablo 8.44. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre AME .....	150
Tablo 8.45. Laktat için kolestaz durumuna göre LMM analizi .....	151
Tablo 8.46. Laktat için kolestaz durumuna göre EMM.....	151
Tablo 8.47. Laktat için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	152
Tablo 8.48. Laktat için kolestaz durumuna göre AME .....	152
Tablo 8.49. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi .....	153
Tablo 8.50. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre EMM.....	153
Tablo 8.51. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar .....	154
Tablo 8.52. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre AME.....	154
Tablo 8.53. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi.....	155
Tablo 8.54. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre EMM .....	155
Tablo 8.55. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar.....	156
Tablo 8.56. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre AME .....	156
Tablo 8.57. Fosfor için kolestaz durumuna göre LMM analizi.....	157
Tablo 8.58. Fosfor için kolestaz durumuna göre EMM .....	157
Tablo 8.59. Fosfor için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar.....	158
Tablo 8.60. Fosfor için kolestaz durumuna göre AME .....	158

## 1. GİRİŞ

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliği (AKY), nadir görölmesine karşın yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan, hızlı seyirli ve klinik gidişi öngörölmesi güç bir tablo olup pediyatrik yoğun bakım ve gastroenteroloji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır (1). Güncel yönetim yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici tedavi, komplikasyonların erken tanınması ve uygun hastalarda zamanında karaciğer nakline yönlendirme üzerine odaklanmaktadır (2, 3). Bununla birlikte, parasetamol zehirlenmesi dışındaki nedenlerle gelişen pediyatrik AKY vakalarında özgül ve kanıta dayalı medikal tedavi seçenekleri halen sınırlıdır.

Karaciğer nakli potansiyel olarak hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, donör organ yetersizliği, kritik hastalarda nakil için görece kontrendikasyonların bulunabilmesi ve zamanlama sorunları nedeniyle her vakada uygulanabilir değildir (2, 4, 5). Bu nedenle, özellikle parasetamol dışı pediyatrik AKY vakalarında nakilsiz sağ kalımı iyileştirmeye yönelik etkili ve güvenli tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyaç devam etmektedir.

N-asetil sistein (NAC), parasetamol ilişkili karaciğer hasarında etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olmasına karşın, parasetamol dışı pediyatrik AKY vakalarındaki rolü konusunda literatürde tutarsız ve ayrışık sonuçlar bildirilmektedir (6). Mevcut verilerin önemli bir bölümü erişkin popölasyonlara dayanmaktadır; pediyatrik çalışmalarda ise sınırlı hasta sayıları, nedenlerdeki çeşitliliğin yeterince ayrıştırılamaması ve çoğunlukla statik zaman noktalarına dayalı analizlerin kullanılması, NAC'nin klinik ve biyokimyasal etkilerinin net biçimde ortaya konmasını güçleştirmektedir (2, 3, 7).

Öte yandan, pediyatrik AKY'nin dinamik ve zaman içinde değişken bir hastalık süreci olması, tedavi yanıtının ve prognozun tek bir zaman noktasındaki değerlendirmelerle güvenilir biçimde öngörölmesini zorlaştırmaktadır. NAC tedavisine yanıtı ve sağ kalımı belirleyecek prognostik belirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (3). Bu bağlamda kolestaz varlığı, karaciğer hasarının oluş mekanizması ve eşlik eden sistemik etkilerin boylamasına (longitudinal) olarak değerlendirilmesi, klinik seyri ve tedavi yanıtını anlamada önemli katkılar sağlayabilir. Mevcut

literatürde bu faktörlerin zaman içindeki değişimlerinin birlikte ele alındığı çalışmaların sınırlı olması, pediatrik AKY yönetiminde nedene ve zamana duyarlı izlem stratejilerine yönelik belirgin bir bilgi boşluğuna işaret etmektedir (2, 7).

Bu çalışma, parasetamol dışı nedenlerle gelişen pediatrik AKY vakalarında NAC tedavisi altında klinik ve biyokimyasal seyri longitudinal bir yaklaşımla değerlendirmeyi; kolestaz durumu ve karaciğer hasar mekanizmasının tedavi yanıtı ve prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böylece, mevcut literatürdeki heterojen ve sınırlı verilerin ötesine geçilerek, pediatrik AKY’de NAC kullanımına ilişkin kapsamlı, nedene ve zamana duyarlı bir klinik çerçeve sunulması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği (AKY), hepatositlerin masif nekrozu veya ciddi fonksiyonel bozukluğu sonucu oluşan klinik durumdur. Karaciğerin sentez, boşaltım ve detoksifikasyon fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulması ile karakterizedir. Nadir görülmesine karşın yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle bir gastroenterolojik acildir (1).

İlk olarak 1616'da Fransız bilim insanı Guillaume de Baillou tarafından bir yenidoğanda ateş, sarılık ve nöbetlerle seyreden ve 15 gün sonra ölümle sonuçlanan bir hastalıktan bahsedilmiştir (8). Bundan ancak 2 yüzyıl sonra (1842 yılında) karaciğerin akut sarı atrofisi olarak klasik tanımı Avusturyalı patolog Carl von Rokitansky tarafından yapılmıştır (9).

AKY üzerine gözlemsel çalışmalarının modern dönemi, 1964 yılında Rodgers ve arkadaşlarının retrospektif çalışması ile başlamıştır. Bu çalışmada "akut yaygın atrofi" terimi yerine "masif hepatik nekroz" (MHN) kullanılmaya başlanmış ve 11.341 otopsi arasında 18 MHN vakası tespit edilmiştir. Nedenler arasında viral hepatit, cerrahi sırasında kan ürünlerine maruz kalma, ilaç zehirlenmesi, alkolizm ve belirsiz nedenler yer almıştır (10). Daha sonra Trey ve Davidson, Fulminant Hepatik Yetmezlik (FHF) için kriterler belirleyerek semptomların başlamasından önce normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan ve 8 hafta içinde hepatik koma geliştiren hastaların kaydedilmesini önermiştir (11). AKY'nin yetişkinler ile çocuklar arasında neden, ensefalopati gelişimi, altta yatan patofizyoloji ve sonuçlar dahil olmak üzere önemli farklılıkları olduğunun gözlenmesi üzerine pediatrik akut karaciğer yetmezliği tanımı ilk olarak 1999'da Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu (*Pediatric Acute Liver Failure Study Group*, PAKYÇG) tarafından oluşturulmuştur (7).

Çocuklarda kabul gören tanım gereği aşağıdaki 3 kriterin de sağlanması gerekmektedir (2, 3):

- Akut karaciğer hasarının biyokimyasal bulguları (genellikle 8 haftadan kısa süreli),

- Bilinen kronik karaciğer hastalığının olmaması
- K vitamini tedavisi ile düzeltilemeyen koagülopati (klinik hepatik ensefalopati varlığında protrombin zamanı (PT) >15 saniye veya uluslararası normalize oran (*international normalised ratio*, INR) >1,5; klinik hepatik ensefalopati olmadan PT >20 saniye veya INR >2 olması)

Hepatik yapı ve fonksiyondaki doğuştan ve sonradan oluşan akut veya kronik değişiklikler, hücre hasarının ciddiyeti ve hasara verilen cevaba göre farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir. Hepatosit hasarı enfeksiyon (viral, bakteriyel, parazitik), ilaçlar veya toksinler, hipoksi, immünolojik ve yapısal bozukluklar veya doğuştan metabolizma hastalıkları nedeniyle oluşabilir. Hasar inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hücre ölümüyle (nekroz) sonuçlanır. Hasar sonrası skar oluşumu (fibrozis) ile hasar kronikleşebilir veya rejenerasyon ile iyileşme süreci görülebilir (1).

Pediyatrik AKY farklı nedenlerle ortaya çıkabilir ve hızlı ilerleyici bir seyir gösterir. Yakınlmaların başlangıcından tam iyileşme, organ nakli veya ölüme kadar geçen süre saatlerle ifade edilecek kadar kısa olabilir. Zamanında yapılan bir terapötik müdahale klinik sonucu etkileyebileceğinden tanı ve tedavi süreçlerinin eş zamanlı olarak yönetilmesi önemlidir (2).

Pediyatrik Sağlık Bilgi Sistemi veri tabanı çalışmasına göre, pediyatrik AKY'den nativ karaciğerle kurtulan hastaların oranı 1980'lerde %15 iken, 2008-13'te oran %73'e çıkmıştır, bu durum ekstrakorporeal tedaviler ve nöroprotektif önlemler gibi çok sistemli destekleyici yoğun bakım yönetimindeki gelişmeleri yansıtmaktadır (4, 12). Ancak bu retrospektif çalışmada mortalitenin daha yüksek beklenebileceği yenidoğan dönemindeki hastalar dahil edilmemiştir.

Masif hepatosit nekrozu ile gelişen AKY hızlı ilerleyici doğası nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir. Nakil olanaklarının gelişmesi AKY doğal seyrini değiştirmiştir. Karaciğer nakli yapılmadan yaşam oranı %10-90 arasında iken, naklin tedavide kullanılması ile birlikte yaşam oranı nedene bağlı olarak %40 ile %90 arasında değişmektedir (5).

Karaciğer nakli potansiyel olarak hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Ancak, organ nakli için mevcut kaynakların sınırlılığı ve nakilin kendisine ait akut ve uzun dönem komplikasyonların riski nedeniyle karaciğer naklinin belirli bir hasta için gerekli olduğunun kesin olarak belirlenmesine yönelik güvenilir klinik karar destek araçlarına ve tahmin modellerine ihtiyaç vardır (2).

### 2.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri

Pediyatrik AKY'nin nedenleri farklı yaş grupları ve coğrafi konumlara göre değişir. PAKYÇG kohortunda nedenleri ayırmak için üç farklı yaş grubu tanımlanmıştır: 0-90 gün, 91 gün ila 3 yaş ve 3-18 yaş (6). Parasetamol zehirlenmesi, hepatotropik virüsler, parasetamol dışı ilaca bağlı karaciğer hasarı (*drug induced liver injury*, DILI) ve otoimmün hepatit (OIH) daha büyük çocuklarda yaygındır (2, 6). Buna karşılık, bebeklerde genellikle kardiyak veya iskemi kaynaklı karaciğer yetmezliği, Wilson dışı metabolik karaciğer hastalığı (*metabolic liver disease*, MLD), hepatotropik olmayan virüsler (herpes simpleks ve enterovirüs), gebelik alloimmün karaciğer hastalığı veya hemofagositik lenfositosis vardır (6, 13). Dünyanın farklı bölgelerindeki hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonunun sıklığı da nedensel farklılık üzerinde etkilidir (14). **Tablo 2.1.**'de yaş gruplarına göre karaciğer yetmezliği nedenleri özetlenmiştir (15).

Metabolik karaciğer hastalıkları; en sık görülenleri galaktozemi, mitokondriyal solunum zinciri defektleri, tirozinemi, ornitin transkarbamilaz eksikliği ve Niemann-Pick hastalığı olmak üzere 5 yaş altı çocuklarda pediyatrik AKY'nin yaklaşık %28'ini oluşturur (16, 17). Pediyatrik AKY'de MLD için kırmızı bayraklar arasında infantil başlangıç, büyüme geriliği, hepatosplenomegali, ebeveynler arasında akrabalık, kardeş ölümü veya düşük öyküsü, benzer hastalığın aile öyküsü, anormal vücut kokuları, raşitizm gibi karaciğer dışı özellikler, ishal, gelişimsel duraklama veya gerileme, nistagmus, nöbetler, hipotoni, kemik iliği baskılanması, kardiyomyopati, enfeksiyon veya katabolik stresle tekrarlayan AKY yer alır (16).

Tablo 2.1. Pediatrik yaş gruplarına göre akut karaciğer yetmezliği nedenleri

### Yaş Gruplarına Göre Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri

Neden	Hastalık
<b>Yenidoğanlar</b>	
Enfeksiyöz	Herpes virüsleri (özellikle HSV 1 ve 2)
	Echovirus
	Enterovirus (örn. Coxsackie)
	Adenovirüs
	HBV (anne serolojisi HBsAg ve HBeAg pozitif)
	Septisemi (örn. E. coli, Staphylococcus aureus)
Otoimmün	Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı
Metabolik	Galaktozemi
	Tirozinemia
	Mitokondriyal hastalıklar
İskemik	Konjenital kalp hastalığı veya kardiyak cerrahi sonrası
	Miyokardit
	Asfiksi (örn. hipoksik-iskemik hasar, hipovolemi)
Enfeksiyöz	HSV, Varicella, EBV, CMV, HHV6, HHV7
	HAV, HBV, HEV
	Seronegatif hepatit (non-A, non-E, belirlenemeyen)
	Septisemi
<b>Çocuklar</b>	
İlaçlar	Parasetamol
	Antibiyotikler (amoksisilinklavulonat, flukloksasilin, azitromisin, minosiklin vb.)
	Sodyum valproat, karbamazepin, lamotrijin
	Antitüberküloz tedavi (izoniyazid)
	Salisilatlar (örn. Reye sendromu)
	Genel anestezipler (örn. Halotan)
Rekreatif ilaçlar (kokain, ekstazi)	
Toksinler	Amanita phalloides
	Karbon tetraklorür
Metabolik	Wilson hastalığı* (*3 yaşından küçüklerde nadirdir)
Otoimmün	Otoimmün hepatit (Tip 1 veya 2)
İskemik	Konjenital kalp hastalığı veya cerrahi sonrası
	Asfiksi (hipovolemi, travma)
	Venooklüzif hastalık (Budd-Chiari sendromu)

CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBeAg: Hepatit B-e antijeni, HEV: Hepatit E virüsü, HSV: Herpes simpleks virüsü, HHV6: İnsan herpes virüsü 6, HHV7: İnsan herpes virüsü 7

\*15 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde parasetamol zehirlenmesi Pediatrik AKY'nin en sık tanımlanabilir nedeni olup vakaların %13,3'ünü oluştururken, vakaların %30-50'sinde neden saptanamamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise en yaygın nedenin viral enfeksiyonlar olduğu, bunu MLD ve DILI'nın izlediği gösterilmiştir ve nedeni bulunamayan hastalar vakaların %9-14,6'sını oluşturmaktadır. Tanısal değerlendirme, farklı ortamlarda altta yatan nedenlerdeki bu farklılıklar dikkate alınarak planlanmalıdır. Nedeni belirlenemeyen AKY vakalarında karaciğer biyopsisi, yoğun CD103+ T regülatuar hücre ve CD8+ sitotoksik T hücreli hepatik infiltratlara sahip olan ve immünsupresif tedaviden fayda görebilecek bir alt kümenin belirlenmesine yardımcı olabilir ve bu yaklaşım güncel rehberler tarafından desteklenmektedir (17). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde pediatrik AKY nedenlerini **Tablo 2.2.** listelemektedir (18).

Tablo 2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde pediatrik akut karaciğer yetmezliği nedenleri

**Ülkelerin Gelişmişlik Durumuna Göre Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri**

Neden	Gelişmiş Ülkeler			Gelişmekte Olan Ülkeler			
	Di Giorgio ve ark., İtalya, 2017	Katheman ve ark., Almanya, 2015	Rajanayagam ve ark., Avustralya, 2013	Özçay ve ark., Türkiye, 2015	Poddar ve ark., Hindistan, 2002	Alam ve ark., Hindistan, 2015	Amatya ve ark., Hindistan, 2022
<b>Vaka Sayısı</b>	55	37	-	91	67	109	125
<b>Yaş</b>	2,6 yaş [0,1-15]	1 yaş [0,1-16]	1,5 yaş [0,1-15,6]	-	-	-	-
<b>Enfeksiyon Nedenli</b>	%2	%16	%15	%33	%94	%46	%32
<b>DILI</b>	%16	%11	%13	-	-	%11	%21
<b>MLD</b>	%17	%14	%26	-	-	%13	%13
<b>OİH</b>	%18	%8	%6	-	-	-	-
<b>Nedeni Bilinmeyen</b>	%47	%43	%31	%33	%6	-	%23
<b>Diğer Nedenler</b>	-	-	%9	-	-	-	-
<b>HLH</b>	-	-	%8	-	-	-	-
<b>Vasküler</b>	-	-	-	-	-	-	-

DILI: İlaça bağlı karaciğer hasarı, HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositik, MLD: Metabolik karaciğer hastalığı  
\*18 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

Viral hepatit çocukluk çağında genellikle hafif bir seyir gösterir; ancak ağır karaciğer hasarı da görülebilir. Tüm PAKYÇG kayıtlarının %8'inden biraz fazlasında viral bir neden gösterilmiş, ancak Asya'daki çalışmalarda, viral hepatit %46-94

oranında saptanmıştır (6, 19). Viral nedenleri düşündüren prodromal semptomlar görülebilir, bununla birlikte, özellikle küçük çocuklar ve yenidoğanlar karşımıza sıklıkla asemptomatik gelir. Viral hepatit ile ilişkili AKY için ölüm oranı, ülkelerin gelişmişliği ve sağlık hizmetleriyle paralel olarak %3 ile %91 arasında değişmektedir (2, 17, 19). AKY; viral hepatit (A, B, D ve nadiren E), Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes simplex virüs (HSV), adenovirüs, adeno-ilişkili virüs, enterovirüs, influenza A, sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs B19, insan herpes virüsü (HHV)-6, Varicella zoster enfeksiyonu, parechovirüs, koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve diğer solunum yolu hastalıklarının bir komplikasyonu olabilir (1). Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit D ile kombine enfeksiyonları olan gençlerde AKY yüksek oranda görülür (1). HBV ayrıca, serolojik belirteçler negatif iken karaciğerde HBV DNA'sı varlığıyla gösterilen, AKY vakalarının bazılarında da sorumludur. Hepatit E virüsü (HEV) AKY'nin nadir bir nedenidir ancak gebelik durumunda ortaya çıkabilir ve bu durumda ölüm oranları %25'e kadar önemli ölçüde artar. Kronik hepatit C'li hastalar hepatit A virüsü (HAV) ile süper enfeksiyona sahiplerse risk altındadırlar (1). HAV'a bağlı AKY'lere Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda sık rastlanılmazken Hindistan'da yapılan çalışmalarda en sık etken olarak saptanmaktadır (19). Türkiye'de 2012'de ve 2014'te yayınlanan iki çalışmaya göre viral kaynaklı pediatrik AKY'lerin en yaygın nedeni HAV'dir (20, 21). Ulusal Aşı Takvimi'ne 2012 yılında HAV bağışıklamasının eklenmesiyle HAV'ye bağlı AKY'lerin azalması beklenebilir.

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (*drug induced liver injury*, DILI), Kuzey Amerika (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*, NASPGHAN) ve Avrupa (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN) Gastroenteroloji derneklerine göre yetişkinlerde AKY'nin önde gelen nedeni ve çocuklarda en yaygın tanımlanabilir nedendir (2, 17). DILI değerlendirmesi, klinik ve laboratuvar özellikleri, karaciğer hasarının klinik örüntüsü (hepatoselüler, kolestatik veya miks tip), şüpheli ilacın kesilmesinden sonraki klinik seyir, risk faktörlerinin değerlendirilmesi (yaş, cinsiyet, obezite), altta yatan karaciğer hastalıklarının dışlanması, önceki DILI atakları, karaciğer biyopsisi ve bazı durumlarda nedenselliği belirlemek için ilaç ile provokasyon testini (*re-challenge*) içerir. İlaç ile provokasyon testi AKY ile ilişkili DILI'de yapılmamalıdır.

Parasetamol, pediatri pratiğinde en sık kullanılan ilaçlardan biri olup, DILI'nın ve gelişmiş ülkelerde çocuklarda AKY'nin en yaygın tanımlanmış nedenidir (6). Ülkemizde anti-tüberküloz ilaçlar AKY'nin yaygın bir nedeni olmaya devam etmektedir (21). Parasetamol dışındaki ilaçların neden olduğu karaciğer hasarı PAKYÇG kayıtlarında vakaların %3'ünde tespit edilmiş olup vakaların büyük çoğunluğu 10 yaş üstü çocuklardır ve en sık görülen ajanlar anti-epileptiklerdir. Özellikle altta yatan mitokondriyal hastalığı olan çocuklarda valproik asit AKY'nin önemli bir nedenidir (6, 7).

Bitkisel ilaçların ve besin takviyelerinin tüketimiyle ilişkili karaciğer hasarına bitki kullanımına bağlı karaciğer hasarı (*herb induced liver injury*, HILI) denilmektedir. Bitkisel besin takviyeleri dünya çapında genellikle kanıtlanmış herhangi bir sağlık faydası olmaksızın kullanılmaktadır (22). Bu ürünler, bitkisel ve doğal içerikler içerdikleri için güvenli olarak algılanmakta ve ilaç olarak değerlendirilmediklerinden daha az denetlenmektedirler (22).

Günümüzde moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla çeşitli ve özgül olmayan fenotiplere sahip MLD'ler tanımlanabilmektedir. Lenz ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışma ile 19 ülkeden nedeni belirlenemeyen pediatrik AKY'li 260 çocuğun tüm ekzom dizilim verileri incelenmiş ve hastaların %37'sinde genetik tanı konulmuştur (23). Saptanan yaygın genetik mutasyonlar mitokondri, veziküler trafik ve sitozolik t-RNA sentaz ile ilgili bulunmuştur ve en sık görülenler *NBAS* (*neuroblastoma amplified sequence*) (%21), *MPV17* (*mitochondrial inner membrane protein*) (%8) ve *DGUOK* (*deoxyguanosine kinase*) (%7) olmak üzere, bunları *TRMU* (*tRNA methyltransferase 2 homolog*), *SCYL1* (*SCY1 like pseudokinase 1*), *DLD* (*dihydrolipoamide dehydrogenase*), *SERAC1* (*serine active site containing 1*), *YARSI* (*tyrosyl-tRNA synthetase 1*), *LARSI* (*leucyl-tRNA synthetase 1*) ve *ZNFX1* (*zinc finger NFX1-type containing 1*) genlerindeki mutasyonlar izlemektedir (23). Genetik analiz süresinin uzunluğu zamanında terapötik müdahale için potansiyel bir sınırlama oluşturmaktadır.

İskemik karaciğer AKY'ye neden olabilir. Azalmış perfüzyon; sistemik hipotansiyona neden olan travmaya ikincil hipovolemik şok, sepsis, kardiyak disfonksiyon (örn. hipoplastik sol kalp sendromu, kardiyomiyopati, kardiyopulmoner

*by-pass* makinesine bağlanma) gibi durumlarda veya konjesyona neden olan Budd-Chiari sendromu, veno-oklüzif hastalık nedeniyle görülebilir. Pediatrik AKY bildirilen vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (6, 24).

Lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kanserler nadiren AKY ile ortaya çıkabilir (25). Hematolojik kanserler için tanısal ipuçları arasında yüksek ateş, hepatosplenomegali, yüksek alkalin fosfataz seviyesi, yükselmiş laktat dehidrogenaz seviyesi bulunur (25). Akut karaciğer yetmezliği, nöroblastoma veya diğer solid tümörlere bağlı metastatik karaciğer infiltrasyonu nedeniyle de ortaya çıkabilir (26).

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) şiddetli hiperinflamasyonu olan hastaları tanımlayan bir sendromdur. Karakteristik özellikleri arasında ateş, hepatosplenomegali, sitopeniler, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve hipofibrinojenemi bulunur. Çocuklarda merkezi sinir sistemi tutulumu ve çoklu organ yetmezliği gibi sistemik belirtilere ek olarak hepatit, koagülopati ve karaciğer yetmezliği gelişebilir (27).

İmmüdisregülasyon, çocuklarda birçok karaciğer hasarının patogenezi katkıda bulunur. Ancak otoantikörlerin tek başına varlığı özgül değildir ve çeşitli hastalık durumlarında, özellikle Wilson hastalığı, DILI gibi durumlarda sık görülmektedir (28). Buna karşın pediatrik AKY gelişiminde ve ilerlemesinde immüdisregülasyonun rolünü anlamak immünmodülatör tedavilerin kullanımını yönlendireceğinden kritik öneme sahiptir (2).

Otoimmün karaciğer hastalığıyla ilişkili klasik serolojik belirteçler, anti-nükleer antikor (*anti-nuclear antibody*, ANA), düz kas antikor (*smooth muscle antibody*, SMA) ve karaciğer-böbrek mikrozomal (*liver-kidney microsomal*, LKM) antikor AKY'li çocukların %28'inde pozitifdir (28) ve yenidoğan dönemi dışında AKY ile gelen bir hastada OİH tanısı düşündürmelidir (29).

Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı (*gestational alloimmune liver disease*, GALD), intrauterin alloimmün karaciğer hasarından kaynaklanır ve yenidoğan döneminde AKY'nin en yaygın nedenidir (30). Hepatosit spesifik bir fetal antijenin plasentayı geçerek maternal immünoglobulin G üretimini başlattığı, ardından

fetal dolaşıma geri döndüğü, fetal tamamlayıcıyı aktive ettiği ve membran atak kompleksinin oluşumuna ve ardından karaciğer hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliğiyle ilişkili bir 'akut' olay gibi görünse de kronik bir intrauterin karaciğer hastalığının sonucu olarak gelişir (30).

## **2.1.2. Laboratuvar Belirteçleri**

### **2.1.2.1. Aminotransferazlar**

Serum aminotransferazları ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz); aspartik asit ve alaninden ketoglutarik aside amino gruplarının transferini katalize ederek glukoneogeneze katılırlar ve sırasıyla oksaloasetik asit ve pirüvik asit üretirler. Bu enzimlerin yüksekliği hepatoselüler hasar belirteçidir ve AKY'li çocuklarda sıklıkla serum transaminaz seviyelerinde belirgin bir yükselme tespit edilir (31). Seviyeler tipik olarak 1.000 IU/L'nin üzerindedir ve 10.000 IU/L'nin üzerindeki değerlere ulaşabilir. Yükselen bilirubin ve kalıcı koagülopati varlığında hızla düşen aminotransferaz seviyeleri kötü bir işarettir ve masif nekroz ve lobüler çöküşten kaynaklanan hepatosit kaybının derecesini yansıtır.

ALT, karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan sitozolik bir enzimdir. ALT'nin yarı ömrü yaklaşık  $47 \pm 10$  saattir. ALT, her iki enzimin aktivitesinin ağırlıklı olarak hepatosit sitozolünden kaynaklandığı çoğu karaciğer hastalığı türünde genellikle AST'den daha yüksektir (32).

Karaciğer hasarının tüm göstergeleri arasında ALT, ağırlıklı olarak karaciğerde ifade edildiği için en duyarlı olanıdır. Hücresel hasar durumunda ALT kan dolaşımına salınır ve karaciğer hasarının başlangıcında ve süreci boyunca tespit edilebilir. Çoğu karaciğer hastalığında yüksek ALT seviyeleri klinik sonuçların tahmin edilmesine, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine katkıda bulunur (33).

AST, sitozolik ve mitokondriyal izoenzimler olarak bulunur ve karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunur. Karaciğer için ALT kadar hassas veya özgül değildir ve AST'deki artış karaciğer dışı nedenlere bağlı olarak da görülebilir (32).

Asemptomatik çocuklarda sürekli yüksek transaminaz seviyeleri, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaç zehirlenmesi ve diğer nadir, genellikle genetik, hepatobiliyer rahatsızlıklarla ilişkili olabilir (34).

Çocukluk çağında ALT eşik değerleri yenidoğanda en yüksek ve erişkin yaşa yaklaştıkça düşme eğilimindedir. ALT yükseklikleri değişen yaş aralıklarına uygun olarak değerlendirilmelidir (35).

#### **2.1.2.2. Alkalen Fosfataz**

Alkalen fosfataz (ALP), safra kanalikülünün mikrovilluslarında ve diğer birçok dokuda (örn. kemik, bağırsaklar ve plasenta) yoğun olarak bulunan bir çinko metaloenzim ailesinin parçasıdır. Kolestatik karaciğer hastalıklarında yükselme eğilimindedir (32).

#### **2.1.2.3. Gama-Glutamiltransferaz**

Gama-glutamiltransferaz (GGT), hepatosit hücre zarında biliyer kanala bakan yüzeyde bulunur. Birincil işlevi, bir gama-glutamil grubunun peptitlerden diğer amino asitlere transferini katalize etmektir. Vücudun birçok organında (böbrek, pankreas, bağırsak, prostat, testisler, dalak, kalp ve beyin) bol miktarda bulunur, ancak kemikte bulunmadığı için alkalen fosfataza kıyasla safra yolu hastalıkları için daha özgüdür. GGT düzeylerinin obstrüktif karaciğer hastalığında ortalama 12 kat arttığı, ALP'nin ise 3 kat arttığı bildirilmektedir. Çocuklarda GGT aktivite düzeyi safra yolu hasarının güvenilir bir göstergesidir. Yenidoğan döneminde anne sütüyle beslenen bebeklerde GGT seviyeleri kanda yüksek kalır. Bu durum doğumdan sonra en az dört hafta boyunca sürer ve anne sütündeki yüksek GGT seviyesinden kaynaklanmaktadır (36).

#### **2.1.2.4. Bilirubin**

Bilirubin, hem katabolizmasının son ürünüdür ve %80'i hemoglobinden kaynaklanır. Konjuge olmayan bilirubin, albumine gevşek bir şekilde bağlı olarak karaciğere taşınır, suda çözünmez ve idrarla atılamaz. Konjuge olan bilirubin ise suda çözünür ve idrarla atılabilir. Karaciğerde bilirubin glukuronide konjuge olur ve ardından sırasıyla safra ve bağırsağa salgılanır (37).

Kolestaz nedeniyle ilerleyen sarılık tipik olarak şiddetli hepatik nekrozla birlikte görülür. İlaç ile ilişkili AKY, fulminan hepatit B'ye bağlı karaciğer yetmezliği ve bazı metabolik rahatsızlıkları olan çocuklar anikterik olabilir veya sadece hafif sarılık olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde, serum bilirubininin çoğu konjuge formdadır ve bu, canlı hepatositlerin boşaltım disfonksiyonunu gösterir. Daha sonra bilirubin unkonjuge formda olacaktır ve bu da karaciğerin konjuge etme yeteneğinin kaybını gösterir (15).

#### 2.1.2.5. Uluslararası Normalize Oran (INR)

Uluslararası normalize oran (*international normalized ratio*, INR), protrombin zamanından (PT) türetilir ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır. INR, hastanın PT'si ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen tromboplastin reaktifinin gücüne göre standardize edilmiş bir kontrol PT'si arasındaki oranın uluslararası duyarlılık indeksi ile (*international sensitivity index*, ISI) çarpılması ile elde edilir (38).

$$INR = (Hasta\ PT \div Kontrol\ PT) \times ISI$$

Saniye cinsinden ölçülen PT, plazmanın yeterli kalsiyum ve doku tromboplastini konsantrasyonunda pıhtı oluşturması için gereken süreyi temsil eder ve bu da ekstrinsik yol aracılığıyla pıhtılaşmayı aktive eder. INR referans değerleri, cihazla ilgili farklılıklar, kullanılan reaktif türü ve doku faktörü aktivatöründeki duyarlılık farklılıkları nedeniyle PT ölçümündeki farklılıkları hesaba katar (39).

#### INR değerlendirmesinin kullanıldığı bazı endikasyonlar şunlardır (38):

- Fibrinojen, faktör II, V, VII ve X dahil olmak üzere pıhtılaşma faktörlerinde, tek başına veya ekstrinsik yolda kombinasyon halinde eksiklikleri olan hastalarda kanama diyatezi,
- Yaygın intravasküler koagülasyon,
- Antikoagülasyon tedavisine başlamadan önce temel değerlendirme,
- Mekanik kalp kapağı yerleştirilmesi, kalıcı atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm, inme ve periferik arter hastalığı gibi tromboz riskini artıran klinik rahatsızlıkları olan hastalarda varfarinin etkililiğinin ve güvenliliğinin izlenmesi,

- Son dönem karaciğer hastalığı vakalarında karaciğer sentetik fonksiyonunun test edilmesi ve son dönem karaciğer hastalığı modeli (*model for end-stage liver disease*, MELD) skorunun hesaplanması (40).

Mevcut INR sistemi, öncelikle K vitamini antagonisti tedavisi gören hastaları izlemek için tasarlanmıştır. Bu nedenle ISI, karaciğer hastalıklarının izlenmesi için laboratuvarlar arasında INR ölçümlerinin tutarlı bir şekilde standardize edilmesini sağlamamaktadır. INR değerlerindeki bu laboratuvarlar arası farklılık MELD skorlarındaki tutarsızlıklara katkıda bulunmaktadır. Sonuçların karaciğere özgü bir ISI ile uyumlu hale getirilmesi makul olabilir ancak günümüzde çoğu laboratuvar çift INR sistemini yönetecek donanıma sahip değildir ve piyasada bulunan tromboplastinlerin karaciğer hastalığına özel olarak atanmış bir ISI değeri yoktur (41).

#### **2.1.2.6. Amonyak**

Karaciğer, amonyak metabolizması ve homeostaz sağlanmasında çok önemlidir. Amonyak ( $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ ) karaciğere esas olarak portal ven yoluyla ulaşır; %50'si enterositlerdeki endojen glutamin dönüşümünden ve %50'si de diyet veya bakterilerden gelen azot substratlarının parçalanmasıyla bağırsak lümeninden gelir (42). Hepatositlerde amonyak, üre ve glutamine dönüştürülür. Beyin, böbrekler ve kas gibi diğer organlar da amonyak metabolizmasına katılır. Böbrekler yalnızca endojen glutamin üretmekle kalmaz, aynı zamanda idrarla amonyağı da atar (42). Karaciğer yetmezliğinde, canlı hepatositlerin kaybı, amonyak metabolizmasının bozulmasına yol açar. Bu nedenle bu hastalarda sıklıkla hiperamonemi gelişir.

Hiperamonemi, hepatik ensefalopatinin (HE) temel bir etkenidir (42). Astrositlerde ve diğer moleküllerde birikmesi serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve beyin sapı herniasyonuna yol açabilir (43). Nörotoksitesinin yanı sıra hiperamonemi, bu hastalarda çoklu organ disfonksiyonunun yaygın bir tetikleyicisi olan bağışıklık sistemi işlev bozukluğuna ve enfeksiyona da katkıda bulunabilir (44).

AKY hastalarında hiperamonemi (arteriyel amonyak seviyeleri >150 µmol/l), HE, serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve mortalite dahil olmak üzere majör serebral komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (43).

Serum amonyak seviyeleri protein alımı, sarkopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon veya gastrointestinal kanamaya bağlı olarak değişebilir. Arteriyel amonyak, azot metabolizmasındaki akut değişiklikleri venöz amonyağa göre daha iyi yansıtır (42). Taze kan örneği uygun koşullar altında laboratuvara ulaştırılmalıdır (45). Seri arteriyel amonyak ölçümleri daha bilgilendirici olabilir (46). Normal serum amonyak seviyeleri HE için yüksek negatif prediktif değer gösterir (42).

### **2.1.3. Komplikasyonlar ve Yönetimi**

#### **2.1.3.1. Enfeksiyon**

AKY'li hastalarda, sitokin sentezindeki dengesizlik nedeniyle immün sistem işlevleri de bozulmuştur, bu nedenle bakteriyel enfeksiyon ve sepsis duyarlılığı artmıştır. Enfeksiyon kanıtı taşikardi, kanama (örn. intestinal, pulmoner) veya mental durum değişiklikleri gibi belirsiz olabilir. Ateş olmayabilir. Klinik bozulmaya dair herhangi bir bulgu varlığında kan, idrar, entübe hastalarda trakeal aspirat kültürleri alınmalı ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır (2, 47).

#### **2.1.3.2. Hipoglisemi ve Beslenme**

Hipoglisemi karaciğer hastalığı olan çocuklarda sıklıkla görülen bir komplikasyondur ve diğer organ işlev bozukluklarına katkıda bulunabilir. Hipoglisemiye neden olan faktörler şunlardır (15):

- Hepatik glukoz sentezi (glukoneogenez) ve salınımının bozulması
- Hiperinsülinemi (hepatik insülin metabolizmasındaki azalma nedeniyle)
- Artan glukoz kullanımı

Derin refrakter hipoglisemi, glukoneogenez olmadığında normoglisemiyi sürdürememeye birlikte tam hepatik nekrozu gösteren kötü bir prognostik işaretidir (48).

Pediatric AKY'li hastalarda metabolizma katabolik taraftadır ve hastalar bazal ihtiyaçtan daha fazla kaloriye ihtiyaç duyarlar. Enteral beslenme genellikle total parenteral beslenmeye (TPN) tercih edilir ve TPN'den önce hem nazogastrik hem de nazojejunal beslenme düşünülmelidir. Ancak genel sıvı durumuna bağlı olarak veya hipoglisemi kontrol edilemediğinde minimum hacimle maksimum kalori sağlamak için TPN gerekebilir. TPN'nin kullanılacağı durumlarda, hiperamonemi mevcutsa protein kısıtlaması düşünülebilir. Yağ asidi oksidasyonu defekti veya mitokondriyal hastalıktan şüphelenilmediği sürece lipitler kullanılmalıdır (49, 50).

### **2.1.3.3. Koagülopati ve Kanama**

Pediatric AKY'de hem PT hem de INR yüksektir ve şiddetli hepatoselüler disfonksiyonun belirteçleridir. Ancak bu anormallikler kanama riskini tam olarak yansıtmaz çünkü hem prokoagülan proteinler (örn. faktör V, VII ve X ve fibrinojen) hem de antikoagülan proteinler (örn. antitrombin, protein C ve protein S) azalmıştır (51, 52). Bazı çocuklarda hiperkoagülabilitate daha baskın olabilir ve portal ven trombozu gibi durumlar görülebilir (52). Koagülasyon parametrelerini düzeltmeye yönelik ilk tedavi, bebeklerde 1 mg'dan ergenlerde 10 mg'a kadar değişen, yaşa ve kiloya uygun dozda K vitamini uygulanmasıdır. Anormal koagülasyon profillerini taze dondurulmuş plazma (TDP) veya diğer prokoagülan ürünleriyle 'düzeltme' çabalarından kaçınılmalıdır. Plazma transfüzyonları laboratuvar ölçümlerini geçici olarak iyileştirse de profilaktik olarak verildiğinde kanıtlanmış bir faydası yoktur, aksine hacim yüklenmesine katkıda bulunabilir ve transfüzyon komplikasyonları riskini getirir. Kanama riski yüksek invaziv prosedürlere önce profilaktik olarak veya yaşamı tehdit eden kanama durumunda plazma ve/veya trombosit infüzyonları kullanılabilir. Hastalarda disemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile ilişkili tüketim koagülopatisi, hipersplenizm veya kemik iliği baskılanmasıyla ilişkili trombositopeni kliniğe eşlik edebilir. Ekstrakorporeal tedaviler trombositopeniye katkıda bulunabilir (53).

Gastrit veya stres ülserine bağlı hayatı tehdit edici gastrointestinal sistem kanaması görülebilir. Proton pompası inhibitörleri intravenöz ve sukralfat nazogastrik tüp yoluyla verilebilir (15).

Plazma değişimi (*Therapeutic plasma exchange*, TPE) koagülopati ve DİK'i etkin ancak geçici olarak iyileştirebilir ve kanamayı kontrol edebilir. Sıvı dengesini sağlamak için hemofiltrasyon gerekebilir (2).

#### **2.1.3.4. Sıvı Dengesi ve Renal Fonksiyon**

AKY'de hemodinamik durum yüksek kardiyak debi, düşük sistemik vasküler direnç ve ortalama arter basıncında azalma şeklinde karşımıza gelen hiperdinamik bir dolaşım ile karakterizedir. Ortalama arter basıncındaki düşüş ve renal perfüzyondaki azalma sodyum tutulması, ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesi ve asit gelişimiyle sonuçlanan nörohumoral faktörlerin aktivasyonunu tetikleyebilir. AKY'li hastaların %40'ında akut böbrek hasarı mevcuttur ve nörohumoral faktörler, renal vazokonstriktörler ve vazodilatörler arasındaki dengesizlikten kaynaklanabilir (15).

Hastalarda sistemik vazodilatasyona rağmen belirgin renal vazokonstriksiyon vardır. AKY'li hastalarda plazma renin aktivitesi tipik olarak artar ve renal prostaglandin aktivitesi azalır. AKY'li çocukların %60'ına kadarında asit-baz bozuklukları bulunabilir (7).

Sıvı dengesinin amacı, serebral ödemi önlerken hidrasyonu ve böbrek fonksiyonunu korumaktır. Kardiyovasküler instabilite varlığında sıvı veya kolloid resüsitasyonu önceliklendirilmelidir. Resüsitasyon ihtiyacı yoksa aşırı hidrasyonu önlemek için toplam intravenöz sıvılar başlangıçta idame sıvı ihtiyacının yaklaşık %90'ı ile sınırlandırılmalıdır (2). Aşırı hidrasyon pulmoner ve periferik ödem, asit ve serebral ödemi hızlandırabilirken yetersiz hidrasyon hepatorenal sendromu, akut tübüler nekrozu, ensefalopatiyi ve hipotansiyonu hızlandırabilir. Elektrolit replasmanı yakın kan düzeyi takibi ile yapılmalıdır (2). Güncel rehber önerileri erken renal replasman tedavisinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu yönündedir (3).

Alexander ve ark., yaptıkları retrospektif çalışmada pediatrik AKY'li hastaların yarıdan fazlasının nativ karaciğerleriyle hayatta kaldığı ve bu sonucun şiddetli akut böbrek hasarı (ABH) yaşamayanlar arasında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kohortta ABH gelişen pediatrik AKY hastalarında mortalite daha yüksek saptanmıştır. Araştırmacılar bu bulguları, şiddetli ABH'nin varlığının kendiliğinden

iyileşmeyi desteklemek için gerekli olan karaciğer rejeneratif süreçlerini bozduğu yönünde değerlendirmiştir (54).

### **2.1.3.5. Hepatik Ensefalopati, Hiperamonemi ve Serebral Ödem**

AKY'li tüm çocuklar hepatik ensefalopati (HE) varlığı ve şiddeti açısından klinik olarak değerlendirilmelidir, ancak çocuklarda HE'nin değerlendirilmesi zordur ve özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda klinik olarak belirgin olmayabilir (15, 55). Şiddetli hastalık, metabolik dekompanzasyon, elektrolit anormalliği, kardiyovasküler instabilite veya korku nedeniyle değişebilen zihinsel durum HE değerlendirmesini etkileyebilir (2); ancak HE'nin belirlenmesi, varlığı ve şiddeti prognostik değer taşıması ve tedavi yönetimine rehberlik etmesi nedeniyle kritiktir (2, 15). HE'nin patogenezi tartışılmaya devam etmektedir ve safra asitleri, aromatik amino asitler, sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli toksinler suçlanmıştır; ancak tüm olası nedenler arasında amonyak önemli bir rol üstlenmektedir (55).

Amonyak düzeyi 75 µmol/L altında olan hastalar nadiren intrakraniyal hipertansiyon geliştirir. Kabul anında >100 µmol/L amonyak seviyeleri, yüksek evreli HE gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve >200 µmol/L seviyesi serebral herniasyonla güçlü bir şekilde ilişkilidir (43). Bu nedenle amonyak düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler AKY yönetiminde ön plana çıkmaktadır. Ancak HE gelişimini yönlendiren mekanizmalar yalnızca amonyak yüksekliğinin ötesine uzanmaktadır, kesin patogenezi aydınlatılamamıştır ve sistemik inflamasyon ve nöroinflamasyonla ilişkili belirteçleri de içermektedir. Bu nedenle, HE varlığını belirlemek için sadece amonyak değerine bağlı kalınmamalı, bu değerler hastanın klinik değerlendirmesini destekleyici veriler olarak kullanılmalıdır (43).

Bazal elektroensefalografi (EEG), HE evrelemesine yardımcı olur ve prognoz hakkında bilgi sağlar. HE'nin ilerleyişini izlemek için nörolojik muayenenin ve kan amonyak düzeyinin sık değerlendirilmesi esastır (15).

Beyin ödemi ve buna bağlı olarak artan intrakraniyal basınç (İKB) AKY'nin yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur (2). Beyin ödemi AKY'li hastaların %45'inden fazlasında görülür ve morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (15). En

sık ileri HE'li (evre 3 veya 4) hastalarda görülür ve hızla ilerleyebilir. Amonyak seviyesi >200 µmol/L mortalite için bilinen bir risk faktörüdür (43) ve klinik olarak anormal pupil refleksi, paroksizmal hipertansiyon, hiperrefleksi ve pozitif Babinski işareti olarak bulgu verebilir (28).

#### **2.1.4. Akut Karaciğer Yetmezliği Tedavi Prensipleri**

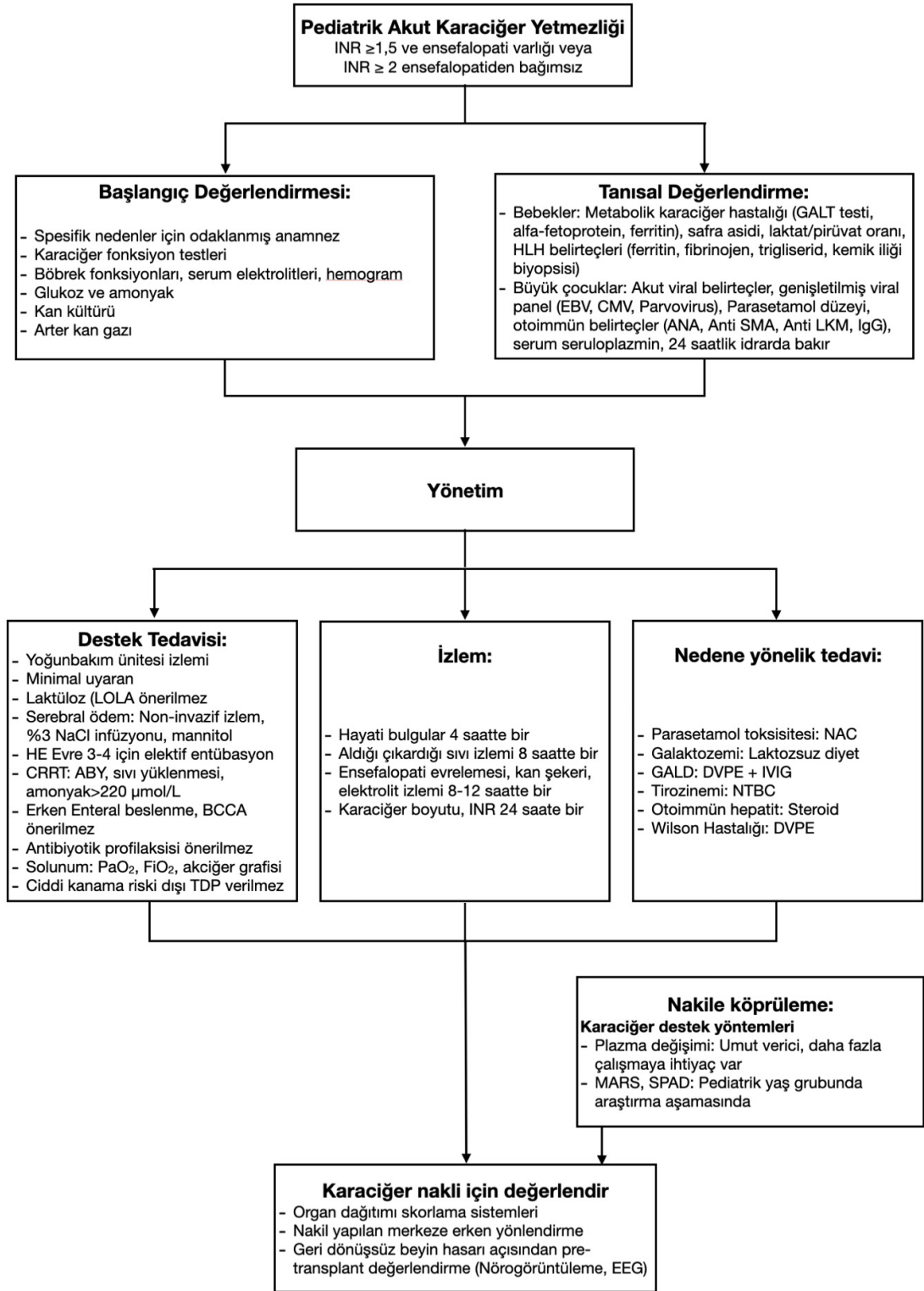
Akut karaciğer yetmezliğinin tedavisinde genel prensipler ve nedene spesifik uygulamalar mevcuttur. **Şekil 2.1.**'de pediatrik AKY yönetimi özetlenmiştir (18).

##### **2.1.4.1. Medikal Tedavi**

Yayınlanan son ESPGHAN rehberine göre medikal tedavi prensipleri aşağıdaki gibidir (3):

##### AKY nedeninde bağımsız tedavi prensipleri:

- Başlangıç tedavisi: %10 ila %20 dekstroz ile hazırlanmış sıvı, K vitamini, antibiyotik tedavisi, proton pompası inhibitörleri, asiklovir (<2 yaşında ise) ve antifungal tedavidir. Gerekğinde inotropik destek düşünülmelidir.
- Sıvı resüsitasyonu gerekmeyen hastalarda idame ihtiyacın %70-80'ine kadar sıvı kısıtlaması uygulanabilir. Volüm yükü ile renal hipoperfüzyon riski arasındaki denge gözetilerek sıvı tedavisi verilmelidir. Santral venöz basınç 10 ila 12 mmHg'de tutulması ve serebral perfüzyon basıncının 50 mmHg'den büyük olması hedeflenir. Baş pozisyonunun 35° konumlandırılmış olması ve hafif hipotermi (35–36 °C) önerilir. İdrar kateteri ve nazogastrik tüp yerleştirilmesi önerilir.
- Renal replasman tedavilerine erken başlandığında pediatrik AKY'nin sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Çift hacimli TPE (<15 kg hastalarda), erken hemofiltrasyon ve daha nadiren plazmaferez/moleküler adsorban resirkülasyon sistemi (MARS) veya tek geçişli albumin diyalizi (SPAD) gibi genel zamanlama önlemleri kullanılabilir.



LOLA: L-ornitin L-aspartat, CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy): Sürekli Renal Deplasman Tedavisi, ABH: Akut Böbrek Hasarı, PaO<sub>2</sub> (Partial Pressure of Oxygen): Oksijenin Parsiyel Basıncı, FiO<sub>2</sub> (Fraction of Inspired Oxygen): Solunan Oksijen Fraksiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, HE: Hepatik Ensefalopati, BCAA (Branched Chain Amino Acids): Dalı Zincirli Amino Asitler, NAC: N-asetilsistein, GALD (Gestational Alloimmune Liver Disease): Gestasyonel Alloimmün Karaciğer Hastalığı, GALT: Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz, DVPE (Double Volume Plasma Exchange): Çift Hacimli Plazma Değişimi, IVIG: İntravenöz İmmünglobulin, NTBC: Nitisinon, EEG: Elektroensefalografi, MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): Moleküler Adsorban Geri Dolaşım Sistemi, SPAD (Single Pass Albumin Dialysis): Tek Geçişli Albümin Diyalizi

\*18 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

Şekil 2.1. Pedriatrik akut karaciğer yetmezliği yönetim şeması

- Amonyak düşürücü ajanlar merkez deneyimine göre kullanılır. Sodyum benzoat, sodyum fenil-bütirat ve L-ornitin L-aspartat (LOLA) yetişkin hepatik ensefalopati yönetiminde kullanılabilir. Rifaksimim yetişkinlerde kullanılmaktadır ancak çocuklarda da aynı derecede etkili olduğuna dair henüz kanıt yoktur. Serum amonyağı karaciğer hasarının bir belirteci olmasına rağmen, serum seviyelerini düşürmek daha iyi sonuçları garanti etmemektedir.
- Ebeveynlerden birinden canlı bağış dahil olmak üzere karaciğer nakli için hazırlıklara başlanmalıdır.

#### AKY nedenine özgül tedavi prensipleri:

- Herpes virüs enfeksiyonları intravenöz asiklovir veya gansiklovir/valgansiklovir ile tedavi edilmelidir. Sidofovir, sistemik adenoviral enfeksiyon durumunda nefrotoksisite riski göz önünde bulundurularak kullanılabilir.
- Metabolik hastalıkların tedavisi nedene özgül olarak yapılmalıdır.
- İmmün aracılı AKY'den şüphelenildiğinde, yüksek doz steroid (2 mg/kg/gün) tedavisi başlanmalıdır.
- Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığından şüphelenildiğinde IV immünglobulin verilmeli ve kan değişimi için hazırlık yapılmalıdır.
- Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tedavi protokolü başlatıldığında geniş kapsamlı antimikrobiyal tedavi gereklidir. Bu hastalık grubunda genel mortalite yüksektir (%50-70 civarında) ve hastalar remisyona ulaşıldığında hematopoetik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir. Primer HLH, çoğu nakil merkezinde karaciğer nakli için görece bir kontraendikasyon kabul edilmektedir, sekonder HLH için de önemli çekinceler vardır.
- Mitokondriyal sitopatiler; organ tutulumları açısından farklı fenotipler gösterir. Nakil düşünüldüğünde hasta özelinde ve multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.
- Parasetamol zehirlenmesinde N-asetil sistein (NAC) glutatyonun yenilenmesine neden olur. Parasetamol zehirlenmesi nedeniyle gelişen AKY vakaları NAC tedavisine iyi yanıtı ile nativ karaciğerle hastalık sağ kalımı en

yüksek AKY grubunu oluşturur. Ancak NAC'nin pediatrik AKY'nin diğer nedenlerinde faydalı olduğuna dair kanıtlar yetersizdir.

#### **2.1.4.2. Plazmaferez/Plazma Değişimi ve Renal Replasman Tedavileri**

Pediatrik AKY'de renal replasman tedavilerinin standart renal endikasyonları arasında sıvı aşırı yüklenmesine (>%10) yol açan oligo-anürik akut böbrek hasarı, metabolik asidoz (pH<7,1), kalıcı hiperlaktatemi ve elektrolit bozuklukları bulunur. Renal endikasyonların yanı sıra, replasman tedavileri ileri HE'li hastalara ve HE ile veya HE olmadan kalıcı hiperamonemisi olan hastalara fayda sağlar. Çeşitli yetişkin ve pediatrik çalışmalar, sürekli renal replasman tedavisi (*continuous renal replacement treatment, CRRT*) sonraki 1-7 gün içinde amonyak seviyelerinde önemli bir azalma ve genel sağ kalımın yanı sıra nativ karaciğer ile yaşam oranlarında da iyileşme olduğunu belgelemiştir (19).

TPE, pediatrik AKY için umut verici bir müdahaledir ve sistemik inflamatuvar yanıtı hafifletmeyi, toksinleri uzaklaştırmayı ve koagülopatiyi iyileştirmeyi amaçlamaktadır (56).

Yetişkin AKY'de, yüksek hacimli TPE'nin nakilsiz sağ kalım üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, kandaki hepatotoksik maddeleri uzaklaştırarak karaciğer rejenerasyonunu artırdığı düşünülmektedir (57).

AKY'li çocuklarda ise TPE'nin yararlılığına dair kanıtlar daha seyrek ve koagülasyon profilini iyileştirse de nörolojik sonuçları iyileştirdiğine veya nativ karaciğerin rejenerasyonunu artırdığına dair kanıtlar yeterli değildir (58). Ancak yapılan çalışmalar plazmaferezin diğer ekstrakorporeal tedavilerle birlikte veya tek başına nakil için bir köprü görevi görebileceğini göstermektedir (59-61).

#### **2.1.4.3. Karaciğer Nakli**

Pediatrik karaciğer naklinin tarihi, Dr. Starzl tarafından 1963 yılında yapılan ilk nakil girişimiyle başlar. Biliyer atrezili 3 yaşındaki hasta koagülopati ve kanama nedeniyle kaybedilmiştir. 1967 yılına gelindiğinde hepatomu olan 1 yaşındaki hastada yapılan ilk başarılı nakili çocuklara yapılan yedi nakil daha izler ve bu hastalardan

dördü bir yıldan fazla yaşamıştır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen 1970'ler boyunca bir yıllık hasta sağ kalımı %30 civarında kalır. 1980 yılında siklosporinin (CyA) kullanılmaya başlanması ile greft ve hasta sağ kalımında belirgin iyileştirmeler sağlanır ve bir yıllık hasta sağ kalımı %57-83'e ulaşır (62). Günümüzde ortotopik karaciğer nakli, çocuklarda hem kronik son dönem karaciğer hastalığının hem de AKY'nin tedavisinde kabul görmüş bir yöntem haline gelmiştir (15).

Nakil öncesi dönemde pediatrik AKY'de %70 ile %95 arasında değişen ölüm oranları bildirilmiştir (63). Günümüzde tüm pediatrik karaciğer nakillerinin %10,3'üne kadarı akut karaciğer yetmezliği nedeniyle gerçekleştirilmektedir (64).

### 2.1.5. Organ Dağıtım Skorlamaları

Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalığı (*pediatric end stage liver disease*, PELD) skoru, Birleşik Devletler Organ Tedarik ve Nakil Ağının 90 günlük nakil öncesi ölüm (yani nakil yapılamadan ölüm) riskine dayalı bir önceliklendirme algoritması benimsediği 27 Şubat 2002 tarihinden bu yana 12 yaşın altındaki çocuklarda karaciğer nakli için organ tahsisinde kullanılmaktadır. Önceki önceliklendirme sistemlerinin öznel olduğu düşünüldüğünden PELD skoru, tıpkı MELD skorunun yetişkinler için tasarlandığı gibi nakil adaylarını hastalık şiddetine göre önceliklendirmek için şeffaf ve objektif bir yöntem olarak geliştirilmiştir (65).

MELD ve PELD skorları karaciğer fonksiyonunun biyolojik belirteçlerinden (albumin seviyesi, bilirubin seviyesi ve INR) ve PELD için ek olarak büyüme geriliğinden türetilmiştir. Karaciğer nakil süreci kapalı bir sistem değildir. Yetişkin ve çocuk iki aday arasında donör organın kime nakil edileceği kararı MELD ve PELD skorları karşılaştırılarak ve tahmini 90 günlük ölüm olasılığı daha yüksek olan bireyin belirlenmesi ile verilmektedir. Organ dağıtımının etkin ve adaletli şekilde yürütülebilmesi için MELD ve PELD skorları nakilden önceki 90 günlük ölüm olasılığını doğru ve karşılaştırılabilir bir şekilde yansıtmalıdır (66).

#### MELD skoru formülü:

$$MELD = 3,78 \cdot \ln(Bilirubin) + 11,2 \cdot \ln(INR) + 9,57 \cdot \ln(Kreatinin) + 6,43$$

- Eğer hasta  $\geq 2$  gün diyalizde ise, kreatinin 4,0 mg/dL kabul edilir.
- Skor 6-40 arasında sınırlandırılmıştır.

PELD skoru formülü:

$$PELD = 0,480 \cdot \ln(Bilirubin) + 1,857 \cdot \ln(INR) - 0,687 \cdot \ln(Albumin) + 0,436 \cdot \ln(Byme\ geriliği) + 0,667 (Yaş < 1)$$

Düşük Sodyum değerinin mortaliteyle güçlü ilişkisi tespit edilmesi zerine MELD skoru güncellenerek MELD-Na olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda skorlama formülleri revize edilerek MELD 3.0 ve OPTN 2023 revize PELD skorları geliştirilmiştir. MELD 3.0, albumin ve sodyum değişkenlerini modele dahil ederek özellikle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kısa dönem mortalite riskini daha doğru yansıtılmaktadır. PELD skoru ise pediatrik popülasyona özgü olarak yaş ve büyüme parametrelerini iğermesi nedeniyle ocuk hastalarda prognostik değerlendirme açısından daha uygundur. Bu nedenle, çalışmada erişkin ve pediatrik hastalar için yaşa uygun, güncel ve klinik olarak kabul görmüş skorlar kullanılmıştır.

MELD 3.0 skoru formülü:

$$MELD = 4,56 \cdot \ln(Bilirubin) + 9,09 \cdot \ln(INR) + 11,14 \cdot \ln(Kreatinin) + 1,85 \cdot (3,5 - Albumin) + 1,85 \cdot (3,5 - Albumin) \cdot \ln(Kreatinin) + 0,82 \cdot (137 - Sodyum) - 0,24 \cdot (137 - Sodyum) \cdot \ln(Bilirubin) + 6$$

OPTN 2023 revize PELD skoru formülü:

$$PELD = (\alpha_1 \cdot \ln(Bilirubin) + \alpha_2 \cdot \ln(INR) + \alpha_3 \cdot \ln(Albumin) + \alpha_4 \cdot \ln(Kreatinin) + \alpha_5 \cdot (Yaş\ faktörü) + \alpha_6 \cdot (Byme\ geriliği)) + 1,5287) \cdot 10 + 2,82$$

OPTN 2023 Revize PELD skorundaki  $\alpha$  katsayıları kılavuzda tanımlanmıştır (67). PELD skoru hesaplanırken 1,0'ın altındaki albumin, bilirubin ve INR değerleri 1'e sabitlenir. Kreatininin değeri 1,3 mg/dL'nin üzerinde olan, son bir hafta içerisinde 2 seans hemodiyaliz yapılan veya 24 saat CRRT uygulanan hastaların kreatinin değeri 1,3 olarak sabitlenir (67).

PELD skoru özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda, kolestatik olmayan ve/veya metabolik hastalık zemininde gelişen akut karaciğer yetmezliği durumunda ölüm riskini gerçekte olduğundan daha düşük hesaplayabilmektedir (66). Shneider ve ark., 2003-2004 yıllarında pediatrik yaş grubunda yapılan nakilleri incelemiş ve kararların %47'sinin PELD skorlamasına dayandığını, hastaların %53'ünde istisna talebinde bulunulduğunu bildirmişlerdir (68). İstisna taleplerinin sıklığı nedeniyle 2005 yılında PELD skorunun kullanımı 12 yaşından küçük çocuklarla sınırlandırılmış ve daha büyük çocuklar için MELD skoru kullanılmaya başlanmıştır (66).

Sanchez ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada pediatrik yaş grubundaki 40 hasta incelenmiş, 33 ve üzerindeki PELD/MELD skorlarının kötü prognoz ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

Rajanayagam ve ark. tarafından 1991 ve 2011 yılları arasında pediatrik AKY nedeniyle izlenen 54 hastayı kapsayan tek merkezli çalışmada, (i) nakil yapılmayan çok küçük infantlarda (3 aydan küçük ve/veya 4,7 kilo altı) mortalite riskinin arttığını, (ii) kötü sonuç için klinik olarak anlamlı bağımsız prognostik göstergelerin yüksek pik bilirubin ve pik INR olduğunu ve (iii) pediatrik AKY kriterlerini karşılayan hastalarda pik değerlerdeki seri PELD-MELD skorlarının, kötü sonucu öngörmede başvuru anındaki tek bir PELD-MELD skorundan daha üstün olduğunu gözlemlemişlerdir (70). Başvuru anındaki düşük ALT <4.660 IU/L, pik bilirubin >220 µm/L (12,9 mg/dL) ve pik INR >4, kötü sonucun önemli bağımsız prognostik belirteçleri olarak tespit edilmiştir (70).

Mahmud ve ark. PELD'in organ nakil kararındaki değerini incelemiş ve şu sonuçlara varmışlardır; PELD en hasta çocukları tespit edebilmekte ancak pediatrik mortaliteyi olduğundan düşük tahmin etmektedir, bu durum çocukları organ dağıtımında yetişkinlere karşı dezavantajlı bırakabilir ancak benzer bir sorunun yetişkinler için MELD puanlamasında da mevcut olduğu görülmektedir. Organ tahsisinde adalet, çocuk donörler için pediatrik öncelik, klinisyenler tarafından yapılan istisna durum başvuruları dahil olmak üzere PELD/MELD dışındaki faktörleri de içerir. PELD'de (MELD-Na evrimine benzer şekilde) iyileştirmelere ihtiyaç olduğu aşikardır (71).

Chang ve ark., nakil için listelenen geniş bir pediatrik hasta kohortu arasında PELD puanının performans özelliklerini belirlemeyi amaçlamış ve 90 günlük bekleme listesi mortalitesine odaklanmıştır. Çalışmada gerçek ve öngörülen ölüm oranları arasında güçlü bir uyum; yüksek ayırım gücü (başka bir deyişle, hangi hastaların ölme olasılığının daha yüksek olduğuna dair doğru bir değerlendirme) ancak düşük bir kalibrasyon (tahmini ölüm oranlarının gerçek ölüm oranlarından önemli ölçüde düşük olması) tespit etmişlerdir. Yazarlar düşük kalibrasyon gösteren bu veriler neticesinde PELD ve MELD skorlamalarının organ temininde yetişkinler lehine çocuklara karşı sistematik bir önyargıya düştüğünü ve tahsisi iyileştirmek için PELD puanında değişiklikler yapılması gerektiğini savunmaktadır (72).

## 2.2. N-Asetil Sistein:

N-asetil sistein (NAC), 1960'lı yılların başlarında mukolitik olarak keşfedilmiş ve 1970'li yıllarda parasetamol zehirlenmesi için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) onayı almıştır. Zaman içinde bir çok farklı klinik endikasyon ile kullanılmıştır (73). **Tablo 2.3.**'te çeşitli NAC tedavi endikasyonları ve etki mekanizmaları listelenmiştir (74, 75).

NAC, sisteinin ve dolayısıyla glutatyonun (GSH) bir öncülüdür. Serbest radikallerin temizlenmesi, GSH seviyelerinin yeniden düzenlenmesi ve antioksidan sinyal yollarının modülasyonu gibi farklı yollarla etki göstererek hücrel redoks dengesini korur ve antioksidan etki gösterir (76). NAC, endojen ve yarı-esansiyel bir amino asit olan sisteinin asetillenmiş bir türevidir. Sistein, biyolojik olarak önemli birçok molekülün sentezinde ön madde olarak görev alır; bunlar arasında tiol grubu içeren üçlü peptit glutatyon özel bir öneme sahiptir (77).

Tablo 2.3. NAC klinik kullanım alanları ve etki mekanizmaları

### NAC Klinik Kullanım Alanları ve Etki Mekanizmaları

Kullanım Alanı	Etki Mekanizması
Kistik fibrozis	Mukolitik, inflamasyonu baskılar, glutasyonu artırır
KOAH ve kronik bronşit	Antioksidan ve antiinflamatuvar, alevlenmeleri azaltır
Bronşektazi	Mukus azaltımı, biyofilm yıkımı
Bronşiolit	Mukolitik etki ile semptomları azaltır
İdyopatik pulmoner fibrozis	Oksidatif stresi azaltır, akciğer fonksiyonunu korur
Alerjik rinit ve astım	İnflamasyonu ve mukus viskozitesini azaltır
Parasetamol zehirlenmesi	Glutasyon sentezini artırarak toksinleri nötralize eder
İlaç dışı akut karaciğer yetmezliği	Antioksidan, vazodilatör etkilerle karaciğer koruması sağlar
Hepatoselüler karsinom	NF-kB (Nuclear Factor kappa B) inhibisyonu ile tümör baskılanır
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Lipid peroksidasyonunu azaltır
Diyabetik komplikasyonlar	Oksidatif stresin azaltılması, hücre koruyucu etkiler
Polikistik over sendromu	İnsülin duyarlılığını artırır, ovulasyonu destekler
Kısırlık (erkek)	Semen parametrelerini ve antioksidan kapasiteyi artırır
Tekrarlayan gebelik kaybı	Endometriyumu güçlendirir, antioksidan etki gösterir
Korioamniyonit	Nöroinflamasyonu azaltır, sinir sistemini korur
Parkinson hastalığı	Dopamin kaynaklı nöron ölümünü engeller
Demans	Oksidatif stresi azaltarak bilişsel fonksiyonları korur
İnme	İnflamasyonu azaltır, infarkt alanını küçültür
Multipl skleroz	Beyin metabolizmasını ve glutasyon seviyesini artırır
Nöropatik ağrı	MMP inhibisyonu ile inflamasyonu baskılar
Şizofreni	Glutasyon artışı, mitokondriyal dayanıklılık sağlar
Obsesif kompulsif ve bipolar bozukluk	Glutamat dengesi ve antioksidan etki
Kompulsif bozukluklar	Kompulsif davranışları baskılar
Bağımlılıklar	Glutamat homeostazi ve dopamin düzenlemesi
HIV/AIDS	Glutasyon artışı, sitokinleri baskılar
Tüberküloz	Akciğer bulgularında düzelme, hızlı basil temizliği
İnfluenza/RSV	Viral replikasyonu ve inflamasyonu baskılar
Sars-CoV-2	ACE2 inhibisyonu, sitokin fırtınasını azaltır
H. pylori	Mukusu incelterek antibiyotik etkisini artırır
Makula dejenerasyonu	Retinal hücrelerde oksidatif hasarı azaltır
Glokom	Retinal koruma, glutasyon artışı
Sjogren sendromu	Göz ve ağız kuruluğunda semptomları azaltır
Kemoterapi toksisitesi	Böbrek ve mesaneyi toksik etkilerden korur
Kanser adjuvanı	Apoptozu artırır, tümör büyümesini baskılar
Ağır metal şelasyonu	Ağır metallerle bağlanarak vücuttan atılmalarını sağlar
Nanotoksosite	DNA hasarını ve metilasyon bozukluğunu engeller

\*73 ve 74 numaralı kaynaklardan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

GSH, hücre içi oksidasyon-redüksiyon (redoks) dengesinin korunmasında merkezi bir rol oynar. Endojen antioksidan savunma sistemleri ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi arasındaki dengenin bozulması, hücrel redoks durumunun oksidan yöne kaymasına, yani oksidatif strese yol açar. Bu durum, hücrel yapıların zarar görmesiyle sonuçlanır. Bu nedenle, antioksidan savunma sistemlerini doğrudan veya dolaylı olarak güçlendiren tedavi yaklaşımlarının çeşitli hastalık durumlarında terapötik yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Sistein veya GSH takviyelerinin aynı amaçla fayda sağlayabileceği açıktır; ancak bu bileşiklerin kararsız yapıları, hoş olmayan kokuları ve tat sorunları nedeniyle uygulamaları sınırlıdır. Buna karşılık NAC, daha kararlı ve formülasyona uygun özellikleri sayesinde tercih edilen bir öncü molekül haline gelmiştir (78).

NAC, parasetamol zehirlenmesine bağlı gelişen GSH tükenmesi ve olası hepatik nekrozu tersine çevirmek veya sınırlamak amacıyla bir antidot olarak kullanılmaktadır. FDA, NAC'nin oral çözeltisini parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde kullanılmak üzere 1978 yılında onaylamıştır. 2004 yılında ise hem kazara hem de kasıtlı parasetamol aşırı dozlarının tedavisinde intravenöz NAC kullanımı onaylanmıştır. NAC; parasetamolün aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde IV veya oral yolla verilmesi durumunda, karaciğer hasarı gelişme riskini uygulama yolundan bağımsız olarak azaltmaktadır (79). NAC, parasetamol aşırı dozu tedavisinde standart tedavidir ve 2021 yılı itibariyle WHO'nun Temel İlaçlar Model Listesine dahil edilmiştir (79). Rehberlerde yer alan çeşitli NAC tedavi endikasyonları ve dozları **Tablo 2.4.**'te özetlenmiştir (2, 17, 80, 81).

NAC'nin oral biyoyararlanımı düşüktür, bu da intravenöz uygulamanın parasetamol zehirlenmesindeki tercih nedenlerinden biridir (82).

### **2.2.1. Emilim**

Nebülizatör yoluyla inhale edilen NAC için maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmax) 1 ila 2 saat arasında değişirken, oral uygulamada (efervesan tablet formunda) bu süre yaklaşık 2 saat olarak bildirilmiştir (83).

Tablo 2.4. Rehberlerde yer alan NAC tedavi endikasyonları ve dozları

### Rehberlerde NAC Endikasyonları ve Dozları

Klinik Durum	Dernek / Kılavuz	Uygulama Yolu	Süre	NAC Dozu (Pediatrik)	Notlar
Parasetamol Zehirlenmesi	AAP (American Academy of Pediatrics)	IV	Toplam 21 saat	150 mg/kg (1. saat) → 50 mg/kg (4 saatte) → 100 mg/kg (16 saatte)	<5 yaş için de uygundur. Oral verilemiyorsa IV tercih edilir.
Parasetamol Zehirlenmesi	NASPGHAN	Oral	Toplam 72 saat	140 mg/kg yükleme → 70 mg/kg/4 saatte bir, toplam 17 doz	Oral NAC kusmaya yol açabilir; küçük çocuklarda tolere edilmesi zor olabilir.
Kistik Fibroz	Cystic Fibrosis Foundation (CFF)	İnhalasyon	Uzun süreli kullanım	2–4 mL (%10–20'lik solüsyon) × 2/gün	6 yaş ve üzeri çocuklarda sekresyon viskozitesini azaltmak için önerilir.
Karaciğer Yetmezliği, İskemik Hasar	ESPGHAN	IV	Klinik duruma göre	100–150 mg/kg tek doz (gereğinde tekrarlanabilir)	Parenteral beslenme ilişkili kolestatik veya akut hepatitte bazı merkezlerde kullanılır.
Kontrast Nefropatisi Önleme	ESPN (Pediatrik Nefroloji Derneği)	Oral	2 gün	10–15 mg/kg/doz × 2 (max 600–1200 mg)	Net kanıt sınırlı. Özellikle GFR düşük olanlarda sıvı ile birlikte önerilir.

\*16, 79, 80, 81, 82 ve 83 numaralı kaynaklardan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

### 2.2.2. Dağılım

NAC için kararlı durumdaki dağılım hacmi 0,47 L/kg olarak, plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %66–87 aralığında bildirilmiştir (83).

### 2.2.3. Metabolizma

NAC'nin biyotransformasyonu sonucunda disülfid, sistein ve çeşitli konjugatlar (örn. N,N-diasetil sistein, N-asetil sistein-sistein disülfiti, N-asetilsistein-protein konjugatları vb.) gibi metabolitler oluşur. Bu süreçte oluşan sistein türevlerinin daha ileri metabolizması, glutatyon ve diğer metabolitlerin sentezine yol açar (83).

### 2.2.4. Eliminasyon

Tek doz intravenöz NAC uygulamasından sonra eliminasyon yarı ömrü 5,6 saattir. Aynı zamanda, NAC'nin renal klirensi 0,11 L/saat/kg olarak bildirilmiş olup, bu değer toplam vücut klirensinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (83).

### 2.2.5. NAC Kullanımına Bağlı Görülen Yan Etkiler ve Güvenlilik Profili

Oral yolla uygulanan NAC sonrası ilaç formundan (tablet, kapsül veya süspansiyon) bağımsız olarak hafif ve orta şiddette gastrointestinal yan etkiler gözlemlenmiştir. Gastrointestinal yan etkilerin doza bağımlı olduğu ve NAC dozunun titrasyonu ile bu etkilerin düzeldiği bildirilmiştir (83).

NAC'nin yüksek terapötik dozlarda kullanımının melanomlu farelerde metastaz riskini artırdığının gösterilmesi sonrasında kanser hastalarında kullanımına ilişkin çekinceler oluşmuştur (84).

İntravenöz NAC uygulaması, infüzyon sonlandığında normale dönen yalancı bir INR artışına neden olabilir (85).

### 2.2.6. Etki Mekanizmaları

N-asetil sisteinin terapötik etkilerini açıklamak üzere birçok mekanizma öne sürülmüştür. Aşağıda NAC'nin seçili etki mekanizmaları özetlenmiştir (86):

- Disülfid bağlarının indirgenmesi: Bu teoriye göre, NAC'nin yararlı etkileri, kısmen de olsa, ekstraselüler ve intraselüler disülfid bağlarını indirgeme kapasitesine dayanır. Böylece, sistein gibi biyolojik tiollerin serbest havuzları kullanıma açılmış olur.
- Oksidan temizleyici (*scavenger*) etkisi: NAC'nin serbest sülfhidril grubu, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit ( $HOCl$ ) ve hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ) gibi bir ve iki elektronlu oksidanları etkili şekilde nötralize etme kapasitesine sahiptir.
- Glutatyon (GSH) sentezinin desteklenmesi: Bu teori, NAC'nin sistein öncülü olarak işlev gördüğünü ve bu sayede GSH biyosentezini artırdığını öne sürer.
- Antiinflamatuvar etkiler: NAC'nin doğrudan ve dolaylı olarak antioksidan özellikleriyle inflamasyonu azaltacak etkiler gösterebildiği düşünülmektedir.
- Beyin glia hücrelerinde glutamat-sistein değişimi: NAC glial hücrelere sistin sağlayarak, bu molekülün glutamatla yer değiştirmesine aracılık edebilir. Bu

mekanizma NAC'nin dürtü kontrol bozukluklarında kullanımının teorik temelini oluşturur.

- Farmakolojik şaperon etkisi: NAC'nin küçük moleküler yapısı sayesinde, hatalı katlanmış veya fonksiyonu bozulmuş proteinlerin düzgün çalışmasına yardımcı olabileceği ve böylece bir tür farmakolojik şaperon gibi davranabileceği öne sürülmektedir.

Kullanılan ilaçların yan etkisi, hepatit A virüsü, dang virüsü, toksin alımı, aşırı alkol alımı, sıcak çarpması vb. nedenler karaciğerdeki glutasyonu hızlı bir şekilde tüketir. Glutasyonun tükenmesi AKY gelişiminde önemli bir rol oynar; bu rol hepatosit apoptozu/nekrozu, bozulmuş karaciğer perfüzyonuna bağlı hipoksik hasar, oksidatif stres ve immün aracılı hasar olarak özetlenebilir (87). NAC glutasyon S-transferaz aktivitesini artırarak bu mekanizmaları etkiler ve antioksidan, antiinflamatuvar ve vazodilatör etki gösterir (87, 88). Fenom-çapında ilişkilendirme (*Phenome-wide association studies*, PheWAS) çalışmasının verileri kullanılarak yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, NAC'nin glutasyon sentetaz (GSS) aktivatörü olarak çalışmasından yola çıkılarak GSS geni polimorfizmleri ile AKY prognozu arasındaki ilişki incelenmiş; GSS aktivasyonu ile ilişkili fenotiplerin NAC ile benzer çalıştığı ve AKY sonuçlarının daha iyi olduğu, GSS inaktivasyonu ile ilişkili fenotiplerin ise daha olumsuz sonuçlandığı gösterilmiştir (88).

Parasetamol ile ilişkili pediatrik AKY'lerde N-asetil sisteinin tedavideki rolü ve güvenliği uzun yıllardır bilinmektedir (89). NAC'nin parasetamol dışı AKY'deki rolü ise tartışmalıdır (3, 5, 17). NAC, parasetamol dışı AKY'de şu yollarda etki eder: (i) sistemik hemodinamiyi iyileştirir, (ii) doku oksijen iletimini iyileştirir (mikrodolaşım), (iii) antioksidan etki ve (iv) antiinflamatuvar etki (90). Parasetamol dışı AKY'li yetişkinlerde yapılan prospektif, çift kör bir çalışmada NAC kullanımı HE'nin erken evrelerinde (evre I-II) nakilsiz sağ kalımda önemli iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (91). Pediatrik ve yetişkin hastaları birlikte içeren, toplam yedi çalışmadan oluşan (n=883) bir sistematik derleme ve meta-analizde, parasetamol dışı AKY olan hastalarda NAC tedavisinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu analizde NAC uygulanan hastalarda genel sağ kalımın ve nativ karaciğer ile sağ kalımın NAC verilmeyen hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha iyi

olduğu gösterilmiştir (92). Yalnızca yetişkin popülasyonunu kapsayan ve beş prospektif çalışmanın dâhil edildiği bir diğer sistematik derleme ve meta-analizde ise NAC tedavisinin özellikle nativ karaciğer ile sağ kalımı artırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı saptanmıştır. Aynı alışmada NAC'ın nakil ihtiyacını azaltma yönünde etkisinin olabileceği ve tedavinin genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir (93). Avrupa Karaciğer Hastalıkları alışma Derneğinin yetişkin AKY hastaları için 2017 yönergeleri, karaciğer naklinin mümkün olmadığı ortamlarda evre I/II HE'de NAC kullanımını önermektedir; ancak, hayvan çalışmaları karaciğer rejenerasyonunu engellediğini gösterdiğinden süre <5 günle sınırlandırılmalıdır (94). AKY yönetimine ilişkin diğer kılavuzlardan, 2011'de Amerikan Karaciğer Hastalıkları alışma Derneği, 2020'de Hindistan Ulusal Karaciğer alışma Derneği de DILI ile ilişkili AKY'de NAC kullanımını önermektedir (95, 96).

Çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda ise bu fayda gösterilememiştir (97), 184 çocukta yapılan çift kör plasebo kontrollü bir randomize kontrollü alışma, NAC'nin parasetamol dışı AKY'de bir yıllık sağ kalımı iyileştirmediği sonucuna varmıştır (97) ve bir yıllık nakilsiz sağ kalım, özellikle 2 yaş altındaki hastalarda NAC ile önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkararak pediatrik kılavuzlar, parasetamol dışı AKY'de rutin olarak NAC kullanımını önermemektedir (2, 3).

2020'de yapılan bir Cochrane incelemesi de benzer şekilde; NAC veya plasebo ile tedavi edilen parasetamol dışı AKY'li çocuklarda mortalite veya nakil oranlarında bir fark olmadığı sonucuna varmıştır (98). ESPGHAN ve NASPGHAN, NAC kullanımını yalnızca parasetamol ile ilişkili pediatrik AKY'de önermektedir (2, 81).

Pediatrik AKY ile kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili AKY arasında ayırım yapmanın gerekliliği bu araştırmalarda görölmektedir, çünkü bu iki durum hastalığın ve sonuçlarının doğal seyrinde ayrışmaktadır. Sirozlu hastaların pediatrik AKY çalışmalarına dahil edilmesinin olumsuz etkisi, parasetamol dışı pediatrik AKY hastalarda intravenöz NAC kullanımına ilişkin yukarıda bahsedilen çalışmalarda bir karıştırıcı faktör olarak dikkat çekmektedir (18). Çalışmanın özellikle 2 yaş altı grupta ortaya çıkan olumsuz sonucu, dünya çapında pediatrik AKY hastalarında NAC kullanılmamasının temelini oluşturmuştur. Ancak çalışmanın metodolojisinin daha

yakından incelenmesi, her iki çalışma grubundaki AKY nedeni bilinen hastaların yarısından fazlasının altta yatan ve potansiyel olarak siroza yol açabilen Wilson hastalığı, tirozinemi, galaktozemi vb. gibi hastalıkları olduğunu ortaya koymaktadır (18). İlaç ile ilişkili karaciğer hasarı ve akut viral hepatit gibi potansiyel olarak siroz beklenmeyen nedenleri olan hastaları büyük oranda içeren yetişkin AKY’de yapılan benzer çalışmanın yararlı sonuçlar göstermesi bu düşünceyi destekleyebilir. Karaciğerin rejenerasyon potansiyeli, altta yatan hepatik fibrozis/siroza bağlı olarak farklılık göstermektedir (19).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

1 Ocak 2013 ile 1 Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde yatırılarak izlenen ve 18 yaşın altında N-Asetil Sistein (NAC) tedavisi verilmiş hastalara ait veriler, SBA 23/457 numaralı etik kurul onayı sonrasında Nucleus veri sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek ve çalışmanın dışında bırakılacak hastalar belirlenen kriterler doğrultusunda seçilmiştir.

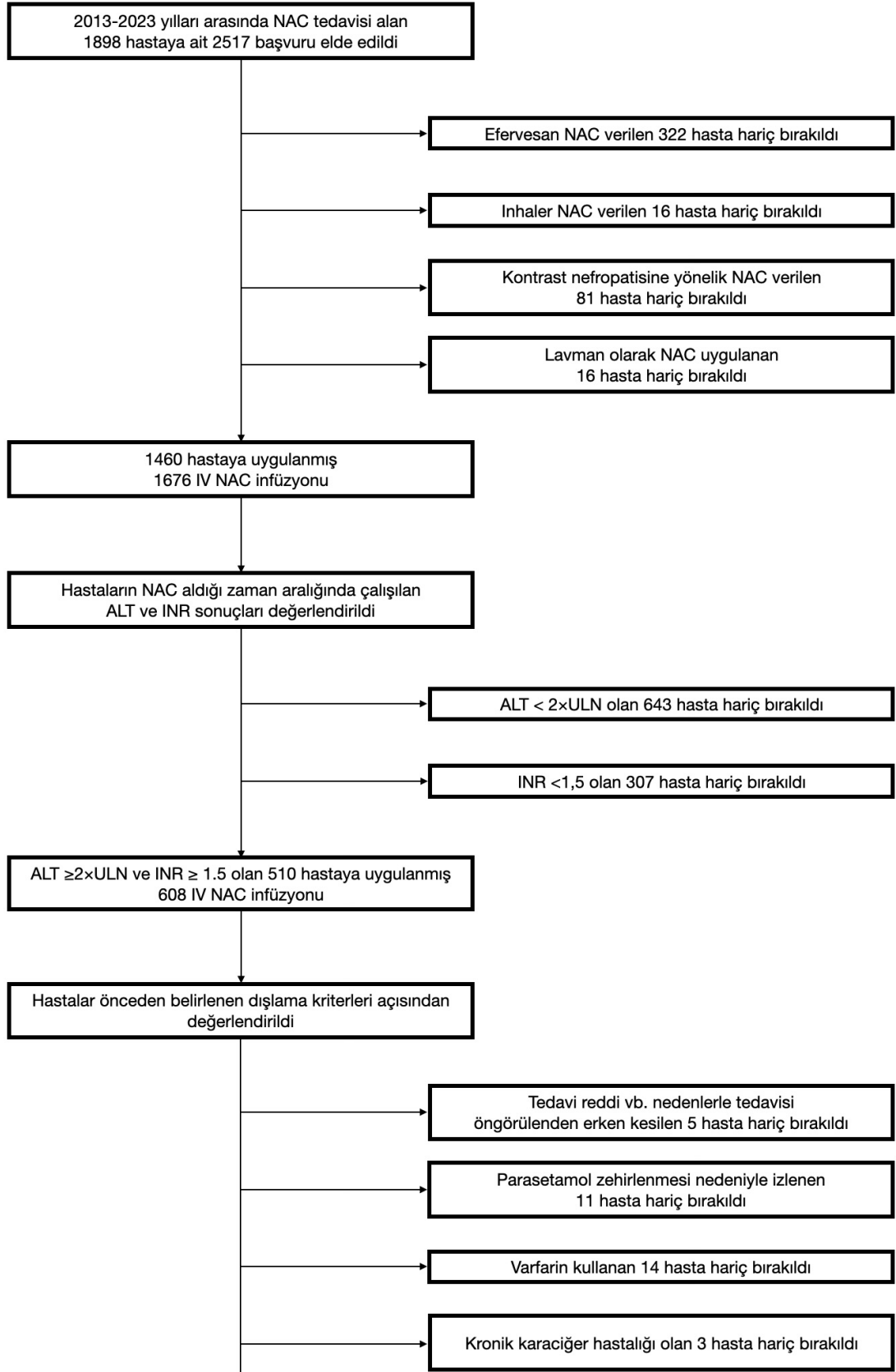
##### Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- NAC tedavisini intravenöz infüzyon yolla 100 mg/kg/gün dozunda almış olmak,
- NAC tedavisi başlandığında veya tedavi sırasında ALT değerinin yaşa göre normal üst sınırın en az iki katına çıkmış olması,
- NAC tedavisi başlandığında veya tedavi sırasında INR değerinin 2'nin üzerinde olması veya INR 1,5–2,0 aralığında ise eşlik eden ensefalopatinin bulunması.

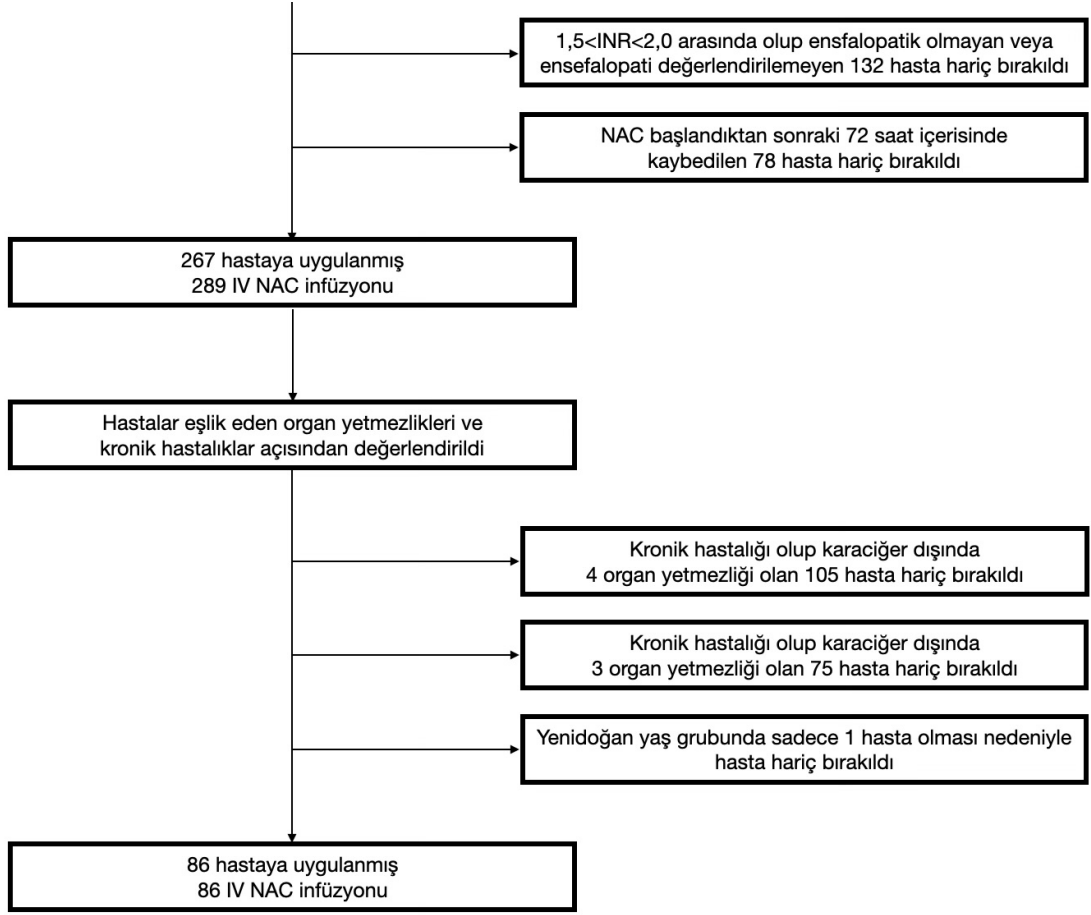
##### Çalışmanın dışında bırakma kriterleri:

- NAC tedavisi sırasında eşzamanlı varfarin kullanılması,
- Tedavinin öngörülenden erken kesilmesi (tedavi reddi vb. nedenlerle)
- Kronik karaciğer hastalığı varlığı,
- Parasetamol zehirlenmesi nedeniyle izlenmiş olmak,
- NAC başlandıktan sonraki 72 saat içerisinde hastanın kaybedilmesi,
- Kronik hastalıkla birlikte çoklu organ yetmezliğinin bulunması.

Dahil edilen ve hariç bırakılan hastalar akış şeması olarak **Şekil 3.1.'de** sunulmuştur.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması (devamı)

Çoklu organ yetmezliğini değerlendirmek amacıyla hastaların renal fonksiyonları (biyokimyasal parametreler ve diyaliz ihtiyacı), inotrop ihtiyacı, solunum desteği durumu ve çoklu antibiyotik kullanımı incelenmiştir. Hastalar; böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve sepsis açısından değerlendirilmiştir. Kronik hastalığı olmayan ve organ yetmezlikleri akut başlangıçlı olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik hastalığı bulunup; kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve sepsis kriterlerinden üçünü veya daha fazlasını karşılayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Boy ve vücut ağırlığına ait z-skorum WHO tarafından geliştirilen WHO *Anthro Software* (Versiyon 3.2.2.; WHO, Cenevre, İsviçre) kullanılarak hesaplanmıştır. On yaş üzerindeki hastaların vücut ağırlığı z-skoru yazılım tarafından hesaplanmadığı için mevcut değildir.

MELD ve PELD skorları, Birleşik Devletler Sağlık ve İnsan Servisleri Departmanına (*U.S. Department of Health & Human Services, HRSA*) bağlı Organ Tedarik ve Nakil Ağı (*Organ Procurement and Transplant Network, OPTN*) tarafından sunulan çevrimiçi skor hesaplayıcı kullanılarak hesaplanmıştır (99, 100). PELD için OPTN 2023 Revize PELD, MELD için ise MELD 3.0 formülü kullanılmıştır. OPTN tanımlarına göre MELD ve PELD skorları asgari 6'ya, azami 40'a sınırlandırılmaktadır; ancak bu çalışmada hesaplamalardan elde edilen ham skorlar kullanılmış, herhangi bir alt veya üst sınır düzeltilmesi uygulanmamıştır. Yaşlar kategorize edilirken kullanılan 1 yaş, 5,5 yaş ve 12 yaş noktaları PELD skorunun formülü referans alınarak belirlenmiştir.

### **3.2. Çalışmanın Zaman ve Grup Özellikleri**

NAC tedavisi ve INR düzeyleri esas alınarak dört farklı zaman noktası tanımlanmış ve laboratuvar parametreleri bu zamanlara karşılık gelen ölçümler üzerinden değerlendirilmiştir:

- T0: NAC tedavisinin başlandığı zaman,
- T1: Hastaya ait en yüksek INR değerinin ölçüldüğü zaman,
- T2: Hastaya ait ilk normal INR değerinin ölçüldüğü zaman,
- T3: NAC tedavisinin kesildiği zaman.

Toplam 86 hastanın 46'sında en yüksek INR değeri NAC tedavisinin başlandığı anda ölçülmüş olup bu hastalarda T0 ve T1 aynı zaman noktasını temsil etmektedir. On bir hastada INR'nin normale döndüğü sırada NAC tedavisi kesildiğinden, bu hastalarda T2 ve T3 zamanları örtüşmektedir. Bu durumlarda ilgili zaman noktalarında aynı ölçümler kullanılmıştır. NAC tedavisi süresince INR değeri hiç normalleşmeyen 17 hastada ise T2 zamanı oluşmadığından, bu zaman noktasına ait ölçüm bulunmamaktadır. Herhangi bir zaman noktasında ölçüm bulunmaması durumunda ilgili alan kayıp veri olarak bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 86 hasta üç farklı klinik özellik temelinde gruplandırılarak analiz edilmiştir:

- Kolestaz durumu: NAC tedavisine başlandığı anda direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması kolestaz varlığı olarak tanımlanmıştır.
- Tedavi yanıtı: INR değerinin 5 gün içinde normale dönmesi NAC tedavisine yanıt olarak kabul edilmiştir. INR'si hiç normalleşmeyen, 5 günden uzun sürede normale dönen veya karaciğer nakli yapılan hastalar NAC tedavisine yanıtızsız olarak sınıflandırılmıştır.
- Hastalar karaciğer hasarı mekanizmasına göre primer ve sekonder karaciğer hasarı olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer karaciğer hasarı grubunda; enfeksiyöz nedenler, nedeni bilinmeyen vakalar, bitkisel ve ilaca bağlı karaciğer hasarı, mantar zehirlenmesi, metabolik ve otoimmün karaciğer hastalıkları ile primer ve sekonder HLH vakaları yer alırken; sekonder karaciğer hasarı grubunda ise kalp yetmezliği veya geçirilmiş kardiyak cerrahiye bağlı hipoksi gelişen hastalar ve travma vakaları yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın ve tanımlanan alt grupların (kolestaz durumuna, NAC tedavisine yanıt durumuna ve karaciğer hasarı durumuna göre) demografik özellikleri bulgularında belirtilmiştir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan 5 günlük süre eşiği, erişkin akut karaciğer yetmezliği yönetiminde NAC uygulamasına ilişkin rehber ve klinik çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler Stata yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Stata/BE, Versiyon 19.5; *StataCorp, College Station, Texas, Amerika Birleşik Devletleri*).

Çalışmada ölçümler hasta bazında tekrarlayan yapıdadır ve bazı ardışık zaman noktaları (T0–T1 ve T2–T3) belirli hastalarda örtüşmektedir. Ayrıca hastalar arasında ölçüm sayısı ve takip süresi heterojen olup bazı hastalarda belirli zaman noktalarına ait ölçümler bulunmamaktadır. Bu veri yapısı nedeniyle tam ve dengeli ölçüm gerektiren tekrarlı ölçümler ANOVA (*repeated measures ANOVA*) gibi yöntemler verinin doğasını yeterince yansıtamamaktadır. Bu nedenle analizlerde, hasta içi korelasyonu dikkate alması, dengesiz ve eksik ölçümlerin veri kaybına yol açmadan analize dahil edilebilmesi ve bireyler arası heterojenliğin rastgele etkiler yoluyla

modellenebilmesi nedeniyle doğrusal karma model (*linear mixed model*, LMM) tercih edilmiştir.

Kategorik zaman (T0, T1, T2, T3), analiz grubu (kolestaz durumu, NAC tedavisine yanıt veya karaciğer hasarı mekanizması), kategorik zaman × analiz grubu etkileşimi ve her zaman noktasına karşılık gelen gerçek saat verisi 1/10 oranında ölçeklendirilerek kategorik zaman ile etkileşimi modele sabit etkiler olarak dahil edilmiştir. Hasta bazlı rastgele kesişim ve gerçek saat için hasta bazlı rastgele eğim modele rastgele etkiler olarak eklenmiş olup, tüm analizlerde aynı rastgele etki yapısı kullanılmıştır. Bu sayede bireyler arası başlangıç düzeyi farklılıklarının ve zamana bağlı bireysel değişim hızlarının modele yansıtılmasına olanak sağlamıştır.

$$Y_{it} = \beta_0 + \beta_1 \cdot Zaman_{it} + \beta_2 \cdot Grup_i + \beta_3 \cdot (Zaman_{it} \times Grup_i) + \beta_4 \cdot (Zaman_{it} \times Saat_{it}) + u_{0i} + u_{1i} \cdot Saat_{it} + \varepsilon_{it}$$

- $Y_{it}$ : i'nci hastanın t zamanındaki sonuç değişkeni (örn. MELD, ALT, vb.)
- $Zaman_{it}$ : kategorik zaman (T0, T1, T2, T3)
- $Grup_i$ : ilgili analiz grubu (kolestaz, NAC tedavisine yanıt, karaciğer hasarı)
- $Saat_{it}$ : 1/10 oranında ölçeklenmiş gerçek saat değişkeni
- $u_{0i}$ : birey düzeyinde rastgele kesişim
- $u_{1i}$ : birey düzeyinde saat için rastgele eğim
- $\varepsilon_{it}$ : i'nci hastanın t zamanındaki model tarafından açıklanamayan birey-içi rastgele varyansı temsil eden artık (rezidüel) hata terimi.
- $\beta$ : katsayılar ilgili sabit etkilerin sonuç değişkeni üzerindeki ortalama etkisini temsil etmektedir.

Gerçek saat değişkeninin varyansının düşük olması ve hasta bazlı rastgele kesişimle birlikte değerlendirildiğinde varyansın sıfıra yakınsaması nedeniyle, artık hata yapısı için kovaryans matrisi bağımsız (*independent*) olarak tanımlanmıştır. Rezidüel kovaryans yapıları model uyumu skorları kullanılarak karşılaştırılmış ve en iyi uyum sağlayan yapı tercih edilmiştir.

Sabit etkilerin açıklama gücünün anlamlı kabul edilebilmesi için *Marginal R<sup>2</sup>*  $\geq 0,05$ , modelin genel açıklama gücünün yeterli kabul edilmesi için ise *Conditional R<sup>2</sup>*

$\geq 0,40$  eşik değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri esas alınmıştır.

Sabit etkiler için (*marginal R<sup>2</sup>*):

- 0,05 – 0,15 aralığı düşük düzeyde ancak anlamlı açıklama gücü,
- 0,15 – 0,25 aralığı orta düzeyde açıklama gücü,
- 0,25 – 0,40 aralığı yüksek düzeyde açıklama gücü,
- 0,40'ın üzeri çok yüksek düzeyde açıklama gücü

Sabit ve rastgele etkilerin tamamı için (*conditional R<sup>2</sup>*) için:

- 0,40 – 0,50 aralığı düşük düzeyde ancak anlamlı açıklama gücü,
- 0,50 – 0,70 aralığı orta düzeyde açıklama gücü,
- 0,70 – 0,85 aralığı yüksek düzeyde açıklama gücü
- 0,85'in üzeri çok yüksek düzeyde açıklama gücü olarak sınıflandırılmıştır.

Kategorik zaman ve analiz gruplarının sonuç değişkeni üzerindeki ayarlanmış ortalama etkilerini değerlendirebilmek amacıyla tahmini marjinal ortalamalar (*estimated marginal means*, EMM) hesaplanmıştır. EMM, modelde yer alan diğer sabit etkiler ve rastgele etkiler için ayarlanmış ortalama değerleri temsil etmektedir. Bu hesaplamalar, dengesiz gözlem sayısına ve eksik zaman noktalarına sahip longitudinal veri yapılarında, grup ve zaman karşılaştırmalarının yapılmasına ve yanlılıktan arındırılmasına olanak sağlamaktadır. Çalışmanın tasarımı sonucu zaman noktalarının belirli hastalarda örtüşmesi (T0–T1 ve T2–T3), bazı hastalar için T2 zaman noktasının hiç oluşmaması ve hasta bazında takip süresinin değişken olması gibi kısıtlılıkları aşmak için ham ortalamalar yerine model-tabanlı ve karşılaştırılabilir özetler elde edilmiştir.

Zaman noktaları ve grup arasındaki farkların anlamlı olduğu düzeyleri belirlemek amacıyla EMM üzerinden ikili karşılaştırmalar (*pairwise comparisons*) yapılmıştır. İkili karşılaştırmalar zaman ana etkisinin ve zaman  $\times$  grup etkileşiminin omnibus testlerde anlamlı bulunması durumunda, hangi zaman düzeyleri veya gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıktığını belirlemek için kullanılmaktadır.

Zaman noktalarına karşılık gelen gerçek saat verisi, 1/10 oranında ölçeklendirilerek modele dahil edilmiştir. Buna bağlı olarak, kategorik zaman  $\times$  gerçek saat etkileşimi ile ifade edilen sabit etki katsayıları ilgili zaman aralığında her 10 saatlik süreye karşılık gelen ortalama değişimi temsil etmektedir.

Ana modelde yer alan zaman katsayıları, her bir zaman noktasının T0 referansına göre ortalama saat eğimini yansıtmaktadır. Klinik açıdan daha anlamlı olan ardışık zaman noktaları arasındaki (T1–T0, T2–T1, T3–T2) her 10 saatlik değişim hızlarını değerlendirebilmek amacıyla ortalama marjinal etkiler (*average marginal effects*, AME) hesaplanmıştır. AME, zaman noktaları arasındaki farkın ortalama eğimini temsil etmekte ve kategorik zamana bağlı klinik değişimin gerçek saat karşılığı ile doğrudan yorumlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

Çoklu karşılaştırmalarda yapılan analizlerde (ikili karşılaştırmalar ve ortalama marjinal etkiler) test gücündeki kaybı ve Tip-I hata riskini kontrol edebilmek amacıyla, p-değerleri ve güven aralıkları için Šidák düzeltmesi uygulanmıştır. EMM, ikili karşılaştırmalar ve AME; doğrusal karma modelin sabit ve rastgele etkileri korunarak gerçekleştirilmiştir. Tüm ikincil analizler ana modelin doğal uzantısı niteliğindedir.

Tüm analizlerde, zaman ve analiz gruplarının sonuç değişkeni üzerindeki ortak etkisini görselleştirmek amacıyla zaman  $\times$  grup etkileşimi grafiklerinden yararlanılmıştır. Grafikler ana modelden elde edilen EMM kullanılarak hazırlanmıştır. Renkli çizgiler grup bazlı tahmini marjinal ortalamaları, taralı alanlar ise bu tahminlerin %95 güven aralıklarını göstermektedir. Grup ayrımı yapılmaksızın hesaplanan genel EMM kesikli çizgi ile belirtilmiştir. Genel EMM, her analizde modele dahil edilen sabit etkiler ve bu etkilerin etkileşimlerine bağlı olarak hesaplandığından, aynı sonuç değişkeni için yapılan 3 farklı analizde seyri değişkenlik gösterebilmektedir. Bu grafikler, yalnızca zaman veya grup ana etkilerinin varlığını göstermekle sınırlı kalmayıp zaman içindeki değişim desenlerinin gruplar arasındaki farklılaşmasını veya benzeşmesini de görsel olarak ortaya koymaktadır. Özellikle zaman  $\times$  grup etkileşiminin anlamlı bulunduğu modellerde, gruplar arasındaki ayrışmanın hangi zaman noktalarında veya zaman aralıklarında belirginleştiğinin görselleştirilerek daha net şekilde ortaya konması amaçlanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Dahil etme ve hariç bırakma kriterlerine göre hastalar değerlendirildikten sonra 18 yaş altı AKY kriterlerini sağlayan 86 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %52,3'ü (n=45) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 6,68 ( $\pm$  5,96) yıl, ortanca yaşı 4,35 (IQR: 1,74–11,30) yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş dağılımı kategorik olarak incelendiğinde, hastaların 15'i (%17,4) 1 yaşın altında, 34'ü (%39,5) 1–5,5 yaş arasında, 17'si (%19,8) 5,5–12 yaş arasında ve 20'si (%23,3) 12 yaş üzerinde yer almaktadır. En büyük hasta grubunu 1–5,5 yaş aralığındaki çocuklar oluşturmaktadır (**Tablo 4.1.**).

Antropometrik değerlendirmede, vücut ağırlığı ölçümü 86 hastada, vücut ağırlığı z-skoru 61 hastada; boy ölçümü ve boy z-skoru, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ z-skoru 82 hastada mevcuttur. Vücut ağırlığı z-skoru ortalaması  $-0,8$  ( $\pm$  1,92), boy z-skoru ortalaması  $-0,32$  ( $\pm$ 2,72) ve vücut kitle indeksi (VKİ) z-skoru ortalaması ise  $-0,4$  ( $\pm$ 3,48) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %39,5'inde (n=34) aile öyküsünde değişen derecelerde akraba evliliği varlığı saptanmıştır.

Kolestaz, hastaların 31'inde (%36,0) saptandı. Kolestazı olmayan hastalarda ortalama yaş 6,02 ( $\pm$ 6,08) yıl, ortanca yaş 3,45 yıl (IQR: 1,33-10,25) iken; kolestazı olan hastalarda ortalama yaş 7,86 ( $\pm$ 5,66) yıl, ortanca yaş 7,66 (IQR: 2,90-12,69) olarak hesaplanmıştır.

NAC tedavi yanıtına göre hastaların 29'u (%33,7) tedaviye yanıtızsız olarak belirlenmiştir. NAC tedavisine yanıtızsız olan 29 hastanın 5'inde 120. saatte INR normalizasyonu sağlanamamış, 16'sında NAC tedavisi süresince INR hiç normale dönmemiş, 8 hastaya ise karaciğer nakli uygulanmıştır. NAC tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ortalama yaş 6,83 ( $\pm$ 5,77) yıl, ortanca yaş 5,08 yıl (IQR: 1,85-10,17) olarak hesaplanmıştır. Karaciğer nakli yapılan 8 hastanın ortalama yaş 7,23 ( $\pm$ 5,63) yıl, ortanca yaş 4,66 yıl (IQR: 3,55-10,92) olarak hesaplanmıştır. NAC

tedavisine yanıt veren hastalarda ortalama yaş 6,61 ( $\pm 6,11$ ) yıl, ortanca yaş 4,19 yıl (IQR: 1,58–11,36) olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle izlenmeye başlandığı sırada hastaların 53'ünün (%61,6) altta yatan herhangi bir hastalığı yok iken; 19 (%22,1) hastada kardiyak, 5 (%5,8) hastada romatolojik ve 4 (%4,7) hastada nörolojik hastalık saptanmış olup daha az sayıda hastada malignite (n=2), genetik hastalık (n=1), gastrointestinal hastalık (n=1), ve hematolojik hastalık (n=1) mevcuttur.

Kardiyak hastalığı bulunan 19 hastanın tanıları incelendiğinde 10'unda (%52,6) kardiyomiyopati, 9'unda konjenital kalp hastalığı olduğu görüldü.

Romatolojik hastalığı olan 3 hastada akut romatizmal ateş tanısı olup salisilat zehirlenmesi açısından; bir hastada FMF tanısı olup kolşisin zehirlenmesi açısından; bir hastada sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) tanısı olup immünsupresif tedavi alırken başlanan anti-tüberküloz tedavisi sırasında DILI açısından izlenmiştir. AKY nedeniyle tedavi başlandığı sırada tanısı olmayan bir hasta izlemde sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı almıştır.

Hematolojik hastalığı olan bir vakada immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı mevcut olup bu hasta eltrombopag yan etkisi nedeniyle izlenmiştir. Gastrointestinal hastalığı olan bir vakada protein kaybettiren enteropati mevcuttur.

AKY nedeniyle tedaviye başlandığı sırada bir hastada CYP21A2 mutasyonu mevcut olup, başlangıçta tanısı olmayan 7 hastada takip sürecinde genetik hastalık tanısı konmuştur. Takipte tanı alan hastaların tanıları incelendiğinde; iki hastada Wilson hastalığı, birer hastada mitokondriyal DNA depleksyonu, ACAD9 (*acyl-CoA dehydrogenase family member 9*) eksikliği, POLG (*DNA polymerase gamma*) mutasyonu ve NBAS mutasyonu belirlenmiştir. Bir hastada ise klinik bulgular DGUOK eksikliğini düşündürmüştü ancak genetik olarak doğrulanamamıştır. Sonuç olarak, toplam 7 hastada genetik hastalık tanısı konulmuş, bir hastada ise klinik bulgular genetik hastalık lehine değerlendirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğini oluşturan nedene göre hastalar 11 gruba ayrılmış olup, daha sonra bu gruplar hasarın oluşma şekline göre primer karaciğer hasarı ve sekonder karaciğer hasarı olacak şekilde iki ana grup altında birleştirilmiştir. Hastaların 51'i (%59,3) primer karaciğer hasarı, 35'i (%40,7) sekonder karaciğer hasarı grubunda yer almaktadır. Primer karaciğer hasarı grubunda ortalama yaş 6,74 ( $\pm 5,58$ ) yıl, ortanca yaş 4,83 yıl (IQR: 2,24–11,11) olarak, sekonder karaciğer hasarı grubunda ise ortalama yaş 6,61 ( $\pm 6,57$ ) yıl, ortanca yaş 3,91 yıl (IQR: 1,14–11,74) olarak hesaplanmıştır. Primer ve sekonder karaciğer hasarı grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.515$ ). Karaciğer yetmezliği sebeplerine göre hasta sayıları **Tablo 4.1.**'de verilmiştir.

Tablo 4.1. AKY hastalarında (n=86) karaciğer yetmezliği nedenleri ve yaş dağılımı

**Çalışma Grubunda Karaciğer Yetmezliği Nedenleri ve Yaş Dağılımı**

Karaciğer Yetmezliği Nedeni	<1 Yaş	1–5,5 Yaş	5,5–12 Yaş	>12 Yaş	n	Yüzde (%)
<b>Primer Hasar</b>						
Enfeksiyöz Nedenlere Bağlı Karaciğer Hasarı	2	8	1	3	14	16,3
İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı	-	3	4	4	11	12,8
Nedeni Belirlenemeyen Karaciğer Hasarı	1	6	1	1	9	10,5
Metabolik Karaciğer Hastalıkları (MLD)	3	1	1	1	6	7,0
HLH ile İlişkili Karaciğer Hasarı	1	3	-	2	6	7,0
Bitkiye Bağlı Karaciğer Hasarı / Mantar Zehirlenmesi	-	1	2		3	3,5
Otoimmün ve Vasküler Karaciğer Hastalıkları	-	-	2	-	2	2,3
<b>Toplam</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>51</b>	<b>59,3</b>
<b>Sekonder Hasar</b>						
Kalp Yetmezliğine Bağlı Hipoksik Karaciğer Hasarı	1	6	4	3	14	16,3
Travma İlişkili Karaciğer Hasarı	2	1	0	5	8	9,3
Kalp Cerrahisi Sonrası Hipoksik Karaciğer Hasarı	2	3	1	1	7	8,1
Kardiyak Arrest ile İlişkili Hipoksik Karaciğer Hasarı	3	2	1	0	6	7,0
<b>Toplam</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>35</b>	<b>40,7</b>

Enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı olan hastalarda klinik olarak enfeksiyon (gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu) bulguları saptanmıştır. Bu hastalardan 7'sinde (%50) solunum yolu viral panelinde (SYVP) etken gösterilmiştir.

Üç hastada influenza, birer hastada parainfluenza, rhinovirüs, adenovirüs ve bocavirüs pozitifliği saptanmıştır.

İlaça bağlı karaciğer hasarı nedeniyle izlenen 11 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 3 hastanın salisilat, 2 hastanın kolşisin; birer hastanın valproik asit, eltrombopag, dantrolen tedavileri sonrası, yine birer hastanın antitüberküloz tedavi, kemoterapi ve bir solvent madde maruziyeti sonrası AKY tablosunda takip edildiği belirlenmiştir. Bir hasta ise heliz otu (*Ferula communis*) tüketimi sonrası HILI nedeniyle ve 2 hasta mantar zehirlenmesi nedeniyle izlenmiştir.

Nedeni belirlenemeyen karaciğer hasarı olan 9 hastadan 6'sına karaciğer nakli yapılmıştır. Toplam 8 hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Bunlardan 2'si MLD grubunda yer alan Wilson hastalarıdır. Nedeni belirlenemeyen karaciğer hasarı olan hastalarda karaciğer nakli sıklığı (%66,7), nedeni bilinen hastalara (%2,6) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Metabolik karaciğer hastalığı olan hastaların tanıları incelendiğinde 2 hastada Wilson hastalığı; birer hastada NBAS mutasyonu, ACAD9 eksikliği ve mitokondriyal DNA depleasyonu saptanmış olup bir hastada ise klinik bulgularla DGUOK eksikliği düşünülmüştür.

Hemofagositik lenfositik lenfositik ile ilişkili karaciğer hasarı olan hastalardan 4'ünde sekonder HLH ve birinde primer HLH saptanmıştır. Sekonder HLH olan hastalar çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) nedeniyle izlenmiştir.

İzlemde bir hasta OİH ve bir hasta Budd Chiari sendromu tanısı almıştır.

Kalp cerrahisi sonrası hipoksik karaciğer hasarı gelişen 7 hastanın tanıları incelendiğinde, 3 hastada Fallot tetralojisi, 3 hastada büyük arterlerin transpozisyonu ve 1 hastada hipoplastik sol kalp sendromu varlığı saptanmıştır.

Çalışma grubundaki AKY hastalarının kolestaz, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı durumlarına göre dağılımı **Tablo 4.2.**'de verilmiştir.

Kolestazı olmayan 55 hastadan 42'sinde (%76,4) NAC tedavisine yanıt alınmışken; kolestazı olan 31 hastanın 15'inde (%48,4) NAC tedavisinden yanıt alınmıştır (p=0,017).

Tablo 4.2. AKY hastalarının (n=86) kolestaz, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı durumlarına göre dağılımı

**Kolestaz, Tedavi Yanıtı ve Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Hasta Dağılımı**

Kolestaz	Tedavi Yanıtı	Karaciğer Hasarı		
		Primer	Sekonder	Toplam
Yok	Yanıtız	5	8	55
	Yanlı	19	23	
Var	Yanıtız	14	2	31
	Yanlı	13	2	
Toplam		51	35	86

Kolestaz, NAC tedavi yanıtı ve karaciğer hasarı durumuna göre düzenlenen gruplar arasında ikişer olarak ki-kare bağımsızlık testi uygulanarak grupların ilişkisi test edilmiştir. Kolestaz durumu ve NAC tedavi yanıtı arasındaki ilişki anlamlı (p=0,016) bulunmuş ve ilişkinin etki büyüklüğü orta düzeyde saptanmıştır (Cramer's V=0,26). Kolestaz durumu ve karaciğer hasarı durumu arasındaki ilişki anlamlı (p<0,001) bulunmuş ve etki büyüklüğü yüksek düzeyde (Cramer's V=0,4) saptanmıştır. NAC tedavi yanıtı ve karaciğer hasarı durumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p=0,545) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Kolestaz, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiler

**Kolestaz, Tedavi Yanıtı ve Karaciğer Hasarı Arasındaki İlişkiler**

Değişkenler	Test	Pearson- $\chi^2$	p-Değeri	Cramer's V
Kolestaz × Tedavi Yanıtı	Ki-kare	6,943	<b>0,008</b>	0,28
Kolestaz × Karaciğer Hasarı	Ki-kare	15,52	<b>&lt;0,001</b>	0,43
Tedavi Yanıtı × Karaciğer Hasarı	Ki-kare	0,700	0,403	0,09

Cramer's V için; 0,1'in altı çok düşük etki, 0,1 – 0,3 aralığı düşük düzeyde etki, 0,3 – 0,5 aralığı orta düzeyde etki, 0,5'in üzeri ise yüksek düzeyde etki olarak sınıflandırılmıştır

NAC tedavisine yanıtı etkileyen diğer grup değişkenlerinin bağımsız etkilerini değerlendirmek amacıyla kolestaz durumu ve karaciğer hasarı tipi değişkenleri modele dahil edilerek çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Model istatistiksel olarak anlamlı (LR testi  $p=0,031$ ) bulundu ve modelin açıklayıcılığı anlamlı (*pseudo*  $R^2=0,063$ ) saptandı. Kolestaz varlığında NAC tedavisine yanıt olasılığının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (OR=0,27;  $p=0,015$ ). Karaciğer hasarı durumunun NAC tedavisine yanıt üzerinde bağımsız bir etkisi saptanmadı (OR=0,83;  $p=0,738$ ) (**Tablo 4.4.**).

Tablo 4.4. NAC tedavisine yanıt için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

**NAC Tedavisine Yanıt İçin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi**

Değişkenler	Odds Ratio	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
Kolestaz (Var vs Yok)	0,267	<b>0,015</b>	[0,092 – 0,775]
Karaciğer hasarı tipi (Sekonder vs Primer)	0,831	0,738	[0,281 – 2,460]

Likelihood ratio testi  $p=0,031$ ; Pseudo  $R^2=0,063$

Kolestazı olmayan, NAC tedavisine yanıtı olmayan ve primer karaciğer hasarı olan 5 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 2 hastada HLH ile ilişkili karaciğer hasarı; birer hastada ise enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı, MLD ve vasküler karaciğer hastalığı saptanmıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olmayan, NAC tedavisine yanıtı olmayan sekonder karaciğer hasarı olan 8 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 4 hastada kalp yetmezliğine bağlı hipoksik karaciğer hasarı, 2 hastada kalp cerrahisi sonrası hipoksik karaciğer hasarı; birer hastada ise travma ilişkili karaciğer hasarı ve kardiyak arrest ile ilişkili hipoksik karaciğer hasarı saptanmıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olmayan, NAC tedavisine yanıtı olan primer karaciğer hasarı olan 19 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 9 hastada enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı, 5 hastada DILI, 2 hastada HLH ilişkili karaciğer hasarı, birer hastada MLD ve mantar zehirlenmesi saptanmıştır. Bir hastada AKY nedeni aydınlatılamamıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olmayan, NAC tedavisine yanıtı sekonder karaciğer hasarı olan 23 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 7 hastada travma ilişkili karaciğer hasarı, 7 hastada kalp yetmezliğine bağlı hipoksik karaciğer hasarı, 5 hastada kardiyak arrest ile ilişkili hipoksik karaciğer hasarı ve 4 hastada kalp cerrahisi sonrası hipoksik karaciğer hasarı saptanmıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olan, NAC tedavisine yanıtız ve primer karaciğer hasarı olan 14 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 3 hastada MLD, 2 hastada DILI, 2 hastada enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı saptanmıştır. Yedi hastada AKY nedeni aydınlatılamamıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olan, NAC tedavisine yanıtız ve sekonder karaciğer hasarı olan 2 hasta bulunmakta olup; bir hastada kalp yetmezliğine bağlı hipoksik karaciğer hasarı diğesinde ise kalp cerrahisi sonrası hipoksik karaciğer hasarı saptanmıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olan, NAC tedavisine yanıtı ve primer karaciğer hasarı olan 13 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 4 hastada DILI, 2 hastada HLH ile ilişkili karaciğer hasarı, 2 hastada enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı; birer hastada MLD, HILI, mantar zehirlenmesi ve otoimmün karaciğer hastalığı saptanmıştır. Bir hastada AKY nedeni aydınlatılamamıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Kolestazı olan, NAC tedavisine yanıtı ve sekonder karaciğer hasarı olan 2 hasta bulunmakta olup her iki hastada kalp yetmezliğine bağlı hipoksik karaciğer hasarı saptanmıştır (**Tablo 4.1.** ve **Tablo 4.2.**).

Hastalar karaciğer dışı organ yetmezliği açısından değerlendirildiğinde, 65 hastada (%75,6) en az bir karaciğer dışı organ yetmezliği bulunduğu görülmüştür. Hastaların 18'inde (%20,9) bir, 24'ünde (%27,9) iki, 8'inde (%9,3) üç ve 15'inde (%17,4) dört organ yetmezliği mevcuttur. Üç ve dört organ yetmezliği olan hastaların organ yetmezlikleri akut başlangıçlı olup, kronik hastalıkları bulunmamaktadır. Bu bulgular, çalışma grubundaki hastaların çoğunda (%75,6) çoklu organ yetmezliği mevcut olduğunu göstermektedir.

Organ yetmezliklerini tespit etmek amacıyla hastalara uygulanan organ yetmezliğine yönelik tedaviler ve biyokimyasal parametrelerden kreatinin düzeyi incelenmiştir. 43 hastada (%50,0) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, 46 hastada (%53,5) inotrop tedavisi, 33 hastada (%38,4) mekanik ventilatör tedavisi ihtiyacı olduğu ve 28 hastada (%32,6) böbrek yetmezliği olduğu görülmüştür.

Çalışma grubu ekstrakorporeal tedaviler açısından incelendiğinde hastaların 5'ine (%5,8) ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), 16'sına (%18,6) CRRT, 7'sine (%8,1) hemodiyaliz, 29'una (%33,7) TPE uygulanmıştır. TPE yapılan hastaların seans sayısının ortalaması 6, ortancası 3 seans olarak belirlenmiştir.

Ekstrakorporeal tedavi yükü değerlendirildiğinde, hastaların 34'ünde (%39,5) en az bir ekstrakorporeal tedavi uygulanmış olup 16 hastada (%18,6) bir, 11 hastada (%12,8) iki ve 7 hastada (%8,1) üç farklı ekstrakorporeal tedavi yöntemi kullanılmıştır.

Tüm hastalar için Çocuk Nörolojisi klinik değerlendirmesi, EEG ve ensefalopati skorlaması verileri taranmıştır. Hastaların yalnızca 20'sinde (%23,3) ensefalopati açısından evreleme bilgisine kayıtlardan ulaşılmıştır. Ensefalopatisi değerlendirilmeyen veya değerlendirilmesine rağmen evrelenmeyen hastaların sonuçlarına yer verilmemiştir. Ensefalopati açısından kayıtları mevcut olan 20 hastanın 18'i EEG ve klinik bulgular ile, 2'si sadece klinik bulgular ile değerlendirilmiştir. Evreleme bilgisi bulunan 20 hastadan 19'unda farklı evrelerde ensefalopati saptanmıştır. Ensefalopati saptanan hastaların 2'sinde (%10,5) evre 1, 6'sında (%31,6) evre 2, 7'sinde (%36,8) evre 3 ve 4'ünde (%21,1) evre 4 ensefalopati gözlenmiştir (**Tablo 4.5.**).

Çalışma grubunda bulunan 21 (%24,4) hastanın kaybedildiği tespit edilmiştir. Beş hasta NAC tedavisi aldığı sırada, 16 hasta ise NAC tedavisi kesildikten sonra en geç 78 güne kadar değişen bir zaman aralığında kaybedilmiştir. Kaybedilen 21 hastanın ortalama yaşı 5,73 ( $\pm 6,25$ ) yıl ve ortanca yaşı 2,30 yıl (IQR: 0,48-9,60) olarak hesaplanmıştır. Kaybedilen hastalar karaciğer yetmezliği nedenleri açısından incelendiğinde 11 (%52,3) hastanın sekonder karaciğer hasarı grubunda olduğu ve bu hastalardan 6'sında kalp yetmezliğine bağlı hipoksik karaciğer hasarı, 2'sinde kardiyak arrest ile ilişkili hipoksik karaciğer hasarı, 2'sinde hastada kalp cerrahisi

sonrası hipoksik karaciğer hasarı ve birinde travma ilişkili karaciğer hasarı olduğu saptanmıştır. Primer karaciğer hasarı grubundan kaybedilen 10 (%47,7) hastanın 3'ünde enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer hasarı, 3'ünde HLH ilişkili karaciğer hasarı, 2'sinde MLD ve birinde DILI mevcuttur. Kaybedilen bir hastada ise AKY nedeni saptanamamıştır.

Kaybedilen 21 hastada, karaciğer dışı organ yetmezliklerini tespit etmek amacıyla hastalara uygulanan organ yetmezliğine yönelik tedaviler ve biyokimyasal parametrelerden kreatinin düzeyi incelenmiştir. 17 (%81,0) hastada inotrop tedavisi, 12 (%57,1) hastada geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve 12 (%57,1) hastada mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı olduğu; 10 (%47,6) hastada ise böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır. Kaybedilen 21 hastanın 18'inde (%85,7) karaciğer yetmezliği haricinde en az bir organ yetmezliği mevcut olduğu; bunlardan 7 (%38,9) hastada 2 organ yetmezliği, 1 (%5,5) hastada 3 organ yetmezliği ve 8 (%44,4) hastada 4 organ yetmezliği olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubunda 5 hastaya ECMO tedavisi verilmiş olup bu hastalardan 4'ü, 16 hastaya CRRT uygulanmış olup bu hastalardan 8'i, 29 hastaya 2-12 seans arası değişen sayıda TPE yapılmış olup bu hastalardan 7'si kaybedilmiştir.

Vücut ağırlığı Z-skoru  $<-2$  SD olan 12 hastanın 6'sı (%50,0) kaybedilmişken,  $\geq-2$  SD olan 49 hastanın 11'i (%22,4) kaybedilmiştir ( $p=0,077$ ). Boy Z-skoru  $<-2$  SD olan 16 hastanın 7'si (%43,8) kaybedilmişken,  $\geq-2$  SD olan 66 hastanın 12'si (%18,2) kaybedilmiştir ( $p=0,046$ ). VKİ Z-skoru  $<-2$  SD olan 19 hastanın 9'u (%47,4) kaybedilmişken,  $\geq-2$  SD olan 63 hastanın 10'u (%15,9) kaybedilmiştir ( $p=0,010$ ).

Hastaların 50'si (%58,1) Çocuk Gastroenterolojisine konsülte edilmiştir.

#### **4.3. Ayırıcı Tanıya Yönelik İncelemeler**

Viral nedenlerin değerlendirilmesi amacıyla hepatotrop ve non-hepatotrop viral serolojiler, SYVP ve SARS-CoV-2 PCR sonuçları incelenmiştir. Pandemi döneminde takip edilen 44 (%51,2) hastanın 27'si (%31,4) SARS-CoV-2 açısından test edilmiş ve tamamında polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction*, PCR) sonucu negatif saptanmıştır.

Viral seroloji incelemesi 59 (%68,6) hastada yapılmış, 48 (%81,4) hastada negatif sonuç elde edilmiştir. On bir (%18,6) hastada farklı viral etkenlere ait serolojik pozitiflikler saptanmış olup; 5 (%8,5) hastada Anti-HBc total pozitifliği, 4 (%6,8) hastada HSV-1/2 IgM pozitifliği, bir hastada Anti-HBc total ve Anti HBe pozitifliği saptanmıştır. Bu vakalarda serolojik bulgular tek başına akut karaciğer yetmezliğini açıklayıcı nitelikte değerlendirilmemiştir.

Solunum yolu viral paneli 50 (%58,1) hastada değerlendirilmiş olup 32 (%61,5) hastada negatif sonuç elde edilmiştir. On sekiz (%36,0) hastada çeşitli solunum yolu virüsleri saptanmış, en sık human rhinovirus, influenza virüsleri ve coronavirüsler izlenmiştir.

Otoimmün nedenlerin değerlendirilmesi amacıyla serolojik belirteçler taranmıştır. Otoimmün seroloji 29 (%33,7) hastada değerlendirilmiş olup 24 (%82,8) hastada negatif sonuçlanmıştır. Beş hastada (%17,2) otoimmün serolojik pozitiflik saptanmış; bunların dördünde (%13,8) antinükleer antikor (ANA) pozitifliği (1/320-640 titrede), birinde (%3,4) ise ANA ile birlikte anti ds-DNA pozitifliği izlenmiştir. Otoimmün serolojik pozitiflik saptanan hastalarda klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde OİH lehine bulgu saptanmamıştır. Bu serolojik pozitiflikler özgül olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmiştir. ANA ile anti ds-DNA pozitifliği saptanan hasta izlemde SLE tanısı almıştır. OİH tanısı alan bir hasta histopatolojik bulgularla tanı almış olup, serolojik incelemeler tanısal olmamıştır.

Sistemik inflamasyon ve enfeksiyon varlığını değerlendirmek amacıyla sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri incelenmiştir. Sedimentasyon değeri 62 (%69,7) hastada mevcut olup, ortanca sedimentasyon değeri 2 mm/saat (IQR: 2,0–11,75) saptanmıştır ve 8 (%12,9) hastada >20 mm/saat saptanmıştır. Prokalsitonin ölçümü 48 (%55,8) hastada mevcut olup, ortanca prokalsitonin düzeyi 3,2 ng/mL (IQR: 0,87–13,91) saptanmıştır. CRP düzeyi 76 (%88,4) hastada değerlendirilmiş ve ortanca CRP düzeyi 21,9 mg/L (IQR: 6,62–64,6) saptanmıştır. CRP düzeyi >50 mg/L olan 24 hastanın 10'unda (%41,7) en az bir ekstrakorporeal tedavi uygulanmıştır. Hastalardan 8'i (%33,3) tedaviye yanıtız grupta olup bir hastaya karaciğer nakli yapılmıştır.

Hiperinflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi amacıyla ferritin ve trigliserid düzeyleri incelenmiştir. Ferritin ölçümü 47 (%54,7) hastada mevcut olup, ortanca ferritin düzeyi 577,6 ng/mL (IQR: 131,7–1982,0) olarak saptanmıştır. Ferritin düzeyi 25 (%53,2) hastada  $\geq 500$  ng/mL gibi yüksek düzeyde ve 12 (%25,5) hastada ise  $\geq 2000$  ng/mL gibi çok yüksek düzeyde saptanmıştır. Ferritin  $\geq 500$  ng/mL olan 25 hastanın 15'ine (%60) ekstrakorporeal tedavi uygulanmış olup bu 25 hastanın 7'si (%28) tedaviye yanıtızsız olan gruptadır ve hastalardan ikisine karaciğer nakli yapılmıştır. Ferritin  $\geq 2000$  ng/mL üstündeki 12 hastanın 10'una (%83) ekstrakorporeal tedavi uygulanmış olup, bu 12 hastanın 5'i tedaviye yanıtızsız gruptadır ve bir hastaya karaciğer nakli yapılmıştır.

Trigliserid düzeyleri 45 hastada değerlendirilmiş olup, ortanca trigliserid düzeyi 107 mg/dL (IQR: 68–196) olarak bulunmuştur. HLH tanı kriterleri açısından anlamlı kabul edilen  $\geq 265$  mg/dL hipertrigliseridemi 6 hastada (%13,3) izlenmiştir.

Amonyak düzeyi bakılan 47 hastanın amonyak düzeyleri  $< 75$   $\mu\text{mol/L}$  ve  $\geq 75$   $\mu\text{mol/L}$  olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 18'i ensefalopati açısından değerlendirilmiş olup 17'sinde ensefalopati saptanmıştır. Ensefalopati açısından değerlendirilen 20 hastadan 2'sinde amonyak düzeyi bakılmamıştır. Amonyak düzeyi  $< 75$   $\mu\text{mol/L}$  olan 41 hastanın 14'ünde (%34,1),  $\geq 75$   $\mu\text{mol/L}$  olan 6 hastanın 3'ünde (%50,0) ensefalopati saptanmıştır ( $p=0,653$ ). Ensefalopati sıklığının amonyak düzeyi  $\geq 75$   $\mu\text{mol/L}$  olan grupta daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük amonyak düzeylerinde de ağır evrelerde (Evre 3–4) ensefalopati geliştiği görülmüştür. Amonyak düzeyi bakılan hastaların dağılımı ve bu hastalarda ensefalopati evresi ve sıklığı **Tablo 4.5.**'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Amonyak düzeyi değerlendirilen AKY hastalarında (n=47) ensefalopati evresi ve sıklığı

#### Ensefalopatik Hastaların Amonyak Düzeyine Göre Dağılımı

Amonyak Düzeyi	n	Evre 1 Ensefalopati	Evre 2 Ensefalopati	Evre 3 Ensefalopati	Evre 4 Ensefalopati	Toplam Ensefalopati
$< 75$ $\mu\text{mol/L}$	41	1	4	5	4	14 (%34,1)
$\geq 75$ $\mu\text{mol/L}$	6	1	1	1	0	3 (%50,0)
<b>Toplam</b>	47	2	5	6	4	17 (%36,2)

Bazal metabolik tarama 42 (%48,8) hastada gerçekleştirilmiş ve değerlendirme sonucunda özgül bir metabolik hastalığı düşündüren kan veya idrar metabolit anormalliği izlenmemiştir.

Seruloplazmin düzeyi 26 (%30,2) hastada değerlendirilmiş olup yalnızca bir hastada seruloplazmin düzeyi düşük saptanmıştır (5,22 mg/dL) ve bu hasta izleminde Wilson hastalığı tanısı almıştır. Yirmi dört saatlik idrar bakır düzeyi 11 (%12,8) hastada değerlendirilmiş, 8 hastada bakır düzeyi >100 µg/24 saat üzerinde sonuçlanmıştır. Bu hastalardan yalnızca birine (idrara bakır düzeyi 13527,74 µg/24 saat) takipte Wilson hastalığı tanısı koyulmuştur. İdrara bakır düzeyi yüksek saptanan 8 hastadan 7'si kolestaz olan grupta yer almaktadır; idrara bakırındaki yükseklik kolestaza ikincil olarak değerlendirilmiştir.

Wilson hastalığı tutulumu açısından 31 (%36) hastaya göz değerlendirmesi yapılmıştır. Bir hastada Kayser-Fleischer halkası görülmüş ve bu hasta izleminde Wilson hastalığı tanısı almıştır. Kuru karaciğer dokusunda bakır ağırlığı 2 (%2,3) hastada çalışılmış ve bir hastada 1189 µg/gr kuru doku olarak sonuçlanmıştır. Hastada Wilson hastalığı açısından çalışılan genetik panel negatif sonuçlanmıştır. Kolestazı olan grupta yer alan hasta, izleme devam etmemesi nedeniyle tanı alamamıştır.

Reye Sendromu ön tanısı ile 3 (%3,5) hastada salisilat düzeyi çalışılmış ancak düzeyler normal aralıkta saptanmıştır. Alfa-1 antitripsin düzeyi 21 (%24,4) hastada çalışılmış ve düzeyler normal aralıkta saptanmıştır. İdrara toksikolojisi 9 (%10,4) hastada çalışılmış, 1 hastanın idrarında metamfetamin saptanmıştır ve öyküsünde intihar amaçlı ilaç kullanımı mevcuttur.

Çalışma grubundaki hastaların 16'sında (%18,6) histopatolojik değerlendirme mevcuttur. Bu hastaların 8'inde karaciğer eksplant materyali, 6'sında karaciğer biyopsisi materyali, 2'sinde ise otopsi materyali değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirme yapılan 16 hastanın patoloji raporları tanısal katkı düzeyine göre incelendiğinde 3 hastada patoloji bulgularının nedensel açıdan tanısal nitelik taşıdığı görülmüştür. Bu hastalardan 2'sinde bakır birikimi saptanarak Wilson hastalığı tanısı konulmuş ve diğer hastaya ise mitokondriyal DNA depleksyonu tanısı konulmuştur. Bu vakalarda histopatolojik bulgular özellikle MLD lehine olup klinik ve laboratuvar

verileriyle birlikte özgül tanıyı desteklemiştir. Diğer 13 hastada (%81,3) ise patoloji bulguları özgül olmayıp ağır akut karaciğer hasarını gösteren akut hepatoselüler hasar, masif veya zonal nekroz, hemorajik nekroz ve kolestatik bulgular saptanmıştır.

#### 4.4. Longitudinal Analizler

Çalışmanın longitudinal yapısı sırasıyla NAC başlangıç, maksimum INR'ye ulaşma, INR'nin normale dönme ve NAC kesilme zamanları kullanılarak tasarlanmıştır. Kategorik zaman noktalarına karşılık gelen gerçek saat verisinin tanımlayıcı istatistikleri **Tablo 4.6.**'de verilmiştir.

Tablo 4.6. Kategorik zaman noktalarına karşılık gelen gerçek saat verisi tanımlayıcı istatistikleri

<b>Kategorik Zaman Noktalarına Göre Gerçek Saat Tanımlayıcı İstatistikleri</b>					
Zaman	n	Minimum (Saat)	Maksimum (Saat)	Ortalama ± SS	Ortanca [IQR]
T0	86	0	0	0,0 ± 0,0	0,0 [0,0 – 0,0]
T1	86	0	723	41,8 ± 107,4	0,0 [0,0 – 29,5]
T2	69	2	1108	93,3 ± 144,9	60,0 [30,0 – 89,0]
T3	86	18	1338	211,9 ± 203,2	149,5 [77,0–223,0]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

NAC infüzyon tedavisi uygulanırken INR değerinin ortalama 41,8 ( $\pm 107,4$ ) saatte maksimum düzeye ulaştığı; ortalama 93,3 ( $\pm 144,9$ ) saatte normal düzeye geldiği ve NAC tedavisinin ortalama 211,9 ( $\pm 203,2$ ) saatte kesildiği gözlenmiştir.

Albumin, kreatinin, BUN, hemoglobin ve trombosit için yapılan analizlerde modelin toplam açıklama gücü yeterli (*conditional*  $R^2 \geq 0,40$ ) bulunmuş ancak sabit etkilerin açıklama gücünün sınırlı kaldığı (*marginal*  $R^2 < 0,05$ ) görülmüştür.

Fosfor için NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı mekanizması gruplarında yapılan, direkt bilirubin için kolestatiz grubunda yapılan, ALP ve glukoz için tüm gruplarda yapılan analizlerde modelin toplam açıklama gücü (*conditional*  $R^2 < 0,40$ ) ve sabit etkilerin açıklama gücü (*marginal*  $R^2 < 0,05$ ) sınırlı bulunmuştur, varyansın önemli bir kısmının artık varyans olduğu ve model tarafından yakalanamayan bireyler

arası heterojeniteden kaynaklandığı saptanmış, bu analizlerin detaylarına değinilmemiştir.

İndirekt bilirubin, GGT ve AST için yapılan analizlerde modelin toplam açıklama gücü ve sabit etkilerin açıklama gücü yeterlidir, ancak indirekt bilirubin ile direkt bilirubin, ALT ile AST analizleri paralellik göstermektedir, GGT analizlerinde ise sabit etkiler anlamlı saptanmamıştır. Bu analizlerin detaylarına değinilmemiştir.

Tüm analizlere ait sabit etki p-değerleri ile model açıklama gücünü gösteren *Marginal ve Conditional R<sup>2</sup>* değerleri **Tablo 4.7.**'da toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 4.7. Doğrusal karma model ile yapılan analizlere ait omnibus sabit etki testleri p-değerleri ve model açıklama gücü skorları

Omnibus Sabit Etki p-Değerleri ve Modeller Ait Marginal R <sup>2</sup> , Conditional R <sup>2</sup> Değerleri																	
Grup	Düzyey	MELD/ PELD	INR	Direkt Bilirubin	ALT	Laktat	Fosfor	İndirekt Bilirubin	GGT	AST	Albumin	ALP	Glukoz	BUN	Kreatinin	Hemoglobin	Trombosit
Kolestaz	Zaman Ana Etkisi	<0,001	<0,001	0,300	<0,001	<0,001	0,003	0,313	<0,001	0,424	0,026	0,301	0,130	0,942	0,531	0,018	
	Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	<0,001	<0,001	0,017	0,001	0,021	<0,001	<0,001	0,077	<0,001	0,049	0,002	0,878	0,117	0,416	0,126	0,515
	Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	<0,001	<0,001	0,257	<0,001	0,008	0,702	<0,001	0,227	<0,001	0,447	0,034	0,352	0,312	0,854	0,630	<0,001
	Kolestaz Ana Etkisi	<0,001	0,139	<0,001	0,302	0,515	<0,001	<0,001	0,002	0,918	0,974	0,209	0,010	0,096	0,432	0,385	0,080
	Zaman × Kolestaz Etkileşimi	0,629	0,397	0,219	0,304	0,206	0,106	<0,001	0,165	0,618	0,008	0,033	0,427	0,862	0,468	0,284	0,846
	Zaman × Saat Etkileşimi	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,574	<0,001	0,041	<0,001	0,487	0,499	0,431	0,011	0,549	0,012	<0,001
	Marginal R <sup>2</sup>	0,356	0,365	0,285	0,087	0,059	0,151	0,315	0,154	0,210	0,023	0,059	0,042	0,037	0,014	0,007	0,030
	Conditional R <sup>2</sup>	0,859	0,406	0,372	0,661	0,697	0,430	0,406	0,631	0,675	0,580	0,084	0,153	0,677	0,753	0,810	0,510
Tedavi Yanıtı	Zaman Ana Etkisi	<0,001	<0,001	0,266	<0,001	<0,001	0,018	0,429	0,291	<0,001	0,013	0,288	0,024	0,829	0,987	0,487	<0,001
	Tedaviye Yanıtız Grupta Zaman Etkisi	0,059	<0,001	0,217	0,026	<0,001	<0,001	0,348	0,147	0,196	0,046	0,452	0,010	0,484	0,759	0,506	<0,001
	Tedaviye Yanıtlı Grupta Zaman Etkisi	<0,001	<0,001	0,505	<0,001	0,051	<0,001	0,540	0,842	<0,001	0,163	0,037	0,985	0,013	0,583	0,219	<0,001
	Tedavi Yanıtı Ana Etkisi	<0,001	0,233	0,004	0,059	0,011	0,968	0,012	0,960	0,549	0,006	0,323	0,171	0,570	0,036	0,155	0,434
	Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi	0,032	0,014	0,181	0,221	0,083	0,006	0,281	0,107	0,137	0,463	0,580	0,025	0,081	0,451	0,525	0,244
	Zaman × Saat Etkileşimi	<0,001	<0,001	0,478	0,046	0,086	0,024	0,002	<0,001	<0,001	0,325	0,005	0,020	0,330	0,094	0,007	<0,001
	Marginal R <sup>2</sup>	0,392	0,345	0,134	0,149	0,091	0,063	0,149	0,057	0,207	0,047	0,075	0,036	0,036	0,029	0,059	0,017
	Conditional R <sup>2</sup>	0,891	0,348	0,518	0,343	0,748	0,119	0,567	0,766	0,715	0,516	0,829	0,330	0,697	0,668	0,109	0,109
Karaciğer Hasarı	Zaman Ana Etkisi	<0,001	<0,001	0,043	0,089	<0,001	<0,001	0,396	0,782	<0,001	0,100	0,006	0,379	0,133	0,163	0,424	0,290
	Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	<0,001	<0,001	0,054	0,024	0,078	0,056	0,170	0,342	<0,001	0,738	0,012	0,396	0,248	0,216	0,215	0,037
	Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	<0,001	<0,001	0,608	0,557	<0,001	<0,001	0,068	0,486	0,044	0,011	0,088	0,463	0,407	0,358	0,476	0,840
	Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	0,330	0,044	0,001	0,036	0,899	0,006	<0,001	0,005	0,181	0,337	0,854	0,066	0,056	0,404	0,850	0,645
	Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi	<0,001	0,045	0,143	0,539	0,016	0,056	0,060	0,183	0,527	0,441	0,377	0,403	0,883	0,920	0,493	0,204
	Zaman × Saat Etkileşimi	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,074	0,889	0,011	<0,001	<0,001	0,847	0,012	0,864	0,004	0,244	0,331	<0,001
	Marginal R <sup>2</sup>	0,291	0,399	0,087	0,114	0,058	0,138	0,120	0,124	0,227	0,021	0,035	0,045	0,058	0,022	0,012	0,026
	Conditional R <sup>2</sup>	0,928	0,442	0,829	0,567	0,898	0,227	0,237	0,914	0,552	0,523	0,100	0,510	0,740	0,790	0,726	0,681

Marginal R<sup>2</sup> için; 0,05 – 0,15 aralığı düşük düzeyde açıklama gücü, 0,15 – 0,25 aralığı orta düzeyde açıklama gücü, 0,25 – 0,40 aralığı yüksek düzeyde açıklama gücü, 0,40'ın üzeri çok yüksek düzeyde açıklama gücü olarak sınıflandırmıştır.

Conditional R<sup>2</sup> için; 0,40 – 0,50 aralığı düşük düzeyde açıklama gücü, 0,50 – 0,70 aralığı orta düzeyde açıklama gücü, 0,70 – 0,85 aralığı yüksek düzeyde açıklama gücü, 0,85'in üzeri çok yüksek düzeyde açıklama gücü olarak sınıflandırmıştır.

#### 4.4.1. MELD/PELD Skoru

##### 4.4.1.1. Kolestaz Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi

MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre doğrusal karma model (*linear mixed model*, LMM) analizi (**Tablo 8.1.**), tahmini marjinal ortalamalar (*estimated marginal means*, EMM) (**Tablo 8.2.**), ikili karşılaştırmalar (*pairwise comparisons*) (**Tablo 8.3.**) ve ortalama marjinal etkiler (*average marginal effects*, AME) (**Tablo 8.4.**) tabloları **EK-1**'de mevcuttur.

MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre yapılan doğrusal karma model (*linear mixed model*, LMM) analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde (*marginal R<sup>2</sup>=0,356*), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü çok yüksek düzeyde (*conditional R<sup>2</sup>=0,859*) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler (hasta bazlı rastgele kesişim ve gerçek saat için hasta bazlı rastgele eğim) tarafından açıklanmaktadır (**Tablo 8.1.**).

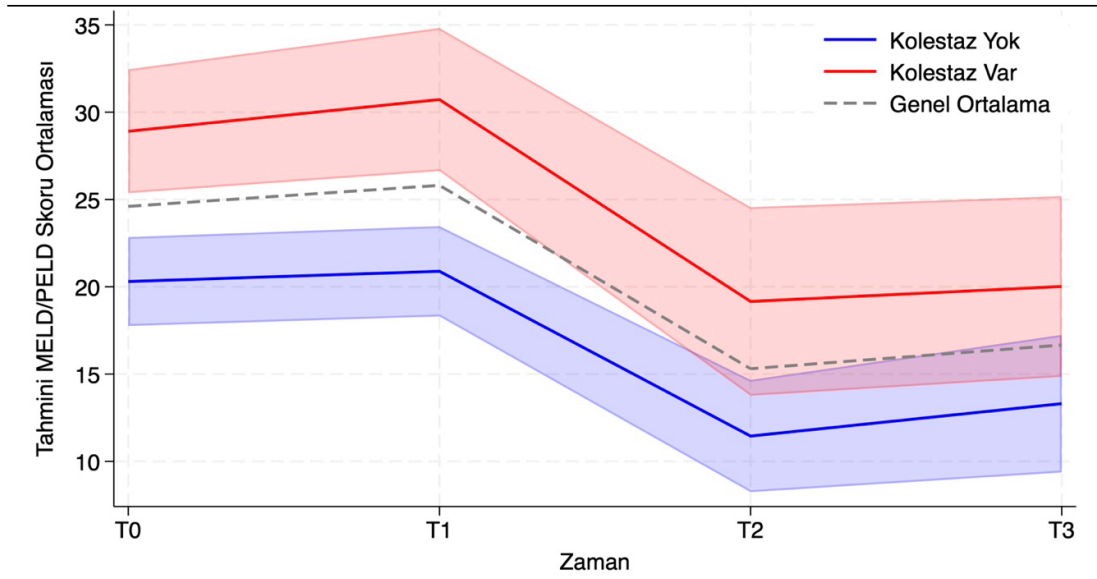
Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi, kolestaz ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (tümü için  $p < 0,001$ ) saptanmıştır. Zaman × kolestaz etkileşimi anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,629$ ). Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde her iki grupta zaman içinde MELD/PELD skorunun anlamlı şekilde değiştiği (her iki grup için  $p < 0,001$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.8.**).

Tablo 4.8. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	67,770	3	<0,001	0,958
Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	101,910	3	<0,001	0,971
Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	28,200	3	<0,001	0,904
Kolestaz Ana Etkisi	12,750	1	<0,001	0,927
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	1,740	3	0,629	0,367
Zaman × Saat Etkileşimi	79,420	3	<0,001	0,964

MELD/PELD skoru için tahmini marjinal ortalamalar (*estimated marginal means*, EMM) üzerinden hazırlanan zaman × kolestaz etkileşimi grafiği **Şekil 4.1.**'de sunulmuştur. Grafik, kolestazı olan hastalarda MELD/PELD skorunun her bir zaman noktasında daha yüksek olduğunu, iki grupta benzer zaman desenlerinin izlendiğini ve gruplar arasındaki farkın zamana bağlı olarak değişmediğini görsel olarak sunmaktadır.

**MELD/PELD Skoru İçin Zaman × Kolestaz Etkileşimi Grafiği**



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.1. MELD/PELD skoru için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği

Kolestaz varlığı, MELD/PELD skorunda 8,61 birimlik anlamlı artma eğilimi ( $p < 0,001$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe MELD/PELD skorundaki değişimin yönü ve büyüklüğü kolestaz varlığına göre farklılık göstermemektedir. Zaman × kolestaz etkileşiminin anlamsız ( $p = 0,629$ ) olması bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.1.**).

#### 4.4.1.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi

MELD/PELD skoru için NAC tedavisine yanıt durumuna göre LMM analizi (**Tablo 8.5.**), EMM (**Tablo 8.6.**), ikili karşılaştırmalar (**Tablo 8.7.**) ve AME (**Tablo 8.8.**) tabloları **EK-1**'de sunulmuştur.

MELD/PELD skoru için NAC tedavisine yanıt durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde (*marginal*  $R^2=0,392$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü çok yüksek düzeyde (*conditional*  $R^2=0,891$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (**Tablo 8.5.**).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi, tedavi yanıtı ana etkisi ve zaman  $\times$  saat etkileşimi anlamlı (tümü için  $p<0,001$ ), zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi de anlamlı ( $p=0,032$ ) saptanmıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde NAC tedavisine yanıtlu grupta zaman içinde MELD/PELD skorunun anlamlı şekilde değiştiği ( $p<0,001$ ), NAC tedavisine yanıtız grupta ise bu değişimin sınırda anlamlı olduğu ( $p=0,059$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.9.**).

Tablo 4.9. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

#### Omnibus Sabit Etki Testleri

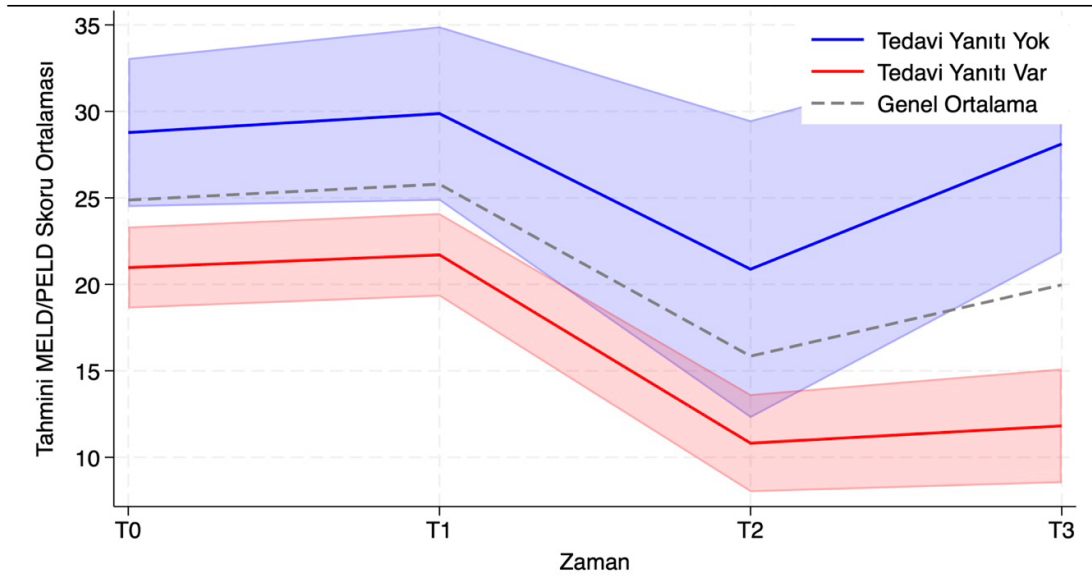
Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	24,220	3	<0,001	0,890
Tedaviye Yanıtız Grupta Zaman Etkisi	7,460	3	0,059	0,713
Tedaviye Yanıtlu Grupta Zaman Etkisi	124,050	3	<0,001	0,976
Tedavi Yanıtı Ana Etkisi	16,900	1	<0,001	0,944
Zaman $\times$ Tedavi Yanıtı Etkileşimi	8,840	3	0,032	0,747
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	60,760	3	<0,001	0,953

MELD/PELD skoru için EMM üzerinden hazırlanan zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi grafiği **Şekil 4.2.**'de sunulmuştur. Grafik, NAC tedavisine yanıtlu ve yanıtız grupların zaman içinde belirgin şekilde ayrışan MELD/PELD skoru desenlerini görsel olarak ortaya koymaktadır.

NAC tedavisine yanıt varlığı, MELD/PELD skorunda 7,81 birimlik anlamlı azalma eğilimi ( $p=0,004$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe MELD/PELD skorundaki değişikliğin yönü ve büyüklüğü NAC tedavisine yanıt varlığına göre farklılık göstermektedir. Zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşiminin anlamlı ( $p=0,032$ ) olması

bu farklılaşmayı destekler niteliktedir. T3 zaman noktasında NAC tedavisine yanıtlu grupta MELD/PELD skorunda daha belirgin azalma ( $p=0,007$ ) saptanmıştır (Tablo 8.5.)

**MELD/PELD Skoru İçin Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi Grafiği**



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.2. MELD/PELD skoru için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği

#### 4.4.1.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru

##### Analizi

MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.9.), EMM (Tablo 8.10.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.11.) ve AME (Tablo 8.12.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde ( $marginal R^2=0,291$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü çok yüksek düzeyde ( $conditional R^2=0,928$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (Tablo 8.9.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi, zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi ve zaman  $\times$  saat etkileşimi anlamlı (tümü için  $p<0,001$ ), saptanmıştır. Karaciğer hasarı ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde her iki grupta zaman içinde MELD/PELD skorunun anlamlı şekilde değiştiği (her iki grup için  $p<0,001$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.10.**).

Tablo 4.10. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

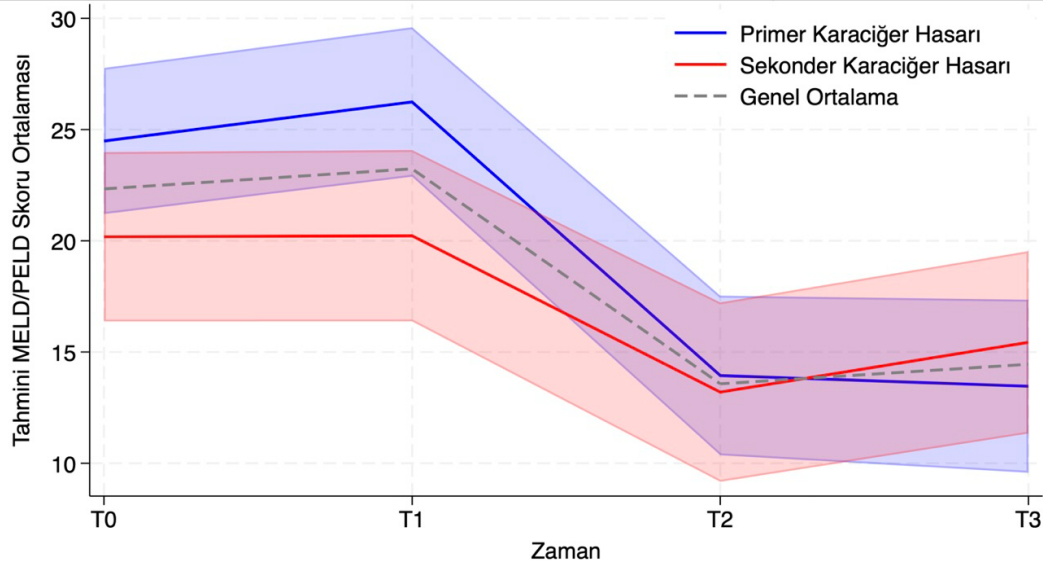
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	84,820	3	<0,001	0,966
Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	122,120	3	<0,001	0,976
Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	31,720	3	<0,001	0,914
Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	0,950	1	0,330	0,487
Zaman $\times$ Karaciğer Hasarı Etkileşimi	17,850	3	0,001	0,856
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	87,670	3	<0,001	0,967

MELD/PELD skoru için EMM üzerinden hazırlanan zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi grafiği **Şekil 4.3.**'te sunulmuştur. Grafik, primer ve sekonder karaciğer hasarı gruplarında zaman içinde farklı MELD/PELD skoru desenlerinin izlendiğini ve gruplar arasındaki ayrışmanın özellikle T1 sonrası dönemde belirginleştiğini görsel olarak sunmaktadır.

Sekonder karaciğer hasarı varlığında MELD/PELD skorunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,083$ ). Zaman ilerledikçe MELD/PELD skorundaki değişikliğin yönü ve büyüklüğü karaciğer hasarı türüne göre farklılık göstermektedir. Zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşiminin anlamlı ( $p=0,001$ ) olması bu farklılaşmayı destekler niteliktedir. T1 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubunda MELD/PELD skorunda daha belirgin artış ( $p=0,027$ ), T3 zaman noktasında ise daha belirgin azalma ( $p<0,001$ ) saptanmıştır (**Tablo 8.9.**).

### MELD/PELD Skoru İçin Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.3. MELD/PELD skoru için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği

#### 4.4.2. INR

##### 4.4.2.1. Kolestaz Durumuna Göre INR Analizi

INR için kolestaz durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.13.), EMM (Tablo 8.14.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.15.) ve AME (Tablo 8.16.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

INR için kolestaz durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde (*marginal*  $R^2=0,365$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*conditional*  $R^2=0,406$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı model tarafından açıklanamayan artık (*residual*) varyans içinde yer almakta ve bireyler arası heterojenite model kapsamında yeterince açıklanamamaktadır (Tablo 8.13.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (her ikisi için  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Kolestaz ana etkisi ve zaman × kolestaz etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde

değerlendirildiğinde her iki grupta INR düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği (her iki grup için  $p < 0,001$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.11.**).

Tablo 4.11. INR için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri

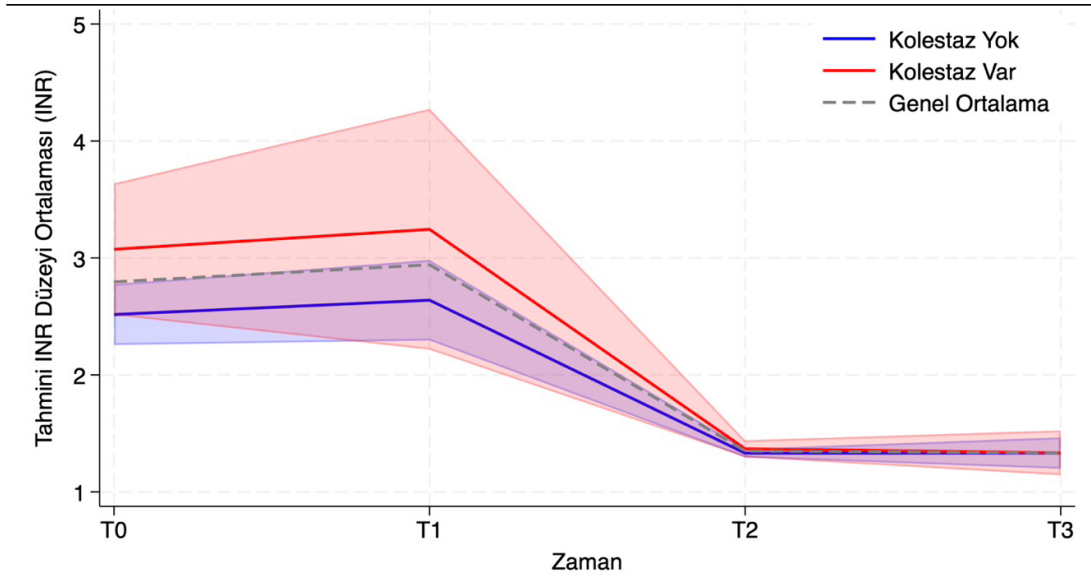
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	88,600	3	<0,001	0,967
Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	80,670	3	<0,001	0,964
Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	37,930	3	<0,001	0,927
Kolestaz Ana Etkisi	2,190	1	0,139	0,687
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	2,970	3	0,397	0,497
Zaman × Saat Etkileşimi	60,980	3	<0,001	0,953

INR için EMM üzerinden hazırlanan zaman × kolestaz etkileşimi grafiği **Şekil 4.4.**'te sunulmuştur. Grafik, kolestaz olan ve olmayan gruplarda INR'nin zaman içindeki değişim desenlerinin büyük ölçüde paralel seyrettiğini ve gruplar arasındaki farkın zamana bağlı olarak anlamlı biçimde değişmediğini görsel olarak ortaya koymaktadır.

Kolestaz varlığında INR düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,078$ ). Zaman ilerledikçe INR düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü kolestaz durumuna göre farklılık göstermemektedir. Zaman × kolestaz etkileşiminin anlamsız ( $p=0,397$ ) olması bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.13.**).

#### INR İçin Zaman × Kolestaz Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.4. INR için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği

#### 4.4.2.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre INR Analizi

INR için NAC tedavisine yanıt durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.17.), EMM (Tablo 8.18.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.19.) ve AME (Tablo 8.20.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

INR için NAC tedavisine yanıtı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde (*marginal*  $R^2=0,345$ ) saptanmıştır. Buna karşılık, sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücünün sınırlı olduğu (*conditional*  $R^2=0,348$ ) gözlenmiştir. Varyansın önemli bir kısmı model tarafından açıklanamayan artık varyans içinde yer almakta ve bireyler arası heterojenite model kapsamında yeterince açıklanamamaktadır (Tablo 8.17.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (her ikisi için  $p<0,001$ ), zaman × tedavi yanıtı etkileşimi de anlamlı ( $p=0,014$ ) saptanmıştır. Tedavi yanıtı ana etkisi anlamlı bulunmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde her iki grupta INR düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği (her iki grup için  $p<0,001$ ) gözlenmiştir (Tablo 4.12.).

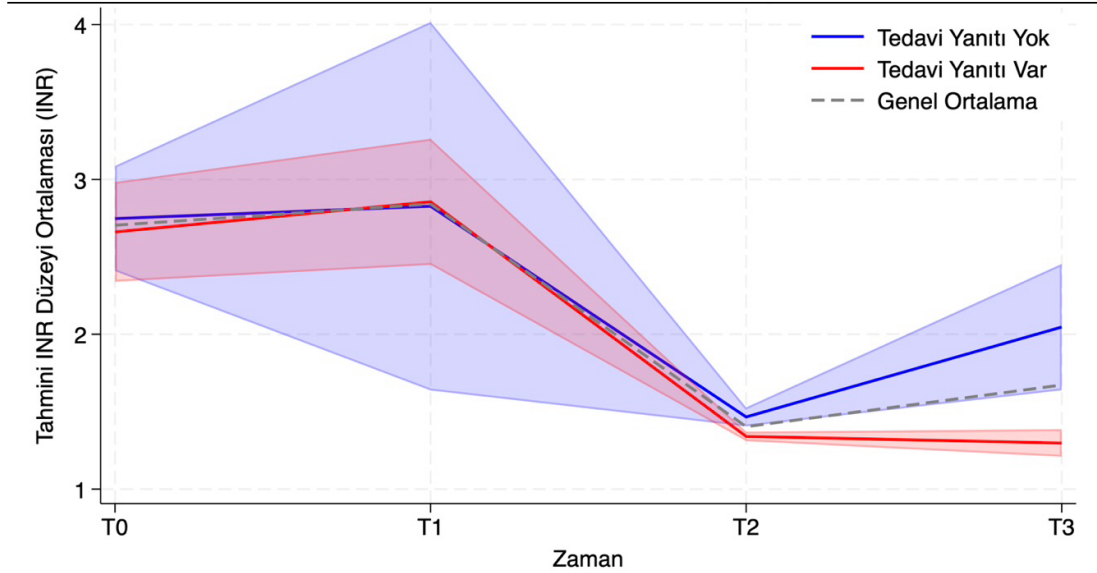
Tablo 4.12. INR için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

### Omnibus Sabit Etki Testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	122,180	3	<0,001	0,976
Tedaviye Yanıtız Grupta Zaman Etkisi	61,470	3	<0,001	0,953
Tedaviye Yanıtlı Grupta Zaman Etkisi	65,670	3	<0,001	0,956
Tedavi Yanıtı Ana Etkisi	1,420	1	0,233	0,587
Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi	10,700	3	0,014	0,781
Zaman × Saat Etkileşimi	29,090	3	<0,001	0,907

INR için EMM üzerinden hazırlanan zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği Şekil 4.5.'te sunulmuştur. Grafik, NAC tedavisine yanıtı ve yanıtız gruplar arasında özellikle T2 ve T3 sonrası dönemde belirginleşen farklı INR değışim desenlerini görsel olarak sunmaktadır.

### INR İçin Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.5. INR için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği

NAC tedavisine yanıt varlığında INR düzeyinde anlamlı bir değışiklik saptanmamıştır (p=0,719). Zaman ilerledikçe INR düzeyindeki değışikliğin yönü ve

büyükülüğü NAC tedavisine yanıt durumuna göre farklılık göstermektedir. Zaman × tedavi yanıtı etkileşiminin anlamlı ( $p=0,014$ ) olması bu farklılaşmayı destekler niteliktedir. T3 zaman noktasında, NAC tedavisine yanıtı grupta INR düzeyinde daha belirgin azalma ( $p=0,034$ ) saptanmıştır (**Tablo 8.17.**).

#### 4.4.2.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre INR Analizi

INR için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi (**Tablo 8.21.**), EMM (**Tablo 8.22.**), ikili karşılaştırmalar (**Tablo 8.23.**) ve AME (**Tablo 8.24.**) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

INR için karaciğer hasarı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü yüksek düzeyde (*marginal*  $R^2=0,399$ ) ve sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*conditional*  $R^2=0,442$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı model tarafından açıklanamayan artık varyans içinde yer almakta ve bireyler arası heterojenite model kapsamında yeterince açıklanamamaktadır (**Tablo 8.21.**).

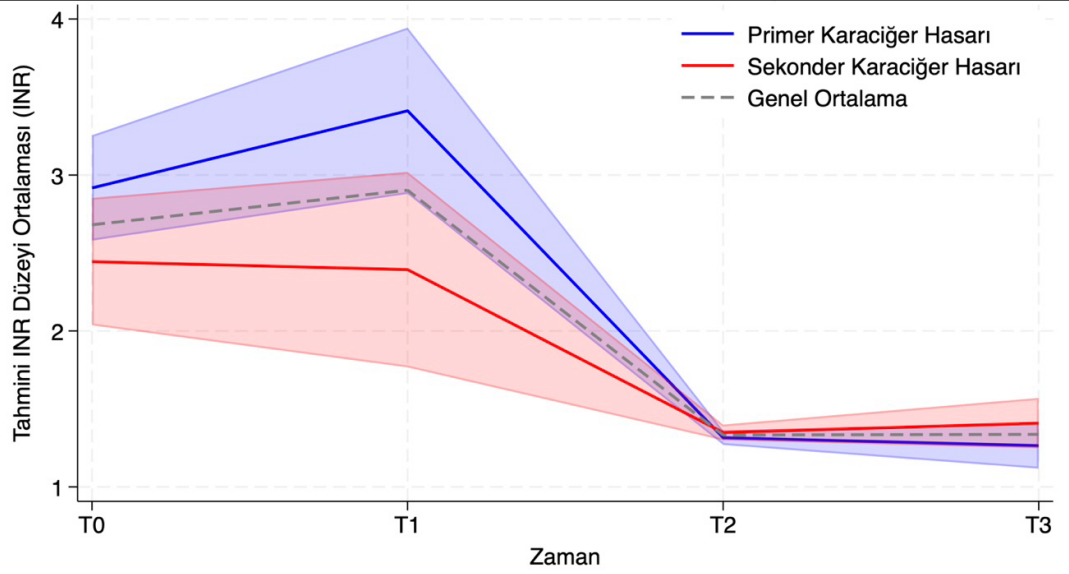
Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (her ikisi için  $p<0,001$ ), karaciğer hasarı ana etkisi ve zaman × karaciğer hasarı etkileşimi de anlamlı (sırasıyla  $p=0,044$  ve  $p=0,045$ ) saptanmıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde her iki grupta INR düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği (her iki grup için  $p<0,001$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.13.**).

Tablo 4.13. INR için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	99,940	3	<0,001	0,971
Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	85,220	3	<0,001	0,966
Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	32,400	3	<0,001	0,915
Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	4,060	1	0,044	0,802
Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi	8,060	3	0,045	0,729
Zaman × Saat Etkileşimi	46,650	3	<0,001	0,940

INR için EMM üzerinden hazırlanan zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği **Şekil 4.6.**'da sunulmuştur. Grafik, primer ve sekonder karaciğer hasarı gruplarında INR'nin zaman içindeki değişim desenlerinin özellikle T1 sonrası dönemde belirgin biçimde ayrıştığını görsel olarak ortaya koymaktadır.

**INR İçin Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi Grafiği**



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.6. INR için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği

Sekonder karaciğer hasarı varlığında INR düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,083$ ). Zaman ilerledikçe INR düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü karaciğer hasarı türüne göre farklılık göstermektedir. Zaman × karaciğer hasarı etkileşiminin anlamlı olması ( $p=0,045$ ) bu farklılaşmayı destekler niteliktedir. T1 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubunda INR düzeyinde daha belirgin artış ( $p=0,030$ ), T3 zaman noktasında ise daha belirgin azalma ( $p=0,037$ ) saptanmıştır (**Tablo 8.21.**).

### 4.4.3. Direkt Bilirubin

#### 4.4.3.1. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi

Direkt bilirubin için NAC tedavisine yanıtı durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.25.), EMM (Tablo 8.26.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.27.) ve AME (Tablo 8.28.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

Direkt bilirubin için NAC tedavisine yanıtı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*marginal*  $R^2=0,134$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü orta düzeyde (*conditional*  $R^2=0,518$ ) saptanmıştır. Varyansın bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklansa da model tarafından açıklanamayan artık varyans yüksektir ve bireyler arası heterojenite model kapsamında kısmen açıklanmaktadır (Tablo 8.25.).

Omnibus sabit etki testlerinde tedavi yanıtı ana etkisi anlamlı ( $p=0,004$ ) saptanmıştır. Zaman ana etkisi, zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi, zaman  $\times$  saat etkileşimi ve grup düzeyinde zaman etkisi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.14.).

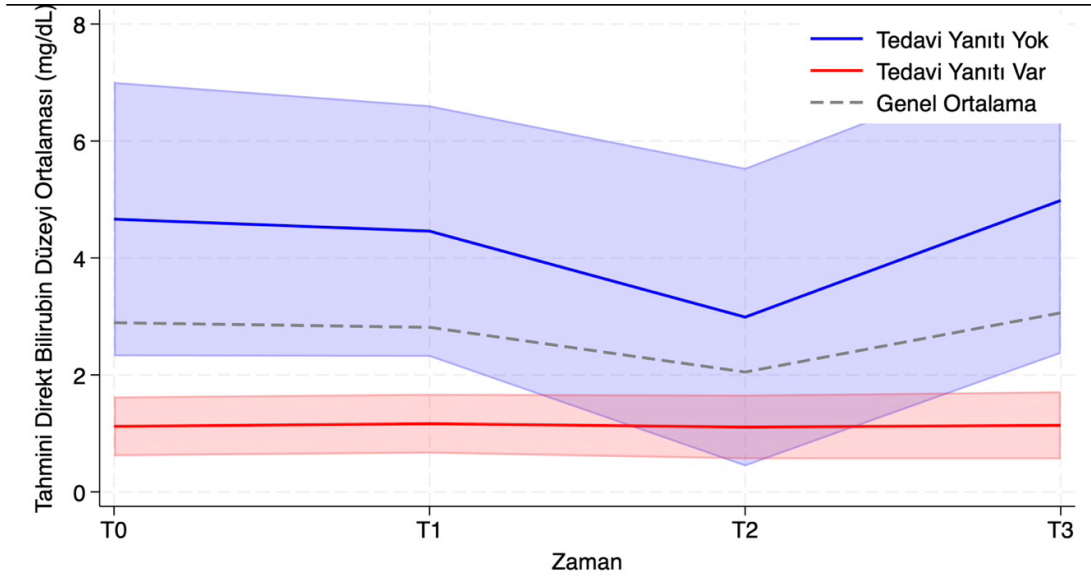
Tablo 4.14. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

#### Omnibus Sabit Etki Testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	3,960	3	0,266	0,569
Tedaviye Yanıtsız Grupta Zaman Etkisi	4,450	3	0,217	0,597
Tedaviye Yanıtlı Grupta Zaman Etkisi	2,340	3	0,505	0,438
Tedavi Yanıtı Ana Etkisi	8,360	1	<b>0,004</b>	0,893
Zaman $\times$ Tedavi Yanıtı Etkileşimi	4,880	3	0,181	0,619
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	2,480	3	0,478	0,453

Direkt bilirubin için EMM üzerinden hazırlanan zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi grafiği Şekil 4.7.’de sunulmuştur. Grafik, NAC tedavisine yanıtı grupta tüm zaman noktalarında daha düşük direkt bilirubin düzeylerinin izlendiğini ve zaman içinde gruplar arası farkın belirgin biçimde değişmediğini görsel olarak sunmaktadır.

### Direkt Bilirubin İçin Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.7. Direkt Bilirubin için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği

NAC tedavisine yanıt varlığı, direkt bilirubin düzeyinde 3,54 birimlik anlamlı azalma eğilimi ( $p=0,006$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe direkt bilirubin düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü NAC tedavisine yanıt durumuna göre farklılık göstermemektedir. Zaman × tedavi yanıtı etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,181$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.25.**).

#### 4.4.3.2. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi

Direkt bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi (**Tablo 8.29.**), EMM (**Tablo 8.30.**), ikili karşılaştırmalar (**Tablo 8.31.**) ve AME (**Tablo 8.32.**) tabloları **EK-1**'de sunulmuştur.

Direkt bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde ( $marginal R^2=0,087$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü yüksek düzeyde ( $conditional R^2=0,829$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (**Tablo 8.29.**).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi, karaciğer hasarı ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (sırasıyla p=0,043, p=0,001 ve p<0,001) saptanmıştır. Zaman × karaciğer hasarı etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde primer karaciğer hasarı grubunda direkt bilirubin düzeyinin zaman içinde sınırda anlamlı şekilde değiştiği (p=0,054), sekonder karaciğer hasarı grubunda ise bu değişimin etkisinin anlamsız olduğu (p=0,608) gözlenmiştir (**Tablo 4.15.**).

Tablo 4.15. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

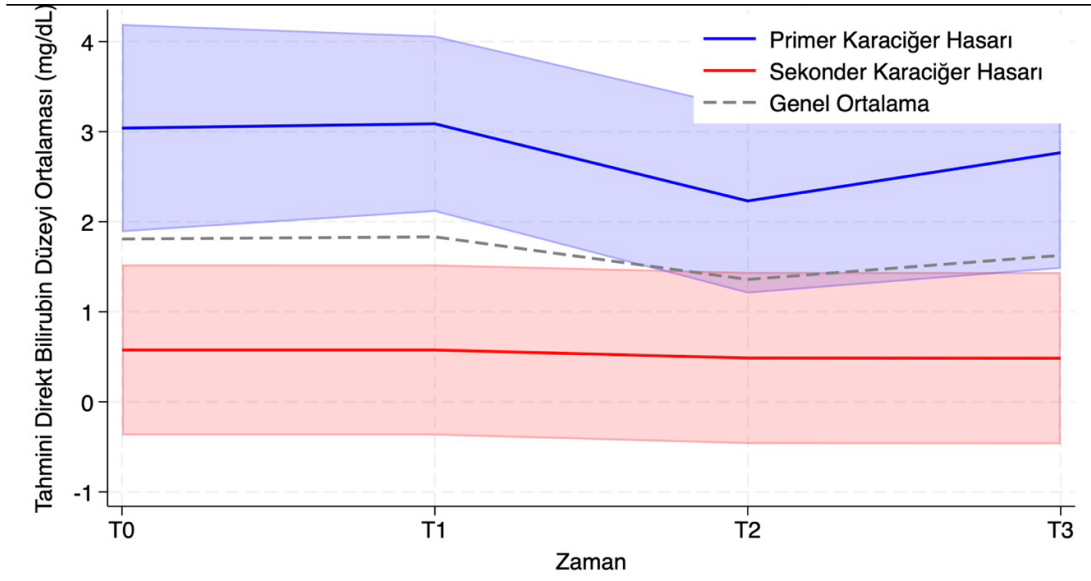
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	8,130	3	<b>0,043</b>	0,730
Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	7,620	3	<b>0,054</b>	0,718
Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	1,830	3	0,608	0,379
Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	10,870	1	<b>0,001</b>	0,916
Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi	5,430	3	0,143	0,644
Zaman × Saat Etkileşimi	364,950	3	<b>&lt;0,001</b>	0,992

Direkt bilirubin için EMM üzerinden hazırlanan zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği **Şekil 4.8.**'de sunulmuştur. Grafik, primer karaciğer hasarı grubunda tüm zaman noktalarında daha yüksek direkt bilirubin düzeylerinin izlendiğini ve gruplar arasındaki farkın zaman boyunca büyük ölçüde korunduğunu görsel olarak ortaya koymaktadır.

Sekonder karaciğer hasarı varlığı, direkt bilirubin düzeyinde 2,46 birimlik anlamlı azalma eğilimi (p<0,001) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe direkt bilirubin düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü karaciğer hasarı türüne göre farklılık göstermemektedir. Zaman × karaciğer hasarı etkileşiminin anlamsız olması (p=0,143) bu tabloyu destekler niteliktedir. T2 zaman noktasında, primer karaciğer hasarı grubunda direkt bilirubin düzeyinde daha belirgin azalma (p=0,047) saptanmıştır (**Tablo 8.29.**).

### Direkt Bilirubin İçin Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.8. Direkt Bilirubin için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği

#### 4.4.4. ALT

##### 4.4.4.1. Kolestaz Durumuna Göre ALT Analizi

ALT için kolestaz durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.33.), EMM (Tablo 8.34.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.35.) ve AME (Tablo 8.36.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

ALT için kolestaz durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*marginal*  $R^2=0,087$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü orta düzeyde (*conditional*  $R^2=0,661$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (Tablo 8.33.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (her ikisi için  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Kolestaz ana etkisi ve zaman × kolestaz etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde kolestazı olan ve olmayan her iki grupta ALT düzeyinin zaman

içinde anlamlı biçimde değiştiği (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,001$ ) gözlenmiştir (Tablo 4.16.).

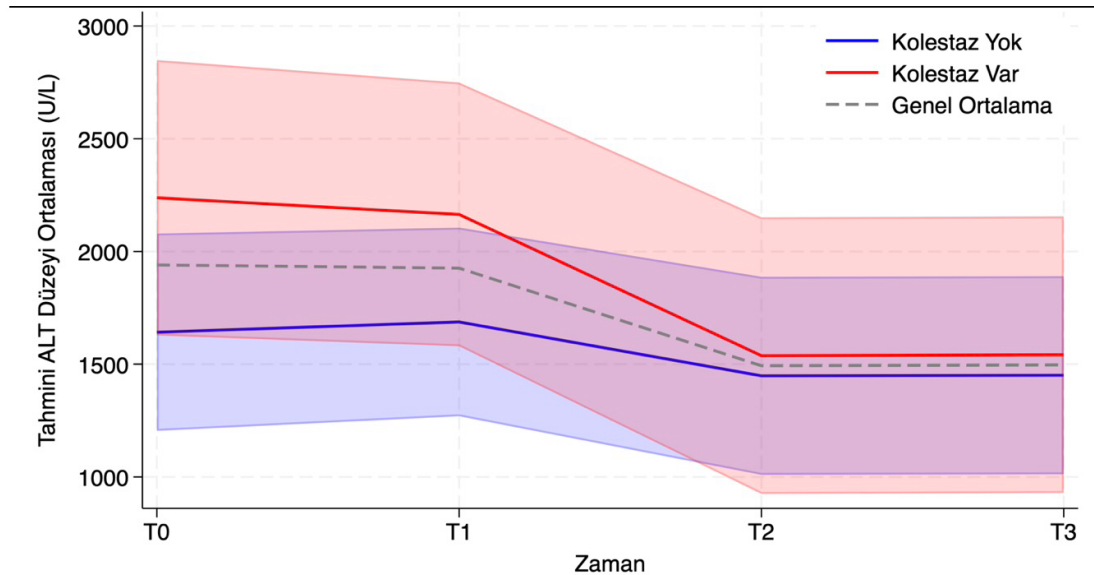
Tablo 4.16. ALT için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri

#### Omnibus Sabit Etki Testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	27,380	3	<0,001	0,901
Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	15,770	3	0,001	0,840
Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	25,210	3	<0,001	0,894
Kolestaz Ana Etkisi	1,070	1	0,302	0,517
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	3,630	3	0,304	0,548
Zaman × Saat Etkileşimi	125,430	3	<0,001	0,977

ALT için EMM üzerinden hazırlanan zaman × kolestaz etkileşimi grafiği Şekil 4.9.'da sunulmuştur. Grafik, kolestaz olan hastalarda tüm zaman noktalarında daha yüksek ALT düzeylerinin izlendiğini, ancak gruplar arasındaki farkın zaman içinde belirgin biçimde değişmediğini görsel olarak sunmaktadır.

#### ALT İçin Zaman × Kolestaz Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taraflı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.9. ALT için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği

Kolestaz varlığında ALT düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,114$ ). Zaman ilerledikçe ALT düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü kolestaz durumuna göre farklılık göstermemektedir. Zaman  $\times$  kolestaz etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,304$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.33.**).

#### 4.4.4.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre ALT Analizi

ALT için NAC tedavisine yanıt durumuna göre LMM analizi (**Tablo 8.37.**), EMM (**Tablo 8.38.**), ikili karşılaştırmalar (**Tablo 8.39.**) ve AME (**Tablo 8.40.**) tabloları **EK-1**'de sunulmuştur.

ALT için NAC tedavisine yanıt durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü orta düzeyde (*marginal*  $R^2=0,149$ ) saptanmıştır. Buna karşılık, sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücünün sınırlı olduğu (*conditional*  $R^2=0,343$ ) gözlenmiştir. Varyansın önemli bir kısmı model tarafından açıklanamayan artık varyans içinde yer almakta ve bireyler arası heterojenite model kapsamında yeterince açıklanamamaktadır (**Tablo 8.37.**).

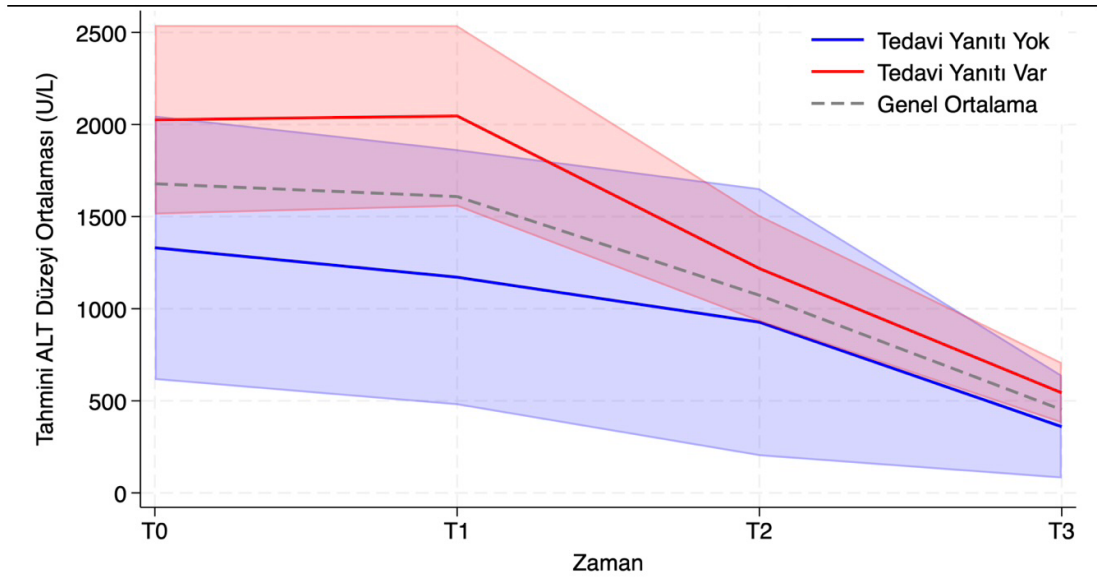
Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman  $\times$  saat etkileşimi anlamlı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,046$ ) saptanmıştır. Tedavi yanıtı ana etkisi ve zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde NAC tedavisine yanıtı ve yanıtı olmayan her iki grupta ALT düzeyinin zaman içinde anlamlı biçimde değiştiği (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,026$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.17.**).

Tablo 4.17. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

<b>Omnibus Sabit Etki Testleri</b>				
<b>Etki</b>	<b><math>\chi^2</math> (ki-kare)</b>	<b>Serbestlik Derecesi</b>	<b>p-Değeri</b>	<b><math>\eta^2</math> (Etki büyüklüğü)</b>
<b>Zaman Ana Etkisi</b>	31,790	3	<b>&lt;0,001</b>	0,914
<b>Tedaviye Yanıtı Olmayan Grupta Zaman Etkisi</b>	9,290	3	<b>0,026</b>	0,756
<b>Tedaviye Yanıtı Olan Grupta Zaman Etkisi</b>	43,780	3	<b>&lt;0,001</b>	0,936
<b>Tedavi Yanıtı Ana Etkisi</b>	3,560	1	0,059	0,781
<b>Zaman <math>\times</math> Tedavi Yanıtı Etkileşimi</b>	4,410	3	0,221	0,595
<b>Zaman <math>\times</math> Saat Etkileşimi</b>	8,010	3	<b>0,046</b>	0,728

ALT için EMM üzerinden hazırlanan zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği **Şekil 4.10.**'da sunulmuştur. Grafik, NAC tedavisine yanıtı ve yanıtı olmayan gruplarda ALT düzeylerinin zaman içinde benzer bir azalma eğilimi gösterdiğini ve gruplar arasındaki farkın zamana bağlı olarak belirgin biçimde değişmediğini görsel olarak ortaya koymaktadır.

**ALT İçin Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi Grafiği**



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taraflı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.10. ALT için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği

NAC tedavisine yanıtı varlığında ALT düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,126$ ). Zaman ilerledikçe ALT düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü NAC tedavisine yanıt durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Zaman × tedavi yanıtı etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,221$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.37.**).

#### 4.4.4.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre ALT Analizi

ALT için karaciğer hasarı durumuna göre MLL analizi (**Tablo 8.41.**), EMM (**Tablo 8.42.**), ikili karşılaştırmalar (**Tablo 8.43.**) ve AME (**Tablo 8.44.**) tabloları **EK-1**'de sunulmuştur.

ALT için karaciğer hasarı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*marginal*  $R^2=0,114$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü orta düzeyde (*conditional*  $R^2=0,567$ ) saptanmıştır. Varyansın bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklansa da model tarafından açıklanamayan artık varyans yüksektir ve bireyler arası heterojenite model kapsamında kısmen açıklanmaktadır (**Tablo 8.41.**).

Omnibus sabit etki testlerinde karaciğer hasarı ana etkisi ve zaman  $\times$  saat etkileşimi anlamlı (sırasıyla  $p=0,036$  ve  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Zaman ana etkisi ve zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde primer karaciğer grubunda ALT düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği ( $p=0,024$ ), sekonder karaciğer hasarı grubunda ise bu değişimin etkisinin anlamsız olduğu ( $p=0,557$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.18.**).

Tablo 4.18. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

#### Omnibus Sabit Etki Testleri

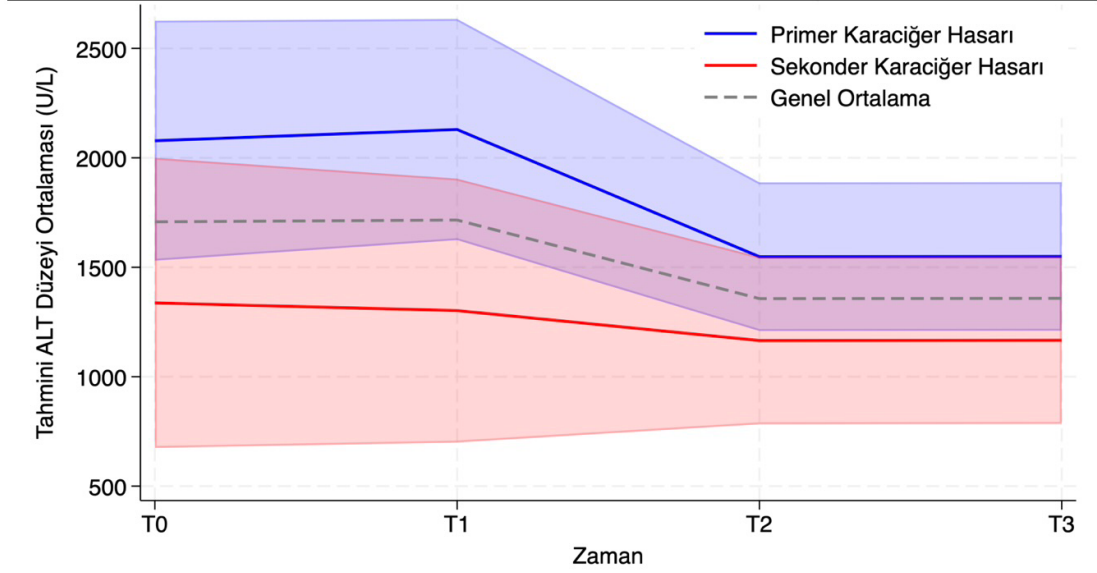
Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	6,510	3	0,089	0,685
Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	9,480	3	<b>0,024</b>	0,760
Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	2,080	3	0,557	0,409
Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	4,390	1	<b>0,036</b>	0,814
Zaman $\times$ Karaciğer Hasarı Etkileşimi	2,160	3	0,539	0,419
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	44,330	3	<b>&lt;0,001</b>	0,937

ALT için EMM üzerinden hazırlanan zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi grafiği **Şekil 4.11.**'de sunulmuştur. Grafik, primer karaciğer hasarı olan hastalarda tüm zaman noktalarında daha yüksek ALT düzeylerinin izlendiğini ve gruplar arasındaki farkın zaman boyunca büyük ölçüde korunduğunu görsel olarak ortaya koymaktadır.

Sekonder karaciğer hasarı varlığında ALT düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,089$ ). Zaman ilerledikçe ALT düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü karaciğer hasarı türüne göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Zaman  $\times$

karaciğer hasarı etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,539$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (Tablo 8.41.).

**ALT İçin Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi Grafiği**



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.11. ALT için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği

#### 4.4.5. Laktat

##### 4.4.5.1. Kolestaz Durumuna Göre Laktat Analizi

Laktat için kolestaz durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.45.), EMM (Tablo 8.46.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.47.) ve AME (Tablo 8.48.) tabloları EK-1'de sunulmuştur.

Laktat için kolestaz durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde ( $marginal R^2=0,059$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü orta düzeyde ( $conditional R^2=0,697$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (Tablo 8.45.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı (her ikisi için  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Kolestaz ana etkisi ve zaman × kolestaz

etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde kolestaz olan ve olmayan laktat düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği (sırasıyla  $p=0,008$  ve  $p=0,021$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.19.**).

Tablo 4.19. Laktat için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri

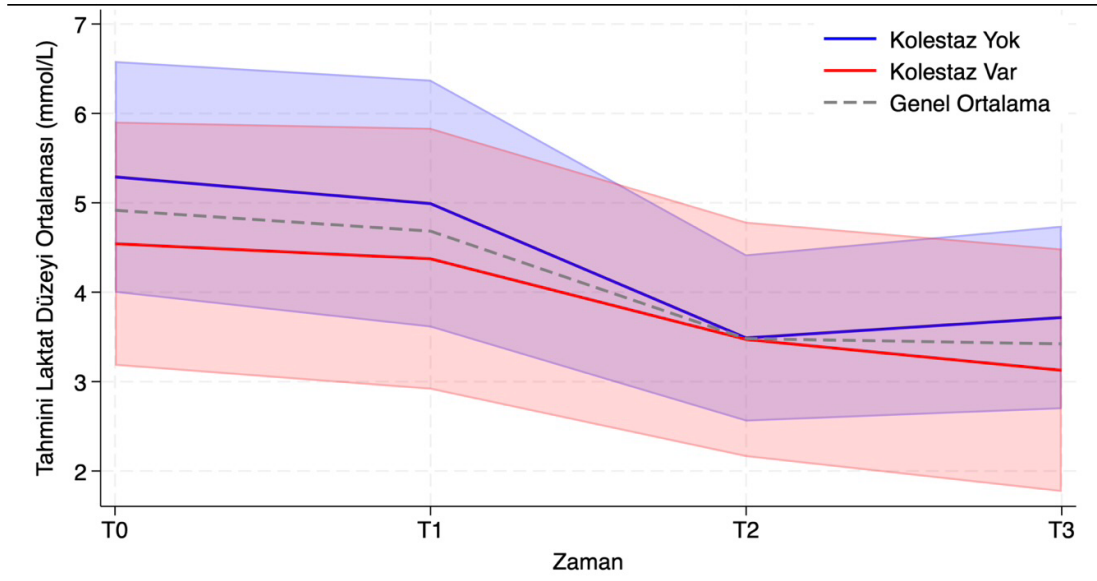
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	16,610	3	<0,001	0,847
Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	9,790	3	0,021	0,765
Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	11,830	3	0,008	0,798
Kolestaz Ana Etkisi	0,420	1	0,515	0,296
Zaman $\times$ Kolestaz Etkileşimi	4,570	3	0,206	0,604
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	32,680	3	<0,001	0,916

Laktat için EMM üzerinden hazırlanan zaman  $\times$  kolestaz etkileşimi grafiği **Şekil 4.12.**'de sunulmuştur. Grafik, her iki grupta laktat düzeylerinin zaman içinde benzer azalma desenleri gösterdiğini ve gruplar arasındaki farkın zamana bağlı olarak belirgin biçimde değişmediğini görsel olarak ortaya koymaktadır.

Kolestaz varlığında laktat düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,420$ ). Zaman ilerledikçe laktat düzeyindeki değişimin yönü ve büyüklüğü kolestaz durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Zaman  $\times$  kolestaz etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,206$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.45.**).

#### Laktat İçin Zaman × Kolestaz Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.12. Laktat için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği

#### 4.4.5.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Laktat Analizi

Laktat için NAC tedavisine yanıt durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.49.), EMM (Tablo 8.50.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.51.) ve AME (Tablo 8.52.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

Laktat için NAC tedavisine yanıtı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*marginal*  $R^2=0,091$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü yüksek düzeyde (*conditional*  $R^2=0,748$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (Tablo 8.49.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve tedavi yanıtı ana etkisi anlamlı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,011$ ) saptanmıştır. Zaman × tedavi yanıtı etkileşimi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde NAC tedavisine yanıtız grupta laktat düzeyinin zaman içinde

anlamli şekilde değiştiği ( $p < 0,001$ ), NAC tedavisine yanitli grupta ise bu değişimin sınırda anlamli olduğu ( $p = 0,051$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.20.**).

Tablo 4.20. Laktat için tedavi yaniti durumuna göre omnibus sabit etki testleri

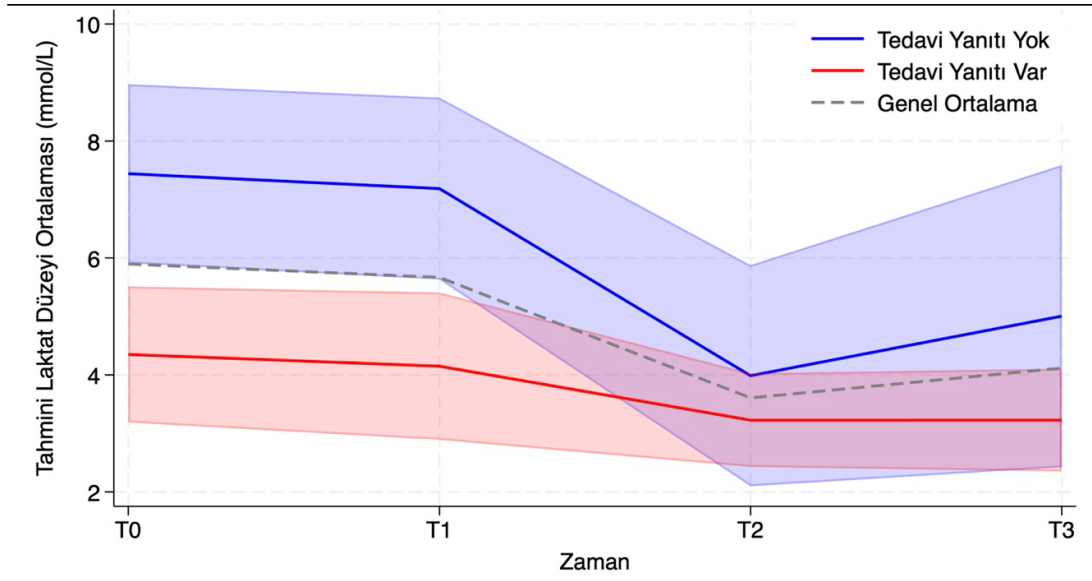
#### Omnibus Sabit Etki Testleri

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	26,410	3	<0,001	0,898
Tedaviye Yanitsız Grupta Zaman Etkisi	20,450	3	<0,001	0,872
Tedaviye Yanitli Grupta Zaman Etkisi	7,770	3	0,051	0,721
Tedavi Yaniti Ana Etkisi	6,520	1	0,011	0,867
Zaman $\times$ Tedavi Yaniti Etkileşimi	6,670	3	0,083	0,690
Zaman $\times$ Saat Etkileşimi	6,580	3	0,086	0,687

Laktat için EMM üzerinden hazirlanan zaman  $\times$  tedavi yaniti etkileşimi grafiği **şekil 4.13.**'te sunulmuştur. Grafik, NAC tedavisine yanitli grupta tüm zaman noktalarında daha düşük laktat düzeylerinin izlendiğini, ancak zaman içinde gruplar arasındaki ayrışmanın istatistiksel olarak anlamli düzeye ulaşmadığını göstermektedir.

NAC tedavisine yaniti varlığı, laktat düzeyinde 3,09 birimlik anlamli bir azalma eğilimi ( $p = 0,002$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe laktat düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü NAC tedavisine yaniti durumuna göre anlamli farklılık göstermemektedir. Zaman  $\times$  tedavi yaniti etkileşiminin anlamsız olması ( $p = 0,083$ ) bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.49.**).

### Laktat İçin Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.13. Laktat için zaman × tedavi yanıtı etkileşimi grafiği

#### 4.4.5.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Laktat Analizi

Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.53.), EMM (Tablo 8.54.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.55.) ve AME (Tablo 8.56.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*marginal*  $R^2=0,058$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü yüksek düzeyde (*conditional*  $R^2=0,898$ ) saptanmıştır. Varyansın önemli bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklanmaktadır (Tablo 8.53.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve zaman × karaciğer hasarı etkileşimi anlamlı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,016$ ) saptanmıştır. Karaciğer hasarı ana etkisi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde değerlendirildiğinde sekonder karaciğer hasarı grubunda laktat düzeyinin

zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği ( $p < 0,001$ ), primer karaciğer hasarı grubunda ise bu değişimin anlamsız olduğu ( $p = 0,078$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.21.**).

Tablo 4.21. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre omnibus sabit etki testleri

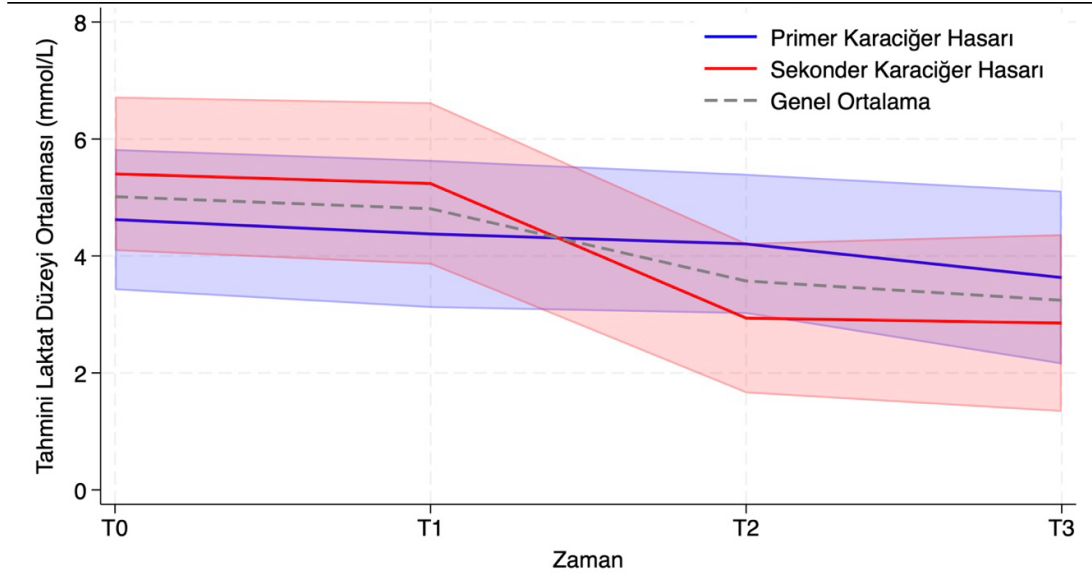
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	24,060	3	<0,001	0,889
Primer Hasar Grubunda Zaman Etkisi	6,820	3	0,078	0,695
Sekonder Hasar Grubunda Zaman Etkisi	25,430	3	<0,001	0,894
Karaciğer Hasarı Ana Etkisi	0,020	1	0,899	0,020
Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi	10,380	3	0,016	0,776
Zaman × Saat Etkileşimi	6,930	3	0,074	0,698

Laktat için EMM üzerinden hazırlanan zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği **Şekil 4.14.**'te sunulmuştur. Grafik, primer ve sekonder karaciğer hasarı gruplarında laktat düzeylerinin zaman içinde farklı seyirler izlediğini ve gruplar arasındaki ayrışmanın özellikle T2 sonrası dönemde belirginleştiğini görsel olarak ortaya koymaktadır.

Sekonder karaciğer hasarı varlığında laktat düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p = 0,372$ ). Zaman ilerledikçe laktat düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü karaciğer hasarı türüne göre anlamlı farklılık göstermektedir. Zaman × karaciğer hasarı etkileşiminin anlamlı olması ( $p = 0,016$ ) bu farklılaşmayı destekler niteliktedir. Özellikle T2 zaman noktasında sekonder karaciğer hasarı grubunda laktat düzeylerinde daha belirgin bir azalma saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) (**Tablo 8.53.**).

### Laktat İçin Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.14. Laktat için zaman × karaciğer hasarı etkileşimi grafiği

#### 4.4.6. Fosfor

##### 4.4.6.1. Kolestaz Durumuna Göre Fosfor Analizi

Fosfor için kolestaz durumuna göre LMM analizi (Tablo 8.57.), EMM (Tablo 8.58.), ikili karşılaştırmalar (Tablo 8.59.) ve AME (Tablo 8.60.) tabloları EK-1’de sunulmuştur.

Fosfor için kolestaz durumuna göre yapılan LMM analizinde, sabit etkilerin açıklama gücü orta düzeyde (*marginal*  $R^2=0,151$ ), sabit ve rastgele etkilerin birlikte sağladığı toplam açıklama gücü düşük ancak anlamlı düzeyde (*conditional*  $R^2=0,430$ ) saptanmıştır. Varyansın bir kısmı, model tarafından açıklanan bireyler arası heterojeniteyi temsil eden rastgele etkiler tarafından açıklansa da model tarafından açıklanamayan artık varyans yüksektir ve bireyler arası heterojenite model kapsamında kısmen açıklanmaktadır (Tablo 8.57.).

Omnibus sabit etki testlerinde zaman ana etkisi ve kolestaz ana etkisi anlamlı (sırasıyla  $p=0,003$  ve  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Zaman × kolestaz etkileşimi ve zaman × saat etkileşimi anlamlı saptanmamıştır. Zamanın etkisi grup düzeyinde

değerlendirildiğinde, kolestaz olmayan grupta fosfor düzeyinin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği ( $p<0,001$ ), kolestaz olan grupta ise bu değişimin anlamsız olduğu ( $p=0,702$ ) gözlenmiştir (**Tablo 4.22.**).

Tablo 4.22. Fosfor için kolestaz durumuna göre omnibus sabit etki testleri

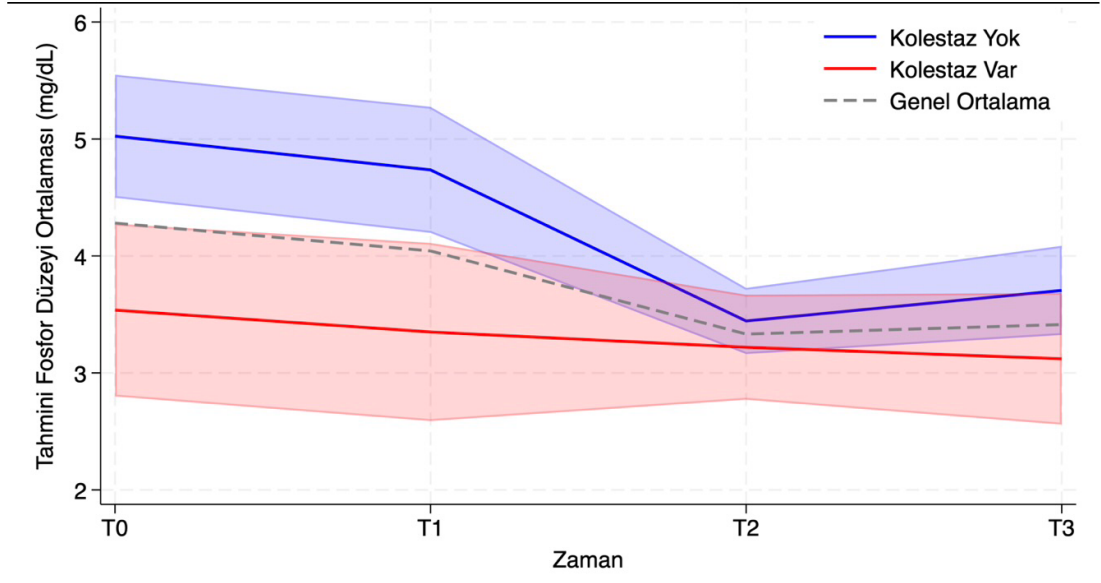
**Omnibus Sabit Etki Testleri**

Etki	$\chi^2$ (ki-kare)	Serbestlik Derecesi	p-Değeri	$\eta^2$ (Etki büyüklüğü)
Zaman Ana Etkisi	13,930	3	<b>0,003</b>	0,823
Kolestaz Olmayan Grupta Zaman Etkisi	27,260	3	<b>&lt;0,001</b>	0,901
Kolestaz Olan Grupta Zaman Etkisi	1,420	3	0,702	0,321
Kolestaz Ana Etkisi	14,630	1	<b>&lt;0,001</b>	0,936
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	6,110	3	0,106	0,671
Zaman × Saat Etkileşimi	1,990	3	0,574	0,399

Fosfor için EMM üzerinden hazırlanan zaman × kolestaz etkileşimi grafiği **Şekil 4.15.**'te sunulmuştur. Grafik, kolestaz olmayan grupta zaman içinde belirgin bir düşüş eğilimi izlendiğini, kolestaz olan grupta ise fosfor düzeylerinin görece daha stabil seyrettiğini görsel olarak ortaya koymaktadır.

Kolestaz varlığı, fosfor düzeyinde 1,49 anlamlı bir azalma eğilimi ( $p=0,002$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Zaman ilerledikçe fosfor düzeyindeki değişikliğin yönü ve büyüklüğü kolestaz durumuna göre anlamlı biçimde farklılaşmamaktadır. Zaman × kolestaz etkileşiminin anlamsız olması ( $p=0,106$ ), bu tabloyu destekler niteliktedir (**Tablo 8.57.**).

### Fosfor İçin Zaman × Kolestaz Etkileşimi Grafiği



T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Grafik tahmini marjinal ortalamalar üzerinden hazırlanmıştır, kırmızı ve mavi taralı alan %95 güven aralığını ifade etmektedir.

Şekil 4.15. Fosfor için zaman × kolestaz etkileşimi grafiği

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, parasetamol zehirlenmesi dışındaki nedenlerle gelişen ve NAC tedavisi uygulanan 18 yaş altı AKY hastalarının demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 10 yıllık dönemde izlenen 86 hastadan oluşan çalışma grubunun verileri, yaş dağılımı, cinsiyet ve özellikle nedenler açısından literatürdeki benzer kohortlarla karşılaştırıldığında hem bölgesel uyumluluklar hem de özgün farklılıklar sergilemektedir.

Çalışma grubumuzun ortalama yaşı 6,68 ( $\pm$  5,96) yıl, ortanca yaşı 4,35 (IQR: 1,74–11,30) yıl olarak saptanmıştır. Bu bulgu, PAKYÇG tarafından yürütülen ve NAC etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli çalışmada NAC tedavisi alan hasta grubunun ortanca yaşı (3,7 yıl) ile uyumludur. Türkiye'den bildirilen diğer seriler incelendiğinde, Öztürk ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında (101) ortanca yaş 7,1 yıl, Barış ve ark.'nın 2012 yılındaki çalışmasında (102) ortanca yaş 69 ay, Özçay ve ark.'nın 2016 yılındaki çalışmasında (20) ortanca yaş 67,9 ay olarak belirlenmiştir. Hastalarımızın %39,5'inin 1-5,5 yaş aralığında kümelenmesi, literatürde bu yaş grubunun AKY açısından riskli bir dönem olduğuna dair verileri desteklemektedir.

Çalışma grubumuzda %39,5 oranında akraba evliliği saptanması, ülkemizdeki genetik geçişli metabolik hastalıkların AKY nedenlerindeki rolünü güçlendiren kritik bir veridir. Barış ve ark.'nın Türkiyeden yaptıkları tek merkezli çalışmada, akraba evliliği oranı %43,2 olarak saptanmıştır. Yazarlar bu durumu pediatrik AKY'de metabolik hastalıkların sıklığının nedeni olarak işaret etmiştir (20). Bir yaş altı vakalarımızın önemli bir kısmının metabolik kökenli olması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda AKY nedenleri primer (%59,3) ve sekonder (%40,7) karaciğer hasarı olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Sekonder karaciğer hasarının (kalp yetmezliği, travma, cerrahi sonrası hipoksi) yüksek oranda saptanması, çalışmamızın yapıldığı merkezin üçüncü basamak bir referans merkezi olmasından kaynaklanmakta ve yoğun bakım hasta popülasyonunun özelliklerini yansıtmaktadır.

Literatürde, özellikle Batı kaynaklı çalışmalarda, nedeni belirlenemeyen vakalar %40-50 gibi yüksek oranlarda seyrederken (2, 97), çalışmamızda bu oran %10,5 ile sınırlı kalmıştır. Bu belirgin fark, hipoksik/iskemik hepatit gibi sekonder nedenlerin net bir şekilde tanımlanmış olması ve metabolik taramaların kapsamlı yapılmasıyla açıklanabilir. Narkewicz ve ark., yaşa özgü tanısal testlerin sistematik uygulanmasının nedeni bilinmeyen AKY oranını düşürdüğünü göstermiştir (6).

Enfeksiyöz nedenler, primer karaciğer hasarı grubunda %16,3 ile sık görülen nedenlerden biri olmuştur. Bu bulgu, gelişmiş ülkelerde enfeksiyöz nedenlerin nadir görüldüğünü bildiren raporların aksine (103), Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde viral etkenlerin hala önemli bir pediatrik AKY nedeni olduğunu vurgulayan yerel verilerle örtüşmektedir. Örneğin, Kayaalp ve ark., Türkiye'deki AKY nedenlerini inceledikleri sistematik derlemelerinde, çocuklarda Hepatit A virüsünün (%20,9) en sık neden olduğunu belirtmişlerdir (21). Benzer şekilde Özçay ve ark. da enfeksiyöz nedenlerin (%33) serilerinde en sık neden olduğunu bildirmiştir (102). Asya ülkelerindeki veriler de enfeksiyöz nedenlerin (özellikle dang humması ve diğer viral etkenler) baskın olduğunu göstermektedir (104). Çalışmamızda Türkiye'den bildirilen önceki serilerin aksine HAV ile ilişkili AKY görülmemesi, hepatit A aşısının 2012 yılında Ulusal Aşı Takvimine eklenmesiyle birlikte bağışıklama oranlarının artmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada solunum yolu virüslerinin ve sistemik viral enfeksiyonların (adenovirüs, vb.) varlığı dikkat çekicidir. Narkewicz ve ark., yaşa özgü tanısal testlerin genişletilmesinin (örn. enterovirüs, herpes simpleks ve diğer viral PCR testleri) nedeni belirlenemeyen vaka oranını azalttığını ve tanıya ulaşma oranını artırdığını göstermiştir (20, 21). Özellikle adenovirüs gibi etkenlerin, sağlıklı çocuklarda da fulminan hepatite yol açabileceği ve yüksek mortalite ile seyredebileceği literatürde vurgulanmıştır (6). Solunum yolu viral panelinde çeşitli etkenlerin (özellikle rinovirüs, influenza ve koronavirüslerin) %20,9 oranında pozitif saptanması, AKY vakalarında eş zamanlı solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik edebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu viral etkenlerin varlığı AKY'nin doğrudan nedeni oldukları şeklinde yorumlanmamalı; ağır sistemik hastalık, hipoksi, sepsis/inflamasyon ve çoklu organ etkilenimi gibi mekanizmalar aracılığıyla dolaylı katkılarının söz konusu

olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu noktada SYVP pozitifliğinin eşlik eden bulgu mu yoksa tetikleyici mi olduğuna karar vermek için zamanlama, klinik fenotip ve diğer nedene yönelik testlerle bütüncül değerlendirme önem taşır (105). Literatürde, İnfluenza A ve B virüslerinin, özellikle Reye sendromu benzeri tablolarla veya HLH'yi tetikleyerek AKY'ye yol açabildiği bilinmektedir. Ayrıca Adenovirüs (özellikle gastrointestinal tutulumla seyreden serotip 40 ve 41) enfeksiyonları, immün yetmezliği olan çocuklarda daha sık görülmekle birlikte, sağlıklı çocuklarda da fulminan hepatite neden olabilen önemli bir etkidir (106). Çalışmada saptanan solunum yolu virüslerinin bir kısmının doğrudan hepatosit hasarından ziyade sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek karaciğer hasarını derinleştirmiş olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Literatürde son dönemde adenovirüs ile ilişkilendirilen nedeni belirsiz ağır akut hepatit vakaları, hepatotrop olmayan virüslerin pediatrik AKY nedenleri arasındaki önemini artırmıştır (107).

Hasta grubumuzda AKY tablosuna eşlik eden komorbid durumların sıklığı ve çeşitliliği, nedene yönelik değerlendirmeyi zorlaştıran etkenlerden biridir. Çalışma grubumuzda %38,4'ünde altta yatan bir kronik hastalık veya komorbidite saptanmış olup, bu oran içerisinde kardiyak hastalıklar (%22,1) en geniş payı oluşturmaktadır.

Çalışma grubumuzun önemli bir kısmını (%40,7) oluşturan sekonder karaciğer hasarı (kardiyak yetmezlik, cerrahi sonrası hipoksi, travma vb.) oranı, PAKYÇG gibi geniş ölçekli Batı kaynaklı kohortlarda bildirilen iskemi/şok kaynaklı karaciğer yetmezliği oranlarından (%3 civarı) oldukça yüksektir (108). Bu durum, çalışmamızın ekstrakorporeal yaşam desteği verilen, kalp nakli yapılan, kompleks kardiyak cerrahilerin yapıldığı üçüncü basamak bir referans merkezinde yürütülmesiyle ilişkilendirilebilir.

Kompleks kardiyak patolojilerin kalp cerrahisi sonrası gelişen hipoksik karaciğer hasarı (şok karaciğeri), sistemik hipoperfüzyon veya venöz konjesyon sonucu gelişen ve genellikle karaciğer enzimlerinde ani ve çok yüksek artışlarla seyreden, ancak dolaşımın düzelmesiyle gerileyebilen ve tam iyileşmenin görülebildiği bir tablodur (24). Bu hastalarda karaciğerdeki hasar, genellikle hemodinamik instabilitenin bir sonucudur ve asıl belirleyici faktör kardiyak fonksiyonların düzeltilmesidir. Literatürde, kardiyak cerrahi sonrası gelişen akut

karaciğer yetmezliğinin, çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olduğu ve prognozun altta yatan kardiyak patolojiye bağlı olduğu vurgulanmaktadır (109). Bu hastalarda genellikle kolestaz bulunmaması, hasarın safra kanallarından ziyade hepatoselüler zon 3 nekrozu (sentrilobüler nekroz) ile sınırlı kaldığını ve hemodinamik dolaşımın düzelmesini takiben rejeneratif sürecin hızlı bir şekilde başlayabildiğini düşündürmektedir (110). Ayrıca, çalışmamızda uygulanan NAC tedavisinin iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı etkilerinin de bu hızlı iyileşme sürecine katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Deneysel modellerde NAC'nin, serbest oksijen radikallerini temizleyerek ve mikrodolaşımı düzelterek karaciğerdeki iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir (111). Dolayısıyla, çalışmamızda bu grupta gözlenen NAC tedavisine yüksek yanıt oranı, NAC'nin iskemik zeminde gelişen akut karaciğer hasarındaki potansiyel terapötik rolünü destekler niteliktedir.

Romatolojik (Akut Romatizmal Ateş, FMF, sJIA) ve hematolojik hastalığı (ITP) bulunan hastalarda gözlenen AKY tablosu, altta yatan hastalıktan ziyade tedavi amacıyla kullanılan farmakolojik ajanların (salisilat, kolşisin, eltrombopag) hepatotoksik etkilerine bağlanmıştır. DILI, pediatrik AKY vakalarının önemli bir kısmını oluşturmakta olup özellikle parasetamol dışı ajanların (antiepileptikler, antibiyotikler ve immünmodülatörler) rolü giderek daha fazla tanımlanmaktadır (2). Bununla birlikte, romatolojik hastalıkların kendisine bağlı sistemik inflamatuvar süreçler de AKY ile sonuçlanabilmektedir (7). Canna ve Marsh, HLH'nin, kontrolsüz immün aktivasyon ve sitokin fırtınası yoluyla masif hepatoselüler nekroza yol açabileceğini ve bu durumun pediatrik AKY ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır (27).

Çalışmamızdaki DILI spektrumu, parasetamol dışı ajanların (salisilat, kolşisin, valproik asit, antitüberküloz ilaçlar, kemoterapötikler) çocukluk çağı AKY nedenlerindeki kritik rolünü teyit etmektedir. Batı ülkelerinde AKY'nin en sık nedeni parasetamol zehirlenmesi iken (6), Türkiye'den bir sistematik derleme ve bazı serilerde antitüberküloz ilaçlar ve antiepileptikler gibi idiosinkratik reaksiyon gösteren ajanlar ön plana çıkmaktadır (20, 21). Özellikle valproik asit kullanımına bağlı gelişen karaciğer yetmezliği, mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyebilmesi ve karnitin

metabolizmasını bozması nedeniyle literatürde kötü prognozla ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (112).

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi ve bitkisel tüketimine (heliz otu) bağlı gelişen vakalar, toksik hepatitin bölgesel ve kültürel özelliklerini yansıtmaktadır. Mantar zehirlenmesi, Türkiye'den yapılan sistematik derlemelerde çocuklarda toksik karaciğer yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir (21). Ayrıca, bitkisel ürünlerin güvenli olduğu algısına karşın, çoklu bileşen içermeleri ve denetim eksiklikleri nedeniyle fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabildiği bilinmektedir (22). Çalışmamızdaki heliz otu örneği, bitkisel hepatotoksisitenin ayırıcı tanıda mutlaka sorgulanması gerektiğini göstermektedir. Çalışma grubumuzdaki toksik hepatit ile ilişkili AKY (DILI, HILI ve mantar zehirlenmesi) gelişen 14 hastanın 12'sinde NAC tedavisine yanıt alınmıştır. Çalışmanın retrospektif tasarımı dolayısıyla kesin nedensel çıkarım yapılamamakla birlikte, bu bulgu parasetamol dışı toksik hepatit vakalarında NAC tedavisinin potansiyel etkinliğine işaret etmekte ve bu gözlemin prospektif, kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Hastalarımızda MIS-C zemininde gelişen sekonder HLH vakaları COVID-19 pandemisinin pediatrik AKY nedenlerine yansımaları olarak değerlendirilebilir. Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen MIS-C tablosunun, sitokin fırtınası yoluyla karaciğer disfonksiyonuna ve sekonder HLH benzeri tablolara yol açabildiği bildirilmiştir (113). HLH, kontrolsüz immün aktivasyon ve masif hepatoselüler nekroz ile karakterize olup, karaciğer yetmezliği tablosuyla prezente olduğunda mortalitesi oldukça yüksek olması nedeniyle pediatrik AKY ayırıcı tanısında kritik bir öneme sahiptir (27). Bu hastalarda nedene yönelik antiinflamatuvar tedavilerin (steroid, IVIG vb.) uygulanması, karaciğer hasarını baskılayabilir. Ancak NAC tedavisine yanıtız ve kolestazı olmayan grupta yer alan HLH hastaları özgül tedavilerin gecikmesinin NAC gibi destek tedavilerinin etkinliğini sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda HLH olan hastalarda nakil durumunun primer nedenlere göre daha az olması, özgül medikal tedavinin erken ve etkin kullanılmasından kaynaklanabileceği gibi organ rezervinin düşük olduğu ülkemizde

HLH'nin nakil için görece kontraendikasyon olarak görülmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri, başlangıçta nedeni belirlenemeyen veya AKY sürecinde tanı alan genetik/metabolik hastalıkların çeşitliliğidir. Takip sürecinde Wilson hastalığı, mitokondriyal DNA deplesyonu, ACAD9 eksikliği, POLG ve NBAS mutasyonlarının saptanması, izlemin başında nedeni belirlenemeyen vakaların henüz tanı konulmamış genetik hastalıkları barındırdığını göstermektedir. Narkewicz ve ark., yaşa özgü yapılandırılmış tanısal algoritmaların kullanılmasının, nedeni bilinmeyen vaka oranını anlamlı ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (6). Özellikle NBAS ve SCYL1 gibi genlerdeki mutasyonların, ateşle tetiklenen tekrarlayan karaciğer yetmezliği ataklarına neden olduğu son yıllarda tanımlanmıştır (2). Çalışmada bir hastada NBAS mutasyonunun, diğerlerinde ise mitokondriyal solunum zinciri defektlerinin (POLG, ACAD9, DGUOK şüphesi) saptanması, bu nadir genetik bozuklukların AKY nedenlerindeki yerine işaret etmektedir. Lee ve Sokol, mitokondriyal hepatopatilerin çoklu organ tutulumu ile seyredebileceğini ve özellikle laktat yüksekliği ile giden AKY vakalarında ayırıcı tanıda öncelikli olması gerektiğini belirtmişlerdir (114). Wilson hastalığı, büyük çocuklarda pediatrik AKY'nin en sık metabolik nedeni olup, çalışmamızda da nakil yapılan hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır; bu durum literatürdeki Wilson hastalığının fulminan formunun medikal tedaviye yanıtının düşük olduğu ve sıklıkla nakil gerektirdiği bilgisiyle örtüşmektedir (115, 116).

Çalışmamızda nedeni belirlenemeyen karaciğer hasarı olan 9 hastanın 6'sına (%66,7) karaciğer nakli yapılmış olması, bu grubun prognozunun ciddiyetini vurgulamaktadır. Literatürde nedeni belirlenemeyen AKY vakalarının, tüm vakaların yaklaşık %30–50'sini oluşturduğu; bu grupta özgül bir medikal tedavi seçeneğinin bulunmaması nedeniyle spontan sağ kalım oranlarının daha düşük seyrettiği ve karaciğer nakli ihtiyacının arttığı bildirilmektedir. (12, 117). Çalışmamızda bu gruptaki yüksek nakil oranı, nedeni belirlenemeyen fulminan seyirli vakalarda nakil kararının geciktirilmemesi gerektiği yönündeki rehber görüşleri ile uyumludur (2, 17). Bu hastalarda NAC ve TPE gibi destek tedavileri nakilsiz sağ kalımı sağlamak için

yeterli olmasa dahi nakile köprülemeyi iyileştirmek için kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kolestazı olan ve NAC tedavisine yanıtı olmayan hastalarımızda (n=14), nedeni belirlenemeyen vakaların (%50) ve metabolik hastalıkların ağırlıkta olması, bu nedenlerin kötü prognozla olan ilişkisini teyit etmektedir (118). Özçay ve ark., Türkiye'deki pediatrik AKY serilerinde nedeni bilinmeyen vakaların ve Wilson hastalığı tanısı alan vakaların spontan sağ kalım oranlarının (sırasıyla %20 ve %0), toksik nedenlere göre (%78,5) anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (102). Benzer şekilde, Asya kökenli çocuklarda yapılan çalışmalarda da nedeni bilinmeyen vakaların yüksek mortalite ve nakil ihtiyacı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (104). Çalışmamızda bu gruptaki hastalarda NAC tedavisine yanıt alınamaması, altta yatan metabolik veya genetik defektin (örn. mitokondriyal hastalıklar veya Wilson hastalığı) geri dönüşümsüz (*irreversible*) doğasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Squires ve ark., nedeni bilinmeyen vakaların tanı konulamamış immün disregülasyon veya nadir metabolik hastalıkları barındırdığını ve bu hastaların nakil oranlarının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (97).

Çalışmamızda kolestazı olmasına rağmen NAC tedavisine yanıtı olan primer karaciğer hasarı grubunda (n=13), toksik hepatitlerin (4 hastada DILI, birer hastada HILI ve mantar zehirlenmesi) yer alması dikkat çekicidir. Bu durum, toksik hepatitlerde etkenin uzaklaştırılması ve NAC tedavisi ile karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin korunabildiğini göstermektedir. Squires ve ark.'nın raporlarında, toksik nedenlerin (özellikle parasetamol) spontan iyileşme oranlarının yüksek olduğu, buna karşın metabolik hastalıkların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (7). DILI vakalarında NAC kullanımı, glutatyon rezervlerini yenileyerek ve oksidatif stresi azaltarak hepatoselüler iyileşmeyi hızlandırabilmektedir (75, 119).

NAC tedavisinin etkinliğini değerlendiren Cochrane 2020 sistematik derlemesinde, hastaların AKY nedenlerine göre gruplandırılmamış olması ve çalışma grubunda nedeni bilinmeyen AKY vakalarının yaklaşık %50'yi oluşturmasının; NAC tedavisine verilen yanıtın beklenenden düşük saptanmasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim parasetamol dışı AKY'de NAC'nin sağ kalım üzerindeki etkisine ilişkin mevcut çalışmalar, klinikteki ve AKY nedenlerindeki

heterojenite nedeniyle çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunda metabolik ve nedeni belirlenemeyen vakaların sık görüldüğü erken yaş dönemlerinde, NAC kullanımı ile düşük sağ kalım arasındaki ilişkinin hasta yaş dağılımı ve altta yatan AKY nedenleri tarafından şekillenmiş olabileceğini düşündürmektedir (98).

Çalışmamızda elde edilen veriler, pediatrik AKY'nin hepatik disfonksiyonla sınırlı kalmadığını, hastaların büyük çoğunluğunda (%75,6) karaciğer dışı organ yetmezliklerinin eşlik ettiği ağır bir multisistemik tablo olduğu bilgisini desteklemektedir (5). Hastalarımızın önemli bir kısmında (%44,2) karaciğer yetmezliği dışında iki ve üzeri organ yetmezliği bulunması, pediatrik AKY'nin SIRS ile tetiklenen ve çoklu organ yetmezliğine hızla ilerleyebilen dinamik doğasını yansıtmaktadır (5).

Hastalarımızın %32,6'sında böbrek yetmezliği geliştiği ve %18,6'sına CRRT uygulandığı görülmüştür. Literatürde, pediatrik AKY seyrinde gelişen akut böbrek hasarının; hepatorenal sendrom, akut tübüler nekroz veya sepsis kaynaklı hipoperfüzyon gibi multifaktöriyel nedenlere bağlı geliştiği bildirilmektedir (120). Literatürde CRRT'nin böbrek fonksiyonlarını düzeltmenin yanı sıra mortalite ile doğrudan ilişkili olan amonyak düzeyinin kontrol altına alınmasında en etkin yöntemlerden biri olduğu belirtilmekte ve nöroprotektif etkisi vurgulanmaktadır (121). Deep ve ark., CRRT kullanımının pediatrik AKY hastalarında nakilsiz sağ kalımı veya nakile köprüleme sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir (122). Kaybedilen 21 hastamızdan 10'unda (%47,6) böbrek yetmezliği geliştiği ve bu hastalardan 7'sine (%33,3) CRRT uygulandığı tespit edilmiştir. Kulkarni ve ark., akut böbrek hasarının pediatrik AKY hastalarında mortalite riskini 3,6 kat artırdığını bildirmişlerdir (12). CRRT uygulanmasına karşın görülen yüksek mortalite oranı, CRRT ihtiyacı doğan hastaların çoklu organ yetmezliği sürecine girmiş, hastalığın ileri evresindeki vakalar olmasıyla açıklanabilir.

Hastalarımızda %53,5 oranında inotrop ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Akut karaciğer yetmezliğinde gözlenen hemodinamik bozulma, genellikle sitokin fırtınası kaynaklı periferik vazodilatasyon ve buna bağlı gelişen distribütif şok tablosu ile ilişkilidir (123). Çalışmamızda yüksek inotrop kullanım oranının saptanması,

hastaların yoğun bakım izlem süreçlerinde belirgin hemodinamik instabilite yaşadıklarını düşündürmektedir. Deep ve ark., yüksek doz inotrop ihtiyacı ile karakterize refrakter hipotansiyonun, karaciğer nakli için önemli bir engel oluşturduğunu ve bu hastaların büyük bir kısmının nakil yapılamadan kaybedildiğini vurgulamışlardır (5). Kaybedilen hastaların büyük çoğunluğunda (%81,0) inotrop desteği ihtiyacı olması, terminal dönemde gelişen kardiyovasküler kollapsı yansıtmaktadır.

Mekanik ventilasyon ihtiyacı hastalarımızın %38,4'ünde saptanmıştır. Bu oranlar PAKYÇG tarafından yürütülen prospektif çalışmalardaki solunum yetmezliği, ARDS, serebral ödem veya ileri evre HE yönetimi maksadıyla mekanik ventilasyon kullanım oranlarıyla (%40 civarı) benzerlik göstermektedir (124). Kaybedilen hastalarımızda %57,1 oranında mekanik ventilasyon ihtiyacı saptanmıştır. Bu durum solunum desteği ihtiyacının, hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozla paralel seyrettiği yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir (5).

Hastalarımızın yarısında (%50) geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmış olması, pediatrik AKY'de tanımlanan immün paralizi ve buna eşlik eden yüksek sepsis riskine işaret etmektedir (47). Literatürde, Kupffer hücrelerinin fonksiyon kaybı ve hepatik kompleman sentezindeki bozulmanın, pediatrik AKY hastalarını bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı belirgin şekilde savunmasız hale getirdiği bildirilmiştir (125). Sepsis, pediatrik AKY seyrinde hem karaciğer hasarını derinleştiren hem de serebral ödem riskini artıran majör bir faktördür (47). Bu nedenle uluslararası rehberler klinik kötüleşme veya SIRS bulguları varlığında kültür sonuçları beklenmeksizin geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanmasını önermektedir (2). Kontrol altına alınamayan sepsis durumunun karaciğer nakli için bir kontraendikasyon oluşturacağı unutulmamalıdır (5).

Hastalarımızın %39,5'ine en az bir ekstrakorporeal tedavi yöntemi uygulanmış olup, en sık başvuru olan yöntem %33,7 ile TPE olmuştur. TPE, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri, amonyağı ve albumine bağlı toksinleri uzaklaştırarak karaciğer rejenerasyonu için zaman kazanmayı veya hastayı karaciğer nakline hazırlamayı amaçlayan bir köprü tedavisi olarak öne çıkmakta olup; erişkin ve pediatrik serilerde biyokimyasal parametrelerde düzelme sağladığı ve özellikle Wilson

hastalığı ile toksik hepatit gibi belirli AKY nedenlerindeki dolaşımdaki toksinlerin uzaklaştırılması ve transplantasyona köprüleme açısından etkin olduğu bildirilmektedir (57, 126).

Hastalarımızın yalnızca %23,3'ünde (n=20) HE evreleme bilgisine ulaşılabilmiş olması, retrospektif çalışmaların doğal bir sınırlılığı olmakla birlikte, çocukluk çağında HE tanısı koymanın zorluğunu da yansıtmaktadır. Literatürde, özellikle süt çocuklarında ve küçük çocuklarda HE'nin huzursuzluk ve uyku düzensizliği gibi özgül olmayan bulgularla seyretmesi nedeniyle tanısının zor olduğu ve sıklıkla atlanabildiği vurgulanmaktadır (47). Squires ve ark., çocuklarda HE değerlendirmesinin zorluğu nedeniyle pediatrik AKY tanımında "ensefalopati olmaksızın koagülopati (INR>2,0)" kriterinin kullanılmasının önemine dikkat çekmişlerdir (7). Hussain ve ark., EEG anormalliklerinin pediatrik AKY hastalarında kötü prognoz ve artmış nakil ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (127). Çalışmada HE saptanan hastaların %52,7'sinin evre 3 ve 4 gibi ileri evrelerde olması, hafif evre HE'nin klinik olarak gözden kaçmasından veya kayıt altına alınmamasından kaynaklanabilir. İleri evre HE varlığı, serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon riskini artırarak mortalite ile doğrudan ilişkilidir (128).

Çalışmamızda mortalite oranı %24,4 olarak saptanmıştır. Bu oran, Türkiye'den bildirilen diğer serilerdeki %24 ile %66 arasında değişen mortalite oranlarına kıyasla daha düşüktür (20). Bu durum, yoğun bakım imkanlarındaki iyileşmeler, erken dönemde karaciğer nakli yapılabilmesi ve artan ekstrakorporeal destek tedavisi kullanımı ile açıklanabilir. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda nakilsiz sağ kalımın daha düşük olduğu ve mortalitenin yüksek seyrettiği Squires ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda da gösterilmiştir (7, 47). Çalışmamızda kaybedilen hastaların ortanca yaşının 2,3 yıl olması, bu yaş grubunun kırılma yaşını destekleyen bir bulgudur.

Çalışmamızda kaybedilen hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, mortalitenin yalnızca karaciğer yetmezliğine bağlı olmadığı, aksine tablonun çoklu organ yetmezliği ile seyreden ağır bir sistemik süreç olduğu görülmektedir. Kaybedilen 21 hastanın 18'inde (%85,7) karaciğer dışında en az bir organ yetmezliğinin gelişmiş olması ve 8 hastada (%38) karaciğer dışında dört organ yetmezliğinin bir arada bulunması, literatürde tanımlanan pediatrik AKY'nin

multisistemik doğasını desteklemektedir (5). Squires ve ark., pediatrik AKY vakalarında ölümün en sık nedeninin kontrol altına alınamayan SIRS ve buna bağlı gelişen çoklu organ yetmezliği olduğunu vurgulamışlardır (2, 47).

Kaybedilen hastalarımızda AKY nedenlerinin dağılımı incelendiğinde, sekonder karaciğer hasarı (hipoksik/iskemik) grubundaki hastalar %52,3 ile çoğunluğu oluşturmaktadır. Primer karaciğer hasarı grubunda bulunup kaybedilen hastaların üçü HLH ile ilişkili karaciğer hasarı, üçü enfeksiyöz nedenler, ikisi MLD ve biri DILI nedeniyle izlenmiş olup; bir hastada ise AKY nedeni aydınlatılamamıştır. HLH, pediatrik AKY ayırıcı tanısında kritik öneme sahip olup, erken tanı konulmasına rağmen mortalite oranları yüksek seyredebilir (27). MLD vakalarında sıklıkla tedaviye yanıt sınırlı olmakta, karaciğer nakli ihtiyacı ve mortalite yüksek olmaktadır (16). Sistemik tutulumu olan MLD alt tiplerinde ise nakil kararı hasta özelinde multidisipliner olarak verilmelidir (2).

Pediatrik AKY’de otoimmün nedenlerin saptanmasında serolojik belirteçlerin tanısız duyarlılığının düşük olduğu ve sistemik inflamatuvar yanıtın hastalığın seyri üzerinde belirleyici bir rol oynadığı gözlenmiştir. Çalışma grubumuzda otoimmün serolojik pozitiflik oranı %5,8 ile sınırlı kalmış ve bu pozitifliklerin (ANA, anti-dsDNA) büyük çoğunluğu klinik tabloyla uyumsuz bulunarak özgül olmayan değişiklikler olarak yorumlanmıştır. Histopatolojik değerlendirme ile OİH tanısı alan bir hasta olup bu hastanın otoimmün serolojisinin negatif olması; AKY tablosunda başvuran OİH vakalarında tanı koyulmasının güçlüğüne ve serolojik negatiflik ile tanının dışlanamayacağına işaret etmektedir. Çalışmamızda sadece serolojiye dayalı tanı konulamaması ve histopatolojinin belirleyici olması, Stravitz ve ark. ile Squires ve ark. tarafından önerilen, fulminan OİH tanısında karaciğer biyopsisinin kritik rolünü desteklemektedir (2, 125).

Çalışmamızda yüksek CRP ve prokalsitonin düzeylerinin saptanması, AKY sürecine eşlik eden yoğun sistemik inflamatuvar yanıtı ve hepatoselüler nekrozu yansıtmaktadır. Literatürde, AKY hastalarında prokalsitonin ve CRP düzeylerinin, sadece bakteriyel enfeksiyon varlığında değil, masif karaciğer nekrozu ve SIRS zemininde de yükselebileceği vurgulanmıştır (129, 130). CRP yüksekliği olan hastaların önemli bir kısmının (%41,7) ekstrakorporeal tedavilere ihtiyaç duyması ve

NAC tedavisine yanıtız grupta yer alması, şiddetli inflamasyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Azhar ve ark., pediatrik AKY hastalarında sitokin fırtınası ve düzensiz immün aktivasyonun, ölüm veya nakil ihtiyacı ile sonuçlanan kötü gidişatla ilişkili olduğunu göstermiştir (131). Larsen ve ark., yüksek volümlü TPE'nin, dolaşımdaki hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMPs) ve inflamatuvar sitokinleri temizleyerek sistemik inflamasyonu azalttığını ve nakil sonrası sağ kalımı iyileştirdiğini raporlamıştır (57). Bu tedavilerin uygulanmasına rağmen CRP düzeyi yüksek olan hastalarımızda NAC tedavisine yanıt alınamaması, inflamatuvar süreçlerin tetiklediği çoklu organ yetmezliği sürecinin geri döndürülemez aşamaya geçmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ferritin düzeylerinin değerlendirildiği hastalarda ortanca değer 577,6 ng/mL olarak saptanmış olup, ferritin düzeyi  $\geq 500$  ng/mL olan hastaların %60'ına,  $\geq 2.000$  ng/mL olanların ise %83'üne ekstrakorporeal tedavi (özellikle TPE) uygulanmıştır. Buna rağmen bu hastalarda NAC tedavisine yanıt oranının düşük saptanması inflamatuvar kaskadın kontrol altına alınmasının zorluğunu ve bu belirteçlerin kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, özellikle nedeni belirlenemeyen pediatrik AKY vakalarında HLH benzeri bir immün disregülasyon veya aktive CD8+ T-hücresi hepatitinin bulunabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (132).

Amonyak düzeyleri ile HE varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, amonyak düzeyleri arttıkça HE riskinde artış eğilimi olduğu, ancak düşük amonyak düzeylerinde dahi hastaların önemli bir kısmında ensefalopati gelişebildiği gözlenmiştir. Literatürde amonyak yüksekliğinin HE patogenezinin merkezinde yer aldığı kabul edilse de serum amonyak konsantrasyonunun klinik HE evresiyle her zaman doğrudan ilişkili olmadığı vurgulanmaktadır (55). Plazma amonyak düzeyleri ile klinik tablo arasında her zaman doğrusal bir ilişki bulunmayabileceği; amonyağın yanı sıra nöroinflamatuvar süreçler ve sinerjistik toksinlerin de HE patogenezinde rol oynadığı unutulmamalıdır (133, 134). Bernal ve ark., amonyak düzeyinin  $>100$   $\mu\text{mol/L}$  olmasının ileri evre HE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, amonyak düzeyinin  $>200$   $\mu\text{mol/L}$  olmasının serebral herniasyon riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (43). Çalışmada amonyak düzeyi  $>75$   $\mu\text{mol/L}$

üzerinde bulunan grupta HE sıklığının artması (n=3/6, %50) bu literatür bilgisiyle uyumludur ancak örneklem küçüklüğü nedeniyle oluşan istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı düşünülebilir.

Bu çalışmada seruloplazmin düzeyi bakılan hastaların sadece birinde düşüklük saptanmış olması ve 24 saatlik idrar bakır yüksek saptanan 8 hastadan 7'sinin aslında Wilson hastası olmayıp kolestatik tablo sergilemesi, fulminan Wilson hastalığı tanısındaki klasik zorlukları doğrulamaktadır. Literatürde, seruloplazminin bir akut faz reaktanı olduğu ve AKY sırasında gelişen inflamatuvar yanıt nedeniyle Wilson hastalarında bile yalancı normal veya yüksek seyredildiği vurgulanmaktadır (135, 136). Benzer şekilde, AKY'de idrar bakır atılımının artışı da Wilson hastalığına özgül bir bulgu değildir (135). Çalışmamızda idrar bakır düzeyi yüksek olan vakaların çoğunluğunun kolestatik grupta yer alması, kolestazla birlikte gelişen yaygın hepatoselüler hasara ve bozulmuş safra atılımına ikincil olarak bakır metabolizmasının etkilenebileceğine işaret etmektedir. Korman ve ark. ile Barış ve ark., AKY'de idrar bakır yüksekliğinin Wilson dışı nedenlerde de sık görüldüğünü ve tanısız değerinin sınırlı olduğunu raporlamışlardır (20, 115). Bu durum, çalışmada yanlış pozitiflik oranının yüksekliğini açıklamaktadır. Ayrıca, KF halkasının hastaların sadece birinde görülmesi, bu bulgunun çocuklarda ve fulminan seyirli vakalarda nadir görüldüğü (yaklaşık %50-60) bilgisiyle uyumludur. Bir hastada kuru karaciğer bakır düzeyinin tanısız eşik (250 µg/g) çok üzerinde (1.189 µg/g) saptanmasına rağmen genetik taramanın negatif olması ve hastanın tanı alamaması, Wilson hastalığı genetiğinde bilinen mutasyonların dışında nadir varyantların olabileceği veya hastada başka bir bakır metabolizması bozukluğu (örn., MEDNIK sendromu vb.) bulunabileceği düşünülebilir. Ancak hastanın izlemiden çıkması kesin tanıyı engellemiştir.

Çalışmamızda 42 hastaya yapılan bazal metabolik taramalarda (kan/idrar amino asitleri, idrar organik asitleri vb.) anormallik saptanmaması, çalışma grubunun yaş dağılımı ile ilişkilendirilebilir. Literatür verileri, metabolik hastalıkların (tirozinemi, galaktozemi, mitokondriyal hastalıklar) sıklıkla süt çocukluğu döneminde (<1 yaş) AKY nedeni olduğunu, daha büyük çocuklarda ise Wilson hastalığı dışındaki metabolik nedenlerin nadir görüldüğünü göstermektedir (16). Özçay ve ark., metabolik nedenlerin özellikle 2 yaş altı grupta yoğunlaştığını bildirmişlerdir (102).

Çalışma grubunun büyük çoğunluğunun 1 yaş üzerinde olması, bazal metabolik taramaların negatif sonuçlanma olasılığını artıran bir faktördür.

Çalışmamızda bir hastanın idrar toksikolojisinde metamfetamin saptanması, adolesan yaş grubunda madde kullanımının veya intihar girişimlerinin AKY nedenlerindeki yerini hatırlatmaktadır. Literatürde, MDMA (3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin) ve benzeri uyarıcıların çocuk ve genç erişkinlerde hipertermi ve rabdomiyoliz ile giden fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabildiğini bildirilmiştir (2, 21).

Doku düzeyinde inceleme hastalarımızın yalnızca %18,6'sında (n=16) yapılabilmiş olması ve bu incelemelerin önemli bir kısmının (%50) karaciğer nakli sonrası eksplant materyali veya otopsi materyali üzerinden gerçekleştirilmesi, pediatrik AKY vakalarında invazif tanısal işlemlerin uygulanmasındaki klinik çekinceleri yansıtmaktadır. Histopatolojik inceleme yapılan hastaların 13'ünde (%81,3) masif nekroz, zonal nekroz veya kolestatik desen gibi özgül olmayan bulgular saptanmıştır. Bu durum, AKY'de hızlı gelişen ve yaygın hepatoselüler hasarın, altta yatan nedene yönelik özgül ipuçlarını (viral inklüzyonlar, özgül depo maddeleri vb.) maskeleyebileceği bilgisi ile uyumludur (137). Bununla birlikte, üç hastada (%18,7) histopatolojik incelemenin özgül tanısı (Wilson hastalığı ve mitokondriyal DNA depleasyonu) doğruladığı görülmüştür. Wilson hastalığı tanısı alan iki vakada bakır birikiminin gösterilmesi, hemolitik anemi veya seruloplazmin düşüklüğü gibi klinik bulguların yetersiz kaldığı durumlarda doku tanısının altın standart olduğunu teyit etmektedir. Çalışmada eksplant materyallerinde yaygın nekroz saptanması, karaciğer hasarının geri dönüşsüz nitelikte olduğuna işaret etmekte ve alınan karaciğer nakil kararının uygunluğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların %58,1'inin Çocuk Gastroenterolojisi'ne konsülte edildiği görülmüştür. Pediatrik AKY, dinamik ve hızla kötüleşebilen bir süreç olduğundan uluslararası konsensus raporları açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu, koagülopati veya ensefalopati gelişen her çocuğun ivedilikle bir pediatrik hepatolog tarafından değerlendirilmesini ve karaciğer nakli yapılabilen bir merkeze yönlendirilmesini önermektedir (2). Pediatrik AKY yönetiminde multidisipliner takibin önemine yönelik farkındalığın artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Hasta grubumuzda MELD/PELD skorlarının, INR, bilirubin, ALT, laktat ve fosfor düzeylerinin zaman içindeki değişimi, klinik olarak tanımlanmış ardışık zaman noktaları üzerinden doğrusal karma model kullanılarak analiz edilmiş; kolestaz varlığı, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı mekanizması gibi temel klinik belirleyicilerin etkileri longitudinal olarak değerlendirilmiştir. Longitudinal analizlerde kullanılan zaman noktaları T0 ve T1 klinik olarak hastanın kötü olduğu dönemi (T0: INR en yüksek olduğu, T1: NAC başladığı zaman noktası), T2 ve T3 (T2: INR normale döndüğü, T3: NAC kesildiği zaman noktası) ise hastanın karaciğer sentez fonksiyonlarının normale döndüğü dönemi temsil etmekte olup analiz edilen parametreler ile zaman değişkeni arasında yüksek dereceli bir ilişki saptanması beklenen bir durumdur. Bu nedenle zamanın ana etkisi ve zaman × grup etkileşimi modellerde sabit etki olarak analiz edilmiştir. Gerçek saat verisi modele zaman noktaları arasındaki kısıtlılıkları (örtüşen zaman noktaları ve eksik zaman noktaları) aşmak için eklenmiş olup bu parametredeki birim değişimi saptamak çalışmanın ana hedeflerinden değildir ve tartışmaya dahil edilmemiştir.

Pediyatrik AKY vakalarında MELD/PELD skorunun incelendiği LMM analizlerinde, sabit etkilerin varyansı yüksek düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesiyle açıklanan toplam varyansın çok yüksek düzeye ulaştığı görülmektedir. Bu durum MELD/PELD skorlama sistemlerinin her ikisinin de AKY’de prognoz ile güçlü ilişkisi olan total bilirubin ve INR düzeylerinin logaritmik dönüşümünü temel bileşen olarak kullanması ile ilişkilendirilmiştir. Pediyatrik AKY vakalarının heterojen doğası, nedenlerin çeşitliliği ve nedeni belirlenemeyen vakalar göz önüne alındığında, bireysel değişkenliğin skorlar üzerindeki yüksek etkisi beklenen bir durumdur.

Kolestaz varlığında MELD/PELD skorunun ortalama 8,61 birim daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Kolestatik hastalarda bu skorların bazal olarak daha yüksek çıkması kaçınılmazdır. Literatürde yüksek bilirubin düzeylerinin pediyatrik AKY’de ölüm veya nakil ihtiyacı için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3, 6, 7). Çalışmada kolestaz grubunun daha yüksek skorlara sahip olması, bu grubun daha yüksek mortalite riski taşıdığını ve nakil ihtiyacının daha yüksek olduğunu göstermektedir. MELD/PELD skoru için zaman × kolestaz

etkileşiminin anlamsız bulunması ( $p=0,629$ ) kolestatı olan ve olmayan hastaların MELD/PELD skorlarının zaman içinde birbirine paralel seyrettiğini göstermektedir. Kolestatik hastalar sürece daha yüksek bir skorla başlasa da MELD/PELD skorlarının NAC tedavisi altındaki düşüş eğilimleri kolestatı olmayan hastalarla benzerdir ve grafik üzerinde iki grubun paralel seyri gözlenmektedir. Elde edilen bulgular, kolestatın MELD/PELD skorlarını yukarı çeken güçlü bir ana etki olduğunu, ancak hastaların seyrindeki dinamikleri değiştirmedeğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, kolestatik hastalarda nakil kararı verilirken sadece skorun yüksekliğine değil, skorun zaman içindeki değişimine odaklanılması gerektiğini savunan literatür görüşünü desteklemektedir (70).

NAC tedavisine yanıtızsız hastalarda MELD/PELD skorunun ortalama 7,81 birim daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,004$ ). Literatürde, başlangıçta yüksek MELD/PELD skoru hesaplanmasının mortalite veya nakil ihtiyacı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). MELD/PELD skoru için zaman  $\times$  tedavi yanıt etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,032$ ) bulunması NAC tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların MELD/PELD skoru seyrinin zaman içinde farklılaştığını göstermektedir: NAC tedavisine yanıtlu grupta zaman içinde skorların anlamlı ve keskin bir düşüş göstermesi ( $p<0,001$ ), buna karşın NAC tedavisine yanıtızsız grupta zamanın etkisinin sınırda anlamlı ( $p=0,059$ ) kalması çalışmanın tasarımı gereği beklenen bir bulgudur. Literatürde seri PELD/MELD ölçümlerinin tek bir ölçümden daha değerli olduğuna ve skorların düşmemesinin veya yükselmesinin acil nakil ihtiyacı gerektirebileceğine vurgu yapılmaktadır (70). Grafik üzerinde de gösterildiği üzere, gruplar arasındaki farkın zamanla artması, MELD/PELD skorunda ortaya çıkan değişimin önemini desteklemektedir. NAC tedavisine yanıtızsız grupta T2 zaman noktasında MELD/PELD skoru ortalamasının azaldığı ancak T3 zaman noktasına ulaşıldığında tekrar arttığı görülmektedir. NAC tedavisine yanıtızsız grupta T2 ve T3 zaman noktaları arasındaki ortalama direkt bilirubin düzeyinde artış göze çarpmaktadır. Bu durum yorumlanırken, grupta bulunan ve T2 zamanı oluşmayan (INR normale dönmemesi nedeniyle) hastaların veri kaybına yol açtığı unutulmamalıdır. MELD/PELD skorlarındaki değişimin istatistiksel bir sapmadan kaynaklandığı düşünülmüş, klinik iyileşmenin ardından gelen kötüye gidiş lehine değerlendirilmemiştir.

MELD/PELD skoru için zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,001$ ) bulunması primer karaciğer hasarı (örn. viral, metabolik, otoimmün) olan hastalarla, sekonder karaciğer hasarı (örn. iskemik hepatit, şok karaciğeri, kalp yetmezliği) olan hastaların MELD/PELD skorlarının zaman içinde birbirlerinden farklı desenler çizdiğini göstermektedir: Primer karaciğer hasarı grubunda T1 noktasında MELD/PELD skorunda anlamlı bir artış gözlenmesi ( $p=0,027$ ), bu hastalarda hepatoselüler nekrozun ve sentez fonksiyonlarında bozulmanın progresif bir seyir izlediğine işaret eder. Sekonder karaciğer hasarı grubunda skorların zamanla anlamlı bir değişiklik göstermemesi ( $p=0,083$ ) ve daha düşük seyretmesi, şok karaciğeri veya iskemik hepatit patofizyolojisiyle uyumludur (110). Bu iki grupta MELD/PELD skorlarının, farklı seyretmesi, nakil kararı açısından önem taşımaktadır. Sekonder karaciğer hasarı grubunda yüksek başlangıç skorları görülebilse de bu hastaların spontan iyileşme şansı (*native liver survival*) primer karaciğer hasarı grubuna göre daha yüksektir ve nadiren nakile ihtiyaç duyarlar (110).

Pediyatrik AKY vakalarında INR düzeyinin incelendiği LMM analizlerinde, sabit etkilerin varyansı yüksek düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesinin açıklanan toplam varyansta anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmektedir. Artık varyansın yüksek olması model dahilinde olmayan hasta bazlı bireysel değişkenliklerin varyans üzerindeki etkisinin çok daha baskın olduğunu göstermektedir.

INR için hem kolestaz ana etkisinin hem de zaman  $\times$  kolestaz etkileşiminin anlamsız bulunması (sırasıyla  $p=0,139$  ve  $p=0,397$ ) kolestazı olan ve olmayan grupların INR düzeylerinin zaman içinde birbirine yakın ve paralel seyrettiğini göstermektedir. Her iki grupta da zamanın ana etkisi anlamlı bulunması ( $p<0,001$ ), T1 ve T2 zaman noktaları INR seyrine göre belirlenmiş olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur. INR uzunluğu ekstrinsik koagülasyon yolağında yer alan kısa yarı ömürlü pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini yansıtmaktadır, bu faktörlerin senteziyle INR düzeyi normale dönmekte ve karaciğer sentez fonksiyonundaki iyileşmeyi hızlı şekilde yansıtmaktadır (32). Literatürde, tek bir INR değerinden ziyade, INR'nin pik değerinin veya zaman içindeki değişiminin prognozu belirlemek için daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (70). Çalışmadaki gruplar arası farkın anlamsızlığı, kolestaz

varlığından bağımsız olarak INR trendinin her iki grupta da güvenilir bir izlem parametresi olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. INR seyri her iki grupta benzer olması nedeniyle kolestazi olan ve olmayan hastaların NAC tedavisinden benzer şekilde fayda görebileceği düşünülebilir.

NAC tedavisine yanıtızlık durumunda INR düzeyi üzerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması ( $p=0,719$ ), NAC tedavisine yanıt verecek ve vermeyecek olan hastaların sürecin başında benzer koagülopati tablosuna sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum başlangıç INR değerinin, hastanın NAC tedavisine yanıt verip vermeyeceğini öngörmeye yetersiz kaldığını bildiren literatürle uyumludur (70). Çalışmanın tasarımı gereği her iki grupta zamanla birlikte INR düzeyinde anlamlı bir düşüş (zaman ana etkisi  $p<0,001$ ) öngörülmektedir. Beklendiği üzere INR için zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileşimi anlamlıdır ( $p=0,014$ ) ve NAC tedavisine yanıtız grubun seyrinin yanıtız gruptan farklılaştığını göstermektedir. Grafik üzerinde de gösterildiği üzere T2 ve T3 noktalarında belirginleşen bu ayrışma, seri ölçümlerin, tek bir ölçümden daha üstün prognostik güce sahip olduğu görüşünü desteklemektedir. NAC tedavisine yanıtız grupta T2 zaman noktasında INR düzeyi ortalamasının azaldığı ancak T3 zaman noktasına ulaşıldığında tekrar arttığı görülmektedir. NAC tedavisine yanıtız grupta T2 ve T3 zaman noktaları arasındaki ortalama direkt bilirubin düzeyinde artış göze çarpmaktadır. Bu durum yorumlanırken, grupta bulunan ve T2 zamanı oluşmayan (INR normale dönmemesi nedeniyle) hastaların veri kaybına yol açtığı unutulmamalıdır. INR düzeyindeki değişimin istatistiksel bir sapmadan kaynaklandığı düşünülmüş, klinik iyileşmenin ardından gelen kötüye gidiş lehine değerlendirilmemiştir.

INR için zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşiminin anlamlı bulunması ( $p=0,045$ ), primer ve sekonder karaciğer hasarı olan hastaların INR düzeylerinin zaman içinde farklı değişim desenleri izlediğini göstermektedir. Primer karaciğer hasarı grubunda T1 zaman noktasında sekonder karaciğer hasarı grubuna göre INR'de belirgin artış gözlenmesi ( $p=0,030$ ), bu hastalarda hepatoselüler hasarın ve sentez fonksiyonlarındaki bozulmanın progresif bir seyir izlediğine, sekonder karaciğer hasarı olan hastalarda ise iskemi/hipoksi nedeninin ortadan kalkmasıyla sentez fonksiyonlarının hızla düzeldiğine işaret etmektedir. Primer karaciğer hasarı grubunda

bulunan nedenler genellikle iskemik hasara göre daha uzun süreli bir iyileşme süreci gerektirmektedir (2). Sekonder karaciğer hasarı bulunan vakalarda INR'nin daha düşük seyretmesi ve hızla düzelmesi, bu hastalarda nakil kararının aceleyle verilmemesi gerektiğini savunan literatür görüşünü desteklemektedir (138). Sekonder karaciğer hasarı bulunan vakalarda başlangıçta INR düzeyi yüksek bile olsa spontan sağ kalım (*native liver survival*) oranları genellikle primer karaciğer hasarı bulunan vakalara göre daha yüksektir (110).

Pediyatrik AKY vakalarında direkt bilirubin düzeyinin, NAC tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı durumuna göre değişimini inceleyen LMM analizlerinde, sabit etkilerin varyansı düşük ancak anlamlı düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesiyle açıklanan toplam varyansın orta-yüksek düzeye ulaştığı görülmektedir. NAC tedavisine yanıt durumuna göre yapılan analizde artık varyansın yüksek olması model dahilinde olmayan hasta bazlı bireysel değişkenliklerin varyans üzerindeki etkisinin çok daha baskın olduğunu göstermektedir. Karaciğer hasarı durumuna göre yapılan analizde sekonder karaciğer hasarı olan hastaların önemli bir kısmının kolestazi olmaması nedeniyle modelin toplam açıklayıcılığının yüksek saptandığı düşünülmüştür.

NAC tedavisine yanıtızsızlık durumunda direkt bilirubin düzeyinin ortalama 3,54 birim daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,006$ ). Bu bulgu, pediyatrik AKY'de önemi vurgulanan yüksek direkt bilirubin düzeyleri ile kötü prognoz arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir (138). Direkt bilirubin için zaman  $\times$  tedavi yanıt etkileşiminin anlamsız bulunması ( $p=0,181$ ), NAC tedavisine yanıt ve yanıtızsız grup arasında zaman içindeki değişimin anlamlı olarak farklılaşmadığını göstermektedir. Grafik üzerinde de her iki grupta zamanla direkt bilirubin düzeyinin paralel seyrettiği görülmektedir. NAC tedavisine yanıtızsız grupta T2 ve T3 zaman noktaları arasındaki ortalama direkt bilirubin düzeyinde artış göze çarpmaktadır. Bu durum yorumlanırken, grupta bulunan ve T2 zamanı oluşmayan (INR normale dönmemesi nedeniyle) hastaların veri kaybına yol açtığı unutulmamalıdır. Bilirubin düzeyindeki değişimin istatistiksel bir sapmadan kaynaklandığı düşünülmüş, klinik iyileşmenin ardından gelen kötüye gidiş lehine değerlendirilmemiştir. MELD/PELD skorunda ve INR düzeyinde NAC tedavisine yanıt veren vakalarda daha belirgin olan zamanla azalma

eğilimi çalışmanın tasarımı nedeniyle doğal bir sonuç olarak değerlendirilmiş olsa da bu etki direkt bilirubin analizinde saptanmamış ve bu durum bilirubin yarı ömrünün uzun olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Uzamış kolestaz durumunda, konjuge bilirubin albumine kovalent bağlarla bağlanarak delta bilirubin oluşturur ve bu molekülün yarı ömrü albuminin yarı ömrüne (17-21 gün) eşittir (139). Dolayısıyla, hasta klinik olarak iyileşse ve karaciğerin sentez fonksiyonları düzelse bile, direkt bilirubin düzeylerindeki düşüş çok daha yavaş olmaktadır. Çalışmada zaman geçtikçe gruplar arası farkın değişmemesi, NAC tedavisine yanıt veren hastalarda bile direkt bilirubin belirgin bir düşüş göstermediğini kanıtlamaktadır. Bu bulgu, akut dönemde tedavi yanıtını değerlendirirken bilirubindeki anlık düşüşten ziyade, bilirubinün mutlak düzeyinin daha önemli bir prognostik gösterge olduğunu düşündürmektedir.

Sekonder karaciğer hasarı varlığında, direkt bilirubin düzeyinin ortalama 2,46 birim daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Grafik üzerinde primer karaciğer hasarı grubunun tüm zaman noktalarında daha yüksek direkt bilirubin düzeylerine sahip olduğu görülmektedir. Literatürde, iskemik hepatitin tipik olarak çok yüksek transaminazlar ( $ALT/AST > 1.000$  IU/L) ile karakterize olduğu, ancak bilirubin düzeylerinin başlangıçta genellikle normal veya hafif yükseklikle seyrettiği ve yükselmenin daha geç ortaya çıktığı bildirilmiştir (138). Enfeksiyöz nedenler, MLD veya nedeni bilinmeyen vakalar gibi primer nedenlerde, hepatoselüler hasara sıklıkla ciddi bir atılım disfonksiyonu eşlik etmektedir (7). Direkt bilirubin için zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p = 0,143$ ). Bu durum her ne kadar başlangıç düzeyleri farklı olsa da primer ve sekonder karaciğer hasarı gruplarının zaman içinde benzer bilirubin seyri izlediğini göstermektedir. Sekonder karaciğer hasarı grubunda zamanla değişimin anlamsız olması ( $p = 0,608$ ) bu grupta kolestazi olmayan hastaların yoğunlukta olmasına bağlanmıştır. Primer karaciğer hasarı grubunda zaman ile sınırdan anlamlı ( $p = 0,054$ ) bir değişim mevcuttur ve direkt bilirubin yavaş bir azalma eğilimindedir. Primer karaciğer hasarı grubunda gözlenen yüksek direkt bilirubin düzeyleri, literatürdeki bilgiler ışığında değerlendirildiğinde bu grubun prognozunun daha kötü olabileceği ve yönetiminin daha ciddiyetle ele alınması gerektiğini göstermektedir (140).

Pediatric AKY vakalarında ALT düzeyinin incelendiği LMM analizlerinde, sabit etkilerin varyansı düşük ancak anlamlı düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesiyle açıklanan toplam varyansın değişken düzeylerde olduğu görülmektedir. Kolestaz durumuna ve karaciğer hasarı durumuna göre yapılan analizlerde açıklanan toplam varyans orta düzeyde, NAC tedavisi yanıtı durumuna göre yapılan analize ise toplam varyans düşük düzeyde saptanmıştır. Artık varyansın yüksek olması model dahilinde olmayan hasta bazlı bireysel değişkenliklerin varyans üzerindeki etkisinin çok daha baskın olduğunu göstermektedir.

Kolestaz varlığında ALT düzeyinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır ( $p=0,114$ ). Grafik üzerinde kolestaz olan grupta ALT düzeylerinin daha yüksek seyrettiği görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. İskemik hepatit gibi hiperakut tablolarda, başlangıçta masif ALT yüksekliği görülürken bilirubin düzeyi normal saptanabilmektedir (110). Buna karşın, Wilson hastalığı gibi durumlarda, hepatoselüler nekroz mevcut olsa bile ALT düzeyleri genellikle düşük saptanmaktadır (veya AST/ALT oranı yüksektir), ancak derin bir kolestaz ve bilirubin yüksekliği mevcuttur (136). Çalışma bulgularındaki istatistiksel anlamsızlık, bir hastada kolestaz varlığının, mutlak yüksek ALT düzeyini gerektirmediğini teyit etmektedir. Analizde Zaman  $\times$  Kolestaz etkileşiminin anlamsız ( $p=0,304$ ) olduğu saptanmıştır ve her iki grupta da zamanla ALT düzeyleri anlamlı ve benzer bir eğimle azalmaktadır (zaman ana etkisi  $p<0,001$ ). Grafik üzerinden, kolestazı olan ve olmayan hastaların ALT seyrinin benzer olduğu görülmektedir. ALT'nin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 47 saattir (32). Karaciğer hasarı durduğunda, NAC tedavisine yanıt alındığında veya fulminan hepatite bağlı parankim tükendiğinde ALT düzeyleri hızla düşüşe geçmektedir (141). Bu nedenlerin çeşitliliğinin, gruplar arasında ALT düzeylerinde anlamlı bir farklılaşma oluşmamasını açıklayabileceği düşünülmüştür.

NAC tedavisine yanıtı olmayan hastalarda ALT düzeyinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır ( $p=0,126$ ). Bu bulgu, başlangıç ALT düzeyinin veya ALT yüksekliğinin şiddetinin, prognozu öngörmede yetersiz kaldığını göstermektedir. Literatürde de gösterildiği üzere iskemik hepatit, viral hepatit gibi durumlar, binlerce birimlik ALT düzeyleri ile seyretmesine karşın spontan sağ kalım oranları en yüksek olan gruplardır (110). Buna karşın, Wilson hastalığı gibi MLD'lerde veya nedeni

bilinmeyen vakalarda ALT düzeyleri daha düşük saptanmasına karşın spontan sağ kalım oranı daha düşüktür (136). Dolayısıyla, daha düşük ALT düzeyi mutlak olarak daha hafif hastalık veya daha iyi tedavi yanıtı anlamına gelmemektedir. ALT, hepatoselüler bütünlüğün bozulduğunu gösteren bir hasar belirteçidir; karaciğerin sentez veya atılım fonksiyonunu yansıtmamaktadır (140). Çalışmada NAC tedavisine yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında ALT düzeyleri açısından fark olmaması, iyileşmenin belirleyicisinin nekrozun miktarı değil, geride kalan fonksiyonel karaciğer dokusu ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. ALT için zaman × tedavi yanıt etkileşiminin anlamsız olduğu ( $p=0,221$ ) ve NAC tedavisine yanıtlı ve yanıtız her iki grupta da zamanla ALT düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,026$ ) görülmüştür. Grafikselleştirilen veriler, NAC tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların ALT eğrilerinin birbirine yakın şekilde düşüş sergilediğini göstermektedir. Bulgular, pediatrik AKY seyrinde ALT düzeylerinin değişiminin, NAC tedavi yanıtından bağımsız bir dinamik izlediğini ortaya koymaktadır. Her iki grupta da zamanla gözlenen düşüşün, iyileşenlerde rejenerasyon ve temizlenme sürecini yansıtırken; iyileşmeyenlerde fulminan seyir ve parankimin tükenmesini yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle, ALT'nin düşüşü tek başına bir iyileşme kriteri olarak kullanılmamalı; tedavi yanıtı değerlendirilirken mutlaka sentez fonksiyonları ve bilirubin düzeyleri ile birlikte yorumlanmalıdır. Modelin düşük açıklama gücü, ALT'nin prognostik bir belirteçten ziyade tanısal ve nedene yönelik bir ipucu olduğunu desteklemektedir.

Sekonder karaciğer hasarı varlığında ALT düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,089$ ). Grafik üzerinde primer karaciğer hasarı grubunda ALT düzeylerinin daha yüksek seyrettiği görülmekte ancak bu ayrışma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır. Zaman etkisi grup düzeyinde incelendiğinde, primer karaciğer hasarı grubunda anlamlı ( $p=0,024$ ) iken, sekonder karaciğer hasarı grubunda anlamsız ( $p=0,557$ ) saptanmıştır. Primer karaciğer hasarı grubunda ALT'nin zamanla anlamlı şekilde azalması akut hasar durduğunda ALT'nin dolaşımdan temizlendiğini (*wash-out*), sekonder karaciğer hasarı grubunda ise ALT düzeylerinin stabil seyretmesi altta yatan sistemik nedenin tam olarak düzeltilemediğini ve karaciğer üzerindeki iskemik/hipoksik stresin düşük düzeyde de olsa devam ettiğini düşündürmektedir. Literatürde, şok karaciğerinde hemodinamik düzelme ile

enzimlerin hızla düşmesi beklenir ve sekonder karaciğer hasarı grubu bu bulgularla literatürden ayrılmaktadır (141). ALT için zaman × karaciğer hasarı etkileşiminin istatistiksel olarak anlamsız bulunması ( $p=0,539$ ), gruplar arasında ALT düzeylerinin zaman içindeki değişim desenlerinin birbirinden ayrılmadığını göstermektedir. Grafikselleştirilmiş veriler primer karaciğer hasarı grubunda ALT'nin daha yüksekte başlayıp düştüğünü, sekonder karaciğer hasarı grubunun ise daha yatay seyrettiğini gösterse de bu fark etkileşim düzeyinde anlamlı sonuç vermemiştir. Primer karaciğer hasarında başlangıçta gözlenen yüksek ALT düzeyi, literatür bilgisi ile yorumlandığında masif nekrozun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (141). Ancak modelin açıklama gücünün düşüklüğü ve bireysel varyansın yüksekliği, ALT'nin tek başına prognostik bir belirteçten ziyade, hasarın tipini (primer vs. sekonder) ve aktivitesini izlemede yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliği, karaciğer sentez ve atılım fonksiyonlarını yansıtmadığı yönündeki literatürü desteklemektedir (140).

Pediyatrik AKY vakalarında laktat düzeyinin incelendiği LMM analizlerinde, sabit etkilerin varyansı düşük ancak anlamlı düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesiyle açıklanan toplam varyansın yüksek düzeye ulaştığı görülmektedir. Pediyatrik AKY vakalarının heterojen doğası, nedenlerin çeşitliliği ve nedeni belirlenemeyen vakalar göz önüne alındığında, bireysel değişkenliğin laktat üzerindeki yüksek etkisi beklenen bir durumdur.

Kolestaz varlığında laktat düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,420$ ). Grafik üzerinden kolestaz olan ve olmayan gruplarda laktat eğrilerinin birbirine paralel ve yakın seyrettiği görülmektedir. Laktat için zaman × kolestaz etkileşiminin anlamsız bulunması ( $p=0,206$ ) ve her iki grupta da zamanla laktat düzeylerinin anlamlı şekilde azalması ( $p<0,001$ ), tedaviye yanıtın metabolik göstergesidir ve kolestaz durumundan etkilenmemektedir. Laktatın yarı ömrü kısadır ve karaciğer fonksiyonları (veya sistemik perfüzyon) düzeldiğinde hızla normale dönmektedir (142). Karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesi, sentez ve atılım fonksiyonlarından çok daha hızlı şekilde normale dönmektedir (143). Elde edilen bulgular, pediyatrik AKY hastalarında laktat düzeylerinin ve değişim dinamiklerinin kolestaz varlığından tamamen bağımsız olduğunu göstermektedir.

NAC tedavisine yanıtız hastalarda laktat düzeyinde ortalama 3,09 birimlik artış olduđu saptanmıřtır ( $p=0,002$ ). Laktat için zaman  $\times$  tedavi yanıtı etkileřimi anlamsız bulunmuř ( $p=0,083$ ) ve zamanın etkisinin NAC tedavisine yanıtız grupta ( $p<0,001$ ) NAC tedavisine yanıtlı gruba ( $p=0,051$ ) göre daha belirgin olduđu tespit edilmiřtir. Grafikte, NAC tedavisine yanıt veren grubun izleme dűřük laktat düzeyleriyle bařladıđı ve stabil seyrettiđi, yanıtız grubun ise çok yüksek laktat düzeyleriyle bařladıđı zamanla dűřüş gösterdiđi ancak yanıtlı grubun seviyesine inemediđi görűlmektedir. NAC tedavisine yanıtız grupta zamanla görűlen anlamlı dűřüş, karaciđer fonksiyonlarının düzelmesinden ziyade, sıvı resüsitasyonu, inotrop tedavisi veya CRRT gibi destek tedavileri uygulanması ile iliřkili olabileceđi dűřünűlműřtür. NAC tedavisine yanıtlı grupta zaman etkisinin sınırdaki anlamlı kalması ( $p=0,051$ ), bu hastaların bařvuruda dahi metabolik olarak daha stabil olduklarını ve laktatın dinamik bir dűřüşten ziyade sürekli olarak dűřük seyrettiđini göstermektedir. Bu, laktatın seri ölçűmlerinden ziyade, bařvuru veya erken dönem mutlak deđerinin prognoz ve hastane yatıř süresi ile iliřkili olabileceđi görűřüyle uyumludur (144).

Sekonder karaciğer hasarı varlığında laktat düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,372$ ). Bu durum laktat yüksekliğinin başlangıç anında AKY nedenini ayırt etmede yetersiz olduğunu göstermektedir. Laktat için zaman  $\times$  karaciğer hasarı etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p<0,001$ ) ve sekonder karaciğer hasarı grubunda laktat düzeyleri zamanla belirgin bir dűřüş göstermiştir ( $p<0,001$ ). Literatürde hipoksik/iskemik hepatitin tipik olarak ani ve çok yüksek aminotransferaz artışı ve laktat artışı ile karakterize olduğu, ancak altta yatan hemodinamik bozukluğun düzeltilmesiyle bu enzimlerin ve laktatın hızla normale döndűđü vurgulanmaktadır (143). Sekonder karaciğer hasarı grubunda laktatın hızla dűřmesi, karaciğerin glukoneogenez kapasitesinin korunduğuna ve perfűzyonun sağlanmasıyla laktat klirensinin etkin bir şekilde gerçekteştiğine işaret etmektedir. Buna karşın, primer karaciğer hasarı grubunda laktat düzeylerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,078$ ). Bu durum, primer karaciğer hasarında hepatoselűler nekrozun ve mitokondriyal disfonksiyonun devam ettiğini, laktatın karaciğer tarafından metabolize edilemediğini dűřündürmektedir. Laktatın dűřmemesi veya yükselmesi, literatürde, pediatrik AKY'de kötü prognozun en güçlü göstergelerinden biri olarak tanımlanmaktadır (144). Bernal ve ark.'nın çalışmaları,

arteriyel laktat düzeylerinin seri ölçümlerde yüksek kalmasının AKY’de mortaliteyi öngören erken ve duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (144). Primer karaciğer hasarı grubunda laktatın plato çizmesi, metabolik blokajın devam etmesinden kaynaklı olabilir ve bu hastaların spontan iyileşme ihtimalinin sekonder karaciğer hasarı vakalarına göre daha düşük olduğuna ve karaciğer nakli ihtiyacının daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir.

Pediyatrik AKY vakalarında fosfor düzeyinin kolestatik durumuna göre incelendiği LMM analizinde, sabit etkilerin varyansı orta düzeyde açıkladığı, rastgele etkilerin modele dahil edilmesiyle açıklanan toplam varyansın orta düzeyde kaldığı gözlenmiştir. Artık varyansın yüksek olması model dahilinde olmayan hasta bazlı bireysel değişkenliklerin varyans üzerindeki etkisinin çok daha baskın olduğunu göstermektedir.

Kolestatik varlığında fosfor düzeyinde ortalama 1,49 mg/dL’lik bir azalma eğilimi ( $p=0,002$ ) olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, kolestatik literatürde genellikle daha ciddi karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmesi nedeniyle ilk bakışta paradoksal görünmektedir. Kolestatik olmayan grupta, iskemik hepatit veya ciddi viral nekroz gibi hiperakut tablolar daha sıktır. Bu tablolarda ani ve masif hepatoselüler yıkım, hücre içi fosforun kana geçmesine ve başlangıçta hiperfosfatemiye neden olabilmektedir (145). Ayrıca bu hasta grubunda akut böbrek yetmezliği sıklığının daha yüksek olması fosfor atılımının bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir. Kolestatik grupta daha sık görülen metabolik hastalıklar ve nedeni bilinmeyen vakalar genellikle daha subakut bir seyir izlemektedir (94). Karaciğer rejenerasyonu başladığında, hepatositler ATP sentezi ve metabolik ihtiyaçlar için fosforu yoğun şekilde kandan hücre içine çekeceğinden, literatürde hipofosfatemi varlığının; karaciğerin rejenerasyon kapasitesi ve spontan iyileşme ihtimalinin bir göstergesi olduğu vurgulanmaktadır (138, 145). Kolestatik grupta fosforun daha düşük seyretmesi, bu hastalarda masif nekrozdan ziyade süregelen bir rejenerasyon çabasının veya kronikleşmiş bir sürecin yansıması olabilir. Zaman etkisi kolestatik olmayan grupta çok belirgin ( $p<0,001$ ) iken, kolestatik olan grupta anlamsız ( $p=0,702$ ) saptanmıştır. Grafikselleştirilen veriler, kolestatik olmayan grupta (başlangıçta yüksek olan) fosforun zamanla hızla düştüğünü göstermektedir. Bu durum, başlangıçtaki yüksek fosfor düzeyinin

(masif nekroz/lizis etkisi), tedavi ve stabilizasyonla birlikte karaciğerin kendini yenilemeye başlamasıyla (fosforun hücre içine girmesi) hızla düştüğüne işaret etmektedir. Kolestatik grupta fosfor düzeylerinin düşük ve yatay bir seyir izlemesi, durağan bir patofizyolojik sürecin işlediğini düşündürmektedir. Çalışmadaki bulgular, fosforun özellikle kolestatı olmayan hastalarda dinamik bir izlem parametresi olarak daha değerli olduğunu; kolestatik hastalarda ise fosforun zaten düşük seyretmesi nedeniyle prognostik ayrımın daha zor olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği durumlarda fosfor klirensinin azalması, karaciğer rejenerasyonunun yarattığı hipofosfatemi etkisini maskeleyebileceği düşünülmüştür.

Güncel pediatrik AKY literatüründe NAC tedavisinin etkinliğine ilişkin veriler sınırlı ve heterojen olmakla birlikte, çalışmamızda toksik hepatit ve sekonder karaciğer hasarı bulunan vakalarda NAC tedavisinin daha yüksek spontan sağ kalım oranları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bu ilişkinin nedensel bir bağlamda yorumlanması mümkün olmayıp, elde edilen bulgular hipotez üretici nitelik taşımaktadır. Çalışmamız ayrıca kolestat varlığının hastalık şiddeti ve prognoz üzerinde belirleyici bir rol oynadığını; ancak NAC tedavisine yanıtı mutlak olarak dışlayan bir faktör olmadığını ortaya koymuştur. Doğrusal karma model analizleri, MELD/PELD skorları ve temel biyokimyasal parametrelerin zaman içinde anlamlı değişkenlik gösterdiğini ve bireyler arası heterojenitenin klinik seyri belirlemede önemli bir paya sahip olduğunu göstermiştir. Çoklu organ yetmezliği ve ekstrakorporeal tedavi ihtiyacı ise mortalite ile güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, pediatrik AKY'nin tek bir zaman noktasında yapılan statik değerlendirmelerle yeterince karakterize edilemeyeceği; altta yatan neden, eşlik eden sistemik etkiler ve biyokimyasal seyirdeki dinamik değişimlerin birlikte ele alınmasının prognozun daha doğru öngörülmesine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, pediatrik AKY yönetiminde longitudinal, bütüncül ve neden odaklı izlem ve tedavi stratejilerinin benimsenmesinin önemini vurgulamakta; NAC tedavisinin olası rolünün prospektif, kontrollü ve alt grup odaklı çalışmalarla daha ileri düzeyde değerlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmada parasetamol zehirlenmesi dışındaki nedenlerle gelişen ve NAC tedavisi uygulanan 18 yaş altı pediatrik AKY vakalarının klinik özellikleri ve nedenler açısından spektrumu ortaya koyulmuştur. Çalışma, ülkemiz koşullarına özgü hasta profilinin daha iyi anlaşılmasına ve pediatrik AKY yönetimine güncel bilgiler ışığında katkı sağlamaktadır. Tek merkezli bir çalışma olmasına karşın, üçüncü basamak bir referans merkezinde yürütülmüş olması nedeniyle özellikle pediatrik yoğun bakım pratiğinde karşılaşılan ağır ve komplike AKY vakalarını yansıtmaya açısından değerlidir.

Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı açısından sonuçları hem ulusal hem de uluslararası pediatrik AKY serileriyle uyumlu bulunmuştur. Vakaların önemli bir kısmının erken çocukluk döneminde yoğunlaşması, bu yaş grubunun genetik, metabolik ve enfeksiyöz nedenlere bağlı AKY açısından yüksek risk taşıdığı bir kez daha göstermektedir. Yüksek akraba evliliği oranı (%39,5) ve metabolik/genetik hastalıkların belirgin varlığı, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde pediatrik AKY nedenlerinin Batı ülkelerinden farklılaştığını ve tanıya giden süreçte genetik geçişli hastalıkların da ön planda düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmada primer ve sekonder karaciğer hasarı ayırımının yapılması, pediatrik AKY'nin heterojen doğasının daha net anlaşılmasını sağlamıştır. Sekonder karaciğer hasarının görece yüksek oranlarda (%40,7) saptanması; merkezin özelliklerini yansıtmakta ve kardiyak yetmezlik, cerrahi sonrası hipoksi ve sistemik hipoperfüzyon ve travma gibi nedenlerin pediatrik yoğun bakım ünitelerinde AKY tablosuna önemli katkıda bulunduğunu göstermektedir. Çalışma, pediatrik AKY'nin primer karaciğer hasarı dışındaki nedenlerinin ayırıcı tanıda göz önüne alınması gerektiğini; altta yatan sistemik patolojinin ve hemodinamik durumun yönetiminin prognoz üzerinde belirleyici olduğunu vurgulamaktadır.

Nedeni bilinmeyen pediatrik AKY vakaları bu çalışmada literatürde belirlenenden düşük oranda (%10,5) saptanmıştır. Bu durum, merkezin tanısal yaklaşımının sonuçlar üzerindeki belirleyici etkisini ortaya koymakta; metabolik, genetik ve viral taramaların erken ve kapsamlı biçimde uygulanmasının, pediatrik

AKY’de nedeni bilinmeyen vakaları büyük ölçüde azaltabileceğini göstermektedir. Özellikle hepatotrop olmayan viral etkenlerin ve solunum yolu virüslerinin saptanması, AKY nedenleri araştırılırken klasik hepatit virüslerinin ötesine geçilerek daha kapsamlı bir tarama yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kolestaz varlığı, çalışmada prognostik açıdan önemli bir belirleyici olarak öne çıkmıştır. Özellikle kolestazın eşlik ettiği ve NAC tedavisine yanıtı olmayan vakalarda (n=16), metabolik ve nedeni bilinmeyen vakaların (%62,5, n=10) baskın olması, bu hasta grubunun kötü prognozla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık toksik hepatitlerde, kolestaz varlığına rağmen NAC tedavisine yanıt alınabilmesi, kolestazın prognostik değerinin tek başına değil, altta yatan neden bağlamında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışma bulguları, pediatrik AKY’nin çoğu vakada izole bir karaciğer hastalığı olmayıp, sıklıkla çoklu organ yetmezliği (hastaların %75,6’sında en az bir karaciğer dışı organ yetmezliği) ile seyreden ağır bir sistemik tablo olduğunu desteklemektedir. Böbrek yetmezliği, hemodinamik instabilite, solunum yetmezliği ve yoğun ekstrakorporeal tedavi ihtiyacı hastalığın şiddetini yansıtmaktadır. Özellikle akut böbrek hasarı, yüksek inflamatuvar belirteçler ve artmış ekstrakorporeal tedavi ihtiyacının, mortalite ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum, pediatrik AKY yönetiminde erken dönemde multidisipliner yaklaşımın ve agresif destek tedavilerinin önemini vurgulamaktadır.

NAC tedavisinin etkinliği değerlendirildiğinde, tedavi yanıtının büyük ölçüde altta yatan neden tarafından belirlendiği görülmektedir. İskemik ve toksik zeminli karaciğer hasarında NAC’nin destekleyici bir tedavi olarak klinik iyileşmeye katkı sağlayabileceği düşünülürken; metabolik, genetik ve nedeni bilinmeyen vakalarda NAC’nin tek başına yeterli olmadığı ve bu hastalarda karaciğer nakli değerlendirmesinin geciktirilmemesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu bulgular, parasetamol dışı pediatrik AKY’de NAC kullanımına ilişkin literatürdeki çelişkili sonuçların, hasta heterojenitesi ve altta yatan nedenlerin çeşitliliğiyle açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma, pediatrik AKY’de nedene dayalı risk sınıflamasının, prognoz öngörüsü ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Erken ve kapsamlı tanısal yaklaşımlar, multidisipliner izlem ve erken dönemde karaciğer nakil ihtiyacı açısından değerlendirme, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında yaşam şansını artırabilecek temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Elde edilen bulgular, pediatrik AKY’nin yönetiminde nedene özgü ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini vurgulamakta; gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar için güçlü bir zemin oluşturmaktadır.

Çalışmada pediatrik AKY vakalarında, MELD/PELD skoru, INR, direkt bilirubin, ALT, laktat ve fosfor düzeylerinin zaman içindeki değişimi; klinik olarak anlamlı ardışık zaman noktaları (T0–T3) üzerinden doğrusal karma model (LMM) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, pediatrik AKY’nin tek bir zaman noktasındaki biyokimyasal ölçümlerle yeterince açıklanamayan, dinamik ve heterojen doğasını yansıtmayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, pediatrik AKY’de prognozun yalnızca parametrelerin mutlak değerleriyle değil, bu parametrelerin zaman içindeki seyri ve klinik belirleyicilerle olan etkileşimiyle şekillendiğini ortaya koymaktadır.

MELD/PELD skorlarına ilişkin longitudinal analizler, bu skorların pediatrik AKY’de prognozu yansıtan güçlü ve bütüncül göstergeler olduğunu doğrulamaktadır. Kolestaz varlığı ve NAC tedavisine yanıt durumu, MELD/PELD skorları üzerinde güçlü ve ayırt edici etkiler göstermiştir. Kolestaz, MELD/PELD skorlarını bazal olarak anlamlı biçimde yükselten güçlü bir ana etki oluştururken, skorların zaman içindeki düşüş eğilimlerinin kolestazı olan ve olmayan hastalarda paralel seyretmesi, kolestazın hastalık seyrinin dinamiklerini belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu, kolestatik hastalarda nakil kararının yalnızca yüksek skor değerlerine dayanarak verilmemesi, skorların zaman içindeki değişiminin yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşılık, NAC tedavisine yanıt durumu MELD/PELD skorlarının zamansal seyrini anlamlı biçimde ayırt etmiş; yanıtlu grupta skorların belirgin ve sürdürülebilir şekilde düşmesi, yanıtız grupta ise bu düşüşün sınırlı kalması seri skor takibinin klinik karar süreçlerindeki önemini ortaya koymuştur. Bu bulgular, pediatrik AKY’de prognoz değerlendirmesinde tek bir zaman noktasındaki skor değerlerinden ziyade, skorların zaman içindeki değişiminin ve tedaviye verilen

yanıtın birlikte değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir. MELD/PELD skorlarında hem sabit etkilerin açıklama gücü hem de toplam açıklama gücü çok yüksek saptanmış, skorların özellikle seri değerlendirmeleri ile prognoz arasında ciddi bir ilişki gözlenmiştir. Bu durum son dönem kronik karaciğer yetmezliği hastaları için oluşturulan MELD ve PELD skorlarının yapılan revizyonlar ile aldığı güncel halinin pediatrik AKY’de prognostik değerini ortaya koymaktadır.

NAC tedavisi yanıtına göre yapılan analizlerde, MELD/PELD skorlarında seri ölçümlerin prognostik üstünlüğü ve MELD/PELD skorundaki değişimin önemi ortaya koyulmuştur. Karaciğer hasarının primer veya sekonder olması durumunda skorların farklı seyir desenleri izlemesi, pediatrik AKY nedeninin prognoz ve yönetim stratejileri üzerindeki belirleyici rolünü bir kez daha göstermektedir. Özellikle sekonder karaciğer hasarında skorların daha stabil ve düşük seyretmesi, bu hasta grubunda NAC tedavisine yanıt verme ve spontan iyileşme olasılığının daha yüksek olduğunu ve aceleci nakil kararlarından kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

INR düzeylerine ilişkin bulgular, INR’nin pediatrik AKY’de karaciğer sentez fonksiyonunun güvenilir bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Çalışmada tek bir başlangıç ölçümünün prognostik açıdan yetersiz kaldığı ve seri ölçümlerin izlemdeki üstünlüğü gösterilmiştir. Sekonder karaciğer hasarında INR’nin hızlı düzelmesi, bu hastalarda sentez fonksiyonlarının altta yatan hemodinamik bozukluğun düzeltilmesiyle hızla toparlanabildiğini göstermekte ve primer karaciğer hasarından patofizyolojik olarak ayrışmaktadır.

Direkt bilirubin düzeylerine ilişkin analizler, bilirubinin pediatrik AKY’de hastalığın ağırlılığını ve altta yatan nedeni yansıtan bir parametre olduğunu ortaya koymuştur. NAC tedavisine yanıtız hastalarda daha yüksek direkt bilirubin düzeylerinin saptanması, bilirubinin kötü prognozla güçlü ilişkisini doğrulamaktadır. Bilirubindeki değişim kısa vadeli tedavi yanıtını değerlendirmede sınırlı kalmakta; başlangıçtaki mutlak bilirubin düzeylerinin prognostik açıdan daha anlamlı olduğu görülmektedir.

ALT düzeylerine ilişkin sonuçlar, ALT’nin pediatrik AKY’de prognostik bir belirteçten ziyade, hepatoselüler hasarın varlığını ve tipini yansıtan bir biyokimyasal

gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Kolestaz varlığı, NAC tedavi yanıtı veya karaciğer hasarının primer veya sekonder olması durumlarında ALT düzeylerinin anlamlı biçimde ayrışmaması; ALT düşüşünün hem iyileşme sürecini hem de fulminan seyirde parankim tükenmesini yansıtabileceğini göstermektedir. Bu nedenle ALT düzeylerindeki düşüş tek başına klinik iyileşme göstergesi olarak yorumlanmamalı; mutlaka sentez ve atılım fonksiyonları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Laktat düzeylerine ilişkin longitudinal analizler, laktatın pediatrik AKY'de güçlü bir metabolik ve prognostik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. NAC tedavisine yanıtız hastalarda yüksek seyreden laktat düzeyleri ve primer karaciğer hasarında laktatın zamanla düşmemesi; devam eden metabolik disfonksiyona ve mitokondriyal yetmezliğe işaret etmektedir. Buna karşılık sekonder karaciğer hasarında laktatın hızla düşmesi, perfüzyonun düzelmesiyle birlikte karaciğerin metabolik kapasitesinin hızla toparlanabildiğini göstermektedir. Bu bulgular, özellikle primer karaciğer hasarı grubunda laktatın seri ölçümlerinin prognoz öngörüsünde kritik öneme sahip olduğunu desteklemektedir.

Fosfor düzeylerine ilişkin bulgular, fosforun pediatrik AKY'de patofizyolojik süreçleri yansıtan tamamlayıcı bir parametre olduğunu göstermektedir. Kolestaz olmayan hastalarda başlangıçta yüksek seyreden fosfor düzeylerinin zamanla hızla düşmesi, masif hücresel yıkımı takiben başlayan rejenerasyon sürecini düşündürmektedir. Buna karşılık kolestatik hastalarda fosforun daha düşük ve stabil seyretmesi, hiperakut nekrozdan ziyade daha subakut veya kronikleşmiş bir sürecin varlığına işaret etmektedir. Bu durum, fosforun özellikle kolestazı olmayan hastalarda dinamik bir izlem parametresi olarak daha değerli olabileceğini; kolestatik hastalarda ise prognostik ayırım gücünün sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, pediatrik AKY'de biyokimyasal parametrelerin tekil eşik değerlerden ziyade, zaman içindeki değişim desenleri ve diğer parametrelerle birlikte bütüncül olarak değerlendirilmesinin önemini yansıtmaktadır. MELD/PELD skoru ve INR gibi sentez fonksiyonunu yansıtan parametreler seri izlemde güçlü prognostik değer taşıdığı; bilirubin, ALT, laktat ve fosfor gibi biyobelirteçlerin ise altta yatan neden ve patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasında tamamlayıcı rol oynadığı gösterilmiştir. Güncel pediatrik AKY literatürünün aksine, NAC tedavisinin daha

yüksek spontan sağ kalım oranları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı dolayısıyla nedensel bir ilişki kurulamamaktadır, bu bulgunun doğrulanması ve mekanizmalarının aydınlatılması için prospektif, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, pediatrik AKY yönetiminde statik değerlendirme yaklaşımlarının ötesine geçilerek, longitudinal, bütüncül ve etioloji odaklı izlem ve tedavi stratejilerinin benimsenmesi büyük önem taşımaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Squires RH, Jr., Alonso EM. Acute Liver Failure in Children. In: Kliegman R, St. Geme JW, Blum NJ, Schuh AM, Tasker RC, Mack CL, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024.
2. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(1):138-58.
3. Zellos A, Debray D, Indolfi G, Czubkowski P, Samyn M, Hadzic N, et al. Proceedings of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Monothematic Conference, 2020: "Acute Liver Failure in Children": Treatment and Directions for Future Research. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2022;74(3):338-47.
4. Cussa D, Pino A, Catalano S, Montini C, Assanti F, Peruzzi L, et al. Long-Term Outcomes and Health-Related Quality of Life 20 Years After Pediatric Liver Transplantation. *Updates Surg*. 2023;75(6):1549-57.
5. Deep A, Alexander EC, Brierley J, Damian M, Gupta A, McLin V, et al. Paediatric Acute Liver Failure: a Multidisciplinary Perspective on when a Critically Ill Child is Unsuitable For Liver Transplantation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(12):921-32.
6. Narkewicz MR, Horslen S, Hardison RM, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, Alonso EM, et al. A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(11):1801-10 e3.
7. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute Liver Failure in Children: the First 348 Patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr*. 2006;148(5):652-8.
8. Cockayne E. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and Its relation to acute yellow atrophy of the liver. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1912(1):1-29.
9. Jay V. The Legacy of Karl Rokitansky. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(3):345-6.
10. Rodgers JB, Mallory GK, Davidson DS. Massive Liver Cell Necrosis; a Retrospective Study. *Arch Intern Med*. 1964;114(5):637-46.
11. Trey C, Davidson CS. The Management of Fulminant Hepatic Failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98.
12. Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, Castillo L, Gagnon M, Beck-Sague C, et al. Use of Pediatric Health Information System Database to Study the Trends in the Incidence, Management, Etiology, and Outcomes Due to Pediatric Acute Liver Failure in the United States from 2008 to 2013. *Pediatr Transplant*. 2015;19(8):888-95.
13. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal Liver Failure: Aetiologies and Management - State of the Art. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):573-81.

14. Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The Global Trends and Regional Differences in Incidence and Mortality of Hepatitis A from 1990 to 2019 and Implications for Its Prevention. *Hepatol Int.* 2021;15(5):1068-82.
15. Sokol RJ, Narkewicz MR, Alonso EM. Acute Liver Failure in Children. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 6 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1102–24.
16. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited Metabolic Disorders Presenting as Acute Liver Failure in Newborns and Young Children: King's College Hospital Experience. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1387-92.
17. Mishra S, Pallavi P. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr.* 2022;59(4):307-11.
18. Samanta A, Poddar U. Pediatric Acute Liver Failure: Current Perspective in Etiology and Management. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(2):349-60.
19. Lal BB, Khanna R, Sood V, Alam S, Nagral A, Ravindranath A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: Consensus Recommendations of the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ISPGHAN). *Hepatol Int.* 2024;18(5):1343-81.
20. Baris Z, Saltik Temizel IN, Uslu N, Usta Y, Demir H, Gurakan F, et al. Acute Liver Failure in Children: 20-Year Experience. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(2):127-34.
21. Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute Liver Failure in Turkey: a Systematic Review. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(1):35-40.
22. Lin NH, Yang HW, Su YJ, Chang CW. Herb Induced Liver Injury After Using Herbal Medicine: a Systemic Review and Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(13):e14992.
23. Lenz D, Schlieben LD, Shimura M, Bianzano A, Smirnov D, Kopajtich R, et al. Genetic Landscape of Pediatric Acute Liver Failure of Indeterminate Origin. *Hepatology.* 2024;79(5):1075-87.
24. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, Cananzi M, Cirillo F, Della Corte C, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis.* 2021;53(5):545-57.
25. Gu RL, Xiang M, Suo J, Yuan J. Acute Lymphoblastic Leukemia in an Adolescent Presenting With Acute Hepatic Failure: a Case Report. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):135-8.
26. van Marcke C, Coulier B, Gielen I, Maldague P. Acute Liver Failure Secondary to Metastatic Liver Infiltration: Case Report and Review of the Literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2013;76(4):436-8.
27. Canna SW, Marsh RA. Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1332-43.

28. Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, Rudnick DA, Ng VL, Rosenthal P, et al. Prevalence and Significance of Autoantibodies in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):210-7.
29. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
30. Larson-Nath C, Vitola BE. Neonatal Acute Liver Failure. *Clin Perinatol.* 2020;47(1):25-39.
31. Oh RC, Husted TR, Ali SM, Pantsari MW. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2017;96(11):709-15.
32. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005;172(3):367-79.
33. Burra P, Camma C, Invernizzi P, Marra F, Pompili M. Does the Hepatologist Still Need to Rely on Aminotransferases in Clinical Practice? A Reappraisal of the Role of a Classic Biomarker in the Diagnosis and Clinical Management of Chronic Liver Diseases. *Ann Hepatol.* 2025;30(1):101900.
34. Costa JM, Pinto SM, Santos-Silva E, Moreira-Silva H. Incidental Hypertransaminasemia in Children—a Stepwise Approach in Primary Care. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1601-9.
35. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1357-64, 64 e1-2.
36. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers.* 2015;2015(1):818570.
37. Fevery J. Bilirubin in Clinical Practice: a Review. *Liver Int.* 2008;28(5):592-605.
38. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart A, American College of Cardiology F. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-711.
39. Schwebach AA, Waybright RA, Johnson TJ. Fixed-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist Reversal: Does One Dose Fit All? *Pharmacotherapy.* 2019;39(5):599-608.
40. Lange N, Mean M, Stalder O, Limacher A, Tritschler T, Rodondi N, et al. Anticoagulation Quality and Clinical Outcomes in Multimorbid Elderly Patients With Acute Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2019;177:10-6.
41. Sermon AM, Smith JM, Maclean R, Kitchen S. An International Sensitivity Index (ISI) Derived from Patients With Abnormal Liver Function Improves Agreement Between INRs Determined With Different Reagents. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):757-65.

42. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan Ammonia Metabolism in Liver Failure: the Basis of Current and Future Therapies. *Liver Int.* 2011;31(2):163-75.
43. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial Ammonia and Clinical Risk Factors for Encephalopathy and Intracranial Hypertension in Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1844-52.
44. Cardoso FS, Kim M, Pereira R, Bagulho L, Fidalgo P, Pawlowski A, et al. Early Serum Ammonia Variation in Critically Ill Patients With Cirrhosis: a Multicentre Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(7):715-24.
45. Bajaj JS, Bloom PP, Chung RT, Hassanein TI, Padilla-Martinez M, Kayali Z, et al. Variability and Lability of Ammonia Levels in Healthy Volunteers and Patients With Cirrhosis: Implications for Trial Design and Clinical Practice. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):783-5.
46. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ, Group USALFS. Continuous Renal Replacement Therapy is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2018;67(2):711-20.
47. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):773-805.
48. Ascher Bartlett JM, Yanni G, Kwon Y, Emamaullee J. Pediatric Acute Liver Failure: Reexamining Key Clinical Features, Current Management, and Research Prospects. *Liver Transpl.* 2022;28(11):1776-84.
49. Koletzko B, Jauch KW, Verwied-Jorky S, Krohn K, Mittal R, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional M. Guidelines on Parenteral Nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) – Overview. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc27.
50. Kerwin AJ, Nussbaum MS. Adjuvant Nutrition Management of Patients With Liver Failure, Including Transplant. *Surg Clin North Am.* 2011;91(3):565-78.
51. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced Hemostasis in Patients With Acute Liver Failure. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(5):468-73.
52. Kawada PS, Bruce A, Massicotte P, Bauman M, Yap J. Coagulopathy in Children With Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):603-7.
53. Barton CA. Treatment of Coagulopathy Related to Hepatic Insufficiency. *Crit Care Med.* 2016;44(10):1927-33.
54. Alexander EC, Saxena R, Singla R, Douiri A, Deep A. Prevalence, Associated Factors, and Outcomes of Severe Acute Kidney Injury in Pediatric Acute Liver Failure: Single-Center Retrospective Study, 2003-2017. *Pediatr Crit Care Med.* 2024;25(8):e358-e66.
55. Ng VL, Li R, Loomes KM, Leonis MA, Rudnick DA, Belle SH, et al. Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):357-64.

56. Biswas T, Lal BB, Sood V, Ashritha A, Maheshwari A, Bajpai M, et al. Therapeutic plasma Exchange Provides Native Liver Survival Benefit in Children With Acute Liver Failure: a Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Apher.* 2024;39(3):e22130.
57. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-Volume Plasma Exchange in Patients With Acute Liver Failure: an Open Randomised Controlled Trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
58. Jain V, Dhawan A. Extracorporeal Liver Support Systems in Paediatric Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):855-63.
59. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective Removal of Copper by Plasma Exchange in Fulminant Wilson's Disease. *Transfusion.* 1998;38(4):327-31.
60. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Hepatic Failure in Children. *Ann Surg.* 2001;234(3):418-24.
61. Arikan AA, Srivaths P, Himes RW, Pekkucuksen NT, Lam F, Nguyen T, et al. Hybrid Extracorporeal Therapies as a Bridge to Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Crit Care Me.* 2018;19(7):E342-E9.
62. Otte JB. Pediatric Liver Transplantation: Personal Perspectives on Historical Achievements and Future Challenges. *Liver Transpl.* 2016;22(9):1284-94.
63. Mondragon R, Mieli-Vergani G, Heaton ND, Mowat AP, Vougas V, Williams R, et al. Liver Transplantation for Fulminant Liver Failure in Children. *Transpl Int.* 1992;5 Suppl 1:S206-8.
64. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2019;19 Suppl 2:184-283.
65. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving Liver Allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 9:114-31.
66. Trotter JF, Osgood MJ. MELD Scores of Liver Transplant Recipients According to Size of Waiting List: Impact of Organ Allocation and Patient Outcomes. *JAMA.* 2004;291(15):1871-4.
67. Organ Procurement & Transplant Network (OPTN). MELD–PELD Calculator User Guide: U.S. Department of Health & Human Services (HRSA); Access Date; 15.08.2025 [Available from: <https://hrsa.unos.org/media/qmsdqjst/meld-peld-calculator-user-guide.pdf>].
68. Shneider BL, Suchy FJ, Emre S. National and Regional Analysis of Exceptions to the Pediatric End-Stage Liver Disease Scoring System (2003-2004). *Liver Transpl.* 2006;12(1):40-5.
69. Sanchez MC, D'Agostino DE. Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Acute Liver Failure to Assess Poor Prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):193-6.
70. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric Acute Liver Failure: Etiology, Outcomes, and the Role of Serial Pediatric End-Stage Liver Disease Scores. *Pediatr Transplant.* 2013;17(4):362-8.

71. Mahmud N, Gadsden MM, Goldberg DS. Is the Pediatric End-stage Liver Disease Score Truly a Detriment to Pediatric Liver Allocation? *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):1013-5.
72. Chang CH, Bryce CL, Shneider BL, Yabes JG, Ren Y, Zenarosa GL, et al. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):1070-7.
73. Herzenberg LA. History of N-acetylcysteine. In: Frye RE, Berk M, editors. *The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine*: Springer; 2019. p. 3-15.
74. Tenorio M, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6).
75. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab.* 2021;2021:9949453.
76. Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, et al. L-Cysteine Metabolism and Its Nutritional Implications. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(1):134-46.
77. Lu SC. Regulation of Glutathione Synthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30(1-2):42-59.
78. Frye RE. The Physiological Effects of N-Acetylcysteine in Clinical Studies. In: Frye RE, Berk M, editors. *The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine*: Springer; 2019. p. 331-48.
79. Villeneuve E, Gosselin S. N-Acetylcysteine. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, et al., editors. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 1 ed. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 2879-88.
80. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for the Care of Individuals With Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344-54.
81. Zellos A, Debray D, Indolfi G, Czubkowski P, Samyn M, Hadzic N, et al. Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: "Acute Liver Failure in Children": Diagnosis and Initial Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(3):e45-e56.
82. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or Intravenous N-acetylcysteine: Which is the Treatment of Choice for Acetaminophen (Paracetamol) Poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(6):759-67.
83. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20(2):123-34.
84. Obrador E, Salvador-Palmer R, Lopez-Blanch R, Oriol-Caballo M, Moreno-Murciano P, Estrela JM. N-Acetylcysteine Promotes Metastatic Spread of Melanoma in Mice. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3614.
85. Jepsen S, Hansen AB. The Influence of N-Acetylcysteine on the Measurement of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time in Healthy Subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994;54(7):543-7.

86. Sahasrabudhe SA, Terluk MR, Kartha RV. N-Acetylcysteine Pharmacology and Applications in Rare Diseases-Repurposing an Old Antioxidant. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1316.
87. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):364.
88. Jerome RN, Zahn LA, Abner JJ, Joly MM, Shirey-Rice JK, Wallis RS, et al. Repurposing N-Acetylcysteine for Management of Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure: an Evidence Scan From a Global Health Perspective. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:2.
89. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous Acetylcysteine in Paracetamol Induced Fulminant Hepatic Failure: a Prospective Controlled Trial. *BMJ*. 1991;303(6809):1026-9.
90. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, Bajaj JS, Mirshahi F, Cheng J, et al. Effects of N-Acetylcysteine on Cytokines in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: Potential Mechanism of Improvement in Transplant-Free Survival. *Liver Int*. 2013;33(9):1324-31.
91. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64, 64 e1.
92. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, Kim M, Dhillon S. Role of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen-Related Acute Liver Failure: an updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):235-40.
93. Amjad W, Thuluvath P, Mansoor M, Dutta A, Ali F, Qureshi W. N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(1):9-16.
94. Wendon J, Panel m, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the Management of Acute (Fulminant) Liver Failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047-81.
95. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, et al. Indian National Association for the Study of Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part-2): Management of Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(5):477-517.
96. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver D. AASLD Position Paper: the Management of Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2005;41(5):1179-97.
97. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-Acetylcysteine in Pediatric Patients With Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: a Placebo-Controlled Clinical Trial. *Hepatology*. 2013;57(4):1542-9.
98. Nguyen T. N-Acetylcysteine for Non-Paracetamol (Acetaminophen)-Related Acute Liver Failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).
99. Organ Procurement & Transplant Network (OPTN). Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Calculator: U.S. Department of Health & Human Services (HRSA); Access

Date; 15.08.2025 [Available from: <https://hrsa.unos.org/data/allocation-calculators/peld-calculator/>].

100. Organ Procurement & Transplant Network (OPTN). Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Calculator: U.S. Department of Health & Human Services (HRSA); Access Date; 15.08.2025 [Available from: <https://hrsa.unos.org/data/allocation-calculators/meld-calculator/>].

101. Ozturk Y, Berktaş S, Soylyu OB, Karademir S, Astarcioglu H, Arslan N, et al. Fulminant Hepatic Failure and Serum Phosphorus Levels in Children From the Western Part of Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(3):270-4.

102. Ozcay F, Karadag Oncel E, Baris Z, Canan O, Moray G, Haberal M. Etiologies, Outcomes, and Prognostic Factors of Pediatric Acute Liver Failure: a Single Center's Experience in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(5):450-7.

103. McSteen BW, Ying XH, Lucero C, Jesudian AB. Viral Etiologies of Acute Liver Failure. *World J Virol.* 2024;13(3):97973.

104. Ng RT, Chew KS, Choong CL, Song ZL, Teh JKL, Koay ZL, et al. Etiology, Outcome and Prognostic Indicators of Acute Liver Failure in Asian Children. *Hepatol Int.* 2022;16(6):1390-7.

105. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, De Petris G, Kusne S, Seville MT, et al. Fulminant Hepatitis Due to Human Adenovirus. *Infection.* 2014;42(1):105-11.

106. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype Prevalence and Risk Factors for Severe Clinical Adenovirus Infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1120-31.

107. Jagadisan B, Verma A, Deheragoda M, Deep A, Grammatikopoulos T, Sudhanva M, et al. Outbreak of Indeterminate Acute Liver Failure in Children With Adenoviraemia - Not a New Disease. *J Hepatol.* 2023;79(1):43-9.

108. Dhawan A. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure in Children. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S80-4.

109. Chacon MM, Schulte TE. Liver Dysfunction in Cardiac Surgery - What Causes It and Is There Anything We Can Do? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1719-21.

110. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(3):263-8.

111. Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Experimental and Clinical Evidence for Modification of Hepatic Ischaemia-Reperfusion Injury by N-Acetylcysteine During Major Liver Surgery. *HPB (Oxford).* 2011;13(2):71-8.

112. Mindikoglu AL, King D, Magder LS, Ozolek JA, Mazariegos GV, Shneider BL. Valproic Acid-Associated Acute Liver Failure in Children: Case Report and Analysis of Liver Transplantation Outcomes in the United States. *J Pediatr.* 2011;158(5):802-7.

113. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020;72(5):1522-7.
114. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial Hepatopathies: Advances in Genetics, Therapeutic Approaches, and Outcomes. *J Pediatr*. 2013;163(4):942-8.
115. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, Jr., et al. Screening for Wilson Disease in Acute Liver Failure: a Comparison of Currently Available Diagnostic Tests. *Hepatology*. 2008;48(4):1167-74.
116. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Nakamura K. Recovery of Severe Acute Liver Failure Without Transplantation in Patients With Wilson Disease. *Pediatr Transplant*. 2018;22(8):e13292.
117. Rajanayagam J, Frank E, Shepherd RW, Lewindon PJ. Artificial Neural Network is Highly Predictive of Outcome in Paediatric Acute Liver Failure. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):535-42.
118. Santos Silva E, Almeida A, Frutuoso S, Martins E, Valente MJ, Santos-Silva A, et al. Neonatal Cholestasis Over Time: Changes in Epidemiology and Outcome in a Cohort of 154 Patients From a Portuguese Tertiary Center. *Front Pediatr*. 2020;8:351.
119. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine - a Safe Antidote for Systeine/Glutathione Deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355-9.
120. Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute Kidney Injury in Acute Liver Failure: a Review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(8):701-12.
121. Warrillow S, Fisher C, Tibballs H, Bailey M, McArthur C, Lawson-Smith P, et al. Continuous Renal Replacement Therapy and Its Impact on Hyperammonaemia in Acute Liver Failure. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):158-65.
122. Deep A, Stewart CE, Dhawan A, Douiri A. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Outcome in Pediatric Acute Liver Failure. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1910-9.
123. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. *Hepatology*. 2012;55(3):965-7.
124. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, Stravitz RT, Fontana RJ, Durkalski V, et al. Determinants of Outcome Among Patients With Acute Liver Failure Listed for Liver Transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2016;22(4):505-15.
125. Stravitz RT, Lee WM. Acute Liver Failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869-81.
126. Jorgensen MH, Rasmussen A, Christensen VB, Jensen AB, Fonsmark L, Andreassen BU, et al. Safety of High-Volume Plasmapheresis in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(6):815-9.
127. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Alonso E, Whittington PF, et al. EEG Abnormalities are Associated With Increased Risk of Transplant or Poor Outcome in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):449-56.

128. Bartlett JA, Kohli R. Hepatic Encephalopathy in Children. *Indian J Pediatr.* 2024;91(3):280-5.
129. Silvestre JP, Coelho LM, Pova PM. Impact of Fulminant Hepatic Failure in C-Reactive Protein? *J Crit Care.* 2010;25(4):657 e7-12.
130. Rule JA, Hynan LS, Attar N, Sanders C, Korzun WJ, Lee WM, et al. Procalcitonin Identifies Cell Injury, Not Bacterial Infection, in Acute Liver Failure. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138566.
131. Azhar N, Ziraldo C, Barclay D, Rudnick DA, Squires RH, Vodovotz Y, et al. Analysis of Serum Inflammatory Mediators Identifies Unique Dynamic Networks Associated With Death and Spontaneous Survival in Pediatric Acute Liver Failure. *PLoS One.* 2013;8(11):e78202.
132. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric Acute Liver Failure of Undetermined Cause: a Research Workshop. *Hepatology.* 2017;65(3):1026-37.
133. Bhatt H, Rao GS. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Curr Pediatr Rep.* 2018;6(3):246-57.
134. Butterworth RF. The Concept of "The Inflamed Brain" in Acute Liver Failure: Mechanisms and New Therapeutic Opportunities. *Metab Brain Dis.* 2016;31(6):1283-7.
135. Gromadzka G, Grycan M, Przybylkowski AM. Monitoring of Copper in Wilson Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11).
136. Poujois A, Woimant F. Wilson's Disease: a 2017 Update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(6):512-20.
137. Lefkowitz JH. The Pathology of Acute Liver Failure. *Adv Anat Pathol.* 2016;23(3):144-58.
138. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, Davern T, Shaikh OS, Han S, et al. Short and Long-Term Outcomes in Patients With Acute Liver Failure Due to Ischemic Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):777-85.
139. Zhao D, Wu GY. Prolonged Direct Hyperbilirubinemia Following Acute Hepatitis: When Not to Worry? *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(12):985-7.
140. Nogueira AF, Teixeira C, Fernandes C, Moinho R, Goncalves I, Pinto CR, et al. Prognostic Markers in Pediatric Acute Liver Failure. *GE Port J Gastroenterol.* 2024;31(3):165-72.
141. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. *Clin Chem.* 2000;46(12):2050-68.
142. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-40.

143. Yao S, Chai H, Tao T, Zhang L, Yang X, Li X, et al. Role of Lactate and Lactate Metabolism in Liver Diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2024;54(1).
144. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood Lactate as an Early Predictor of Outcome in Paracetamol-Induced Acute Liver Failure: a Cohort Study. *Lancet*. 2002;359(9306):558-63.
145. Chung PY, Sitrin MD, Te HS. Serum Phosphorus Levels Predict Clinical Outcome in Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transpl*. 2003;9(3):248-53.

## 8. EKLER

### EK-1

#### 8.1. Longitudinal Analizlere Ait Destekleyici Tablolar

##### 8.1.1. MELD/PELD Skoru

##### 8.1.1.1. Kolestaz Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi

Tablo 8.1. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre LMM analizi

<b>MELD/PELD Skoru</b>		Gözlem sayısı	280	Log restricted-likelihood	-897,110	
		Grup sayısı	84	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem		AIC	1816,221	
		Minimum	1,0	BIC	1856,204	
		Ortalama	3,3	Marginal R <sup>2</sup>	0,356	
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,859	
Sabit Etkiler	Düzy	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	20,302	1,299	15,620	<b>&lt;0,001</b>	[1529,179 – 2627,587]
	<b>T1</b>	0,590	0,288	2,050	<b>0,046</b>	[-125,124 – 227,779]
<b>Zaman</b>	<b>T2</b>	-8,851	0,970	-9,120	<b>&lt;0,001</b>	[-1035,794 – -23,936]
	<b>T3</b>	-6,995	1,787	-3,910	<b>&lt;0,001</b>	[-1034,393 – -22,714]
<b>Kolestaz</b>	<b>Var</b>	8,609	2,182	3,950	<b>&lt;0,001</b>	[-1593,473 – 111,965]
<b>Zaman × Kolestaz Etkileşimi</b>	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	1,228	1,118	1,100	0,281	[-362,946 – 189,680]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	-0,898	2,151	-0,420	0,679	[-443,698 – 1159,155]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	-1,894	2,286	-0,830	0,412	[-443,274 – 1159,292]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında kolestaz olmayan grup

Tablo 8.2. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre EMM

**Tahmini Marjinal Ortalamalar**

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	24,607	1,137	[22,379 – 26,835]
	<b>T1</b>	25,811	1,270	[23,323 – 28,299]
	<b>T2</b>	15,307	1,711	[11,953 – 18,661]
	<b>T3</b>	16,665	1,846	[13,047 – 20,284]
<b>Kolestaz</b>	<b>Yok</b>	16,489	1,384	[13,775 – 19,202]
	<b>Var</b>	24,707	2,042	[20,704 – 28,709]
<b>Zaman × Kolestaz</b>	<b>T0 × Kolestaz Yok</b>	20,302	1,299	[17,756 – 22,849]
	<b>T1 × Kolestaz Yok</b>	20,893	1,320	[18,306 – 23,479]
	<b>T2 × Kolestaz Yok</b>	11,451	1,640	[8,237 – 14,665]
	<b>T3 × Kolestaz Yok</b>	13,308	2,010	[9,368 – 17,247]
	<b>T0 × Kolestaz Var</b>	28,911	1,810	[25,364 – 32,459]
	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	30,729	2,090	[26,633 – 34,826]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	19,163	2,757	[13,760 – 24,566]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	20,023	2,640	[14,848 – 25,198]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.3. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		8,609	2,182	3,946	<0,001	[3,174 – 14,044]
<b>T1</b>	<b>Kolestaz (Var – Yok)</b>	9,837	2,403	4,093	<0,001	[3,851 – 15,823]
<b>T2</b>		7,711	2,978	2,590	<b>0,038</b>	[0,294 – 15,128]
<b>T3</b>		6,715	2,896	2,319	0,079	[-0,500 – 13,930]
		<b>T1 – T0</b>	0,590	0,288	2,049	0,219
	<b>T2 – T0</b>	-8,851	0,970	-9,123	<0,001	[-11,404 – -6,299]
	<b>T3 – T0</b>	-6,995	1,787	-3,915	<0,001	[-11,696 – -2,294]
<b>Kolestaz Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-9,441	0,962	-9,809	<0,001	[-11,974 – -6,909]
	<b>T3 – T1</b>	-7,585	1,735	-4,373	<0,001	[-12,149 – -3,020]
	<b>T3 – T2</b>	1,857	1,351	1,375	0,671	[-1,697 – 5,410]
	<b>T1 – T0</b>	1,818	1,093	1,664	0,455	[-1,057 – 4,693]
	<b>T2 – T0</b>	-9,749	2,096	-4,651	<0,001	[-15,264 – -4,233]
	<b>T3 – T0</b>	-8,888	1,876	-4,737	<0,001	[-13,825 – -3,952]
<b>Kolestaz Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-11,567	2,205	-5,245	<0,001	[-17,370 – -5,764]
	<b>T3 – T1</b>	-10,706	2,417	-4,431	<0,001	[-17,065 – -4,348]
	<b>T3 – T2</b>	0,860	1,525	0,566	0,994	[-3,151 – 4,872]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.4. MELD/PELD skoru için kolestaz durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,384	0,082	4,700	<0,001	[0,189 – 0,580]
	<b>T2 – T0**</b>	0,093	0,089	1,050	0,645	[-0,118 – 0,305]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,237	0,079	-2,990	<b>0,008</b>	[-0,426 – -0,048]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,291	0,082	-3,527	<b>0,001</b>	[-0,488 – -0,094]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,621	0,083	-7,480	<0,001	[-0,819 – -0,423]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,330	0,048	-6,849	<0,001	[-0,445 – -0,215]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğitimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.1.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi

Tablo 8.5. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi

		Gözlem sayısı	280	Log restricted-likelihood	-893,741
		Grup sayısı	84	Serbestlik Derecesi	11
		Grup başına gözlem		AIC	1809,482
		Minimum	1,0	BIC	1849,465
		Ortalama	3,3	Marginal R <sup>2</sup>	0,392
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,891

Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzezi*</b>	28,777	2,195	13,110	<b>&lt;0,001</b>	[24,080 – 33,474]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	1,099	1,133	0,970	0,332	[-1,122 – 3,320]
	<b>T2</b>	-7,900	3,910	-2,020	<b>0,045</b>	[-15,637 – -0,163]
	<b>T3</b>	-0,658	3,085	-0,210	0,833	[-6,953 – 5,638]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Var</b>	-7,807	2,468	-3,160	<b>0,004</b>	[-12,903 – -2,711]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-0,359	1,155	-0,310	0,756	[-2,623 – 1,906]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-2,251	3,748	-0,600	0,549	[-9,639 – 5,138]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-8,491	3,107	-2,730	<b>0,007</b>	[-14,616 – -2,366]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında tedavi yanıtı olmayan grup

Tablo 8.6. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	24,874	1,272	[22,382 – 27,366]
	<b>T1</b>	25,793	1,453	[22,945 – 28,642]
	<b>T2</b>	15,849	2,472	[11,004 – 20,693]
	<b>T3</b>	19,971	2,012	[16,027 – 23,914]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Yok</b>	26,913	2,459	[22,094 – 31,731]
	<b>Var</b>	16,331	1,238	[13,904 – 18,757]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı</b>	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	28,777	2,195	[24,475 – 33,080]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	29,876	2,572	[24,836 – 34,917]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	20,877	4,392	[12,270 – 29,485]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	28,120	3,210	[21,829 – 34,410]
	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Var</b>	20,970	1,208	[18,603 – 23,338]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	21,711	1,230	[19,300 – 24,121]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	10,820	1,447	[7,985 – 13,655]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	11,821	1,688	[8,514 – 15,129]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.7. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

**İkili Karşılaştırmalar**

Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-7,807	2,468	-3,164	<b>0,006</b>	[-13,953 – -1,661]
<b>T1</b>	<b>Tedavi Yanıtı (Var – Yok)</b>	-8,166	2,794	-2,922	<b>0,014</b>	[-15,125 – -1,206]
<b>T2</b>		-10,058	4,280	-2,349	0,073	[-20,718 – 0,603]
<b>T3</b>		-16,298	3,179	-5,126	<b>&lt;0,001</b>	[-24,217 – -8,380]
		<b>T1 – T0</b>	1,099	1,133	0,970	0,911
	<b>T2 – T0</b>	-7,900	3,910	-2,020	0,234	[-18,188 – 2,389]
	<b>T3 – T0</b>	-0,658	3,085	-0,224	1,000	[-8,775 – 7,460]
<b>Tedavi Yanıtı Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-8,999	3,819	-2,356	0,106	[-19,046 – 1,048]
	<b>T3 – T1</b>	-1,757	3,440	-0,510	0,997	[-10,806 – 7,293]
	<b>T3 – T2</b>	7,242	3,856	1,879	0,312	[-2,902 – 17,387]
	<b>T1 – T0</b>	0,740	0,295	2,506	0,071	[-0,037 – 1,518]
	<b>T2 – T0</b>	-10,151	0,944	-10,756	<b>&lt;0,001</b>	[-12,633 – -7,668]
	<b>T3 – T0</b>	-9,149	1,419	-6,445	<b>&lt;0,001</b>	[-12,883 – -5,414]
<b>Tedavi Yanıtı Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-10,891	0,981	-11,106	<b>&lt;0,001</b>	[-13,471 – -8,311]
	<b>T3 – T1</b>	-9,889	1,424	-6,944	<b>&lt;0,001</b>	[-13,636 – -6,142]
	<b>T3 – T2</b>	1,002	1,065	0,943	0,922	[-1,799 – 3,803]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.8. MELD/PELD skoru için tedavi yanıtı durumuna göre AME

**Ortalama Marjinal Etkiler**

Etki	Düzye	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,409	0,098	4,180	<b>&lt;0,001</b>	[0,175 – 0,642]
	<b>T2 – T0**</b>	0,082	0,112	0,730	0,849	[-0,187 – 0,350]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,299	0,081	-3,670	<b>0,001</b>	[-0,493 – -0,104]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,327	0,103	-3,159	<b>0,005</b>	[-0,574 – -0,080]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,707	0,095	-7,428	<b>&lt;0,001</b>	[-0,934 – -0,480]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,380	0,084	-4,540	<b>&lt;0,001</b>	[-0,580 – -0,180]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzye farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğitimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.1.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre MELD/PELD Skoru Analizi

Tablo 8.9. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi

MELD/PELD Skoru		Gözlem sayısı	280	Log restricted-likelihood	-920,225	
		Grup sayısı	84	Serbestlik Derecesi	20	
MELD/PELD Skoru		Grup başına gözlem	1,0	AIC	1880,451	
		Minimum	3,3	BIC	1953,146	
MELD/PELD Skoru		Ortalama	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,291	
		Maksimum		Conditional R <sup>2</sup>	0,928	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	24,485	1,675	14,620	<b>&lt;0,001</b>	[21,202 – 27,768]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	1,758	0,746	2,360	<b>0,018</b>	[0,295 – 3,221]
	<b>T2</b>	-10,539	1,190	-8,860	<b>&lt;0,001</b>	[-12,872 – -8,207]
	<b>T3</b>	-11,023	1,154	-9,550	<b>&lt;0,001</b>	[-13,285 – -8,760]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Sekonder</b>	-4,306	2,484	-1,730	0,083	[-9,175 – 0,563]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	-1,710	0,775	-2,210	<b>0,027</b>	[-3,228 – -0,192]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	3,558	1,837	1,940	0,053	[-0,043 – 7,159]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	6,281	1,785	3,520	<b>&lt;0,001</b>	[2,782 – 9,780]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubu

Tablo 8.10. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	22,332	1,322	[19,741 – 24,922]
	<b>T1</b>	23,235	1,350	[20,588 – 25,882]
	<b>T2</b>	13,571	1,471	[10,689 – 16,454]
	<b>T3</b>	14,450	1,567	[11,378 – 17,521]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Primer</b>	19,534	1,658	[16,284 – 22,784]
	<b>Sekonder</b>	17,260	1,851	[13,632 – 20,888]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı</b>	<b>T0 × Primer Hasar</b>	24,485	1,675	[21,202 – 27,768]
	<b>T1 × Primer Hasar</b>	26,243	1,712	[22,887 – 29,599]
	<b>T2 × Primer Hasar</b>	13,945	1,829	[10,360 – 17,531]
	<b>T3 × Primer Hasar</b>	13,462	1,984	[9,574 – 17,350]
	<b>T0 × Sekonder Hasar</b>	20,179	1,942	[16,372 – 23,986]
	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	20,227	1,965	[16,376 – 24,078]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	13,197	2,057	[9,166 – 17,228]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	15,437	2,091	[11,339 – 19,535]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.11. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

**İkili Karşılaştırmalar**

Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-4,306	2,484	-1,732	0,293	[-10,494 – 1,881]
<b>T1</b>	<b>Karaciğer Hasarı (Sekonder – Primer)</b>	-6,016	2,508	-2,398	0,064	[-12,264 – 0,233]
<b>T2</b>		-0,748	2,549	-0,300	0,997	[-7,098 – 5,602]
<b>T3</b>		1,975	2,605	0,755	0,907	[-4,514 – 8,464]
		<b>T1 – T0</b>	1,758	0,746	2,356	0,106
	<b>T2 – T0</b>	-10,539	1,190	-8,857	<0,001	[-13,670 – -7,408]
	<b>T3 – T0</b>	-11,023	1,154	-9,549	<0,001	[-14,060 – -7,986]
<b>Primer Hasar</b>	<b>T2 – T1</b>	-12,297	1,230	-9,999	<0,001	[-15,533 – -9,062]
	<b>T3 – T1</b>	-12,781	1,419	-9,009	<0,001	[-16,513 – -9,049]
	<b>T3 – T2</b>	-0,483	1,119	-0,436	0,999	[-3,426 – 2,459]
	<b>T1 – T0</b>	0,048	0,235	0,200	1,000	[-0,569 – 0,666]
	<b>T2 – T0</b>	-6,981	1,517	-4,602	<0,001	[-10,973 – -2,990]
	<b>T3 – T0</b>	-4,742	1,540	-3,079	0,012	[-8,793 – -0,691]
<b>Sekonder Hasar</b>	<b>T2 – T1</b>	-7,030	1,580	-4,450	<0,001	[-11,187 – -2,873]
	<b>T3 – T1</b>	-4,790	1,599	-2,995	0,016	[-8,998 – -0,582]
	<b>T3 – T2</b>	2,240	0,584	3,838	<0,001	[0,704 – 3,775]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.12. MELD/PELD skoru için karaciğer hasarı durumuna göre AME

**Ortalama Marjinal Etkiler**

Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,396	0,089	4,450	<0,001	[0,183 – 0,608]
	<b>T2 – T0**</b>	0,151	0,086	1,750	0,220	[-0,054 – 0,356]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,095	0,086	-1,100	0,616	[-0,301 – 0,112]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,245	0,064	-3,847	<0,001	[-0,397 – -0,093]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,490	0,063	-7,763	<0,001	[-0,641 – -0,340]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,245	0,037	-6,687	<0,001	[-0,333 – -0,158]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

## 8.1.2. INR

### 8.1.2.1. Kolestaz Durumuna Göre INR Analizi

Tablo 8.13. INR için kolestaz durumuna göre LMM analizi

INR		Gözlem sayısı	300	Log restricted-likelihood	-920,225	
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem		AIC	549,891	
		Minimum	2,0	BIC	590,632	
		Ortalama	3,5	Marginal R <sup>2</sup>	0,365	
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,406	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzezi*</b>	2,517	0,133	18,920	<0,001	[2,250 – 2,783]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	0,123	0,091	1,340	0,187	[-0,062 – 0,308]
	<b>T2</b>	-1,185	0,133	-8,940	<0,001	[-1,451 – -0,919]
	<b>T3</b>	-1,185	0,147	-8,060	<0,001	[-1,481 – -0,888]
	<b>Kolestaz</b>	<b>Var</b>	0,558	0,316	1,770	0,078
<b>Zaman × Kolestaz Etkileşimi</b>	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	0,048	0,345	0,140	0,888	[-0,630 – 0,726]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	-0,520	0,325	-1,600	0,111	[-1,161 – 0,120]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	-0,555	0,338	-1,640	0,102	[-1,222 – 0,111]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında kolestaz olmayan grup

Tablo 8.14. INR için kolestaz durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	2,796	0,159	[2,484 – 3,107]
	<b>T1</b>	2,942	0,281	[2,393 – 3,492]
	<b>T2</b>	1,350	0,023	[1,304 – 1,396]
	<b>T3</b>	1,333	0,067	[1,202 – 1,464]
<b>Kolestaz</b>	<b>Yok</b>	1,955	0,077	[1,804 – 2,105]
	<b>Var</b>	2,256	0,193	[1,879 – 2,633]
<b>Zaman × Kolestaz</b>	<b>T0 × Kolestaz Yok</b>	2,517	0,133	[2,256 – 2,777]
	<b>T1 × Kolestaz Yok</b>	2,639	0,176	[2,295 – 2,984]
	<b>T2 × Kolestaz Yok</b>	1,332	0,019	[1,294 – 1,369]
	<b>T3 × Kolestaz Yok</b>	1,332	0,069	[1,198 – 1,466]
	<b>T0 × Kolestaz Var</b>	3,074	0,287	[2,511 – 3,638]
	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	3,246	0,525	[2,216 – 4,275]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	1,369	0,037	[1,297 – 1,442]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	1,335	0,098	[1,142 – 1,527]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.15. INR için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		0,558	0,316	1,769	0,275	[-0,228 – 1,344]
<b>T1</b>	<b>Kolestaz (Var – Yok)</b>	0,606	0,547	1,109	0,712	[-0,756 – 1,968]
<b>T2</b>		0,038	0,036	1,049	0,752	[-0,052 – 0,127]
<b>T3</b>		0,003	0,103	0,000	1,000	[-0,255 – 0,260]
		<b>T1 – T0</b>	0,123	0,091	1,342	0,694
	<b>T2 – T0</b>	-1,185	0,133	-8,941	<b>&lt;0,001</b>	[-1,534 – -0,836]
	<b>T3 – T0</b>	-1,185	0,147	-8,059	<b>&lt;0,001</b>	[-1,571 – -0,798]
<b>Kolestaz Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-1,308	0,178	-7,343	<b>&lt;0,001</b>	[-1,776 – -0,839]
	<b>T3 – T1</b>	-1,307	0,192	-6,808	<b>&lt;0,001</b>	[-1,812 – -0,802]
	<b>T3 – T2</b>	0,000	0,065	0,000	1,000	[-0,172 – 0,173]
	<b>T1 – T0</b>	0,171	0,340	0,500	0,997	[-0,722 – 1,065]
	<b>T2 – T0</b>	-1,705	0,298	-5,731	<b>&lt;0,001</b>	[-2,488 – -0,923]
	<b>T3 – T0</b>	-1,740	0,308	-5,653	<b>&lt;0,001</b>	[-2,550 – -0,930]
<b>Kolestaz Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-1,877	0,541	-3,467	<b>0,003</b>	[-3,301 – -0,453]
	<b>T3 – T1</b>	-1,911	0,535	-3,575	<b>0,002</b>	[-3,318 – -0,504]
	<b>T3 – T2</b>	-0,035	0,089	-0,387	0,999	[-0,269 – 0,200]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.16. INR için kolestaz durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,116	0,016	7,420	<b>&lt;0,001</b>	[0,079 – 0,154]
	<b>T2 – T0**</b>	0,002	0,002	0,930	0,725	[-0,003 – 0,006]
	<b>T3 – T0**</b>	0,002	0,003	0,570	0,921	[-0,005 – 0,009]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,114	0,016	-7,303	<b>&lt;0,001</b>	[-0,152 – -0,077]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,115	0,015	-7,521	<b>&lt;0,001</b>	[-0,151 – -0,078]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,000	0,002	0,000	1,000	[-0,005 – 0,005]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.2.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre INR Analizi

Tablo 8.17. INR için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi

		Gözlem sayısı	300	Log restricted-likelihood	-220,436
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	11
		Grup başına gözlem		AIC	462,872
		Minimum	2,0	BIC	503,614
		Ortalama	3,5	Marginal R <sup>2</sup>	0,345
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,348

Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzezi*</b>	2,748	0,173	15,850	<0,001	[2,392 – 3,103]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	0,080	0,580	0,140	0,892	[-1,103 – 1,262]
	<b>T2</b>	-1,281	0,175	-7,310	<0,001	[-1,640 – -0,923]
	<b>T3</b>	-0,701	0,271	-2,590	<b>0,012</b>	[-1,244 – -0,157]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Var</b>	-0,086	0,239	-0,360	0,719	[-0,562 – 0,390]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	0,115	0,577	0,200	0,843	[-1,061 – 1,290]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-0,039	0,240	-0,160	0,871	[-0,517 – 0,439]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-0,663	0,307	-2,160	<b>0,034</b>	[-1,273 – -0,052]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında tedavi yanıtı olmayan grup

Tablo 8.18. INR için tedavi yanıtı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	2,705	0,119	[2,471 – 2,938]
	<b>T1</b>	2,842	0,325	[2,204 – 3,480]
	<b>T2</b>	1,404	0,019	[1,366 – 1,441]
	<b>T3</b>	1,673	0,116	[1,446 – 1,899]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Yok</b>	2,272	0,177	[1,926 – 2,618]
	<b>Var</b>	2,039	0,091	[1,860 – 2,218]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı</b>	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	2,748	0,173	[2,408 – 3,087]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	2,827	0,607	[1,637 – 4,017]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	1,466	0,031	[1,405 – 1,528]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	2,047	0,208	[1,639 – 2,455]
	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Var</b>	2,661	0,164	[2,340 – 2,983]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	2,856	0,208	[2,449 – 3,263]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	1,341	0,015	[1,311 – 1,371]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	1,298	0,045	[1,209 – 1,387]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.19. INR için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-0,086	0,239	-0,361	0,994	[-0,681 – 0,508]
<b>T1</b>	<b>Tedavi Yanıtı (Var – Yok)</b>	0,029	0,632	0,000	1,000	[-1,547 – 1,604]
<b>T2</b>		-0,125	0,031	-4,031	<0,001	[-0,203 – -0,048]
<b>T3</b>		-0,749	0,193	-3,879	<0,001	[-1,230 – -0,268]
		<b>T1 – T0</b>	0,080	0,580	0,141	1,000
	<b>T2 – T0</b>	-1,281	0,175	-7,314	<0,001	[-1,742 – -0,820]
	<b>T3 – T0</b>	-0,701	0,271	-2,588	0,057	[-1,413 – 0,012]
<b>Tedavi Yanıtı Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-1,361	0,615	-2,211	0,151	[-2,980 – 0,258]
	<b>T3 – T1</b>	-0,780	0,641	-1,217	0,781	[-2,468 – 0,907]
	<b>T3 – T2</b>	0,581	0,207	2,809	<b>0,029</b>	[0,037 – 1,125]
	<b>T1 – T0</b>	0,195	0,093	2,083	0,203	[-0,051 – 0,440]
	<b>T2 – T0</b>	-1,320	0,164	-8,030	<0,001	[-1,753 – -0,888]
	<b>T3 – T0</b>	-1,363	0,170	-8,026	<0,001	[-1,810 – -0,916]
<b>Tedavi Yanıtı Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-1,515	0,210	-7,200	<0,001	[-2,069 – -0,961]
	<b>T3 – T1</b>	-1,558	0,212	-7,341	<0,001	[-2,116 – -1,000]
	<b>T3 – T2</b>	-0,043	0,046	-0,933	0,925	[-0,164 – 0,078]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.20. INR için tedavi yanıtı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,127	0,026	4,850	<0,001	[0,064 – 0,189]
	<b>T2 – T0**</b>	-0,001	0,001	-1,420	0,398	[-0,004 – 0,001]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,007	0,003	-2,290	0,064	[-0,014 – 0,000]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,128	0,026	-4,864	<0,001	[-0,191 – -0,065]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,134	0,026	-5,089	<0,001	[-0,197 – -0,071]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,006	0,003	-1,819	0,193	[-0,013 – 0,002]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.2.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre INR Analizi

Tablo 8.21. INR için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi

INR		Gözlem sayısı	300	Log restricted-likelihood	-282,489	
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	Minimum	AIC	586,978	
		Ortalama	3,5	BIC	627,720	
		Maksimum	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,399	
				Conditional R <sup>2</sup>	0,442	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	2,917	0,172	16,920	<b>&lt;0,001</b>	[2,574 – 3,260]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	0,495	0,166	2,980	<b>0,004</b>	[0,164 – 0,825]
	<b>T2</b>	-1,601	0,174	-9,200	<b>&lt;0,001</b>	[-1,947 – -1,255]
	<b>T3</b>	-1,652	0,188	-8,790	<b>&lt;0,001</b>	[-2,026 – -1,279]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Sekonder</b>	-0,473	0,270	-1,750	0,083	[-1,009 – 0,064]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	-0,546	0,248	-2,210	<b>0,030</b>	[-1,038 – -0,054]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	0,506	0,273	1,850	0,068	[-0,038 – 1,050]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	0,617	0,291	2,120	<b>0,037</b>	[0,039 – 1,196]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubu

Tablo 8.22. INR için karaciğer hasarı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	2,681	0,136	[2,415 – 2,946]
	<b>T1</b>	2,903	0,212	[2,487 – 3,319]
	<b>T2</b>	1,333	0,019	[1,295 – 1,371]
	<b>T3</b>	1,337	0,062	[1,216 – 1,458]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Primer</b>	2,227	0,107	[2,018 – 2,437]
	<b>Sekonder</b>	1,899	0,126	[1,651 – 2,147]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı</b>	<b>T0 × Primer Hasar</b>	2,917	0,172	[2,579 – 3,255]
	<b>T1 × Primer Hasar</b>	3,412	0,272	[2,879 – 3,945]
	<b>T2 × Primer Hasar</b>	1,316	0,024	[1,270 – 1,362]
	<b>T3 × Primer Hasar</b>	1,265	0,075	[1,117 – 1,412]
	<b>T0 × Sekonder Hasar</b>	2,444	0,208	[2,036 – 2,853]
	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	2,393	0,320	[1,767 – 3,020]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	1,349	0,026	[1,299 – 1,400]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	1,409	0,083	[1,248 – 1,571]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.23. INR için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-0,473	0,270	-1,752	0,283	[-1,145 – 0,199]
<b>T1</b>	<b>Karaciğer Hasarı (Sekonder – Primer)</b>	-1,019	0,415	-2,456	0,055	[-2,052 – 0,015]
<b>T2</b>		0,033	0,031	1,082	0,731	[-0,043 – 0,109]
<b>T3</b>		0,145	0,099	1,459	0,464	[-0,102 – 0,391]
		<b>T1 – T0</b>	0,495	0,166	2,978	<b>0,017</b>
	<b>T2 – T0</b>	-1,601	0,174	-9,201	<b>&lt;0,001</b>	[-2,059 – -1,143]
	<b>T3 – T0</b>	-1,652	0,188	-8,791	<b>&lt;0,001</b>	[-2,147 – -1,158]
<b>Primer Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-2,096	0,279	-7,515	<b>&lt;0,001</b>	[-2,830 – -1,362]
	<b>T3 – T1</b>	-2,147	0,283	-7,575	<b>&lt;0,001</b>	[-2,893 – -1,401]
	<b>T3 – T2</b>	-0,051	0,071	-0,721	0,978	[-0,239 – 0,137]
	<b>T1 – T0</b>	-0,051	0,190	-0,265	1,000	[-0,552 – 0,450]
	<b>T2 – T0</b>	-1,095	0,211	-5,187	<b>&lt;0,001</b>	[-1,651 – -0,540]
	<b>T3 – T0</b>	-1,035	0,226	-4,585	<b>&lt;0,001</b>	[-1,629 – -0,441]
<b>Sekonder Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-1,044	0,328	-3,181	<b>&lt;0,001</b>	[-1,908 – -0,181]
	<b>T3 – T1</b>	-0,984	0,333	-2,953	<b>0,019</b>	[-1,861 – -0,107]
	<b>T3 – T2</b>	0,060	0,079	0,762	0,972	[-0,148 – 0,269]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.24. INR için karaciğer hasarı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzye	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,082	0,013	6,420	<b>&lt;0,001</b>	[0,052 – 0,113]
	<b>T2 – T0**</b>	0,003	0,002	1,890	0,167	[-0,001 – 0,007]
	<b>T3 – T0**</b>	0,003	0,003	0,890	0,754	[-0,004 – 0,009]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,079	0,013	-6,168	<b>&lt;0,001</b>	[-0,110 – -0,049]
	<b>T3 – T1**</b>	-0,080	0,013	-6,349	<b>&lt;0,001</b>	[-0,110 – -0,050]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,001	0,002	-0,316	0,984	[-0,006 – 0,004]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimuma ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzye farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.3. Direkt Bilirubin

#### 8.1.3.1. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi

Tablo 8.25. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi

Direkt Bilirubin (mg/dL)		Gözlem sayısı	298	Log restricted-likelihood	-523,353	
		Grup sayısı	85	Serbestlik Derecesi	21	
		Grup başına gözlem	AIC	1088,705		
		Minimum	1,0	BIC	1166,344	
		Ortalama	3,5	Marginal R <sup>2</sup>	0,134	
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,518	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	Başlangıç Düzezi*	4,664	1,196	3,900	<0,001	[2,242 – 7,087]
Zaman	T1	-0,205	0,668	-0,310	0,761	[-1,553 – 1,144]
	T2	-1,675	1,044	-1,610	0,114	[-3,766 – 0,415]
	T3	0,320	1,032	0,310	0,758	[-1,746 – 2,386]
Tedavi Yanıtı	Var	-3,543	1,214	-2,920	0,006	[-5,996 – -1,089]
Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi	T1 × Tedavi Yanıtı Var	0,251	0,667	0,380	0,709	[-1,094 – 1,596]
	T2 × Tedavi Yanıtı Var	1,664	1,026	1,620	0,110	[-0,392 – 3,720]
	T3 × Tedavi Yanıtı Var	-0,302	1,022	-0,300	0,769	[-2,347 – 1,744]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında tedavi yanıtı olmayan grup

Tablo 8.26. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
Kategorik Zaman	T0	2,893	0,617	[1,684 – 4,102]
	T1	2,814	0,572	[1,693 – 3,935]
	T2	2,050	0,693	[0,691 – 3,409]
	T3	3,062	0,716	[1,658 – 4,466]
Tedavi Yanıtı	Yok	4,274	1,089	[2,141 – 6,408]
	Var	1,135	0,245	[0,655 – 1,616]
Zaman × Tedavi Yanıtı	T0 × Tedavi Yanıtı Yok	4,664	1,196	[2,320 – 7,008]
	T1 × Tedavi Yanıtı Yok	4,460	1,096	[2,311 – 6,609]
	T2 × Tedavi Yanıtı Yok	2,989	1,302	[0,438 – 5,540]
	T3 × Tedavi Yanıtı Yok	4,984	1,337	[2,364 – 7,604]
	T0 × Tedavi Yanıtı Var	1,122	0,259	[0,613 – 1,630]
	T1 × Tedavi Yanıtı Var	1,168	0,260	[0,658 – 1,678]
	T2 × Tedavi Yanıtı Var	1,111	0,281	[0,560 – 1,661]
	T3 × Tedavi Yanıtı Var	1,140	0,296	[0,560 – 1,720]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.27. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

**İkili Karşılaştırmalar**

Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-3,543	1,214	-2,919	<b>0,014</b>	[-6,566 – -0,519]
<b>T1</b>	<b>Tedavi Yanıtı (Var – Yok)</b>	-3,292	1,110	-2,966	<b>0,012</b>	[-6,056 – -0,528]
<b>T2</b>		-1,878	1,274	-1,473	0,454	[-5,052 – 1,295]
<b>T3</b>		-3,844	1,302	-2,951	<b>0,013</b>	[-7,089 – -0,600]
		<b>T1 – T0</b>	-0,205	0,668	-0,300	1,000
	<b>T2 – T0</b>	-1,675	1,044	-1,606	0,498	[-4,421 – 1,071]
	<b>T3 – T0</b>	0,320	1,032	0,316	1,000	[-2,397 – 3,036]
<b>Tedavi Yanıtı Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-1,470	0,989	-1,487	0,587	[-4,072 – 1,131]
	<b>T3 – T1</b>	0,525	0,948	0,557	0,995	[-1,971 – 3,020]
	<b>T3 – T2</b>	1,995	1,007	1,982	0,253	[-0,654 – 4,644]
	<b>T1 – T0</b>	0,046	0,031	1,507	0,573	[-0,035 – 0,127]
	<b>T2 – T0</b>	-0,011	0,231	0,000	1,000	[-0,618 – 0,596]
	<b>T3 – T0</b>	0,018	0,241	0,100	1,000	[-0,617 – 0,653]
<b>Tedavi Yanıtı Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-0,057	0,231	-0,245	1,000	[-0,666 – 0,551]
	<b>T3 – T1</b>	-0,028	0,243	-0,100	1,000	[-0,666 – 0,610]
	<b>T3 – T2</b>	0,029	0,138	0,224	1,000	[-0,333 – 0,392]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.28. Direkt Bilirubin için tedavi yanıtı durumuna göre AME

**Ortalama Marjinal Etkiler**

Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-0,037	0,027	-1,370	0,432	[-0,101 – 0,027]
	<b>T2 – T0**</b>	-0,023	0,025	-0,910	0,739	[-0,082 – 0,036]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,031	0,023	-1,370	0,433	[-0,085 – 0,023]
	<b>T2 – T1**</b>	0,014	0,027	0,529	0,935	[-0,050 – 0,078]
	<b>T3 – T1**</b>	0,006	0,024	0,245	0,994	[-0,052 – 0,063]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,008	0,017	-0,490	0,947	[-0,050 – 0,033]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.3.2. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Direkt Bilirubin Analizi

Tablo 8.29. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi

Direkt Bilirubin (mg/dL)		Gözlem sayısı	298	Log restricted-likelihood	-464,275	
		Grup sayısı	85	Serbestlik Derecesi	19	
		Grup başına gözlem	Minimum	AIC	966,550	
		Ortalama	3,5	BIC	1036,794	
		Maksimum	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,087	
				Conditional R <sup>2</sup>	0,829	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	3,040	0,589	5,160	<0,001	[1,862 – 4,218]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	0,048	0,366	0,130	0,896	[-0,680 – 0,776]
	<b>T2</b>	-0,809	0,344	-2,350	<b>0,021</b>	[-1,495 – -0,123]
	<b>T3</b>	-0,273	0,411	-0,660	0,508	[-1,088 – 0,543]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Sekonder</b>	-2,463	0,749	-3,290	<0,001	[-3,950 – -0,977]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	-0,048	0,366	-0,130	0,896	[-0,776 – 0,680]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	0,720	0,357	2,020	<b>0,047</b>	[0,009 – 1,430]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	0,181	0,419	0,430	0,666	[-0,650 – 1,013]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubu

Tablo 8.30. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	1,808	0,388	[1,047 – 2,569]
	<b>T1</b>	1,832	0,357	[1,132 – 2,532]
	<b>T2</b>	1,359	0,372	[0,630 – 2,088]
	<b>T3</b>	1,626	0,427	[0,789 – 2,464]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Primer</b>	2,782	0,519	[1,764 – 3,800]
	<b>Sekonder</b>	0,531	0,483	[-0,415 – 1,478]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı</b>	<b>T0 × Primer Hasar</b>	3,040	0,589	[1,885 – 4,195]
	<b>T1 × Primer Hasar</b>	3,088	0,499	[2,110 – 4,066]
	<b>T2 × Primer Hasar</b>	2,231	0,524	[1,204 – 3,258]
	<b>T3 × Primer Hasar</b>	2,767	0,657	[1,479 – 4,056]
	<b>T0 × Sekonder Hasar</b>	0,577	0,484	[-0,372 – 1,526]
	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	0,577	0,484	[-0,372 – 1,526]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	0,487	0,487	[-0,468 – 1,442]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	0,485	0,487	[-0,470 – 1,440]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.31. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-2,463	0,749	-3,291	<b>0,004</b>	[-4,329 – -0,598]
<b>T1</b>	<b>Karaciğer Hasarı (Sekonder – Primer)</b>	-2,511	0,676	-3,715	<b>&lt;0,001</b>	[-4,195 – -0,828]
<b>T2</b>		-1,744	0,686	-2,542	<b>0,043</b>	[-3,452 – -0,035]
<b>T3</b>		-2,282	0,780	-2,926	<b>0,014</b>	[-4,225 – -0,339]
		<b>T1 – T0</b>	0,048	0,366	0,141	1,000
	<b>T2 – T0</b>	-0,809	0,344	-2,354	0,106	[-1,713 – 0,095]
	<b>T3 – T0</b>	-0,273	0,411	-0,663	0,986	[-1,353 – 0,807]
<b>Primer Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-0,857	0,365	-2,345	0,109	[-1,818 – 0,104]
	<b>T3 – T1</b>	-0,321	0,401	-0,800	0,963	[-1,375 – 0,734]
	<b>T3 – T2</b>	0,536	0,428	1,253	0,757	[-0,590 – 1,663]
	<b>T1 – T0</b>	0,000	0,001	0,224	1,000	[-0,001 – 0,002]
	<b>T2 – T0</b>	-0,089	0,107	-0,837	0,955	[-0,370 – 0,191]
	<b>T3 – T0</b>	-0,091	0,107	-0,854	0,949	[-0,372 – 0,189]
<b>Sekonder Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-0,089	0,107	-0,837	0,954	[-0,370 – 0,191]
	<b>T3 – T1</b>	-0,092	0,107	-0,860	0,949	[-0,372 – 0,189]
	<b>T3 – T2</b>	-0,002	0,002	-1,058	0,871	[-0,007 – 0,003]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.32. Direkt Bilirubin için karaciğer hasarı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzye	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-0,015	0,017	-0,880	0,761	[-0,057 – 0,026]
	<b>T2 – T0**</b>	0,008	0,017	0,430	0,963	[-0,034 – 0,049]
	<b>T3 – T0**</b>	0,008	0,017	0,440	0,961	[-0,034 – 0,049]
	<b>T2 – T1**</b>	0,023	0,001	19,002	<b>&lt;0,001</b>	[0,020 – 0,026]
	<b>T3 – T1**</b>	0,023	0,001	19,090	<b>&lt;0,001</b>	[0,020 – 0,026]
	<b>T3 – T2**</b>	0,000	0,000	0,806	0,806	[-0,000 – 0,001]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzye farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

## 8.1.4. ALT

### 8.1.4.1. Kolestaz Durumuna Göre ALT Analizi

Tablo 8.33. ALT için kolestaz durumuna göre LMM analizi

ALT (U/L)		Gözlem sayısı	301	Log restricted-likelihood	-2405,413	
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	AIC	4832,827		
		Minimum	BIC	4873,605		
		Ortalama	Marginal R <sup>2</sup>	0,087		
		Maksimum	Conditional R <sup>2</sup>	0,661		
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	Başlangıç Düzezi*	1641,881	223,276	7,350	<0,001	[1201,551 – 2082,211]
Zaman	T1	45,747	79,223	0,580	0,565	[-111,857 – 203,352]
	T2	-193,444	247,620	-0,780	0,435	[-678,786 – 291,899]
	T3	-190,771	247,580	-0,770	0,441	[-676,037 – 294,494]
Kolestaz	Var	596,553	375,921	1,590	0,114	[-144,664 – 1337,771]
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	T1 × Kolestaz Var	-119,643	140,703	-0,850	0,398	[-399,502 – 160,215]
	T2 × Kolestaz Var	-507,005	419,908	-1,210	0,227	[-1330,050 – 316,039]
	T3 × Kolestaz Var	-505,157	419,869	-1,200	0,229	[-1328,125 – 317,811]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında kolestaz olmayan grup

Tablo 8.34. ALT için kolestaz durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
Kategorik Zaman	T0	1940,158	195,352	[1557,275 – 2323,041]
	T1	1926,083	188,200	[1557,218 – 2294,949]
	T2	1493,211	199,678	[1101,849 – 1884,574]
	T3	1496,808	199,646	[1105,508 – 1888,107]
Kolestaz	Yok	1557,264	184,054	[1196,525 – 1918,004]
	Var	1870,866	258,209	[1364,785 – 2376,947]
Zaman × Kolestaz	T0 × Kolestaz Yok	1641,881	223,276	[1204,269 – 2079,493]
	T1 × Kolestaz Yok	1687,628	213,428	[1269,318 – 2105,939]
	T2 × Kolestaz Yok	1448,438	224,169	[1009,074 – 1887,801]
	T3 × Kolestaz Yok	1451,110	224,142	[1011,799 – 1890,420]
	T0 × Kolestaz Var	2238,434	311,659	[1627,594 – 2849,274]
	T1 × Kolestaz Var	2164,539	298,391	[1579,703 – 2749,374]
	T2 × Kolestaz Var	1537,985	312,941	[924,633 – 2151,337]
	T3 × Kolestaz Var	1542,506	312,921	[929,193 – 2155,819]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.35. ALT için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		596,553	375,921	1,587	0,380	[-339,834 – 1532,940]
<b>T1</b>	<b>Kolestaz (Var – Yok)</b>	476,910	357,071	1,334	0,552	[-412,523 – 1366,343]
<b>T2</b>		89,548	369,975	0,245	0,999	[-832,028 – 1011,124]
<b>T3</b>		91,396	369,977	0,245	0,999	[-830,186 – 1012,978]
		<b>T1 – T0</b>	45,747	79,223	0,574	0,993
	<b>T2 – T0</b>	-193,444	247,620	-0,781	0,967	[-844,940 – 458,053]
	<b>T3 – T0</b>	-190,771	247,580	-0,768	0,970	[-842,165 – 460,622]
<b>Kolestaz Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-239,191	237,269	-1,010	0,895	[-863,454 – 385,073]
	<b>T3 – T1</b>	-236,519	237,443	-0,995	0,900	[-861,240 – 388,203]
	<b>T3 – T2</b>	2,672	1,069	2,500	0,072	[-0,140 – 5,484]
	<b>T1 – T0</b>	-73,896	118,262	-0,624	0,990	[-385,047 – 237,255]
	<b>T2 – T0</b>	-700,449	340,848	-2,054	0,217	[-1597,232 – 196,334]
	<b>T3 – T0</b>	-695,929	340,808	-2,042	0,223	[-1592,607 – 200,750]
<b>Kolestaz Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-626,553	327,729	-1,910	0,292	[-1488,821 – 235,715]
	<b>T3 – T1</b>	-622,033	328,031	-1,897	0,301	[-1485,096 – 241,030]
	<b>T3 – T2</b>	4,520	1,371	3,298	<b>0,006</b>	[0,914 – 8,126]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.36. ALT için kolestaz durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzye	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-42,455	9,336	-4,550	<b>&lt;0,001</b>	[-64,747 – -20,164]
	<b>T2 – T0**</b>	-50,825	7,600	-6,690	<b>&lt;0,001</b>	[-68,972 – -32,678]
	<b>T3 – T0**</b>	-51,414	7,595	-6,770	<b>&lt;0,001</b>	[-69,550 – -33,279]
	<b>T2 – T1**</b>	-8,369	6,955	-1,204	0,541	[-24,976 – 8,237]
	<b>T3 – T1**</b>	-8,959	6,963	-1,288	0,485	[-25,584 – 7,666]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,590	0,070	-8,386	<b>&lt;0,001</b>	[-0,757 – -0,422]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzye farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.4.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre ALT Analizi

Tablo 8.37. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi

ALT (U/L)		Gözlem sayısı	301	Log restricted-likelihood	-2383,032
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	11
		Grup başına gözlem		AIC	4788,063
		Minimum	2,0	BIC	4828,841
		Ortalama	3,5	Marginal R <sup>2</sup>	0,149
		Maksimum	4,0	Conditional R <sup>2</sup>	0,343

Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	1331,210	366,042	3,640	<0,001	[604,260 – 2058,160]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	-159,982	115,721	-1,380	0,171	[-390,219 – 70,254]
	<b>T2</b>	-404,073	466,479	-0,870	0,388	[-1328,042 – 519,897]
	<b>T3</b>	-971,575	370,823	-2,620	<b>0,010</b>	[-1706,956 – -236,193]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Var</b>	694,770	450,294	1,540	0,126	[-199,028 – 1588,568]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	180,676	132,436	1,360	0,176	[-82,818 – 444,171]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-403,174	506,044	-0,800	0,427	[-1405,794 – 599,445]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	-510,655	443,122	-1,150	0,252	[-1389,747 – 368,437]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında tedavi yanıtı olmayan grup

Tablo 8.38. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	1678,595	225,146	[1237,316 – 2119,874]
	<b>T1</b>	1608,951	217,468	[1182,721 – 2035,180]
	<b>T2</b>	1072,935	214,660	[652,209 – 1493,661]
	<b>T3</b>	451,693	94,727	[266,032 – 637,355]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Yok</b>	947,303	229,952	[496,605 – 1398,001]
	<b>Var</b>	1458,784	152,694	[1159,509 – 1758,059]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı</b>	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	1331,210	366,042	[613,780 – 2048,640]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	1171,228	354,385	[476,646 – 1865,810]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	927,137	370,838	[200,309 – 1653,965]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	359,636	143,323	[78,727 – 640,544]
	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Var</b>	2025,980	262,254	[1511,971 – 2539,989]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	2046,674	251,109	[1554,510 – 2538,838]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	1218,733	147,897	[928,860 – 1508,605]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	543,750	84,361	[378,406 – 709,095]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.39. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

**İkili Karşılaştırmalar**

Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		694,770	450,294	1,543	0,408	[-426,876 – 1816,415]
<b>T1</b>	<b>Tedavi Yanıtı (Var – Yok)</b>	875,446	433,727	2,017	0,163	[-204,932 – 1955,824]
<b>T2</b>		291,595	366,704	0,794	0,892	[-621,834 – 1205,025]
<b>T3</b>		184,115	139,370	1,323	0,562	[-163,043 – 531,273]
		<b>T1 – T0</b>	-159,982	115,721	-1,382	0,666
	<b>T2 – T0</b>	-404,073	466,479	-0,866	0,947	[-1631,397 – 823,251]
	<b>T3 – T0</b>	-971,575	370,823	-2,619	0,052	[-1947,225 – 4,076]
<b>Tedavi Yanıtı Yok</b>	<b>T2 – T1</b>	-244,090	441,515	-0,557	0,995	[-1405,732 – 917,551]
	<b>T3 – T1</b>	-811,592	361,821	-2,243	0,140	[-1763,556 – 140,372]
	<b>T3 – T2</b>	-567,502	360,764	-1,572	0,522	[-1516,685 – 381,682]
	<b>T1 – T0</b>	20,694	68,146	0,300	1,000	[-158,602 – 199,990]
	<b>T2 – T0</b>	-807,247	251,505	-3,209	<b>0,008</b>	[-1468,967 – -145,528]
	<b>T3 – T0</b>	-1482,229	259,159	-5,719	<b>&lt;0,001</b>	[-2164,086 – -800,373]
<b>Tedavi Yanıtı Var</b>	<b>T2 – T1</b>	-827,941	232,073	-3,568	<b>0,002</b>	[-1438,534 – -217,348]
	<b>T3 – T1</b>	-1502,923	249,538	-6,022	<b>&lt;0,001</b>	[-2159,468 – -846,379]
	<b>T3 – T2</b>	-674,982	138,040	-4,890	<b>&lt;0,001</b>	[-1038,171 – -311,793]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.40. ALT için tedavi yanıtı durumuna göre AME

**Ortalama Marjinal Etkiler**

Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-12,924	5,412	-2,390	<b>0,050</b>	[-25,847 – -0,001]
	<b>T2 – T0**</b>	-8,340	9,337	-0,890	0,752	[-30,634 – 13,954]
	<b>T3 – T0**</b>	-4,411	3,055	-1,440	0,383	[-11,706 – 2,884]
	<b>T2 – T1**</b>	4,584	9,579	0,480	0,950	[-18,289 – 27,458]
	<b>T3 – T1**</b>	8,514	6,288	1,353	0,440	[-6,500 – 23,527]
	<b>T3 – T2**</b>	3,929	8,929	0,436	0,961	[-17,391 – 25,249]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.4.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre ALT Analizi

Tablo 8.41. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi

ALT (U/L)		Gözlem sayısı	301	Log restricted-likelihood	-2388,971	
		Grup sayısı	86	Serbestlik Derecesi	16	
		Grup başına gözlem	Minimum	AIC	4809,942	
		Ortalama	3,5	BIC	4869,256	
		Maksimum	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,114	
				Conditional R <sup>2</sup>	0,567	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	2078,383	279,810	7,430	<b>&lt;0,001</b>	[1529,179 – 2627,587]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	51,327	88,679	0,580	0,564	[-125,124 – 227,779]
	<b>T2</b>	-529,865	258,126	-2,050	<b>0,040</b>	[-1035,794 – -23,936]
	<b>T3</b>	-528,554	258,081	-2,050	<b>0,041</b>	[-1034,393 – -22,714]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Sekonder</b>	-740,754	434,487	-1,700	0,089	[-1593,473 – 111,965]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	-86,633	138,896	-0,620	0,535	[-362,946 – 189,680]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	357,729	408,888	0,870	0,382	[-443,698 – 1159,155]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	358,009	408,815	0,880	0,381	[-443,274 – 1159,292]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubu

Tablo 8.42. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	1708,006	221,707	[1273,468 – 2142,545]
	<b>T1</b>	1716,017	203,828	[1316,522 – 2115,512]
	<b>T2</b>	1357,006	137,852	[1086,821 – 1627,190]
	<b>T3</b>	1358,457	137,775	[1088,422 – 1628,492]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Primer</b>	1826,610	188,656	[1456,851 – 2196,370]
	<b>Sekonder</b>	1243,133	218,706	[814,477 – 1671,789]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı</b>	<b>T0 × Primer Hasar</b>	2078,383	279,810	[1529,966 – 2626,800]
	<b>T1 × Primer Hasar</b>	2129,711	257,796	[1624,439 – 2634,982]
	<b>T2 × Primer Hasar</b>	1548,518	173,297	[1208,862 – 1888,174]
	<b>T3 × Primer Hasar</b>	1549,830	173,224	[1210,316 – 1889,343]
	<b>T0 × Sekonder Hasar</b>	1337,630	338,237	[674,697 – 2000,562]
	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	1302,324	307,598	[699,443 – 1905,204]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	1165,493	195,222	[782,866 – 1548,121]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	1167,085	195,112	[784,673 – 1549,497]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.43. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-740,754	434,487	-1,706	0,309	[-1823,025 – 341,517]
<b>T1</b>	<b>Karaciğer Hasarı (Sekonder – Primer)</b>	-827,387	394,927	-2,095	0,137	[-1811,117 – 156,343]
<b>T2</b>		-383,025	245,509	-1,559	0,397	[-994,566 – 228,516]
<b>T3</b>		-382,745	245,403	-1,559	0,397	[-994,022 – 228,533]
		<b>T1 – T0</b>	51,327	88,679	0,583	0,993
	<b>T2 – T0</b>	-529,865	258,126	-2,052	0,218	[-1209,005 – 149,275]
	<b>T3 – T0</b>	-528,554	258,081	-2,047	0,220	[-1207,575 – 150,467]
<b>Primer Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-581,192	233,000	-2,494	0,073	[-1194,224 – 31,839]
	<b>T3 – T1</b>	-579,881	233,058	-2,488	0,075	[-1193,066 – 33,303]
	<b>T3 – T2</b>	1,311	1,109	1,183	0,803	[-1,606 – 4,229]
	<b>T1 – T0</b>	-35,306	108,077	-0,332	1,000	[-319,662 – 249,050]
	<b>T2 – T0</b>	-172,136	318,542	-0,539	0,995	[-1010,232 – 665,959]
	<b>T3 – T0</b>	-170,545	318,459	-0,539	0,995	[-1008,422 – 667,332]
<b>Sekonder Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-136,831	283,643	-0,480	0,997	[-883,105 – 609,444]
	<b>T3 – T1</b>	-135,239	283,666	-0,480	0,998	[-881,576 – 611,098]
	<b>T3 – T2</b>	1,592	1,184	1,345	0,693	[-1,523 – 4,706]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.44. ALT için karaciğer hasarı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-36,430	9,022	-4,040	<0,001	[-57,973 – -14,887]
	<b>T2 – T0**</b>	-40,467	7,015	-5,770	<0,001	[-57,216 – -23,717]
	<b>T3 – T0**</b>	-40,726	7,012	-5,810	<0,001	[-57,468 – -23,984]
	<b>T2 – T1**</b>	-4,037	6,528	-0,616	0,900	[-19,625 – 11,551]
	<b>T3 – T1**</b>	-4,296	6,529	-0,656	0,883	[-19,887 – 11,294]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,260	0,084	-3,077	<b>0,006</b>	[-0,461 – -0,058]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

## 8.1.5. Laktat

### 8.1.5.1. Kolestaz Durumuna Göre Laktat Analizi

Tablo 8.45. Laktat için kolestaz durumuna göre LMM analizi

Laktat (mmol/L)		Gözlem sayısı	256	Log restricted-likelihood	-603,609	
		Grup sayısı	80	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	AIC	1229,218		
		Minimum	BIC	1268,215		
		Ortalama	Marginal R <sup>2</sup>	0,059		
		Maksimum	Conditional R <sup>2</sup>	0,697		
Sabit Etkiler	Düzy	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzeyi*</b>	5,291	0,661	8,000	<0,001	[3,984 – 6,597]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	-0,299	0,243	-1,230	0,225	[-0,788 – 0,190]
	<b>T2</b>	-1,802	0,599	-3,010	<b>0,003</b>	[-2,991 – -0,613]
	<b>T3</b>	-1,573	0,650	-2,420	<b>0,018</b>	[-2,867 – -0,278]
<b>Kolestaz</b>	<b>Var</b>	-0,747	0,922	-0,810	0,420	[-2,578 – 1,084]
<b>Zaman × Kolestaz Etkileşimi</b>	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	0,130	0,276	0,470	0,639	[-0,421 – 0,682]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	0,731	0,755	0,970	0,336	[-0,774 – 2,237]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	0,156	0,828	0,190	0,851	[-1,498 – 1,811]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında kolestaz olmayan grup

Tablo 8.46. Laktat için kolestaz durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzy	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	4,917	0,498	[3,940 – 5,894]
	<b>T1</b>	4,683	0,535	[3,636 – 5,731]
	<b>T2</b>	3,481	0,446	[2,607 – 4,355]
	<b>T3</b>	3,423	0,473	[2,495 – 4,351]
<b>Kolestaz</b>	<b>Yok</b>	4,372	0,502	[3,389 – 5,356]
	<b>Var</b>	3,880	0,647	[2,611 – 5,148]
<b>Zaman × Kolestaz</b>	<b>T0 × Kolestaz Yok</b>	5,291	0,661	[3,995 – 6,586]
	<b>T1 × Kolestaz Yok</b>	4,992	0,707	[3,606 – 6,377]
	<b>T2 × Kolestaz Yok</b>	3,489	0,477	[2,554 – 4,423]
	<b>T3 × Kolestaz Yok</b>	3,718	0,523	[2,693 – 4,743]
	<b>T0 × Kolestaz Var</b>	4,544	0,696	[3,179 – 5,908]
	<b>T1 × Kolestaz Var</b>	4,375	0,747	[2,911 – 5,839]
	<b>T2 × Kolestaz Var</b>	3,473	0,671	[2,157 – 4,789]
	<b>T3 × Kolestaz Var</b>	3,127	0,694	[1,766 – 4,488]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.47. Laktat için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-0,747	0,922	-0,812	0,885	[-3,043 – 1,549]
<b>T1</b>	<b>Kolestaz (Var – Yok)</b>	-0,617	0,986	-0,624	0,952	[-3,071 – 1,838]
<b>T2</b>		-0,016	0,749	0,000	1,000	[-1,880 – 1,849]
<b>T3</b>		-0,591	0,784	-0,755	0,909	[-2,544 – 1,363]
		<b>T1 – T0</b>	-0,299	0,243	-1,233	0,772
	<b>T2 – T0</b>	-1,802	0,599	-3,007	<b>0,016</b>	[-3,379 – -0,225]
	<b>T3 – T0</b>	-1,573	0,650	-2,419	0,090	[-3,283 – 0,138]
<b>Kolestaz Yok</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-1,503	0,585	-2,571	0,059	[-3,041 – 0,035]
	<b>T3 – T1</b>	-1,274	0,687	-1,852	0,327	[-3,082 – 0,535]
	<b>T3 – T2</b>	0,229	0,258	0,889	0,940	[-0,449 – 0,907]
	<b>T1 – T0</b>	-0,169	0,136	-1,241	0,767	[-0,527 – 0,190]
	<b>T2 – T0</b>	-1,071	0,476	-2,252	0,138	[-2,322 – 0,181]
	<b>T3 – T0</b>	-1,416	0,527	-2,691	<b>0,042</b>	[-2,802 – -0,031]
<b>Kolestaz Var</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-0,902	0,540	-1,670	0,449	[-2,322 – 0,518]
	<b>T3 – T1</b>	-1,248	0,582	-2,145	0,178	[-2,779 – 0,284]
	<b>T3 – T2</b>	-0,346	0,212	-1,634	0,477	[-0,903 – 0,211]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.48. Laktat için kolestaz durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-0,033	0,031	-1,060	0,638	[-0,108 – 0,041]
	<b>T2 – T0**</b>	-0,041	0,027	-1,530	0,335	[-0,104 – 0,023]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,019	0,026	-0,730	0,845	[-0,082 – 0,044]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,007	0,017	-0,436	0,963	[-0,048 – 0,033]
	<b>T3 – T1**</b>	0,014	0,014	0,954	0,712	[-0,021 – 0,048]
	<b>T3 – T2**</b>	0,021	0,005	4,616	<b>&lt;0,001</b>	[0,010 – 0,032]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.5.2. Tedavi Yanıtı Durumuna Göre Laktat Analizi

Tablo 8.49. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre LMM analizi

Laktat (mmol/L)		Gözlem sayısı	256	Log restricted-likelihood	-600,920	
		Grup sayısı	80	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	Minimum	AIC	1223,841	
		Ortalama	3,2	BIC	1262,838	
		Maksimum	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,091	
				Conditional R <sup>2</sup>	0,748	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzezi*</b>	7,442	0,780	9,540	<0,001	[5,847 – 9,036]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	-0,255	0,182	-1,400	0,190	[-0,657 – 0,147]
	<b>T2</b>	-3,454	0,840	-4,110	<b>0,006</b>	[-5,500 – -1,409]
	<b>T3</b>	-2,436	1,123	-2,170	0,066	[-5,083 – 0,212]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Var</b>	-3,090	0,937	-3,300	<b>0,002</b>	[-4,966 – -1,215]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	0,054	0,249	0,220	0,829	[-0,452 – 0,560]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	2,331	0,932	2,500	<b>0,029</b>	[0,281 – 4,381]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	1,313	1,188	1,110	0,295	[-1,330 – 3,957]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında tedavi yanıtı olmayan grup

Tablo 8.50. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	5,896	0,510	[4,896 – 6,896]
	<b>T1</b>	5,669	0,532	[4,627 – 6,710]
	<b>T2</b>	3,608	0,567	[2,496 – 4,720]
	<b>T3</b>	4,117	0,755	[2,637 – 5,598]
<b>Tedavi Yanıtı</b>	<b>Yok</b>	5,905	0,805	[4,328 – 7,482]
	<b>Var</b>	3,740	0,455	[2,848 – 4,632]
<b>Zaman × Tedavi Yanıtı</b>	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	7,442	0,780	[5,913 – 8,970]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	7,187	0,794	[5,631 – 8,742]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	3,987	0,964	[2,097 – 5,878]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Yok</b>	5,006	1,318	[2,423 – 7,589]
	<b>T0 × Tedavi Yanıtı Var</b>	4,351	0,593	[3,189 – 5,514]
	<b>T1 × Tedavi Yanıtı Var</b>	4,151	0,643	[2,891 – 5,410]
	<b>T2 × Tedavi Yanıtı Var</b>	3,229	0,408	[2,428 – 4,029]
	<b>T3 × Tedavi Yanıtı Var</b>	3,229	0,448	[2,350 – 4,108]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.51. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		-3,090	0,937	-3,297	<b>0,004</b>	[-5,425 – -0,755]
<b>T1</b>	<b>Tedavi Yanıtı (Var – Yok)</b>	-3,036	0,978	-3,105	<b>0,008</b>	[-5,471 – -0,601]
<b>T2</b>		-0,759	0,952	-0,800	0,891	[-3,131 – 1,613]
<b>T3</b>		-1,777	1,262	-1,407	0,500	[-4,921 – 1,367]
		<b>T1 – T0</b>	-0,255	0,182	-1,400	0,653
	<b>T2 – T0</b>	-3,454	0,840	-4,111	<b>&lt;0,001</b>	[-5,665 – -1,244]
	<b>T3 – T0</b>	-2,436	1,123	-2,168	0,168	[-5,391 – 0,520]
<b>Tedavi Yanıtı Yok</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-3,199	0,877	-3,650	<b>0,002</b>	[-5,506 – -0,893]
	<b>T3 – T1</b>	-2,181	1,152	-1,892	0,303	[-5,212 – 0,851]
	<b>T3 – T2</b>	1,018	1,078	0,943	0,921	[-1,819 – 3,856]
	<b>T1 – T0</b>	-0,201	0,172	-1,162	0,814	[-0,654 – 0,253]
	<b>T2 – T0</b>	-1,123	0,491	-2,287	0,126	[-2,414 – 0,169]
	<b>T3 – T0</b>	-1,122	0,520	-2,159	0,172	[-2,490 – 0,246]
<b>Tedavi Yanıtı Var</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-0,922	0,539	-1,712	0,421	[-2,340 – 0,495]
	<b>T3 – T1</b>	-0,922	0,586	-1,572	0,523	[-2,464 – 0,621]
	<b>T3 – T2</b>	0,001	0,198	0,000	1,000	[-0,521 – 0,522]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.52. Laktat için tedavi yanıtı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-0,079	0,031	-2,520	<b>0,035</b>	[-0,153 – -0,004]
	<b>T2 – T0**</b>	-0,063	0,031	-2,060	0,115	[-0,136 – 0,010]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,065	0,035	-1,850	0,179	[-0,149 – 0,019]
	<b>T2 – T1**</b>	0,016	0,024	0,648	0,887	[-0,042 – 0,073]
	<b>T3 – T1**</b>	0,014	0,024	0,557	0,924	[-0,045 – 0,072]
	<b>T3 – T2**</b>	-0,002	0,021	-0,100	1,000	[-0,052 – 0,048]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

### 8.1.5.3. Karaciğer Hasarı Durumuna Göre Laktat Analizi

Tablo 8.53. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre LMM analizi

Laktat (mmol/L)		Gözlem sayısı	256	Log restricted-likelihood	-615,901	
		Grup sayısı	80	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	1,0	AIC	1253,802	
		Minimum	3,2	BIC	1292,799	
		Ortalama	4,0	Marginal R <sup>2</sup>	0,058	
		Maksimum		Conditional R <sup>2</sup>	0,898	
Sabit Etkiler	Düzye	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	<b>Başlangıç Düzezi*</b>	4,622	0,615	7,520	<0,001	[3,399 – 5,846]
<b>Zaman</b>	<b>T1</b>	-0,246	0,210	-1,170	0,245	[-0,664 – 0,173]
	<b>T2</b>	-0,416	0,455	-0,910	0,365	[-1,330 – 0,498]
	<b>T3</b>	-0,991	0,589	-1,680	0,108	[-2,223 – 0,240]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Sekonder</b>	0,783	0,873	0,900	0,372	[-0,955 – 2,522]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı Etkileşimi</b>	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	0,080	0,303	0,260	0,792	[-0,525 – 0,685]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	-2,052	0,655	-3,130	<0,001	[-3,364 – -0,739]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	-1,561	0,829	-1,880	0,070	[-3,257 – 0,135]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında primer karaciğer hasarı grubu

Tablo 8.54. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzye	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
<b>Kategorik Zaman</b>	<b>T0</b>	5,014	0,475	[4,084 – 5,944]
	<b>T1</b>	4,808	0,500	[3,828 – 5,788]
	<b>T2</b>	3,572	0,483	[2,626 – 4,519]
	<b>T3</b>	3,242	0,594	[2,078 – 4,407]
<b>Karaciğer Hasarı</b>	<b>Primer</b>	4,209	0,582	[3,069 – 5,349]
	<b>Sekonder</b>	4,109	0,622	[2,891 – 5,328]
<b>Zaman × Karaciğer Hasarı</b>	<b>T0 × Primer Hasar</b>	4,622	0,615	[3,417 – 5,828]
	<b>T1 × Primer Hasar</b>	4,377	0,645	[3,112 – 5,642]
	<b>T2 × Primer Hasar</b>	4,206	0,611	[3,009 – 5,404]
	<b>T3 × Primer Hasar</b>	3,631	0,758	[2,146 – 5,116]
	<b>T0 × Sekonder Hasar</b>	5,406	0,673	[4,087 – 6,725]
	<b>T1 × Sekonder Hasar</b>	5,240	0,708	[3,852 – 6,628]
	<b>T2 × Sekonder Hasar</b>	2,938	0,656	[1,653 – 4,224]
	<b>T3 × Sekonder Hasar</b>	2,854	0,775	[1,334 – 4,373]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.55. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>						
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>T0</b>		0,783	0,873	0,900	0,842	[-1,390 – 2,957]
<b>T1</b>	<b>Karaciğer Hasarı (Sekonder – Primer)</b>	0,863	0,914	0,943	0,816	[-1,414 – 3,141]
<b>T2</b>		-1,268	0,821	-1,546	0,407	[-3,313 – 0,777]
<b>T3</b>		-0,778	0,969	-0,800	0,888	[-3,190 – 1,635]
		<b>T1 – T0</b>	-0,246	0,210	-1,175	0,809
	<b>T2 – T0</b>	-0,416	0,455	-0,917	0,932	[-1,613 – 0,781]
	<b>T3 – T0</b>	-0,991	0,589	-1,685	0,440	[-2,540 – 0,558]
<b>Primer Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-0,170	0,497	-0,346	1,000	[-1,479 – 1,138]
	<b>T3 – T1</b>	-0,745	0,690	-1,082	0,861	[-2,561 – 1,070]
	<b>T3 – T2</b>	-0,575	0,486	-1,183	0,802	[-1,854 – 0,704]
	<b>T1 – T0</b>	-0,166	0,224	-0,742	0,975	[-0,756 – 0,425]
	<b>T2 – T0</b>	-2,468	0,501	-4,924	<0,001	[-3,786 – -1,149]
	<b>T3 – T0</b>	-2,552	0,648	-3,940	<0,001	[-4,257 – -0,847]
<b>Sekonder Hasar</b>						
	<b>T2 – T1</b>	-2,302	0,549	-4,196	<0,001	[-3,745 – -0,859]
	<b>T3 – T1</b>	-2,386	0,738	-3,231	0,007	[-4,329 – -0,444]
	<b>T3 – T2</b>	-0,085	0,439	-0,200	1,000	[-1,241 – 1,072]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.56. Laktat için karaciğer hasarı durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	-0,029	0,035	-0,840	0,787	[-0,113 – 0,055]
	<b>T2 – T0**</b>	-0,052	0,031	-1,660	0,262	[-0,126 – 0,023]
	<b>T3 – T0**</b>	-0,022	0,033	-0,670	0,876	[-0,100 – 0,056]
	<b>T2 – T1**</b>	-0,022	0,025	-0,906	0,744	[-0,081 – 0,036]
	<b>T3 – T1**</b>	0,008	0,026	0,283	0,988	[-0,055 – 0,070]
	<b>T3 – T2**</b>	0,030	0,014	2,186	0,084	[-0,003 – 0,062]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

## 8.1.6. Fosfor

### 8.1.6.1. Kolestaz Durumuna Göre Fosfor Analizi

Tablo 8.57. Fosfor için kolestaz durumuna göre LMM analizi

Fosfor (mg/dL)		Gözlem sayısı	302	Log restricted-likelihood	-500,731	
		Grup sayısı	84	Serbestlik Derecesi	11	
		Grup başına gözlem	AIC	1023,462		
		Minimum	BIC	1064,277		
		Ortalama	Marginal R <sup>2</sup>	0,151		
		Maksimum	Conditional R <sup>2</sup>	0,430		
Sabit Etkiler	Düzy	Katsayı (β)	Standart Hata	t-Değeri	p-Değeri	%95 Güven Aralığı
	Başlangıç Düzezi*	5,024	0,269	18,710	<0,001	[4,490 – 5,559]
Zaman	T1	-0,288	0,142	-2,020	0,046	[-0,571 – -0,005]
	T2	-1,580	0,310	-5,090	<0,001	[-2,198 – -0,962]
	T3	-1,318	0,329	-4,010	<0,001	[-1,973 – -0,663]
Kolestaz	Var	-1,486	0,459	-3,240	0,002	[-2,398 – -0,574]
Zaman × Kolestaz Etkileşimi	T1 × Kolestaz Var	0,100	0,245	0,410	0,684	[-0,388 – 0,589]
	T2 × Kolestaz Var	1,262	0,532	2,370	0,020	[0,204 – 2,320]
	T3 × Kolestaz Var	0,902	0,550	1,640	0,105	[-0,194 – 1,997]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı  
\* Başlangıç düzeyi; T0 zaman noktasında kolestaz olmayan grup

Tablo 8.58. Fosfor için kolestaz durumuna göre EMM

#### Tahmini Marjinal Ortalamalar

Grup	Düzy	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
Kategorik Zaman	T0	4,281	0,233	[3,824 – 4,738]
	T1	4,043	0,243	[3,566 – 4,520]
	T2	3,332	0,147	[3,044 – 3,620]
	T3	3,414	0,200	[3,022 – 3,806]
Kolestaz	Yok	4,228	0,148	[3,938 – 4,517]
	Var	3,307	0,214	[2,888 – 3,727]
Zaman × Kolestaz	T0 × Kolestaz Yok	5,024	0,269	[4,498 – 5,551]
	T1 × Kolestaz Yok	4,736	0,275	[4,197 – 5,275]
	T2 × Kolestaz Yok	3,444	0,144	[3,161 – 3,727]
	T3 × Kolestaz Yok	3,706	0,194	[3,325 – 4,087]
	T0 × Kolestaz Var	3,538	0,377	[2,800 – 4,276]
	T1 × Kolestaz Var	3,350	0,389	[2,589 – 4,112]
	T2 × Kolestaz Var	3,220	0,229	[2,771 – 3,669]
	T3 × Kolestaz Var	3,121	0,287	[2,558 – 3,684]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.59. Fosfor için kolestaz durumuna göre ikili karşılaştırmalar

<b>İkili Karşılaştırmalar</b>							
Grup	Karşılaştırma	Fark ( $\Delta$ )	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)	
<b>T0</b>		-1,486	0,459	-3,240	<b>0,005</b>	[-2,629 – -0,344]	
<b>T1</b>	<b>Kolestaz (Var – Yok)</b>	-1,386	0,465	-2,980	<b>0,012</b>	[-2,545 – -0,227]	
<b>T2</b>		-0,224	0,245	-0,917	0,832	[-0,834 – 0,386]	
<b>T3</b>		-0,585	0,284	-2,059	0,149	[-1,292 – 0,123]	
		<b>T1 – T0</b>	-0,288	0,142	-2,025	0,232	[-0,662 – 0,086]
	<b>T2 – T0</b>	-1,580	0,310	-5,089	<b>&lt;0,001</b>	[-2,397 – -0,763]	
	<b>T3 – T0</b>	-1,318	0,329	-4,005	<b>&lt;0,001</b>	[-2,184 – -0,452]	
<b>Kolestaz Yok</b>		<b>T2 – T1</b>	-1,292	0,317	-4,073	<b>&lt;0,001</b>	[-2,127 – -0,457]
		<b>T3 – T1</b>	-1,030	0,337	-3,061	<b>0,013</b>	[-1,916 – -0,145]
		<b>T3 – T2</b>	0,262	0,193	1,356	0,684	[-0,245 – 0,769]
		<b>T1 – T0</b>	-0,188	0,206	-0,911	0,934	[-0,731 – 0,356]
		<b>T2 – T0</b>	-0,318	0,443	-0,714	0,979	[-1,484 – 0,849]
		<b>T3 – T0</b>	-0,417	0,465	-0,894	0,938	[-1,640 – 0,807]
<b>Kolestaz Var</b>		<b>T2 – T1</b>	-0,130	0,457	-0,283	1,000	[-1,332 – 1,072]
		<b>T3 – T1</b>	-0,229	0,479	-0,480	0,998	[-1,490 – 1,032]
		<b>T3 – T2</b>	-0,099	0,290	-0,346	1,000	[-0,863 – 0,665]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

Tablo 8.60. Fosfor için kolestaz durumuna göre AME

<b>Ortalama Marjinal Etkiler</b>						
Etki	Düzy	Marjinal Etki	Standart Hata	z-Değeri (Şidâk)	p-Değeri (Şidâk)	%95 Güven Aralığı (Şidâk)
<b>Zaman × Saat* Etkileşimi</b>	<b>T1 – T0**</b>	0,002	0,016	0,120	0,999	[-0,036 – 0,040]
	<b>T2 – T0**</b>	0,007	0,008	0,790	0,814	[-0,014 – 0,027]
	<b>T3 – T0**</b>	0,012	0,009	1,320	0,462	[-0,009 – 0,033]
	<b>T2 – T1**</b>	0,005	0,016	0,300	0,987	[-0,034 – 0,043]
	<b>T3 – T1**</b>	0,010	0,015	0,671	0,877	[-0,025 – 0,045]
	<b>T3 – T2**</b>	0,005	0,008	0,608	0,905	[-0,015 – 0,024]

T0: Tedavi başlangıç zamanı; T1: INR maksimumuna ulaştığı zaman; T2: INR normale döndüğü zaman; T3: Tedavi kesilme zamanı

\* Analizlerde 1/10 oranında ölçeklenmiş saat kullanılmış olup 10 saatlik değişimi ifade etmektedir.

\*\* Düzy farkları, ilgili zaman noktaları arasında saat değişkeninde her 10 saatlik artışa karşılık gelen eğimlerin tahmini marjinal etkilerini ifade etmektedir.

## 8.2. Etik Kurul Onayı

Tarih: 03/01/2024 10:01  
Sayı: E.16969557-030.01.04.  
00003271119



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

**KURUL KARARI**

<b>OTURUM TARİHİ</b>	<b>OTURUM SAYISI</b>	<b>KARAR SAYISI</b>
19.12.2023	2023/09	2023/09-20
<b>Araştırma Numarası : SBA 23/457</b>		<b>Değerlendirme Tarihi : 19.12.2023</b>

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İnci Nur Saltık TEMİZEL'in sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk GURBETOĞLU'nun uzmanlık tezi olan, SBA 23/457 kayıt numaralı "**Çocuklarda Parasetamol Zehirlenmesi Dışında Akut Karaciğer Hasarında N-Asetil Sistein Kullanımı**" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2013 – 01 Aralık 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 20 Aralık 2023 – 20 Haziran 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

**İZİNLİ**

Prof. Dr. Nüket  
PAKSOY ERBAYDAR  
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça  
AYDIN  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür  
UYANIK  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN  
İŞLER  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam  
DOĞU  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga  
YILDIRIM  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Betül ÇELEBİ  
SALTIK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK  
KOÇ  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike  
Hacer ÖZKAN  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge  
DEMİR  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu  
Ersöz ALAN  
Kurul Üyesi