



# Çocuk Acil Serviste Transaminaz Yüksekliği Nedenleri, Laboratuvar ve Klinik Seyir

## Etiology, Laboratory and Clinical Course of Elevated Transaminases in Pediatric Emergency Department

© Anıl Er<sup>1</sup>, © Sevim Çakar<sup>2</sup>, © Nebahat Ermiş<sup>3</sup>, © Duygu Özkerim<sup>3</sup>, © Aykut Çağlar<sup>1</sup>, © Tanju Çelik<sup>3</sup>, © Hurşit Apa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

### Öz

**Giriş:** Son yıllarda rutin laboratuvar paketlerinin kullanımına bağlı olarak çocuk acile başvuran hastalarda transaminaz yüksekliğine sık rastlanmaktadır. Literatürde bu hastaların klinik özellikleri, altta yatan nedenler ve seyir hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada çocuk acil serviste transaminaz yüksekliği saptanan hastaların klinik özellikleri, etiyoloji, transaminazların düzelme süresi ve hastanede kalış sürelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servis Gözlem Ünitesi'nde yatan 1 ay-18 yaş arası transaminaz yüksekliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yüksek aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, sırasıyla 60 U/L, 45 U/L ve üzerindeki değerler olarak tanımlandı. Bu hastaların klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 89 hastanın ortanca başvuru yaşı 36 aydı (1-216 ay). En sık başvuru nedenleri kusma (n=31), ateş (n=27) ve karın ağrısı (n=25), fizik muayene bulgusu ise dehidratasyondur (n=20). Transaminaz yüksekliği nedenleri enfeksiyonlar (%40,5), metabolik hastalıklar (%11,2), ilaç ilişkili karaciğer hasarı (%9,0), hepatobilyer hastalıklar (%5,6) ve diğer nedenler (%9,0) iken, olguların %24,7'sinde bir neden saptanamadı. Hastaların %62,5'inde transaminaz düzeyi 5 katın altında idi. Hastaların %9,0'u N-asetilsistein, %18,0'i ursodeoksikolik asit tedavisi almaktaydı. Ortanca transaminaz düzelme süresi 5 gün (1-61 gün), hastanede kalış süresi ise 3,7±9,2 gündü. Etiyolojiye göre hem transaminaz düzelme süresi hem de hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmadı (p=0,107 ve p=0,952).

### Abstract

**Introduction:** Elevated transaminases has been frequently observed in pediatric emergency department admissions due to increasing utilization of routine laboratory packages. There are limited data about clinical features, underlying conditions and clinical course of these patients. This study aims to evaluate clinical characteristics, etiologies, recovery time and length of stay in hospital of children with elevated transaminases in pediatric emergency department.

**Methods:** We included 1-month- 18-year-old children who were followed in observation unit of Pediatric Emergency Department of University of Health Sciences Turkey, Dr. Behçet Uz Pediatrics and Surgery Training and Research Hospital and had increased transaminases between 2016 January and 2017 January. Increased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were defined as values above 60 U/L and 45 U/L. The clinical and laboratory data were obtained retrospectively from electronic medical records.

**Results:** We included 89 patients. The median age was 36 months (1-216 months). The most common symptoms were vomiting (n=31), fever (n=27) and abdominal pain (n=25), the most frequent physical examination finding was dehydration (n=20). Etiologies were infections (40.5%), metabolic disorders (11.2%), drug induced liver injury (9.0%), hepatobiliary diseases (5.6%), others (9.0%) and unexplained in 24.7%. Transaminases were elevated under 5 times in 62.5%. N-acetylcystein and ursodeoxycolic acid were administered in 9.0% and 18.0%. The median recovery time was 5 days (1-61 days) and length of stay was 3.7±9.2 days. Recovery time and length of stay were not significantly different according to etiologies (p=0.107 and p=0.952).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Anıl Er, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye **E-posta:** anler.278@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3452-5123

**Geliş Tarihi/Received:** 02.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği  
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Sonuç:** Çocuk acil serviste sıklıkla hafif derecede transaminaz yükseklikleri ile karşılaşıldığı ve en sık neden enfeksiyonlar olsa da travmadan kalıtsal metabolik hastalıklara kadar pek çok nedene bağlı olabileceği görülmüştür. Bu hastalarda transaminaz düzeylerinin hızla normale döndüğü ve etiyojolojiye göre değişkenlik göstermediği saptanmıştır. Ancak çocuk acilde transaminaz yüksekliğine yaklaşımda yol gösterici algoritmaların oluşturulması için çok merkezli ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, çocuk, iyileşme süresi, transaminaz yüksekliği

**Conclusion:** This study has indicated that mild elevation of transaminases is common in pediatric emergency department. Although most common reason is infections, it can be related to various conditions such as trauma and inherited metabolic disorders. Also, we have found that the recovery time is short and does not change according to etiologies. However, multi-center studies in a large population are still required to form algorithms for the assessment of elevated transaminases in pediatric emergency department .

**Keywords:** Emergency department, child, recovery time, elevated transaminase

## Giriş

Transaminazlar üretim ve salınımına bağlı olarak normalde serumda düşük düzeyde bulunan ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) olarak adlandırılan enzimlerdir. AST başlıca karaciğer, iskelet kası ve kalp kası olmak üzere çok sayıda dokuda; ALT ise karaciğer, iskelet kası ve böbrekte bulunmaktadır. Transaminazlar hücre içi enzimlerdir, ancak buldukları dokuların hasarlarında serum düzeyi yükselmektedir. Bu iki enzim arasında ALT'nin yüksekliği karaciğer hasarı için daha özgündür.<sup>1-6</sup>

Son yıllarda hastanelerde rutin laboratuvar paketlerinin kullanımındaki hızlı artış ile birlikte transaminaz yükseklikleri ile daha sık karşılaşılmaktadır.<sup>2,6,9</sup> Literatürde demografik özelliklere göre değişken oranlarda bildirilmekle birlikte çocuklarda transaminaz yüksekliği prevalansı %3,5-12,4 arasında değişmektedir.<sup>10-14</sup> Çocukluk çağında transaminaz yüksekliğine yol açan durumların çok geniş spektrumda olması nedeniyle hekimler tanı koymak için ileri laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurmaktadır.<sup>2,15</sup> Ancak çocuk acil servislere uygulanan ve çoğunlukla tanısız faydası olmayan bu tetkikler, hastaların daha uzun süre acil serviste kalmalarına ve hasta akışında yavaşlamaya neden olmaktadır.<sup>2</sup> Literatürde çocuk acil serviste transaminaz yüksekliği ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır ve bu hastalar için her merkez kendi yaklaşımını uygulamaktadır. Kabul görmüş tanısız bir çocuk acil algoritması henüz geliştirilmemiştir.<sup>9</sup>

Çalışmamızda çocuk acil serviste transaminaz yüksekliği olan hastaların klinik özellikleri, altta yatan nedenler, seyirleri ve hastanede kalış sürelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Araştırmaya, Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Servis gözlem ünitesinde yatarak takip edilen ve eş zamanlı AST ve ALT yüksekliği olan 1 ay-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Yükselmiş AST ve ALT değerleri sırasıyla >60 U/L, >45 U/L olarak tanımlandı. Hastaların klinik ve laboratuvar

verileri geriye dönük olarak hastane elektronik kayıtlarından incelendi. Kayıtları eksik olan hastalar araştırma dışı bırakıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (425 protokol no, 2020/11-15 karar numarası).

Hastalara ait yaş, cinsiyet, klinik belirtiler, fizik muayene bulguları, süregelen hastalık varlığı, düzenli kullanılan ilaçlar, biyokimyasal ve serolojik test sonuçları, ultrasonografi bulguları, yatış sırasında uygulanan tedaviler [N-asetilsistein (NAC), ursodeoksikolik asit (UDCA)], transaminazların düzelme süresi, hastanede kalış süresi (HKS) ve mortalite varlığı veri kayıt formuna işlendi. Parasetamol zehirlenmeleri dışında NAC ve UDCA tedavilerinin klinisyenin kararı ile verildiği görüldü.

Hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre transaminaz yüksekliğine yol açan nedenler enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, hepatobiliyer hastalıklar ve diğer nedenler olarak gruplandırıldı. Transaminaz yüksekliğine yol açan bir faktör bulunamayan hastalar ise idiyopatik gruba dahil edildi. Hastalar transaminaz değerlerine göre 3 gruba ayrıldı; transaminaz düzeyi normalin 5 katından az olanlar (<5 x), 5-10 kat arasında olanlar (5-10 x) ve 10 katından fazla olanlar (>10 x).<sup>2,6</sup>

## İstatistiksel Analiz

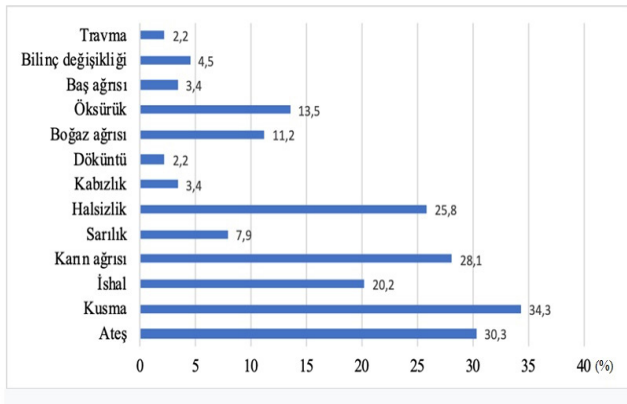
Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasında ortancalar bağımsız iki grup için Mann-Whitney U testi ile; ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Analizler için SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NewYork, USA) paket programı kullanıldı ve p-değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

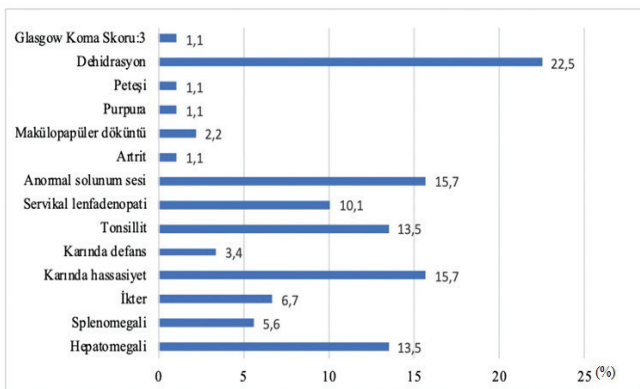
Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında çocuk acil servis gözlem ünitesinde yatarak izlenmiş olan 1,883 hasta arasında

transaminaz değerleri yüksek olan ve verilerine tam olarak kayıtlardan ulaşılabilen 89 hasta (%4,7) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 36 ay (1-216 ay) idi ve 50'si (%56,2) erkek, 39'u ise (%43,8) kızdı.

En sık başvuru yakınması kusma (n=31), ateş (n=27) ve karın ağrısı (n=25) iken 8 hasta (%9) rutin kontrollerinde ya da ameliyat öncesi değerlendirmelerde transaminaz yükseliği saptanarak çocuk acil servise yönlendirilmişti (Şekil 1). Başvurudaki fizik muayene bulguları arasında ise en sık dehidratasyon (n=20), karında hassasiyet (n=14) ve solunum seslerinde patolojik bulgular (n=14) yer almaktaydı (Şekil 2). Yakınması olmayan 8 hastanın 5'inde anormal fizik muayene bulgusu saptanmaz iken kalan 3 hastada servikal lenfadenopati, anormal solunum sesleri ve eklem hareketlerinde hassasiyet bulguları görüldü. Hastaların %15,7'sinde (n=14) süregen hastalık öyküsü mevcuttu. Bu 14 hastanın 10'u metabolik hastalık, 2'si akut lenfoblastik lösemi (ALL), biri Fanconi aplastik anemisi ve biri kısa bağırsak sendromu tanılarıyla izlemeydi. ALL tanılı hastaların birinde akut Ebstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonuna bağlı diğerinde ise kolelitiazise bağlı transaminaz yükseliği mevcuttu.



Şekil 1. Hastaların başvuru şikayetleri



Şekil 2. Hastaların fizik muayene bulguları

Transaminaz yükseliğine yol açan nedenler arasında en sık enfeksiyonlar (%40,5), metabolik hastalıklar (%11,2) ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı (%9,0) yer alırken hastaların %24,7'si ise açıklanamayan grupta yer aldı (Tablo 1). Enfeksiyona bağlı transaminaz yükseliği olan 36 hastanın 6'sında EBV-VCA IgM, 3'ünde HAV IgM ve birinde Rubella IgM pozitif saptandı. Başvuruda yakınması olmayan 8 hastanın 2'si açıklanamayan grupta iken 4'ü ilaç ilişkili karaciğer hasarı, biri miyozit ve biri kolelitiazis tanısı aldı.

Tüm hastaların ortanca AST değeri 142 U/L (62-5,055 U/L) ve ortanca ALT değeri 163 U/L (63-6,158 U/L) olarak saptandı. En yüksek AST ve ALT değerleri sırayla 5,055 U/L ve 6,158 U/L ile hepatit A enfeksiyonu tanısı alan bir hastaya ait idi. Etiyolojiye göre bakıldığında en yüksek transaminaz değerleri hepatobiliyer hastalık grubunda olmasına rağmen gruplar arasında AST ve ALT değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,376 ve p=0,192) (Tablo 2). Transaminaz

Tablo 1. Transaminaz yükseliğine yol açan nedenler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Enfeksiyonlar</b>	36	40,5
Akut gastroenterit	11	12,4
ÜSYE	9	10,1
Akut EBV enfeksiyonu	6	6,7
ASYE	4	4,5
Hepatit A enfeksiyonu	3	3,4
Miyozit	2	2,3
Kızamıkçık	1	1,1
<b>Açıklanamayan</b>	22	24,7
<b>Metabolik hastalıklar</b>	10	11,2
Nörometabolik hastalık	3	3,4
Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği	1	1,1
Arjininosükinik asidüri	1	1,1
Pompe hastalığı	1	1,1
Zellweger hastalığı	1	1,1
Niemann-Pick hastalığı	1	1,1
Yağ asidi oksidasyon defekti	1	1,1
Hemokromatozis	1	1,1
<b>İlaç ilişkili karaciğer hasarı</b>	8	9,0
Salisilat	2	2,3
Parasetamol	2	2,3
Fenobarbital	1	1,1
Leviritasetam	1	1,1
Zonisamid	1	1,1
Lansoprazol	1	1,1
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	5	5,6
Karaciğer hemanjiyomu	2	2,3
Koledokolitiazis	1	1,1
Kolelitiazis	1	1,1
Kolanjit	1	1,1
<b>Diğer</b>	8	9,0
Kalp yetersizliği	3	3,5
Çoğul travma	1	1,1
Künt karın travması	1	1,1
Suda boğulma	1	1,1
Kısa bağırsak sendromu	1	1,1
Fanconi aplastik anemisi	1	1,1

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, EBV: Ebstein-Barr virüs

değerlerine göre <5 x grubunda 58 hasta (%65,2), 5-10 x grubunda 15 hasta (%16,8) ve >10 x grubunda ise 16 hasta (%18,0) mevcuttu.

Diğer laboratuvar testleri arasında; 81 hastaya ait serum albümin, total ve direkt bilirubin, 55 hastaya ait serum alkalen fosfataz (ALP), serum gama glutamiltransferaz (GGT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı, 35 hastaya ait serum amonyak değerlerine ulaşıldı. Hastalarda en düşük albümin değeri 2,4 mg/dL olup 3 hastada hipoalbüminemi (<3,4 mg/dL) saptandı. İki hastada ise koagülopati saptandı. En yüksek ALP, GGT, total ve direkt bilirubin değerleri hepatobilyer hastalık grubunda görülürken etiyolojik gruplar arasında laboratuvar test sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tedaviler açısından değerlendirildiğinde 8 hastanın (%9,0) NAC ve 16 hastanın (%18,0) UDCA tedavisi aldığı görüldü. NAC tedavisi alan 8 hastanın 6'sı aynı zamanda UDCA tedavisi de almaktaydı. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (NAC için p=0,994 ve p=0,131; UDCA için p=0,709 ve p=0,586, sırayla). UDCA

tedavisi alanlar içerisinde 4 hastada enfeksiyon, 2 hastada metabolik hastalık, 2 hastada ilaç ilişkili hasar, 2 hastada hepatobilyer hastalık saptanırken, 6 hasta açıklanamayan grupta yer almaktaydı. NAC tedavisi alan 6 hastanın ise 3'ünde enfeksiyon, 2'sinde ilaç ilişkili hasar, 1'inde metabolik hastalık saptanırken 2 hastada transaminaz yüksekliği etiyolojisi açıklanamamıştı. NAC tedavisi alan hastaların transaminaz düzeylerinin tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu ve hastanede yatış süresinin ise anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (Tablo 3). UDCA tedavisi alan hastalarda da transaminaz düzeylerinin tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4). UDCA tedavisi alan 5 hasta (%31,3) <5 x, 2 hasta (%12,5) 5-10 x, 9 hasta (%56,3) >10 x grubunda iken NAC alan 8 hastanın ise 6'sı (%75,0) >10 x ve 2'si (%25,0) <5 x grubunda idi.

Açıklanamayan grupta yer alan ve akut fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi nedeniyle karaciğer nakli yapılmak üzere başka bir merkeze sevk edilen bir hasta ve metabolik hastalık nedeniyle süregelen transaminaz yüksekliği olan 10 hasta dışında kalan 78 hastanın transaminaz düzeyinin normale dönme

**Tablo 2. Etiyolojiye göre epidemiyolojik özellikler, laboratuvar sonuçları ve klinik gidişat**

	Enfeksiyonlar	Metabolik hastalıklar	İlaç ilişkili karaciğer hasarı	Hepatobilyer hastalıklar	Diğer	Açıklanamayan	p
<b>Yaş (ay)*</b>	27 (1-204)	11 (4-216)	39 (4-204)	132 (8-170)	49 (3-110)	36 (1-192)	0,483
<b>Cinsiyet</b>							
<b>Erkek</b>	19 (%52,8)	6 (%60,0)	5 (%62,5)	3 (%60,0)	2 (%25,0)	15 (%68,2)	0,766
<b>AST (IU/L)*</b>	150 (65-1,131)	118 (62-261)	102 (62-247)	247 (62-704)	190 (86-1,064)	129 (68-5,055)	0,479
<b>ALT (IU/L)*</b>	144 (67-1,965)	124 (63-800)	166 (73-360)	270 (83-758)	150 (130-321)	245 (87-6,158)	0,495
<b>Albümin (g/dL)*</b>	3,9 (2,7-5,5)	4,1 (3,4-4,6)	4,3 (3,2-4,8)	4,3 (3,8-4,7)	3,4 (3,3-4,0)	4,0 (2,4-5,1)	0,153
<b>Total bilirubin (mg/dL)*</b>	0,4 (0,1-8,49)	0,3 (0,2-0,9)	0,4 (0,1-1,6)	1,7 (0,4-3,9)	0,6 (0,3-1,0)	0,4 (0,1-1,4)	0,234
<b>Direkt bilirubin (mg/dL)*</b>	0,2 (0,1-6,7)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,6)	1,0 (0,2-3,2)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,8)	0,357
<b>ALP (IU/L)*</b>	221 (170-920)	31 (10-766)	164 (134-195)	242 (177-332)	100 (78-215)	101 (9-378)	0,141
<b>GGT (IU/L)*</b>	35 (7-88)	36 (26-98)	34 (8-89)	48 (31-1,288)	28 (24-53)	37 (14-568)	0,329
<b>PT (sn)*</b>	12 (9-16)	13 (10-26)	13 (9-14)	10 (9-13)	12 (9-16)	11 (9-21)	0,295
<b>APTT (sn)*</b>	29 (13-62)	16 (11-33)	22 (11-34)	20 (12-38)	13 (10-62)	31 (10-41)	0,205
<b>Amonyak (µ/dL)*</b>	81 (49-110)	106 (55-137)	54 (51-65)	69 (52-80)	68 (62-111)	78 (56-448)	0,231
<b>Düzelme süresi (gün)*</b>	7 (1-40)	-	10 (2-35)	3 (2-7)	2 (1-20)	4 (3-61)	0,107
<b>Hastanede kalış süresi (gün)*</b>	2 (1-6)	2 (1-12)	2 (1-25)	2 (1-8)	2 (1-18)	2 (1-80)	0,952

\*Tanımlayıcı veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

süresi ortanca 5 gündü (1-61 gün). Etiyolojik gruplar arasında bu süreler açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,107$ ). Transaminaz yüksekliği düzeyine göre değerlendirildiğinde,  $>10$  x grubunda transaminaz düzelme süresinin  $<5$  x grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ( $p=0,016$ ) (Tablo 5).

Sevk edilen bir hasta dışında kalan 88 hastanın ortalama HKS  $3,7\pm 9,2$  gündü. En uzun HKS ortanca 10 gün ile ilaç ilişkili karaciğer hasarı grubunda iken etiyojilere göre değerlendirildiğinde hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,952$ ). Hastalarda mortalite izlenmedi.

## Tartışma

Çocuk acil serviste transaminaz yüksekliği olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendiren literatürdeki az sayıda çalışmadan biri olan bu çalışmada transaminaz yüksekliğinin en sık nedeninin enfeksiyonlar olduğu ve bu enfeksiyonların üst solunum yolu enfeksiyonundan kızamıkçığa kadar uzanan geniş bir yelpazeye sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda klinik izleme bakıldığında ortanca transaminaz düzelme süresinin 5 gün olduğu ve etiyojilere göre değişkenlik göstermediği ancak transaminaz değerleri üst sınırın 10 katından fazla olan hastalarda bu sürenin belirgin uzun olduğu gösterilmiştir.

Çocuklarda transaminaz yüksekliği nedenleri ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde en sık neden obezite ilişkili steatohepatit iken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlardır.<sup>6,10,16</sup> Ülkemizden yapılan iki çalışmada bizim sonuçlarımızı destekleyecek şekilde çocuklarda transaminaz yüksekliğinin en sık nedenleri arasında enfeksiyonlar yer almaktadır.<sup>12,14</sup> Benzer şekilde lorio ve ark.'nın<sup>8</sup> çalışmasında %51,4 oranı ile en sık nedenin enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Nobili ve ark.'nın<sup>9</sup> çalışmasında ise 6 aydan uzun süren transaminaz yüksekliği olan 158 çocukta en sık nedenin obezite ilişkili karaciğer hastalığı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %24,7'sinde acil serviste yapılan ilk değerlendirme ve tetkikler sonucunda transaminaz yüksekliğinin nedeni açıklanamamıştır. Sonuçlarımızdan farklı olarak lorio ve ark.'nın<sup>8</sup> çalışmasında açıklanamayan transaminaz yüksekliği %43,6 olarak bildirilmektedir, fakat bu yüksek oran, çalışma popülasyonunun sadece operasyon öncesinde ve rutin kontrollerde transaminaz yüksekliği saptanan sağlıklı çocuklardan oluşması ile açıklanabilir. Serdaroglu ve ark.<sup>14</sup> tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ise transaminaz yüksekliği hastane başvurularında %7,2 oranında saptanmış olup en sık nedenler enfeksiyonlar, ilaç ilişkili karaciğer hasarı ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı iken hastaların %6,4'ünde neden saptanamamıştır. Jang ve ark.'nın<sup>15</sup> çalışmasında da hastaların %7,5'inde

**Tablo 3. NAC tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması**

	NAC tedavisi alanlar (n=8)	NAC tedavisi almayanlar (n=81)	p
AST (IU/L)	620 (101-5,055)	129 (62-2,141)	0,007
ALT (IU/L)	1,052 (164-6,158)	143 (63-1,195)	<0,001
Transaminaz düzelme süresi (gün)	10 (3-23)	4 (1-61)	0,057
Hastanede kalış süresi (gün)	3 (1-26)	2 (1-80)	0,044

Tanımlayıcı veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, NAC: N-asetil sistein

**Tablo 4. UDCA tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması**

	UDCA tedavisi alanlar (n=16)	UDCA tedavisi almayanlar (n=73)	p
AST (IU/L)	217 (79-5,055)	125 (62-2,141)	0,007
ALT (IU/L)	533 (85-6,158)	142 (63-1,965)	0,005
Transaminaz düzelme süresi (gün)	7 (1-23)	4 (1-61)	0,393
Hastanede kalış süresi (gün)	2 (1-26)	1 (1-80)	0,115

Tanımlayıcı veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, UDCA: Ursodeoksikolik asit

**Tablo 5. Transaminaz düzeylerine göre düzelme ve hastanede kalış süresi**

	<5 x grubu (n=58)	5-10 x grubu (n=15)	>10 x grubu (n=16)	p
Transaminaz düzelme süresi (gün)	3 (1-61)	8 (1-35)	11 (3-28)	0,016
Hastanede kalış süresi (gün)	2 (1-25)	1 (1-5)	2 (1-80)	0,111

Tanımlayıcı veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.

idiyopatik transaminaz yüksekliği saptanırken non-alkolik karaciğer hastalığı %10,2 ile en sık nedenler arasında üçüncü sırada yer almıştır.

Çocuklarda sıklıkla obezite ile ilişkili alkolik olmayan karaciğer hastalığı, görüntüleme yöntemleriyle ya da histopatolojik olarak karaciğerde yağ birikiminin görüldüğü ve alkol, ilaçlar, malnütrisyon, genetik/metabolik hastalıkların dışlandığı durum olarak tanımlanmaktadır.<sup>17</sup> Bu dışlamanın yapılabilmesi için ayrıntılı laboratuvar tetkikleri gerekmektedir. Süreci alacak bu dışlama tetkiklerinin çocuk acil serviste yapılması uygun olmadığı ve hastaların antropometrik ölçümleri yapılmadığı için çalışmamızda non-alkolik karaciğer hastalığı tanısı alan hastalar değerlendirilememiştir. Çalışmamızda açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinin oranının yukarıda bahsedilen iki çalışmadan daha yüksek olması bununla açıklanabilir. Bu durum hastaların çocuk acil servisteki yaklaşımını değiştirmemekle birlikte, karaciğer yetmezliği bulguları olmadığı sürece açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan özellikle obez çocuklar uzun süre izlem amacıyla mutlaka bir çocuk gastroenteroloji ünitesine yönlendirilmelidir.

Çalışmamızda en sık başvuru şikayetlerinin kusma, ateş ve karın ağrısı; en sık fizik muayene bulgularının ise dehidratasyon ve karında hassasiyet olduğu görülmüştür. Benzer şekilde ülkemizden yapılan bir çalışmada transaminaz yüksekliği olan çocuklarda en sık başvuru şikayetleri halsizlik, karın ağrısı ve ateş olarak saptanmıştır, fakat bu çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak fizik muayenede en sık saptanan bulgular sarılık ve hepatomegalidir. Bu çalışmada sarılık ve hepatomegalinin daha sık saptanmasının nedeni akut hepatit A enfeksiyonu oranının daha yüksek saptanması ile açıklanabilir. Ülkemizde hepatit A aşısının ulusal aşı takvimine girmesinden önceki hasta verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %18,5'inde hepatit A enfeksiyonu saptanırken bu oran çalışmamızda %3,4'tür.<sup>14</sup>

Çalışmamızda transaminaz yüksekliğinin en sık nedeninin enfeksiyonlar ve bunlar içerisinde de akut gastroenteritler olduğu göz önünde bulundurulduğunda dehidratasyon ve karında hassasiyetin sık görülmesi kaçınılmazdır. Henüz patogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da literatürde başta rotavirüs olmak üzere virüslere bağlı gastroenteritlerde transaminaz yüksekliği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur.<sup>18-20</sup> Bu hastalarda her ne kadar tek başına viral enfeksiyonun kendisine bağlı transaminaz yüksekliği gelişebilirse de dehidratasyon ve enfeksiyon döneminde kullanılan ilaçların da bu duruma yol açabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>20</sup>

Çocuklarda transaminaz yüksekliğinin diğer bir önemli nedeni ilaca bağlı karaciğer hasarıdır.<sup>2</sup> Bu durum, ilaçlar, bitkisel ürünler ya da takviye edici maddelerin yol açtığı ve hafif transaminaz yüksekliğinden akut karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilen karaciğer hasarı

olarak tanımlanmaktadır. Bu yıl yayınlanan bir meta-analizde karaciğer hasarına yol açan ilaç ya da bitkisel ürünlerin tiplerinin ülkelere ve hatta bölgelere göre de değişkenlik gösterdiği; batıda yapılan çalışmalarda en sık antibiyotikler, kardiyovasküler ilaçlar ve psikotrop ilaçlar etken iken doğuda yapılan çalışmalarda anti-tüberküloz ilaçlar, bitkisel ürünler ve antibiyotikler olduğu görülmüştür.<sup>21</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veri tabanları üzerinde veri madenciliği ile elde edilen sonuçlarda çocuklarda ilaç ilişkili karaciğer hasarına en fazla yol açan ilaçların parasetamol, valproik asit ve karbamazepin olduğu belirtilmiştir.<sup>22</sup> Çalışmamızda da hastaların %9'unda ilaç ilişkili karaciğer hasarı saptanmıştır ve bu ilaçlar arasında parasetamol ve aspirin ön planda yer almaktadır. Sonuçlarımızı destekler şekilde Serdaroğlu ve ark.'nın<sup>14</sup> çalışmasında tüm yaş gruplarında transaminaz yüksekliğinin en sık üç nedeni arasında ilaç ilişkili karaciğer hasarı bildirilmiştir. Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 250 hasta içerisinde süt çocuklarının %39,3'ünde, büyük çocukların ise %20,7'sinde ilaç ilişkili transaminaz yüksekliği saptanmıştır. Aynı çalışmada ilaçlar arasında anestezipler, antibiyotikler, antikonvülsanlar ve antineoplastik ilaçlar yer almaktadır.<sup>12</sup> 1990-2003 yılları arasında insidental olarak transaminaz yüksekliği saptanan 259 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada ilaca bağlı karaciğer hasarı %5 oranında saptanmakta iken ilaçlar arasında başlıca izoniazid, salisilat ve amoksisilin-klavulanik asit yer almaktadır.<sup>8</sup> DSÖ tarafından 1994 yılında tüberkülozun acil durum ilan edilmesi ve 2014 yılında tüm dünyada yaklaşık 1 milyon çocuğun yeni tanı aldığı düşünülecek olursa, 1990-2003 verilerini içeren bu çalışmada izoniazide bağlı karaciğer hasarının sık görülmesi beklenen bir sonuç olarak yorumlanabilir.<sup>23</sup>

Çalışmamızda enfeksiyonlara bağlı ve açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinden sonra en sık görülen durum %11,2 oranında metabolik hastalıklardır. Jang ve ark.'nın<sup>15</sup> çalışmasında transaminaz yüksekliği olan 559 çocukta metabolik hastalıklar %1,4 ile daha düşük oranda bildirilmiştir. Ülkemizde Isparta ilinde yapılan bir çalışmada ise transaminaz yüksekliği olan çocukların %1,8'inde metabolik hastalık saptanmıştır.<sup>14</sup> Çalışmamızda metabolik hastalıkların oranının daha yüksek olması iki nedenle açıklanabilir. Birincisi Ege Bölgesi'ndeki önemli çocuk hastanelerinden biri olan hastanemiz bünyesinde çocuk metabolizma bölümü bulundurmakta ve çok sayıda hasta başvurusu almaktadır. İkincisi hastanemizde metabolik hastalık tanısı ile takipli çocuklar akut metabolik dekompanzasyon ya da akut enfeksiyonlar nedeniyle hastanemiz çocuk acil servisine sıklıkla başvurmaktadır.

Enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve ilaç ilişkili transaminaz yükseklikleri dışında hepatobiliyer hastalıklar, travma, kas hastalıkları, hipoperfüzyon ve hipoksi gibi pek çok durum da transaminaz yüksekliğine yol açabilmektedir.<sup>2,6,14,15</sup>

Çalışmamızda da diğer nedenlerden daha az olmakla birlikte hastaların %5,6'sında hepatobiliyer hastalıklar, %9'unda ise travma, aplastik anemi, suda boğulma ve kalp yetersizliği ve kısa bağırsak sendromuna bağlı transaminaz yükseklikleri saptanmıştır.

Çalışmamızda transaminazların düzelme süresinin ortanca 5 gün olduğu ve etiyolojiye göre değişkenlik göstermediği görülmüştür. Literatürde yer alan iki çocuk çalışmada ise bu sürelerin daha uzun olduğu bildirilmiştir.<sup>14,15</sup> Bu iki çalışmada ayaktan polikliniklere başvuran ve hastanede yatan hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise çocuk acil servise akut durumlarla başvurmuş hastaların değerlendirilmesi nedeniyle transaminaz düzelme süreleri daha kısa saptanmış olabilir.

Hastalarımızın %18'ine UDCA tedavisi başlandığı ve bu hastaların serum transaminaz düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen HKS'nin tedavi almayan grup ile benzer olduğu görülmüştür. Günümüzde UDCA çocuklarda primer biliyer siroz, total parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalığı, biliyer atrezi gibi çok sayıda kolestatik karaciğer hastalığı ve alkolik olmayan steatohepatit, karaciğer nakli sonrası akut rejeksiyon gibi çok sayıda kolestatik olmayan karaciğer hastalığında da kullanılmaktadır.<sup>24,27</sup> UDCA'nın çocuk acil serviste transaminaz yüksekliği olan hastalarda kullanımı ve etkileri üzerine ise bildiğimiz kadarıyla henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak UDCA alan hastaların yarısından fazlasında transaminazların 10 kattan daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalarda laboratuvar da düzelmenin daha geç olması beklenirken tedavi almayanlar ile benzer düzelme süresi olması, bu tedavinin klinik gidişat üzerinde olumlu etkisi olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda hastaların %9'unda kullanılan diğer bir tedavi ise NAC'dir. NAC'nin asetaminofen zehirlenmesi başta olmak üzere çok sayıda nedene bağlı akut karaciğer yetmezliğinde HKS'yi kısalttığı ve transplantasyona gidişi azalttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>28-31</sup> Çalışmamızda da NAC tedavisi alan hastaların %75'inde transaminazların 10 kattan daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürün tersine çalışmamızda NAC tedavisi alan hastaların HKS süresi tedavi almayanlara göre uzun olsa da bu durum transaminaz düzeylerinin de yüksek olması ile açıklanabilir. Ayrıca literatürü destekler şekilde bu hastalara (sevki gerçekleştirildiği için takipten çıkan bir hasta dışında) karaciğer transplantasyonu yapılmamış ve mortalite izlenmemiştir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız geriye dönük olması nedeniyle antropometrik ölçümler gibi bazı verilere ulaşamamıştır. Ayrıca hastaların uzun dönem izlemleri ile ilgili veriler paylaşılmadığı için uzun dönem klinik seyir ve tanımlar ile ilgili bilgiler sunulmamıştır. Son olarak tek merkeze başvuran hastalar değerlendirildiği

için çocuk acillerdeki genel hasta popülasyonunu temsil etmemektedir. Fakat tüm bu kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız çocuk acil servise başvuran hastalarda transaminaz yüksekliği nedenleri ve klinik gidişatlarını değerlendiren literatürdeki kısıtlı sayıda çalışmadan biri olması nedeniyle hekimlerin klinik yaklaşımı ve gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalar için yol gösterici niteliktedir.

### Sonuç

Sonuç olarak çocuk acil serviste transaminaz yüksekliğine neden olan durumlar, enfeksiyonlardan ilaç ilişkili hepatitlere hatta kas hastalıkları ve hipoksi gibi karaciğer dışı nedenlere kadar uzanan geniş bir yelpazededir. Bu hastalara tanısız yaklaşım, bu enzimlerin biyokimyasal özellikleri ile hastanın klinik özellikleri arasında bir ilişki kurulması esasına dayanmaktadır. Hastalarda transaminazlar kısa sürede normale dönse de özellikle nedeni açıklanamayan durumlarda uzun dönem takip açısından hastalar mutlaka çocuk gastroenteroloji ünitesine yönlendirilmelidir. Ancak çocuk acilde bu hastalara yaklaşım algoritmalarının oluşturulması için daha fazla sayıda olgu içeren ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (425 protokol no, 2020/11-15 karar numarası).

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil olan hastalardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doğrultusunda yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.E., N.E., D.Ö., A.Ç., T.Ç., Konsept: A.E., T.Ç., Dizayn: A.E., S.Ç., A.Ç., T.Ç., H.A., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., N.E., D.Ö., Analiz veya Yorumlama: A.E., H.A., Literatür Arama: A.E., S.Ç., A.Ç., H.A., Yazan: A.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci.* 2014;11:925-35.
2. Sulava E, Bergin S, Long B, Koyfman A. Elevated Liver Enzymes: Emergency Department-Focused Management. *J Emerg Med.* 2017;52:654-67.

3. van Beek JH, de Moor MH, de Geus EJ, Lubke GH, Vink JM, et al. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet.* 2013;43:329-39.
4. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology.* 2002;36:973-7.
5. Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests? *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:331-4.
6. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2740-51.
7. Korones DN, Brown MR, Palis J. "Liver function tests" are not always tests of liver function. *Am J Hematol.* 2001;66:46-8.
8. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40:820-6.
9. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis.* 2009;41:749-52.
10. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology.* 2007;133:1814-20.
11. Park SH, Park HY, Kang JW, Park J, Shin KJ. Aminotransferase upper reference limits and the prevalence of elevated aminotransferases in the Korean adolescent population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:668-72.
12. Çeltik C, HE, Kurşun ÖS, Bostancıoğlu M, İnan M, Öner N, et al. Çocukluk çağında serum transaminazlarını yükselten nedenler. *Turk J Biochem.* 2008;33:175-81.
13. Zhang J, Wang ZY, Zhang JP, Zhou H, Ding Z. Prevalence of Elevated Alanine Aminotransferase by Diagnostic Criterion, Age, and Gender among Adolescents. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;p.4240380.
14. Serdaroğlu F, Koca T, Dereci S, Akçam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16:151-6.
15. Jang M, Oh MS, Oh SC, Kang KS. Distribution of Diseases Causing Liver Function Test Abnormality in Children and Natural Recovery Time of the Abnormal Liver Function. *J Korean Med Sci.* 2016;31:1784-9.
16. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Saggiocca L, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40:585-98.
17. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)). *JPGN.* 2017;64:319-34.
18. Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, ve ark. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:362-7.
19. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:873-7.
20. Kucuk O, Ugras M, Bicer S, Col D, Giray T, ve ark. Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis. *Infez Med.* 2016;24:32-7.
21. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26:142-54.
22. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70:519-26.
23. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ.* 1994;72:213-20.
24. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:979-96.
25. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C. Cholestatic liver diseases: new targets, new therapies. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818787400.
26. Vajro P, Lenta S, Pignata C, Salerno M, D'Aniello R, et al. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr.* 2012;38:55.
27. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002;36:525-31.
28. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008;14:25-30.
29. Saleem AF, Abbas Q, Haque AU. Use of N-acetylcysteine in children with fulminant hepatic failure caused by acute viral hepatitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25:354-8.
30. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology.* 2013;57:1542-9.
31. Chiew AL, Glud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:003328.