

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ VE CİDDİ AKUT
KARACİĞER HASARI SAPTANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ- TEK MERKEZLİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buşra SÜNBÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR

HAZİRAN -2020

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CİDDİ AKUT KARACİĞER HASARI VE AKUT
KARACİĞER YETMEZLİĞİ SAPTANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ- TEK MERKEZLİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buşra SÜNBÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR

HAZİRAN -2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sırasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Buşra SÜNBÜL



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi deneyimlerinden yararlandığım, tezimin başlangıç aşamasından tamamlanmasına kadar olan tüm süreçte de sonsuz sabrı, tecrübesi ve teşvik ediciliğiyle birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren, hekim olma bilinci aşılayan başta Prof. Dr. Servet AKAR olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktorlara,

Asistanlık süresince her günümü güzelleştiren, her daim yanımda ya da bir sokak uzağımda, tüm zorlukları beraber atlattığım İzmir'deki ailem Dr. Aslıhan NARLIOĞLU, Dr. Uğur ÖZKERİM, Dr. Gönül Hazal KOÇ ve fikirlerinden yararlandığım değerli eşi Dr. Doğukan KOÇ'a,

Hiçbir zorluktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, yanlarında olamasam da desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim annem Nermin SÜNBÜL ve babam Mustafa SÜNBÜL'e,

Her zaman her koşulda yanımda olan, beraber büyüdüğüm, kuzenden öte kardeşim olan, meslektaş olduğum için gurur duyduğum Dr. Azra GÖKOVALI BEĞENEN'e ve sonsuz bilgi ve becerileriyle tez sürecimi kolaylaştıran değerli eşi Dr. Mansur BEĞENEN'e,

Tezimin her aşaması için desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, İzmir'deki ilk arkadaşım, değerli dostum Dr. Gülce Coşku YILMAZ ÇAKAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buşra SÜNBÜL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etiyoloji	4
2.3.1 Viral nedenler	6
2.3.2 Toksik nedenler.....	7
2.3.3 Diğer Nedenler	10
2.4 Patofizyoloji ve Klinik Bulgular.....	12
2.4.1 Ensefalopati	14
2.4.2 Koagülopati.....	15
2.4.3 Diğer komplikasyonlar	17
2.5 Tedavi ve Prognoz	18
2.5.1 Nedene özgü tedaviler	20
2.5.2 Ensefalopatiye yönelik tedavi ve önlemler	21
2.5.3 Koagülopatiye yönelik tedaviler	24
2.5.4. Enfeksiyona yönelik tedaviler	25
2.5.5. Dolaşım bozukluğuna yönelik tedaviler	26
2.5.6. Böbrek yetmezliğine yönelik tedaviler	26
2.5.6. Beslenme ve metabolik kontroleyönelik tedavi.....	27
2.5.7 Karaciğer destek sistemleri	28
2.5.8 Karaciğer Transplantasyonu	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Hasta Grubu.....	31

3.2 İstatistiksel Analiz	33
3. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	40
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	45
ÖZET.....	46
KAYNAKÇA.....	49



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
Alb:	Albümin
AKY:	Akut Karaciğer Yetmezliği
AKH:	Akut Karaciğer Hasarı
ALP:	Alkalen Fosfataz
AoKKY:	Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği
ARDS:	Akut yetişkin solunum sıkıntısı sendromu
ATIII:	Anti-trombin 3
ATP:	Adenozin Trifosfat
BCS:	Budd-Chiari Sendromu
BOS:	Beyin-Omurilik Sıvısı
BUN:	Kan üre azotu
CMV:	Sitomegalovirüs
CAKH:	Ciddi Akut Karaciğer Hasarı
DİK:	Yaygın damar içi pıhtılaşması
EASL:	Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu
FI:	Faktör 1
FVII:	Faktör 7
GABA:	Gama-aminobütirik asit
GAYK:	Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
GGT:	Gama-Glutamil Transpeptidaz
HAV:	Hepatit A virüsü
Hb:	Hemoglobin
HBV:	Hepatit B virüsü
HE:	Hepatik Ensefalopati
HEV:	Hepatit E virüsü
HELLP:	Hemolyse-Elevated Liver Enzyme- Low Platelet
HSV:	Herpes Simpleks virüs

IgM:	İmmünglobülin M
IL:	İnterlökin
INR:	International Normalized Ratio
İKH:	İntrakraniyal Hipertansiyon
KcTx:	Karaciğer Transplantasyonu
KİB:	Kafa İçi Basıncı
Kre:	Kreatinin
KrKH:	Kronik Karaciğer Hastalığı
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MELD:	Model for End-Stage Liver Disease
Na:	Sodyum
NAC:	N-asetil sistein
NAPQI:	N-acetyl-p-benzoquinone
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
OİH:	Otoimmün Hepatit
OKT:	Ortotropik Karaciğer Transplantasyonu
PLT:	Platelet
PT:	Protrombin Zamanı
PTT:	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
SBP:	Serebral Perfüzyon Basıncı
SENV:	SEN virüs
SIRS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TDP:	Taze Donmuş Plazma
TT:	Transfüzyon transmitted
USG:	Ultrasonografi
VZV:	Varicella-Zoster virüs
WBC:	Lökosit
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Etiyolojinin ülkelere göre dağılımı (24)	5
Şekil 2. Hücre ölüm yolları apoptoz ve nekroz	13
Şekil 3. AKY olgularının etiyolojik dağılımı.....	36
Şekil 4. CAKH etiyolojisi dağılımı	37
Şekil 5. AKY ve CAKH hastalarının ve KcTx'un etiyolojilere göre dağılımı	38
Şekil 6: Akut karaciğer yetmezliği olan ve ciddi akut karaciğer hasarı olan hastaların sağ kalım grafiği (Log-Rank $p<0.001$)	39



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliği nedenleri	4
Tablo 2. Hepatik ensefalopati evrelendirmesi.....	15
Tablo 3. Clichy-Villejuif Kriterleri	19
Tablo 4. King's College kriterleri	19
Tablo 5. AKY ve CAKH olgularının yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi	35

1. GİRİŞ

Akut Karaciğer Yetmezliği (AKY), altta yatan karaciğer hastalığı olmayan hastalarda ani ve şiddetli karaciğer hasarı sonucu ensefalopati ve koagülopati ile karakterize, serebral ödem ve ilerleyici multiorgan yetmezliğine yol açabilen bir klinik durumdur. Seyri akut karaciğer hasarı (AKH) ile başlar. Genelde “kronik zeminde akut” karaciğer yetmezliklerinde (AoKKY) veya sistemik hastalıkların karaciğer tutulumlarında yanlış olarak AKY terimi kullanılmakta olup hastanın takip ve tedavisi açısından bu ayrımların yapılması önemlidir. Prognozda karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan koagülopati ve bilinç değişiklikleri önemlidir. Koagülopati gelişen (International Normalized Ratio [INR] $\geq$ 1,5) ancak bilinç düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmayan hastaların durumu ciddi akut karaciğer hasarı (CAKH) olarak tanımlanır (1).

AKY nadir görülen bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde yıllık insidansı milyonda 1-6 olarak bildirilmiştir (2).

Etiyolojik faktörler, ülkelerin sosyoekonomik durumuna ve coğrafik konumuna göre farklılık gösterse de en sık nedenler genellikle hepatit virüsleri, parasetamol ve parasetamol dışı ilaçlardır (1,3,4).

Etiyoloji belirlenebilirse karaciğer hasarının şiddetini sınırlamak, akut karaciğer yetmezliğine ve çoklu organ yetmezliğine progresyonu önlemek için nedene özgü tedaviler kullanılabilir. Örneğin, parasetamol toksisitesinde N-asetilsistein (NAC) (5), otoimmün hepatitte (OİH) kortikosteroidler (6,7), hepatit B enfeksiyonunda Lamivudin (8) veya herpes simpleks virüsü ile ilişkili hastalık için asiklovir (9) tedavisi sonuçları iyileştirebilir. Acil transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesi veya engellenmesi için tedavi olabildiğince erken dönemde başlamalıdır.

CAKH'nin tedavisi nedene bağlı olsa da AKY'de en etkili tedavi karaciğer transplantasyonudur (KcTx). KcTx endikasyonunu ve prognozu belirlemek için tüm dünyada en yaygın kullanılan kriterler King's College, Clichy-Villejuif kriterleri ve MELD skorlamasıdır. King's College kriterlerine göre hastanın yaşı, HE derecesi, INR düzeyi, serum kreatinin ve bilirubin düzeyleri ve etiyolojisi prognostik öneme

sahipken Clichy kriterlerinde faktör 5 düzeyi de dikkate alınmakta; MELD skorlaması ise INR bilirubin ve kreatinin düzeyi ile hesaplanmaktadır (10).

Çalışmamızın birincil amacı, hastanemize başvuran veya herhangi bir sebeple hastanemizde yatan hastalarda AKY ve CAKH gelişme sıklığı, sebepleri, demografik özellikleri ve sağkalımı değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

AKY, bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan bireylerde, karaciğer fonksiyonunun ani ve şiddetli bozulması sonucu sarılık, ensefalopati ve koagülopati ile karakterize bir sendromdur. Koagülopatisi olan fakat bilinç değişikliği olmayan hastalar CAKH tanımı altına girmektedir (1).

AKY ilk defa 1970’de Trey ve Davidson tarafından, daha önceden bilinen bir karaciğer hastalığının olmadığı hastalarda ilk semptomlardan itibaren 8 hafta içinde ensefalopati gelişen, potansiyel olarak geri dönüşümlü bir hastalık olarak tanımlanmıştır (11). Ancak daha sonra 1993 yılında O’Grady ve ark’nın etiyoloji, komplikasyon sıklığı ve prognozu da dikkate alarak yaptığı tanımlama daha çok kabul görmektedir (12). Bu tanımlamaya göre, sarılık ilk semptom olup; hepatik ensefalopatinin (HE) sonraki ilk 7 gün içinde gelişmesi *hiperakut karaciğer yetmezliği*, 8-28. günler arasında gelişmesi *akut karaciğer yetmezliği*, 5-12. haftalar arasında gelişmesi *subakut karaciğer yetmezliği* olarak kabul edilir. HE olmaksızın sarılık süresinin 28 haftayı geçmesi kronik karaciğer hastalığı (KırKH) olarak tanımlanır.

2.2 Epidemiyoloji

Akut karaciğer yetmezliği nadir görülen bir durumdur. Prevelans ve insidansla ilgili veri kısıtlılığı mevcut olmasına rağmen özellikle sevk ve nakil birimlerinden sunulan klinik serilerden elde edilen bilgilerle yapılan tahminler mevcuttur. ABD’de yıllık 2300-2800 ve Birleşik Krallık’ta yıllık yaklaşık 400 vaka olduğu tahmin edilmektedir (11,13). Dünya’da insidansın milyonda 1-6 olduğu bildirilmiştir (2). 1995’te AKY’nin ABD’deki tüm ölümlerin %0.1’ini ve karaciğere bağlı ölümlerin % 6’sını temsil ettiği tahmin edilmektedir (14). Avrupa’da yapılan karaciğer nakillerinin %8’i, ABD’de %5-6’sı, ülkemizde %9’u AKY’ye bağlıdır.(3,4,11,15)

2.3 Etiyoloji

AKY nedeninin belirlenmesi, prognozun etiyoloji ile birebir ilişkili olması ve tedaviyi değiştirmesi sebebiyle çok önemlidir. Etiyolojide coğrafik farklılıklar değişkenlik gösterir. Coğunlukla virüsler ve ilaçlar olmak üzere vasküler (Budd Chiari, portal ven trombozu vb.) otoimmün ve metabolik (Wilson hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP) sebepler de yer almakta, %19 oranında hastada da herhangi bir sebep saptanamamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hepatit virüsleri ön plandayken Avrupa ve ABD’de daha çok ilaçlar AKY’ye neden olur. Ülkemizde ise ilk sırada hepatit virüsleri, ikinci sırada toksinler ve ilaçlar yer almaktadır (16–21).

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliği nedenleri (22,23)

A. Viral.

Hepatit A virusu (HAV)	Sitomegalovirus	Adenovirus
Hepatit B virusu (HBV)	Epstein-Barr virus	Hepatit E virusu (HEV)
Hepatit D virusu (HDV)	Varisella zoster virus (VZV)	
Herpes simpleks virus (HSV)	Kanamalı ates virusları	

B. İlaçlar ve toksinler

• Doz bağımlı:

Asetaminofen	Sulfonamidler	Amanita phalloides
CCl4 (karbon tetraklorid)	Tetrasiklin	Bitkisel ilaçlar
Ecstasy (metildioksimetamfetamin)	Sarı fosfor	Bacillus cereus toksini

• İdiyosenkratik:

Halotan	Valproik asit	Rifampisin
İsoniazid	Disulfiram	Karbamazepin
Steroid olmayan antiinflatmatuvar ilaçlar		

• Daha az sıklıkta görülen ilaçlar:

Fenitoin	Disulfiram	Propiltiourasil
İzoﬂuran	Metildopa	Ketokonazol
Enﬂuran	Amiodaron	2,3-Dideoksiinozin (ddl)
Allopurinol	Trisiklik antidepresanlar	Altın
Monoamin oksidaz inhibitörleri		

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliği nedenleri, devamı

C. Vasküler

Sağ kalp yetmezliği
Sıcak çarpması

Şok karaciğeri (iskemik hepatit)
Venookluzif hastalık

Budd-Chiari sendromu

D. Metabolik

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

Tirozinemi

Wilson hastalığı

Neonatal hemokromatozis

Reye sendromu

Nieman Pick tip C

Galaktozemi

Mitokondriyal hastalıklar

Hereditör fruktoz intoleransı

Konjenital glikozilasyon defektleri

E. Diğer

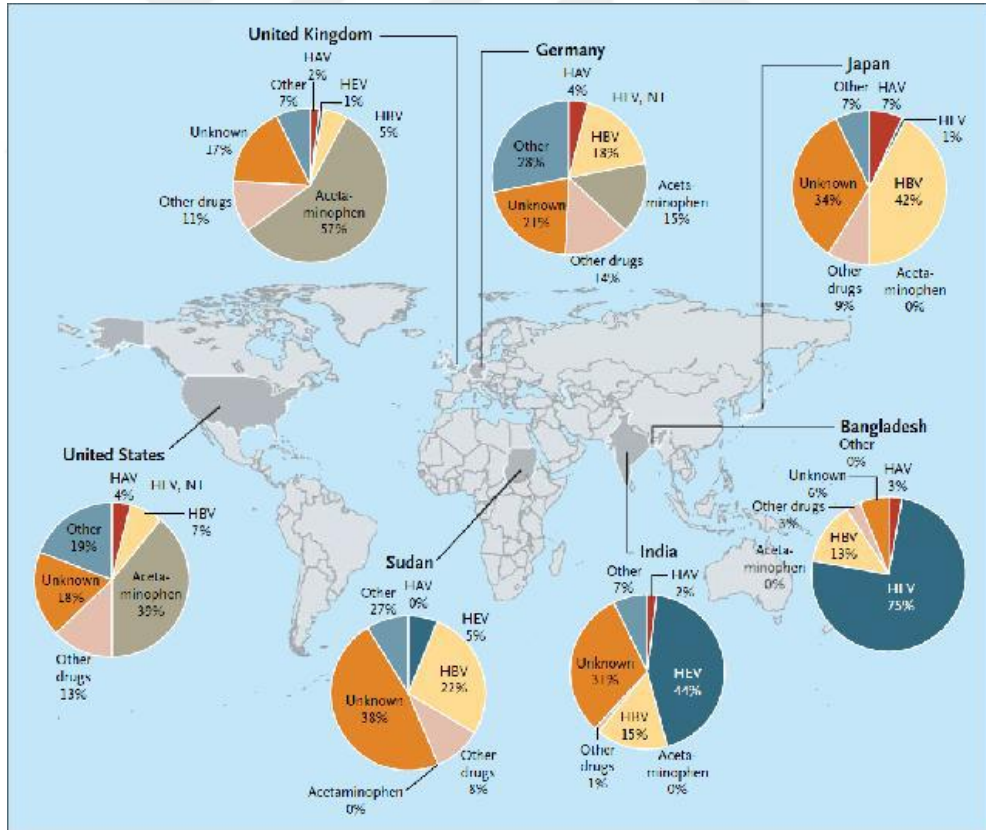
Otoimmün hepatit

Malign infiltrasyon (karaciğer metastazı, lenfoma)

Sepsis

F. Tanımlanamayan

Karaciğer nakli yapılan hastalarda fonksiyon göstermeyen greft



Şekil 1. Etiyolojinin ülkelere göre dağılımı (24)

2.3.1 Viral nedenler

Akut karaciğer yetmezliği, viral hepatitlerin yaygın olmayan bir komplikasyonudur. Altta yatan nedene göre vakaların %0,2-0,4'ünde görülmektedir (25). Risk en az HAV enfeksiyonundadır, hastaların %1'den azında AKY gelişir. Ancak virüsle karşılaşma yaşı arttıkça hastalık şiddeti de artmaktadır. Çocuklarda çoğunlukla asemptomatik seyrederken erişkinlerde ciddi bir klinik tablo oluşturur. Ölüm oranları ilerlemiş yaşla birlikte artar. Altta yatan kronik hastalığın olması da mortaliteyi arttırır. Hepatit A aşısının gelişmiş ülkelerde etkili kullanımından sonra, akut HAV enfeksiyonu ve bunun sonucu olarak akut HAV nedeni AKY gelişim sıklığı çarpıcı bir şekilde azalmıştır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 1,5 milyon insanda akut HAV enfeksiyonu olmakta ve bunların %1'inen azı AKY'ye ilerlemektedir (26–29).

HAV gibi fekal-oral yolla bulaşan ve AKY'ye sebep olabilen diğer bir virüs HEV'dir. Tropik ve subtropik ülkelerde endemiktir ve kontamine su kaynağının neden olduğu periyodik salgınlar olmaktadır. Hindistan, Pakistan, Çin ve Güneydoğu Asya'da AKY'nin en sık nedenidir (30). Bazı gelişmiş ülkelerde de HEV sıklığının HAV sıklığından daha fazla olduğu görülmüştür. Nedeni tam olarak belli olmasa da domuz kaynaklı olduğu düşünülmektedir (30–32). HAV gibi mortalitesi düşük, muhtemelen %1'den azdır. Yaşlılar ve kronik hastalığı olan hastalarda daha kötü seyreder. Enfeksiyon gebelerde, özellikle 3. trimesterde yaygın görülür. Başlangıçta mortalitesi yüksek olarak değerlendirilmiştir ancak son verilerde gebelerde HEV enfeksiyonunun anlamlı şekilde AKY'ye ve artmış ölüm oranına sebep olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte anneden yenidoğana direk olarak geçmesi, yenidoğanların %50'den fazlasında AKY'ye sebep olmaktadır. HAV'dan farklı olarak immünsüprese hastalarda kronik seyirli olabilir. HEV ilişkili AKY'nin sonuçları iyi olmasına rağmen acil KcTx olmadığında mortalite %50'yi aşabilir (33–35).

HBV enfeksiyonu AKY'ye neden olan viral etkenlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda AKY'nin erişkinlerde en sık nedenidir (21). De novo enfeksiyon, delta süperenfeksiyon veya kronik taşıyıcılarda reaktivasyon ile karaciğer hasarına neden olabilir. HAV'da olduğu gibi HBV'de de

başışıklaama programları ile hepatit, AKY ve dolayısıyla ölüm oranları azalmıştır (36). HBV'lilerin ortalama %4'ten azında AKY gelişmesine rağmen mortalite HAV ve HEV'e göre daha fazladır (28,37,38). Tedavide kullanılan antiviral ilaçların HBV replikasyonunu azalttığı düşünöldüğünden tedaviye erken başlamak AKY ihtimalini azaltır (39). HAV ve HEV'e göre inkübasyon ve prodrom süresi daha uzundur. Kronik taşıyıcılarda reaktivasyon, solid organ veya hematolojik malignitelerde kemoterapiye bağılı immünosupresyon sırasında veya sonrasında meydana gelir ve de novo enfeksiyona göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Özellikle Rituksimab kullanılan hastalarda reaktivasyon giderek daha fazla görölmektedir. Bu nedenle ciddi immünsüpresif tedavi öncesinde hastaların taranması veya HBV maruziyeti olanlara profilaktik antiviral tedavi başlanması esastır. Diğer AKY nedenlerinde olduğı gibi, ileri yaş ve ciddi ek komorbiditede prognoz kötüdür (40–42). HSV tip 1 ve tip 2, VZV, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs ve parvovirüs B19 da nadiren AKY'ye sebep olan virüslerdir. İmmünsüprese bireylerde daha sık görölmekle birlikte immünkompetan bireylerde de görölebilir. Etiyoloji bulunamadığında mutlaka bu açıdan da tetkik yapılmalıdır. SENV, TT (transfusion transmitted) ve hepatit G virüslerinin patojenik olduğına dair birkaç veri de bulunmaktadır (43–46).

2.3.2 Toksik nedenler

Hepatotoksisiteye en çok ilaçlar ve bitkisel ürünler neden olmaktadır. İlaç ilişkili karaciğer hasarı, AKY'nin ikinci ana sebebidir ve gelişen dünyanın çoğunda baskındır (13). Çocukluk ve yaşlılık dönemi, altta yatan böbrek ya da karaciğer hastalığının olması, obezite veya diğer hepatotoksik ilaçların kullanımı gibi durumlarda risk faktörü olarak değeriendirilir. İlaçların büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olduğundan bu durumlar karaciğer yetmezliğine ilerlemeyi kolaylaştırır.

AKY'ye en sık sebep olan ilaç parasetamoldür. Doz bağımlı olarak AKY'ye yol açan diğer ilaçlar tablo 1'de gösterilmiştir. İdiyosenkratik ilaç reaksiyonları ise doz bağımlı olmadan, ilacın kendisi veya metaboliti tarafından oluşturulan immün aracılıklı karaciğer hasarıdır. Genelde ilk maruziyette olur, birden fazla ilaç kullanımında risk artar. Tüm AKY olgularının yaklaşık %13'ünü oluştururlar.

İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarına bağlı AKY gelişme riski nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar için %0.001 iken izoniazid-rifampisin birlikteliğinde %1'e yükseldiği saptanmıştır (22).

Parasetamol (Asetaminofen); ABD ve Kuzey Avrupa'da reçetesiz alınabilmekte olup, aşırı dozda yanlılıkla veya suisid amaçlı en yaygın kullanılan analjeziktir. İngiltere'de parasetamol toksisitesi AKY olguların yaklaşık %40'ında görülmektedir. Genellikle suisid amaçlı kullanılmakta olup %8-30 vakada terapötik kullanımda da görülmüştür. Düzenli alkol kullanımı, anti-epileptik ilaç kullanımı (enzim indüksiyonu ile) ve malnütrisyona parasetamol toksisitesine duyarlılığı artırır. Parasetamol aşırı doz alan hastaların %2-5'inde AKY geliştiği, en yüksek mortalitenin 48 gramın üzerindeki dozlarda olduğu saptanmıştır (22). Diğer AKY sebeplerine göre daha ciddi seyirli, hızlıca progresif multiorgan yetmezliğine ilerler. 10 gr/gün (yaklaşık 150 mg/kg) üzerindeki dozlarda doğrudan hepatotoksik etkisiyle karaciğer nekrozuna yol açar, 2-4 gün sonra serum transaminazlarda aşırı yükselme (>10.000 IU/L), normal bilirubin seviyesi ile birlikte metabolik asidoz, laktat yüksekliği hipoglisemi ve böbrek yetmezliği görülebilir (1,47).

Asetaminofen hepatik sitokrom P-450 E2 enzimi ile faz-1 ilaç metabolizmasına girer ve toksik ara metabolit olan *N-acetyl-p-benzoquinone* (NAPQI) oluşur. Bu madde karaciğerde glutatyon ile toksik olmayan bir metabolite dönüştürülür. İlaç aşırı alındığında glutatyon yetersiz geldiğinden NAPQI artar ve karaciğer hasarı gelişir.

Parasetamol toksik dozunun kişiye göre değiştiği de görülmektedir. Bunda *sitokrom P-450 sistemi*, kişinin bağışıklık sistemi ve sitokin-kemokin salınımındaki farklılıkların rol oynadığı düşünülmektedir. Alkol aşırı tüketimi, oruç tutma, fenitoin gibi sitokrom P-450 sistemini indükleyen ilaçların düzenli alımı glutatyon rezervini azaltarak hepatotoksite olasılığını artırabilmektedir. Asetaminofenin başka ilaçlarla birlikte alımı ya da eşlik eden viral hepatit durumunda toksik olmayan dozlarda alınması bile AKY'ye sebep olabilir. Toksik metabolitlerin temizlenmesinde görevli glutatyonun vericisi olarak görev yapan N-asetilsistein (NAC) asetaminofen

zehirlenmesinin tedavisinde kullanılır (48–50). Acil KcTx kriterlerini karşılamayan hastalar iyi prognozludur, KcTx’na uygun hastalar ise son raporlara göre %20-40 oranında sağkalıma sahiptir (1).

Ekstazi (3, 4 methylenedioxymetamfetamin – sentetik amfetamin) kullanımı da doz bağımlı hepatotoksisiteyle AKY yapabilir. Malign hiperpreksi, derin koagülopati, şiddetli rabdomiyoliz ve çoklu organ yetmezliği ile seyreder. İlk birkaç günde prognozun değerlendirilmesi primer hepatik yetmezliğe göre çoklu organ yetmezliği olduğundan daha zorlayıcıdır ancak tüm bu klinik senaryoya göre KcTx nadiren gerekir (1,22).

Özellikle **Amanita phalloides** tipi olmak üzere mantarlar da AKY’ye sebep olabilir. Amanita phalloides en hepatotoksik mantar çeşididir (51,52), Amanita zehirlenmesinin mortalitesi yaklaşık %10-30’dur (53). Amanitin toksini enterohepatik resirkülasyona girer, hepatosit mRNA sentezini bozar ve doz bağımlı olarak hepatotoksisiteye neden olur. Tanıda toksini belirleyecek spesifik bir test yoktur, rutin laboratuvar testleri yol gösterici değildir. Mantar yenilmesi sonrası şiddetli kusma ve ishal olması en önemli belirtidir. Volüm yetersizliğine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir, genelde AKY’nin önüne geçer. Prognoz parasetamol toksisitesi gibi hiperakut karaciğer yetmezliği şeklinde değerlendirilebilir (1).

Parasetamol dışı ilaçlara bağlı karaciğer toksisitesinde AKY gelişme olasılığı %10’dur, fakat gelişirse hastaların %80’i acil KcTx ihtiyacı ve ölümle karşılaşır (54). Genellikle 60 yaş üzeri hastalarda daha sık saptanır. İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları hepatotoksisitenin en sık görülen formu olup, kişiye göre değişir ve önceden tahmin edilemez. Genetik yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. Fluoksasilin ve amoksisilin nedenli karaciğer hasarında, *glutasyon S-transferaz* ve *manganez süperoksid dismutaz* gen polimorfizmi ve spesifik HLA genotipi bağlantısında insidans artışı görülmüştür. Diklofenak ve izoniazid metabolizmasıyla ilişkili enzimlerin polimorfik varyasyonları da karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bununla birlikte bu zamana kadar yapılan hiçbir çalışmada hastalığın ciddiyeti ve sonuçları genetik varyasyonla ilişkilendirilmemiştir (55–57). İlaç

metabolizmasında bireye göre değişen genetik farklılıklar yanı sıra çevresel faktörler de önemlidir. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir ve hastaların üçte birinden daha azında görülür. Bu tip toksik reaksiyon doza bağlı değildir ve deneysel çalışmalarla gösterilemez. Tanı problemlerine yol açabilir bunun da nedeni ilaç alımı ile karaciğer hasarının çıkması arasında çok uzun zaman geçebilmesidir ve diğer karaciğer hastalıklarına çok benzer klinik ve histolojik özelliklere sahip olabilir. Yüksek mortalite, derin sarılık, yüksek aminotransferazlar ve artan yaş ile ilişkilidir (54). AKY ile ilişkili ilaç sınıfları antitüberküloz ilaçlar (özellikle izoniazid), antibiyotikler (özellikle nitrofurantoin ve ketokonazol), antiepileptikler (özellikle fenitoin ve valproat), nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve diğerleri (propiltiourasil ve disülfiram) olarak ayrılabilir (58–60). Çeşitli göğüs hastalıkları kılavuzlarında aminotransferaz yüksekliği ve sarılık gelişen hastalarda antitüberküloz tedavinin doz azaltımı önerilmiştir (61). İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonlarına bağlı AKY bir dışlama tanısıdır, dolayısıyla bütün etiyolojinin sorgulanması gerekir. Özellikle yasadışı uyuşturucular, bitkisel ürünler ve besin takviyeleri sorgulanmadıkça söylenemeyebilir. İlaç alımından birkaç hafta sonra semptomlar başlayabilir. Hastanın son 6 ay içerisinde reçeteli veya reçetesiz olarak aldığı bütün ilaçlar, vitamin takviyeleri ve bitkisel ürünler kaydedilmelidir. İlaça bağlı karaciğer hasarında eşzamanlı viral enfeksiyonlar da mutlaka araştırılmalıdır, bunlar sık görüldüğü gibi ilaca bağlı karaciğer hasarını tetikleyici faktörlerdir (1).

Otoimmün hepatit; otoimmün hastalıkları olan kişilerde gelişen AKY etiyolojisinde, özellikle artmış globülin ve otoantikor birlikteliğinde akılda tutulmalıdır. Serumda otoantikor saptanmayabilir, bu durumda tanıda karaciğer biyopsisi yardımcı olur. Biyopside sitotoksik T hücre ve plazma hücre artışı ile giden *interface hepatit* görülür. Steroid tedavisi erken başladığında etkilidir fakat ilk 7 günde gerileme olmazsa acil KcTx planlanmalıdır. Bir yandan steroidler septik komplikasyon ve mortalite riskini de artırır (62–65).

2.3.3 Diğer Nedenler

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) ve HELLP sendromu gebelikte AKY ile sonuçlanan hepatik acillerdir. GAYK, genellikle üçüncü trimesterde görülür fakat

nadiren daha erken veya postpartum dönemde de görülebilir. Fetusta *3-hidroksiasil-koenzim-A dehidrogenaz* enzim eksikliğine bağlı orta ve uzun yağ asitlerinin annede birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (66). İlk gebelikte ve erkek fetus taşıyan gebelerde görüldüğü bildirilmektedir (22). Karın ağrısı, huzursuzluk ile prezente olur. Semptomların başlamasından 1-2 hafta ya da sarılık gelişiminden sonra günler içinde AKY gelişebilir. Transaminazlar nispeten düşüktür, hipoglisemi, poliüri ve polidipsi ile artmış ürat seviyeleri görülebilir. Pankreatit gibi diğer organ hasarları da gelişebilir. Maternal mortalite %20 civarındadır. Ciddi HE ve persistan yüksek laktat seviyeleri mortalite açısından en önemli belirteçlerdir. HELLP; hemoliz (Hemolysis), yüksek karaciğer enzimleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük platelerlerle (LowPlatelets) karakterize, yine 3. Trimesterde görülen bir sendromdur. Atipik hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpuradan ayırt edilmelidir. Hem GAYK hem HELLP'te acil doğum iyi sonuç verir, acil KcTx ihtiyacı genelde nadirdir (67–69). Gebelerde AKY geliştiğinde preeklampsiye bağlı karaciğer yırtıkları ve yaygın subkapsüler hematomlar da iskemi ya da Budd-Chiari benzeri tablolara neden olabilir, laparotomi gerekebilir (70).

Budd-Chiari sendromu da AKY sebepleri arasındadır. Hepatik ven trombozuna denir. Karın ağrısı, asit ve hepatomegali olan hastalarda akla gelmelidir. Portal venin Doppler USG ile incelenmesi ile tanı konulur. Hiperkoagülopati ve malignite araştırması yapılmalıdır (71,72).

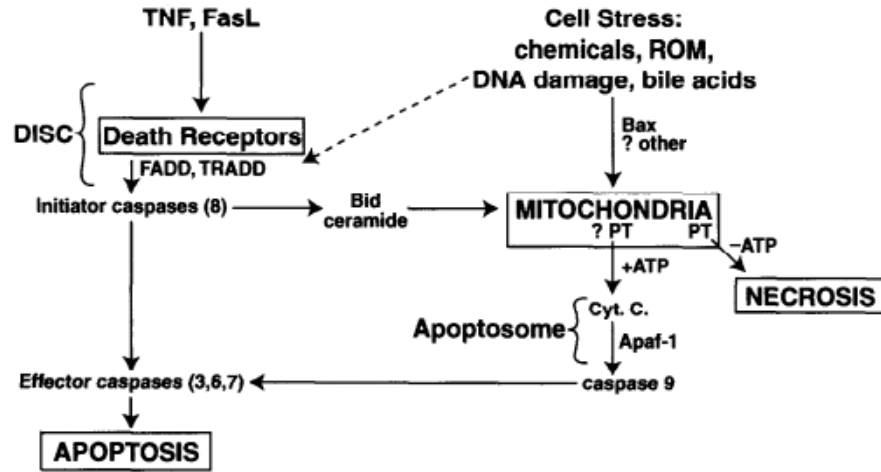
Wilson hastalığı otozomal resesif geçişli bir bakır metabolizma hastalığı olup AKY'nin yaygın olmayan sebeplerindendir. Fulminan prezentasyonu KcTx yapılmadan fatal seyrettiği için erken tanınması çok önemlidir. Genellikle 20 yaş altında, coombs negatif hemolitik anemi, yüksek bilirubin/alkalen fosfataz (>2.2) oranı ile prezente olur. Serum seruloplazmin seviyesindeki düşüklük tanıda ipucu olabilecek en iyi laboratuvar bulgusudur, tarama testi olarak kullanılabilir. %50 hastada *Kayser-Fleischer halkası* görülür. Renal tübül disfonksiyonuna bağlı böbrek yetmezliği sıklıkla bulunur ve serum ürik asit seviyeleri düşüktür. Serum seruloplazmin seviyeleri düşük olabilir ancak akut olgularda normal veya yüksek de saptanabilir. Serum ve idrarda bakır seviyesi artmıştır. Kesin tanı karaciğer

biyopsisinde kuru ağırlık başına düşen bakır miktarının artmasının görülmesi ile konur. Wilson hastalığına bağlı AKY’de KcTx küratiftir (73–76).

Malarya, leptospiroz, riketsiya, tiroid hastalığı, Still hastalığı, hemofagositik sendrom gibi hastalıklar da AKY’ye yol açabilir. Sekonder sebepler olarak değerlendirilirler. Bu hastalıklarda KcTx önerilmez, altta yatan nedenin tedavisi gerekmektedir.

2.4 Patofizyoloji ve Klinik Bulgular

AKY’nin patofizyolojisi karaciğer hücrelerinde apoptoz ve nekroza dayanmaktadır. Bu nedenlerle karaciğerde hücre yıkımının yapımından fazla olması durumunda AKY meydana gelir. Apoptoz, hücre zarı haricinde sadece sitoplazmada yıkımın meydana gelmesidir. Genellikle inflamasyona bağlı değildir. Kaspaz (sistein proteaz) sistemi aktivasyonu ile başlar. Kaspaz yolağı, tümör nekrozis faktör alfa ve hepatosit zarı üzerindeki Fas ligandı gibi sitokinler tarafından aktive olur. Oksidatif stresin artması durumunda ise nekroz gelişir. Nekroz, azalan ATP’ye bağlı olarak hücre içinde şişme ve lizis sonucunda tüm hücrede hasar meydana gelmesidir. Apoptozisi uyaran olayların tümünün, ATP depolarını tüketen mitokondriyal hasara neden olması halinde nekrotik hücre ölümü gerçekleşir. Apoptozomun katıldığı apoptotik hücre ölümünde ATP gereklidir (77,78). Şekil 2’de mekanizma özetlenmiştir.



Şekil 2. Hücre ölüm yolları apoptoz ve nekroz

Histolojik olarak en sık yaygın parankimal nekroz vardır. Yapılan çalışmalar karaciğer nakli olan veya ölen hastaların karaciğer biyopsilerinde nekrozun derecesinin daha fazla olduğunu göstermiştir (79). Hepatosit yıkımını artıran faktörler ise hücrel antioksidan olan nitrik oksit ve glutatyon gibi maddeler, tirozin kinaz, transkripsiyon faktörleri, interlökin (IL) 10, IL-12, IL-5 gibi pro ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliktir (78).

AKY etiyojisine göre bir diğer patofizyoloji hepatositlerde diffüz yağlanmadır. Reye sendromu, valproik asit kullanımı veya aspirin toksisitesinde mikroveziküler, amiodaron gibi ilaç veya hidrokarbon gibi toksik madde kullanımında makroveziküler yağlanma görülebilir (80).

Ciddi hepatosit hasarına bağlı olarak, karaciğerin sentez, metabolizma ve ekskresyon gibi tüm temel fonksiyonları giderek bozulur. Bilirubin yıkımı azalır, erken dönemde konjugasyon yeterliken direk bilirubin hakimiyeti bulunur ancak tablo ilerledikçe konjugasyon yeteneği de kaybedildiğinden ön planda indirekt bilirubin yüksekliği görüşür. Serum aminotransferazlarının 2-3 katından fazla yükselmesi AKY’de karakterizedir. Aminotransferazlarda düşüş hepatosit miktarının azaldığını ve kliniğin fulminan karaciğer yetmezliğine ilerlediğini gösterir.

Koagülasyon faktörleri sentezi bozulur, koagülopati gelişir. Glukoz regülasyonu bozulur, hipoglisemi görülebilir ve şiddetli hepatosellüler yetmezliği gösterir. Aminoasit metabolizması bozulur, toksik maddelerin yıkımı azalır, hepatik ensefalopati gelişir. Laktat yapımı artar ve genelde çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Beyin ve böbrekler en sık etkilenen organlardır.

Başlangıç semptomları nonspesifiktir. Halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, ateş yüksekliği veya sarılık nedenleriyle hastaneye başvuru olabilir. Kısa bir süre içinde bu semptomlar koagülopati, beyin ödemi, ensefalopati ve komaya ilerleyebilir.

2.4.1 Ensefalopati

Hepatik ensefalopati, karaciğer fonksiyonlarındaki ani bozulmaya bağlı görülen, farklı bir nörolojik veya metabolik hastalık olmaksızın bir dizi nöropsikiyatrik değişikliklerle karakterize bir komplikasyondur. Klinik tablo, hafif kognitif bozukluklardan komaya kadar değişen bir spektrum gösterir. Ensefalopati gelişimine neden olan faktörler henüz tam anlamıyla net olamasa da üretilen nörotoksinlerin kandan yetersiz temizlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nörotoksinler ve yalancı nörotransmitterler; amonyak, merkaptanlar, Gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, triptofan, endojen benzodiyazepinlerdir. Yapılan son çalışmalarda mikrobiyaya ve aromatik aminoasitlerin de etken olduğu saptanmıştır. Patogeneizde nöronal hücrelerin fonksiyonel yetersizliğiyle sonuçlanan birden fazla etken olmasına rağmen primer patolojik mekanizmada amonyağın daha baskın olduğuna inanılmaktadır. Normalde besinlerle alınan proteinin bakteriyel metabolizması ile oluşan barsak kaynaklı nitrojenöz toksindir. Karaciğer tarafından metabolize edilip daha sonra böbrekler ve daha az olarak da kaslar tarafından temizlenir. AKY'de karaciğerde metabolize edilemeyen amonyak, kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçer ve astrositlerde glutamine dönüştürülerek detoksifiye edilir. Astrositlerde glutamin birikimi osmotik gradyent oluşturarak astrositlerin şişmesine, serbest oksijen radikallerinin oluşmasına ve sonuç olarak beyin ödeme ve astrosit mitokondrilerinde hücrel disfonksiyona neden olur. Arteriyal amonyak düzeyinin

>200 µmol/L olmasının serebral herniasyon ve ölümle ilişkili olduğu görülmüştür (81,82).

HE şiddeti, klinik olarak 1-4 arasında derecelendirilir (Tablo 2). Ensefalopati derecesi arttıkça AKY prognozu kötüleşir. Serebral ödem gelişiminin hastalığın hızıyla doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Evre 4 HE olan hastaların yaklaşık %80'inde beyin ödemi görülür. Beyin ödemi intrakraniyal basıncın artmasına, serebral perfüzyonun azalmasına ve iskemik beyin hasarı ya da beyin sapı herniasyonuna neden olur. Bu tablo AKY olgularının yaklaşık yarısının ölümüne sebep olur (81–88). Beyin ödeminin derecesi ve mortalite yakından ilişkili olduğu için AKY'li hastaların izleminde intrakranial basınç ölçümü önerilir. Ancak invaziv olduğundan kanama komplikasyonları açısından risklere dikkat edilmelidir (85).

Tablo 2. Hepatik ensefalopati evrelendirmesi

<i>Evre</i>	<i>Mental durum</i>	<i>Nöromüsküler bozukluk</i>
1	Hafif konfüzyon, öfori veya anksiyete, uykuya eğilim, dikkat zorluğu	Yazıda bozulma, kaslarda koordinasyon bozukluğu, hafif tremor
2	Letarji ve apati, yer veya zaman oryantasyonunda mininmal bozulma, uygunsuz davranışlar	Flapping tremor, ataksi, reflekslerde artma
3	Belirgin konfüzyon, dezoryantasyon, anlamsız konuşmalar, somnolans	Evre 2'dekilere ilaveten klonus, babinski, nistagmus, rijidite
4	Bilinç kapalı, sözel veya ağrılı uyaranla yanıtızsızlık	Refleksler alınamaz, flapping yok, pupillerde genişleme

2.4.2 Koagülopati

Karaciğer, bütün koagülasyon faktörlerini, bazı koagülasyon ve fibrinoliz inhibitörlerin sentezlendiği organdır. Pıhtılaşma faktörlerinde Faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX, X, XI, XII, antikoagülan faktörlerden Antitrombin III (ATIII), protein C ve protein S hepatositler tarafından sentezlenir (89,90). Karaciğer

yetmezliği, bu faktörlerin sentezinde azalmaya dolayısıyla protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (PTT) uzamaya neden olur. Bu nedenle PT, pıhtılaşma faktörlerinin sentezini ölçen en yararlı laboratuvar testidir. PT için referans değerleri laboratuvarlar arası farklılık gösterebildiğinden, klinik pratikte Dünya Sağlık Örgütü tarafından standardize edilmiş olan INR (International Normalized Ratio) kullanılır. Faktör VII'nin yarılanma ömrü diğer faktörlere göre daha kısa olduğundan (4-7 sa) yetmezlik durumunda kan düzeyi daha erken düşer. Henüz klinik bulgular oluşmadan, PT uzamadan veya INR yükselmeden önce FVII düzeyi azaldığından daha erken bir belirtiç olarak kullanılabilir (91).

Faktör VIII, damar endoteli tarafından sentezlenmekte olup AKY ve DİK (Dissemine intravasküler koagülopati) ayırımında kullanılabilir. Fibrinojen (Faktör I) her ikisinde de azalmış bulunurken FVIII, AKY'de normal veya akut faz reaktanı olarak artmış bulunur.

Trombositopeni, hastalığın seyri esnasında hızla gelişebilir. Nedenleri, artmış trombosit yıkımı, trombosit maturasyonu için gerekli olan ve karaciğlerden sentezlenen faktörlerin azalması ve trombositlerin bu şekilde periferik kana salınması, megakayosit maturasyonunu ve trombosit üretimini uyarıcı bir hepatik protein olan trombopoetin üretiminin azalmasıdır. Trombosit sayısı hastaların üçte ikisinde 100.000/mm³'in altındadır ve platelet agregasyonu yetersizdir. Nadiren <25.000/mm³ saptanır. Platelet sayısının >20.000/mm³ üstünde olmasının spontan hemorajilere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (89,90,92-98).

Tüm bu faktör eksiklikleri kanama riskinin artması anlamına gelmemektedir. Yapılan son çalışmaların analizlerinde AKY'de INR veya PT uzamasına rağmen hastalarda kanamanın aksine çoğunlukla "normal koagülasyon durumu" hatta önemli bir kısmında hiperkoagülabilité saptanmıştır. Bu durumun endojen heparinoidler, prokoagülan mikropartiküller, von Willebrand faktör ve faktör VIII, daha genç ve reaktif trombositlerin salınımının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle taze donmuş plazma ve koagülasyon faktörlerinin profilaktik kullanımı terk edilmiştir. Sadece aktif kanamalarda ve intrakraniyal basınç monitörizasyonu öncesinde

kullanılmaları önerilmektedir. Kanama riskinin INR'den çok hızla gelişebilecek trombositopeniye bağlı olabileceği belirtilmektedir (97–100).

2.4.3 Diğer komplikasyonlar

AKY hastalarında yüksek kardiyak output, düşük sistemik arteriyel direnç ve azalmış arteriyel basınç ile karakterize hiperdinamik dolaşım yaygın görülür. Vazodilatasyon hem sistemik vasküler yatakta hem de splanknik yatakta mevcuttur. Efektif volüm azalmasına bağlı hipotansiyon gelişir. Periferik oksijen kullanımının bozulması sonucunda asidoz gelişir. Volüm açığı ile gelişen laktat yüksekliğinin seviyesi hastalığın ciddiyetini gösterir (1,22). Son zamanlarda adrenal disfonksiyonun refrakter hipotansiyona katkıda bulunabileceği de kabul edilmiştir (101).

Atektezi, plevral effüzyon, intrapulmoner şantlar, kanamalar ve sepsis solunum güçlüğüne sebep olabilir. Akut akciğer hasarı hastaların %40'ında görülür ve mortalite ve morbiditeyi artırır. Ciddi akciğer hasarı olan hastalarda “Akut yetişkin solunum sıkıntısı sendromu” (ARDS) gelişebilir ve buna pulmoner sepsis eşlik edebilir (22,102,103).

Böbrek yetmezliği hastaların %70'inde görülebilir, %40-80'inde hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırır. En sık parasetamol toksisitesinde olmak üzere dehidratasyon, nonsteroid antiinflamtuvar ilaçların direk toksisitesi, hipotansiyon, sepsis, DİK gibi nedenlere bağlıdır. Hastalarda diyaliz ihtiyacı gelişebilir

Hipoglisemi de özellikle parasetamole bağlı AKY'de böbrek yetmezliği ile birlikte görülür. İnsülinin pankreatik sekresyonunun artması veya hepatik degradasyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı vakalarda ensefalopati ile karıştırıldığından dikkat edilmesi gerekmektedir. Hiponatremi intrakraniyal basınçla ilişkili olmak üzere, fosfat magnezyum, iyonize kalsiyum ve potasyum da genellikle azalır (104–106).

Oponizasyon defekti, kompleman eksikliği, immünsüpresyon nedeniyle AKY'de doğal immün sistem bozulur, enfeksiyon, sepsis ve septik şok riski artar.

AKY'li hastaların %60-80'inde bakteriyel enfeksiyonlar raporlanmıştır. Pnömoniler %50, üriner sistem enfeksiyonları %22, intravenöz kateter nedenli bakteriyemiler %12 ve spontan bakteriyemiler %16 oranında saptanmıştır. Viral enfeksiyonlarda CMV reaktivasyonları ön plana çıkmakta, yoğun bakımda takip edilen hastaların üçte birinde de fungal enfeksiyonlar gelişmektedir. Hastalar enfeksiyon yönünden klinik olarak değerlendirilmeli, rutin laboratuvar tetkikleri tek başlarına fayda etmeyeceği için hastalardan düzenli aralıklarla kültürler alınmalıdır (107–111).

2.5 Tedavi ve Prognoz

AKY'de tedavi nedene göre değişebilmekle beraber küratif tedavi KcTx'dur. Hastaların başvuru anında hastalığın ciddiyetinin ve acil transplantasyon ihtiyacının belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, hastanın başlangıç değerlendirmesi yapılırken, başlangıç bulguları ve gelişme süresi, sarılık ve varsa ensefalopati arasında geçen süre, seyahat öyküsü, ilaç öyküsü ve komorbiditeleri kendisine ve yakınlarına mutlaka ayrıntılı olarak sorulmalı, klinik izlemi ve laboratuvar sonuçları neticesinde acil KcTx ihtiyacının belirlenmesi gerekir. Bunun için dünya çapında kullanılan belirli kriterler vardır. Bunlardan en yaygın olan üç tanesi *King's College, Clichy-Villejuif kriterleri* ve MELD skorlamasıdır (112–114). MELD skorlaması AKY'de olduğu gibi kronik karaciğer hastalıklarında da transplantasyon açısından değerlendirme amaçlı kullanılır. Bilirubin, PT veya INR ve serum kreatinin değerinin logaritmik formüle göre puanlaması ile oluşturulmaktadır. Ancak transplantasyon ile ölümü eşitlediğinden pozitif prediktif değeri yüksek çıkabilir. Clichy kriterleri, ensefalopati derecesi ve faktör V düzeyini dikkate alır, tablo 3'te gösterilmiştir. Ancak Faktör V düzeyi ölçümü pratikte çok kullanışlı değildir. Hastaların prognoz ve acil KcTx ihtiyacının belirlenmesi için en yaygın kullanılanı, King's College kriterleridir. Klinik tabloları parasetamol ilişkili olup olmamasına göre ayırır. Parasetamol ilişkili AKY'de $ph < 7,3$ olması kötü prognozu gösterir. Asidozu olmayan hastalarda ise $PT > 100$ sn veya $INR > 6,5$ olması ve serum kreatinin $> 3,4$ mg/dl olması kötü prognoz işaretidir. Parasetamol ilişkisiz AKY'de ise etiyoloji, yaş, sarılık-HE arası interval, bilirubin düzeyi ve INR düzeyi dikkate alınır

(Tablo 4). King's College kriterleri% 68-69 duyarlılık v e% 82-92 özgüllük ile klinik olarak en yararlı olan ölçüttür (112).

Tablo 3. Clichy-Villejuif Kriterleri

- ✓ Evre 3 HE ya da
- ✓ Faktör V
 - <30 yaş için <%20 konsantrasyon
 - >30 yaş için <%30 konsantrasyon

Tablo 4. King's College kriterleri

Parasetamol ilişkili AKY	Parasetamol ilişkisiz AKY
➤ Arteriyel ph<7,3 resüsitasyona rağmen ve alımdan 24 sa sonra, ➤ Laktat>3 mmol/L veya aşağıdakilerin 3'ü: • HE > Evre 3 • Serum Kreatinin> 3,4 mg/dl • INR>6,5	➤ INR>6,5 veya aşağıdakilerden üçü; • Etiyoloji: indetermine hepatit, ilaca bağlı hepatit • Yaş <10 veya >40 olması • Sarılık-HE arası interval >7 gün • Bilirubin >17,4 mg/dl • INR>3,5

AKY tanısı konulan hasta yoğun bakım şartlarında, sessiz bir ortamda izlenmeli, dış uyaranlardan izole edilmelidir. Ağrı palyasyonu sağlanmalı ancak sedatiflerden kaçınılmalıdır. Serum sodyumunu normal aralıkta tutacak şekilde hidrasyon yapılmalı, hastaya yakın kan şekeri takibi yapılarak hipoglisemiden kaçınılmalı, kan şekeri ± 140 mg/dl olacak şekilde gerekirse %10-20 dekstroz infüzyonu yapılmalıdır. Stres ülserleri açısından profilaksi önerilir. Oksijen saturasyonu, kan basıncı, solunum sayısı ve saatlik idrar çıkışı takip edilmeli, hasta entübasyon açısından değerlendirilmelidir (1). Genel tedavi prensiplerinin amacı doku zedelenmesini en

aza indirmek, biriken toksinleri uzaklaştırmak, karaciğerin rejenerasyonunu sağlamak ve komplikasyonları önlemektir (22,91).

AKY etiyojisine bağı olarak nedene özgü tedaviye başlanmasının, karaciğer hasarının ilerlemesini ve multiorgan yetmezliğine gidişi engellediği, karaciğer naklini geciktirdiği veya spontan düzelme sağladığı gösterilmiştir.

2.5.1 Nedene özgü tedaviler

2.5.1.1 Parasetamol doz aşımı

Parasetamol aşırı doz alımında en kısa sürede NAC başlanmalıdır. Oral veya iv olarak verilebilir. Oral olarak 140 mg/kg NAC %5 dekstroz ile sulandırılarak ağızdan veya nazogastrik tüpten başlandığı, 70 mg/kg 6 saatte bir 17 doz olarak devam edildiği çalışmalarda bulantı kusma, geç ürtiker ve bronkospazm gibi yan etkileri saptanmıştır. İntravenöz uygulama daha sık tercih edilmektedir ve uygulanması daha pratiktir. Başlangıç dozu 150 mg/kg NAC %5 dekstroz ile sulandırılarak 15 dakikada, idame 50 mg/kg 4 saatte ve sonrasında 100 mg/kg 16 saatte veya 6 mg/kg/saat olacak şekilde verilmesi önerilir (47,115). Evre 1 HE olan parasetamol dışı ilaç alımı olan hastalarda da NAC kullanılmasının KcTx olmaksızın sağkalımı arttırdığı saptanmıştır (115). Ancak antiinflamatuvar etkileri ve sepsise yatkınlık oluşturması nedeniyle 5 günden uzun süre verilmemesi önerilir (115,116).

2.5.1.2 Amanita phalloides

Mantar zehirlenmesinde yeterli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen penisilin G ve silibinin (silimarin ya da devedikeni) etkili olduğu belirtilmektedir. Penisilin G 300.000-1.000.000 U/kg/gün, silibinin 30-40 mg/kg/gün (intravenöz veya oral, 3-4 gün) olarak önerilmiştir. Silibininin penisilin G'den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (117-120).

2.5.1.3 Viral etkenler

HBV'ye bağı gelişen AKY'de antiviral ilaçların etkisi henüz kesinleşmemiştir ancak lamivudin ve entekavirin önemli klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (121).

HSV'ye bağı AKY'de intravenöz asiklovir 5-10 mg/kg, 8 saatte bir, en az 7 gün önerilir (122,123).

2.5.1.4 Wilson hastalığı

AKY'ye ilerlemiş olan Wilson hastalığı serum bakırını düşürmek ve hemolizi sınırlamak için albümin diyalizi, kontinü hemofiltrasyon, plazmaferez ve plazma değişimi yapılabilir. Hipersensitivite riski yüksek olduğundan *D-penisillamin* önerilmemektedir. Serum bakırı düşmesine rağmen bu hastalarda nakilsiz iyileşme çok nadirdir bu nedenle bu hastaların zaman kaybetmeden nakil listesine alınmaları gerekmektedir (75,124,125).

2.5.1.5 Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatite sekonder AKY'de erken evrelerde, multiorgan hasarı gelişmemişse 40-60 mg/gün prednizon başlanması önerilir ancak tedaviye yanıt beklenirken KcTx açısından değerlendirme ihmal edilmemelidir (126,127).

2.5.2 Ensefalopatiye yönelik tedavi ve önlemler

HE'nin prognozu karaciğer hasarının derecesine paralellik gösterir. Eşlik eden serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon (İKH) AKY'nin en ciddi komplikasyonları olarak kabul edilmektedir. İntrakraniyal basınç artışına ve serebral perfüzyon bozukluğuna bağı unkal herniasyon olabilir ve fatal seyretmektedir. Serebral ödeme bağı iskemik ve hipoksik beyin hasarı uzun süreli nörolojik defisitlere de sebep olabilmektedir. Evre 1 ve 2 HE olan hastalarda nadiren görülür, ancak progresyon ihtimali mevcuttur. Bu nedenle yönetim için aşamalı yaklaşım önerilmektedir (128–130).

- Evre 1 HE'li hastalar ajitasyonu en aza indirmek için sakin ortama alınmalı, sık nörolojik değerlendirme yapılmalı ve başta sodyum olmak

üzere diğer parametreler de düzenli olarak takip edilmelidir. Evre 2 HE'ye ilerlerse yoğun bakım ihtiyacı doğmaktadır. İntrakraniyal kanama gibi nedenleri ekarte etmek açısından beyin tomografisi çekilebilir. Sedasyondan kaçınılmalıdır ancak hastanın şiddetli ajitasyonu mevcutsa düşük doz kısa etkili benzodiazepin verilebilir. Amonyak düşürücü olarak laktuloz Amerika Karaciğer Çalışma Grubu tarafından önerilmektedir(47). Amerika Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu'nun (US ALFSG) yaptığı retrospektif bir çalışmada, laktuloz alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış, laktuloz alan grupta surveyi uzattığı görülmüştür. Ancak HE şiddeti ve genel sağkalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır(131). Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) ise ileus ve barsak dilatasyon riskini arttırdığından ve etkinliği yüksek olmadığından dolayı önermemektedir (1). L-ornitin L-aspartat (LOLA) kullanımının da amonyak seviyesini düşürmediği veya sağkalımı iyileştirmediği gösterilmiştir (132). Evre 3 ve 4 HE durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyonla izlem zorunludur.

- Sedasyon ve paralizisi için kafa içi basıncı (KİB) arttırmaması açısından sisatraküryum gibi nöromusküler blokaj yapan ajanlar tercih edilmelidir (133). Entübasyon sonrası idame sedasyon açısından, serebral kan akışını azaltması sebebiyle genellikle propofol önerilmektedir (134). Karaciğer yetmezliğinde yarı ömrü uzadığından küçük dozlarda kullanılması yeterlidir. İKH belirtileri açısından sık nörolojik muayene yapılmalı, özellikle pupillerin boyutu, ışık refleksi, periferik reflekslerdeki değişiklikler takip edilmelidir.
- Yatak başı 30 derece kaldırılmalı ve endotrakeal aspirasyon gibi KİB'i arttıracak manevralardan kaçınılmalı, gerektiğinde endotrakeal lidokain uygulanarak yapılması önerilmektedir (135). Nöbetler serebral ödemi arttırabileceğinden derhal fenitoinle müdahale edilmelidir, refrakter olgularda kısa etkili benzodiazepin kullanılabilir. Profilaktik fenitoin kullanımının sağkalımı arttırmadığı saptanmış olup tavsiye edilmemektedir (136,137).

- İKB ve serebral perfüzyon basıncını (SPB) takip etmek için intrakraniyal monitörizasyon yapılabilir ancak kanama komplikasyonu gelişebilir. İKB<20 mmHg, SPB>60 mmHg önerilmektedir. SBP'yi yeterli düzeyde tutmak için gerekirse ilk tercih olarak volüm genişletici ajanlar sonrasında da vazopressörler kullanılabilir ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır (14,138,139).
- İKH olan hastalarda mannitol kullanımının sağkalımı iyileştirdiği gösterilen küçük seriler mevcuttur. AKY'de İKH'nin ilk basamak tedavisi olarak 0,5-1 g/kg dozunda bolus olarak önerilir. Serum osmolaritesi <320 mOsm/L olduğu sürece doz gerektiği kadar bir veya iki kez tekrarlanabilir. Hiperosmolarite ve hipernatremiye neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yüklenme olabileceği için risklidir ve diyaliz gerektirebilmektedir (140,141).
- Mannitol infüzyonu ile İKH kontrol altına alınamazsa, herniasyonu geciktirmek için entübe hastalarda hiperventilasyon uygulanabilir. PaCO₂'yi 25-30 mmHg civarında tutmanın serebrovasküler otonöregülasyonu düzenleyerek vazokonstriksiyon ve KİB'de azalma sağladığı gösterilmiştir (142).
- Diğer bir KİB düşürücü tedavi tiyopental veya pentobarbital gibi barbitüratlardır. Mannitol veya hiperventilasyona cevap alınamadığında uygulanabilir. KİB'yi etkili bir şekilde azalttığı saptanmıştır (47).
- Kafa içi tümörlerde veya santral sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılan kortikosteroidler, AKY'ye bağlı serebral ödemde faydalı bulunmamıştır (143).
- Hipoterminin de (33-34 ° C) hayvan çalışmalarında beyin amonyak ve glikoz metabolizmasını değiştirerek serebral ödemi ve İKH gelişmesini engellediği gösterilmiştir ancak insanlarda uygulanan ve normotermik hastayla karşılaştırılmış olan çalışmaları yoktur. Ayrıca

hiperkoagülabilité, enfeksiyon riski, aritmi gibi komplikasyonlardan endişe edilmektedir (144–146).

- Hipertonik sıvı verilerek hipernatremi (Na: 145-155 Meq/L) oluşturulan hastalarda yapılan bir kontrollü çalışmada, normonatremik hastalara göre İKH insidansının azaldığı gösterilmiştir. Ancak sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu nedenle yüksek serum amonyak düzeyi, ciddi HE, akut böbrek yetmezliği veya vazopressör ihtiyacı bulunması gibi serebral ödem gelişme riski yüksek olan hastalarda hipertonik salinkullanılması önerilir (47,147).

2.5.3 Koagülopatiye yönelik tedaviler

AKY hastalarında koagülasyon faktörleri, fibrinojen ve trombosit sayısının azalmasına bağlı kanamaya eğilim olabilsé de prokoagülan faktörlerin artması nedeniyle tromboza eğilim de görülebilsé. Spontan kanamalar nadiren transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. Genellikle mide, akciğerler ve genitoüriner sistem gibi mukozal yüzeylerdeki kılcal damarlardan kaynaklanmaktadır. KİB monitörü olmaksızın spontan intrakraniyal kanama %1'den az olarak bildirilmiştir (47,148).

Kanama olmadığında hastalara INR düzeyini düşürmek için taze donmuş plazma (TDP) verilmesi, INR düzeyi önemli bir prognostik belirteç olduğundan önerilmemektedir. Ayrıca TDP replasmanının transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, volüm yüklenmesi ve hatta tromboz gibi komplikasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir. (98,149).

Sadece KİB monitörü yerleştirilmeden önce ve aktif kanamalarda kanamanın kaynağını saptamak ve lokal olarak müdahale etmek için koagülasyon faktörleri ve trombosit replasmanı önerilmektedir. KİB monitörü yerleştirilmeden önce profilaktik rekombinant faktör VIIa kullanımına yönelik randomize olmayan küçük çalışmalar mevcuttur. 15 hasta ile yapılan bir çalışmada replasmanın koagülopatiye geçici düzelttiği görülsé de mortalite üzerinde etkisi saptanmamıştır. Ayrıca yüksek

tromboz riski bulunmaktadır ve maliyeti yüksektir. TDP'ye rağmen düzelme olmaması ve volüm yükü artması halinde 40 mcg/kg, girişimden 30-60 dk önce olacak şekilde verilebilir.(1,150,151).

Plazma fibrinojen düzeyi 1,5-2 g/L hedeflenerek 25-50 mg/kg dozunda başlanması, trombosit sayısının da 60.000/mm³ üzerine çıkarılacak şekilde replasmanı önerilmektedir. Traneksamik asit gibi destekleyici tedaviler kanama durumunda uygulanabilir. Hemogloblin (Hb) değeri >7 gr/dl olarak hedeflenmelidir ancak ciddi kardiyorespiratuvar sıkıntı veya subaraknoid kanama durumunda hedef yükseltilebilir.(152,153).

AKY'li hastalarda K vitamini eksikliği bulunduğundan 5-10 mg olarak subkutan uygulanması önerilir.(154).

2.5.4. Enfeksiyona yönelik tedaviler

AKY hastalarında sepsis en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Ayrıca ciddi ve tedavisiz enfeksiyonlar nakil ve nakil sonrası süreci de tehlikeye atar. En sık görülen mikroorganizmalar gram pozitif koklar olmak üzere *Eschericia coli* ve *Klebsiella* da sık saptanır (155). Pnömonilerin çoğunda etken *Staphylococcus aureus*'tur. İmmünsüpresyon nedeniyle hastaların %30'unda başta *Candida albicans* olmak üzere fungal septisemi de görülebilmektedir(108). AKY'li hastalarda HE'de progresyon, refrakter hipotansiyon, böbrek yetmezliği ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulguları gelişmesi halinde (vücut ısı>38 veya <36°C, kalp hızı>90/dk, solunum sayısı>20/dk, lökosit sayısı >12.000 veya <4.000 hücre/mm³) vakit kaybetmeden geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır(13). Profilaktik olarak antimikrobiyal tedavinin sağkalım üzerine yararı gösterilmemiştir (156). Enfeksiyon ve SIRS'ın HE'yi derinleştirip İKH'yi artırabileceği söylense de profilaktik antibiyotik kullanımının artmış KİB insidansını azalttığı kanıtlanmamıştır (1,156,157). Bu nedenle AKY'li hastalarda rutin profilaktik antibiyoterapi kullanımı önerilmemektedir. KcTx planlanan hastalar immünsüpresif tedavi aldıkları için, tüm hastalara ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması önerilmektedir.

2.5.5. Dolaşım bozukluğına y6nelik tedaviler

AKY hastalarında 6oğunlukla efektif intravask6ler vol6m kaybı nedeniyle sistemik vazodilatasyon mevcuttur. Kardiyak ardy6k artar, debi azalır, sistemik vask6ler diren6 ve ortalama arteriyel basıncı azalır. Hipotansiyon ile gelişen hiperlaktateminin d6zeyi karaciğer hasarı ile koreledir(158). Vol6m replasmanı yapılırken kristalloid sıvılar 6nerilmekte olup ilk tercih %0,09 NaCl'dir, dengeli sol6syonlarla devam edilebilir ancak sık biyokimya takibi yapılmalı ve b6brek yetmezliği ve diğer morbiditeleri arttırabildiği i6in hiperkloremiden ka6ınılmalıdır. Hastalara arteriyel ve femoral kateterizasyon uygulanıp ortalama arter basıncı (OAB) ve CVP 6l66m6 yapılarak vol6m y6klenmesinden ka6ınılmalıdır. Yeterli vol6mreplasmanına rağmen hipotansiyonun devam etmesi halinde vazopress6r ajanların eklenmesi 6nerilmektedir. AKY'de ilk tercih noradrenalindir. (149). Noradrenalin 0,05 mcg/kg/dk olarak başlanmalı, eğer hastanın ihtiya6ı 0,2-0,3 mcg/kg/dk 6zerine 6ıkarırsa d6ř6k doz 1-2 6/h vazopressin eklenmesi 6nerilmektedir (159). Hastaya verilen sıvı ve vazopress6r ajanlar, tansiyon ve serebral perf6zyonu sağlayacak ancak hem de beyin 6deminden ka6ınılacak dozajda ayarlanmalıdır. B6breği koruma ama6lı hedef ortalama arter basıncı (OAB)>60 mmHg belirlenmiştir. Epinefrinin ağır şokta mezenterik kan akımını azalttığı g6sterilmiş olup hepatik kan akımını azaltabileceğinden epinefrin kullanılması 6nerilmemektedir (160,161). Vazopress6re refrakter hipotansiyonda hidrokortizon uygunması tartışmalıdır. Hidrokortizon vazopress6r ihtiya6ını azaltmakla birlikte sepsis ve viral enfeksiyonlarda (CMV, HSV gibi) artışa sebep olabilmektedir (101,162). Hastaların 6oğunda sin6s taşikardisi g6r6lebilmekle beraber bradikardi gelişimi İKH'yi d6ř6nd6rmekte ve hastaların bu a6ıdan değerlendirilmesi 6nerilmektedir.

2.5.6. B6brek yetmezliğine y6nelik tedaviler

AKY hastalarında prerenal azotemi, akut t6b6ler nekroz ve hepatorenal sendroma bağlı b6brek yetmezliği gelişebilir. Hipotansiyonu 6nlemek, enfeksiyon tedavisine 6abuk başlamak, nefrotoksik ila6lardan (aminoglikozid gibi) ve kontrastlı

görüntüleme tetkiklerinden kaçınmak ve ilaçları hastanın kreatinin klirensine göre doz ayarı yaparak vermek önerilmektedir. AKY’de renal replasman tedavisi (RRT); asidoz yönetimi, hiperamonyemi, sodyum dengesizlikleri, vücut ısısı değişimi ve metabolik kontrolün sağlanması için uygulanabilir (1). Yüksek amonyak seviyeleri veya HE progresyonu olması durumunda RRT açısından değerlendirilmesi önerilir (163). Devamlı veno-venöz RRT, aralıklı hemodiyalize göre daha güvenli bulunmuştur. Aralıklı hemodiyalizin KİB artışına neden olduğu saptanmıştır (16,164).

AKY hastalarının çoğunda taburculuğa kadar veya KcTx sonrası böbrek fonksiyonları tamamen düzelir (104). Parasetamol ilişkili AKY’de böbrek fonksiyonlarının düzeleceğine işaret eden prediktif faktörler, kadın cinsiyet, 3. Günde MELD skorunun gerilemesi, düşük derece böbrek hasarı olması ve sıvı açığına bağlı hipotansiyondur (157,165)

2.5.6. Beslenme ve metabolik kontroleyönelik tedavi

AKY olan hastalarda istirahat enerjisi tüketiminin arttığı saptanmıştır bu nedenle enteral beslenmenin erken başlanması kas kütlesi kaybını en aza indirecek ve gastrointestinal sistem kanama riskini azaltacaktır. Öncelikle oral beslenme önerilmektedir, ancak hastanın aspirasyon riski mevcutsa nazogastrik tüp yerleştirilerek hasta bu yolla beslenebilir. Ancak tüpün yerleştirildiği yerde kanama, gastrik rezidü veya HE progresyonunda mikroaspirasyon gibi durumlar olabileceği için bu duruma hastaya göre kar/zarar oranına bakılarak karar verilmelidir. HE olan hastalarda parenteral beslenme uygulanabilir. Orta zincirli ya da uzun zincirli trigliserit çözeltileri en sık kullanılanlardır ancak mitokondriyal disfonksiyona bağlı lipid yükleri metabolize olamayacağından serum trigliserid takibinin yapılması ve <3 mmol/L olarak hedeflenmesi önerilmektedir. Aşırı miktarda aminoasit infüzyonu amonyak düzeyini arttıracığından kaçınılmalıdır. Fosfat, potasyum ve magnezyum çoğunlukla düşük saptanmakta olup replase edilmesi gerekmektedir. (166,167)

Hastalarda pankreatit riski bulunmakta olup, gelişmesi halinde klasik yoğun bakım izlemi yapılmalıdır ancak şiddetli pankreatit acil KcTx için göreceli kontrendikasyondur (1).

Proton pompa inhibitörleri kullanımına, hastaların koagülopati durumlarına ve diğer organ yetmezliklerine göre karar verilmekte olup stres ülser profilaksisi için önerilmektedir. Ancak ventilatör ilişkili pnömoni ve clostridium difficile riskini arttırmakta olup enteral beslenme başladığında kesilmesi önerilmektedir (168).

2.5.7 Karaciğer destek sistemleri

Karaciğer fonksiyonları düzelene kadar veya KcTx yapılarına kadar destek amacıyla kullanılan sistemlerdir. Biyolojik ve yapay olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapay destek sistemleri toksinleri filtreleme ile vücuttan uzaklaştırma işlemine dayanmaktadır.

The Molecular Absorbent and Recirculating Systems (MARS); albümine bağlı toksinlerin albümin diyalizati ile vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Suda eriyen amonyak, laktat, kreatinin, üre gibi ve yağda eriyen safra asitleri, aromatik aminoasitler, bilirubin, kısa ve orta zincirli yağ asitleri gibi bileşikler dolaşımdan etkili şekilde temizlediği belirtilmektedir. Özellikle HE'li hastalarda hem sistemik hem de serebral hemodinamik parametrelerin iyileştiği bildirilmiştir (169,170). *Prometheus* özellikle AoKKY'de faydalı bulunmuş ve AKY'de kullanılmaya başlanmış bir sistemdir. Plazmayı ayırarak ekstrakorporeal karaciğer destek tedavisi sağlamaktadır (170). Bu cihazlarla en az 12 randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiş olup HE'de düzelme sağladığı saptanmış ancak AKY'de mortalite üzerine yararı kanıtlanamamıştır (171,172).

Biyolojik sistemler daha komplekstir. Toksinlerin metabolizasyonu ve uzaklaştırılması yanında hepatosit fonksiyonlarına da destek olmaktadır. *“Bioartificial Liver Support (BAL)”* da domuz hepatositleri ve *“Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD)”* da insan HepG2 hücreleri kullanılmaktadır (173). Bu sistemlerle ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte mortalite oranları üzerinde belirgin başarı elde edilememiştir.

Hepatosit veya kök hücre transplantasyonu heyecan verici bir başka alternatiftir. Metabolik hastalığı olan çocuklarla yapılan seride yararlı bulunmasına rağmen AKY'li yetişkinler üzerinde halen geliştirilmesi gerekmektedir. (174)

Plazmaferezin de ilk 3 günde yapıldığında KİB'i azalttığı, özellikle nakilsiz süreyi uzattığı ve monosit fonksiyonlarını düzelterek sağkalım üzerine etkili olduğu saptanmıştır (175).

2.5.8 Karaciğer Transplantasyonu

AKY'nin en etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Elektif nakillere göre daha kötü prognoza sahip olmasına rağmen acil karaciğer nakillerinde bile bir yıllık sağkalım %80'lere yükselmiştir. Nakil kararı verilirken, hastanın spontan düzelme ihtimali, cerrahi riskler ve uzun süre immünsüpresif tedavi durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar hem ilk değerlendirmede hem nakil merkezlerinde değerlendirilmeli ve karar verildiğinde mümkün olan en kısa sürede nakil yapılmalıdır. Kötü prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. Bunlar HE (özellikle subakut prezentasyonlarda düşük derece HE bile kötü prognostiktir), ekstrahepatik organ yetmezlikleri, indetermine etiyoloji, subakut prezentasyon ve karaciğer hasarının ciddiyetinin gösteren bazı biyokimyasal değişikliklerdir (1). INR yüksekliği kötü prognozu temsil eder ancak örneğin 2,5 olması subakut karaciğer yetmezliği için kritik öneme sahipken parasetamol toksisitesinde değildir. Yine parasetamol toksisitesinde bilirubin yüksekliği prognostik önem taşımazken özellikle subakut ve akut prezentasyona neden olan çoğu etiyolojide önemlidir (114,176). Dünya çapında etiyolojiye de bağlı olarak prognostik değerlendirmeler farklılık gösterse de King's College, Clichy, MELD gibi skoreleme sistemleri ile KcTx kararı verilmektedir. Yaş, koagülopati, etiyoloji ve HE derecesi özellikle önem taşımaktadır. Hastaların psikolojik durumları, kardiyorespiratuvar hastalık varlığı, malignite ve pankreatit durumları mutlaka değerlendirilmelidir.

Kadavradan veya canlıdan KcTx yapılabilir. Canlı donörler Avrupa ve ABD’de az iken Asya ülkelerinde ve ülkemizde daha yaygındır. Kadavra veya canlı donörlerden elde edilen başarı oranları benzerdir (177).

KcTx için tek kesin kontrendikasyon geri dönüşümsüz beyin hasarıdır. Bilateral pupil reflekslerinin alınamaması, spontan solunumun olmaması, orta serebral arter akımı veya gri-beyaz zon ayrımının saptanamaması, unkal herniasyonun gösterilmesi ile saptanabilir. Vazopressör ihtiyacının arttığı şok tablosu, periferik vasküler yetmezlik, şiddetli hemorajik pankreatit, yaygın barsak iskemisi, ARDS de rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır (1).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Haziran 2006-2019 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatan hastalarla birlikte, Enfeksiyon Hastalıkları, İç hastalıkları ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinden (YBÜ) Gastroenteroloji birimine konsülte edilen hastalar tarandı. Hastane bilgi yönetim sisteminden, Gastroenteroloji servisinde yatan hastaların epikrizleri, diğer kliniklerden ise Gastroenteroloji kliniğine açılan konsultasyonlar üzerinden hastaların geliş şikayeti, anamnez, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, günlük gözlem notları incelendi. Verileri eksik ve arşivde dosyası bulunamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, mevcut kronik hastalık, yatış INR, maksimum INR yüksekliği, total ve direk bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, Total protein ve albümin düzeyleri, MELD skoru, bilinç durumu, ensefalopati varlığı, karaciğer hasarına neden olan etken, varsa patoloji sonucu, Doppler USG bulguları ve sağkalım durumu kaydedildi.

Çoklu ilaç, herbal, madde kullanımı olan hastalarda toksisiteye neden olan esas etkeni saptamak için LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>) internet adresinden hepatotoksikite paternleri karşılaştırıldı.Etiyoloji; toksik (ilaç, mantar, madde, bitki), viral (HAV, HBV, HDV), otoimmün hepatit, Budd-Chiari sendromu, bilinmeyen ve diğer olarak ayrıldı.

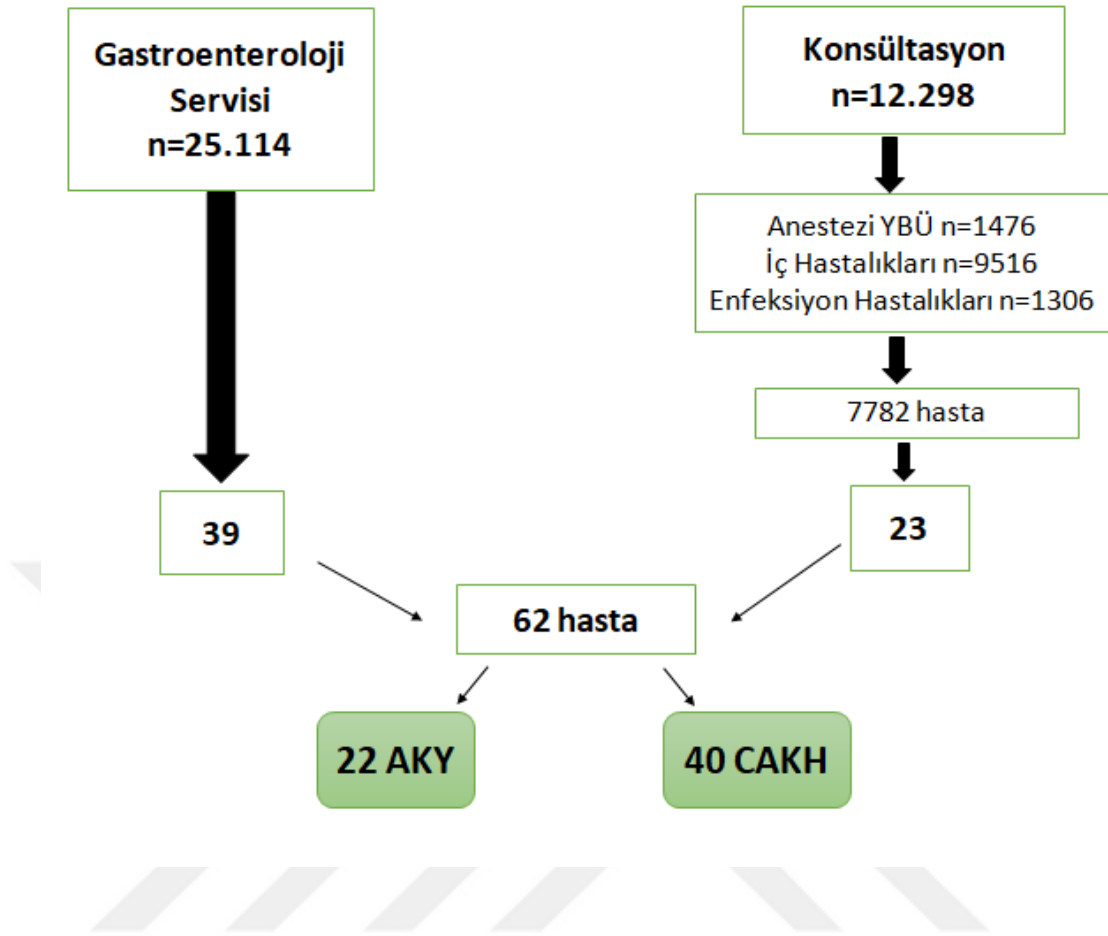
Kronik karaciğer hastalığı bulunmayan hastalarda, $INR \geq 1,5$ olup ensefalopati gelişen hastalar Akut Karaciğer Yetmezliği, $INR \geq 1,5$ olup ensefalopati gelişmeyen hastalar Ciddi Akut Karaciğer Hastalığı olarak tanımlandı.

Dahil edilme kriterleri

- 18-80 yaş arası olması
- $INR \geq 1,5$ olması

Dışlama kriterleri

- Bilinen kronik karaciğer hastalığı olması
- Primer karaciğer malignitesi veya karaciğere metastaz yapmış malignite olması
- 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar
- Sistemik dolaşım bozukluğuna bağlı karaciğer hasarı
 - Sepsis,
 - Dekompanse kalp yetmezliği
 - Çoklu organ yetmezliği
 - İskemik karaciğer hasarı



3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için student t testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalımın değerlendirilmesi için Kaplan Meier analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

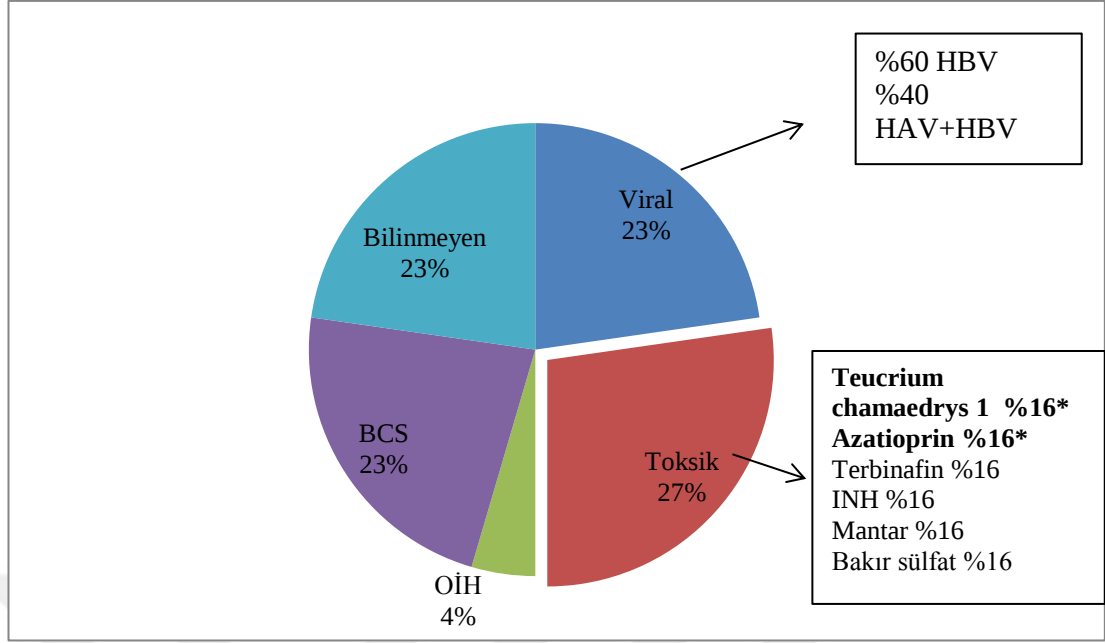
Gastroenteroloji servisinde yatan ve gastroenteroloji kliniğine konsulte edilen toplam 32896 hastadan, çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 22 AKY (%35.5) ve 40 (%64.5) CAKH olgu alındı. Hastaların 10'u (%16.1) Enfeksiyon Hastalıkları, 11'i (%17.7) İç hastalıkları, 2'si (%3.2) Anestezi YBÜ ve 39'u(%62.9) Gastroenteroloji servisinde yatmaktaydı. Enfeksiyon Hastalıkları servisindeki hastaların 4'ü (%40), İç Hastalıkları servisindekilerin 2'si (%18.1), Anestezi YBÜ'deki hastaların 2'sinde (%100) AKY mevcuttu.

AKY ve CAKH olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. AKY ve CAKH arasında laboratuvar bulgularında AST, ALT, INR, en yüksek INR değeri, BUN, LDH, WBC değerleri ve MELD skorunda anlamlı olarak farklılık saptandı. Laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi Tablo 5'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5. AKY ve CAKH olgularının yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi

	Akut Karaciğer Yetmezliği (n= 22)	Ciddi Akut Karaciğer Hasarı (n=40)	P
Yaş	44.8±15.8	40.6±15.3	0.323
Cinsiyet (E/K)	12/10	22/18	0.973
AST (U/L)	1960±2075	981±702	0.022
ALT (U/L)	2376±2506	1281±1147	0.008
ALP (U/L)	222±197	235±429	0.877
GGT (U/L)	250±347	176±149	0.404
T.Bil (mg/dL)	12.8±11.7	13.2±8.3	0.882
D.Bil (mg/dL)	8.7±7.8	8.7±5.7	0.984
İ.Bil (mg/dL)	4.5±3.8	4.5±3.4	0.986
T. prot (g/L)	6.2±0.9	6.4±1.0	0.476
Alb (g/L)	3.1±0.6	3.4±0.6	0.094
INR	2.7±1.3	1.7±0.5	<0.001
INR max	3.4±1.6	2.0±0.9	<0.001
BUN (mg/dL)	21.2±20.1	11.6±10.9	0.018
Kre (mg/dL)	1.3±1.7	0.8±0.6	0.118
Na (mmol/L)	134±6	136±4	0.064
LDH (U/L)	829±564	467±257	0.003
WBC (10 ⁹ /L)	12.0±6.5	8.2±3.7	0.017
Hb (g/L)	12.0±2.3	12.7±2.0	0.215
PLT (10 ⁹ /L)	251±135	239±134	0.734
MELD skoru	26.7±9.2	19.3±6.2	<0.001

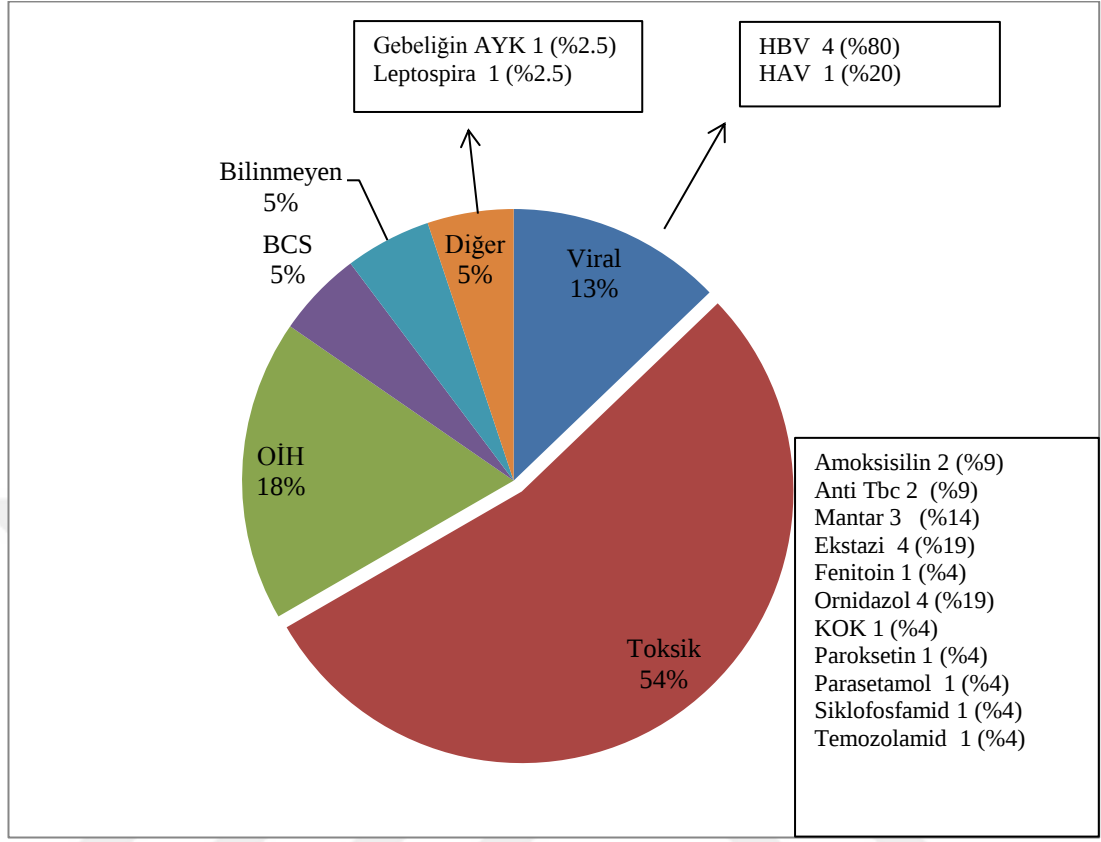
AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz GGT: Gama glutamil transferaz T.Bil:Total Bilirubin D.Bil:Direk Bilirubin T.prt:Total protein Alb: Albümin BUN: Kan üre azotu Kre: Kreatinin Na: Sodyum WBC: Lökosit Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet MELD:Model End-Stage Liver Disease



Şekil 3. AKY olgularının etiyolojik dağılımı

AKY etiyolojisinde 5 viral (%23), 6 toksik (%27), 1 otoimmün hepatit (%4), 5 Budd-Chiari Sendromu (%23), ve 5 bilinmeyen neden (%23) saptandı (Şekil 3). Toksik nedenlerin 4'ü (%66) ilaç ilişkili, 1'i (%16.5) mantar, 1'i (%16.5) herbal kullanımıydı. Viral etiyolojide 5 nedenden 3'ü HBV (%60), 2'si HAV+HBV (%40) idi.

Toksik etiyolojiden Teucrium chamaedrys ve azatioprin olmak üzere 2 (%40) hasta, BCS olan 2 (%40) hasta ve OİH olan 1 hasta (%20) olmak üzere toplam 5 hasta (%22) KcTx oldu.



Şekil 4. CAKH etiyolojisi dağılımı

CAKH etiyolojisinde 5 viral (%12), 21 toksik (%52), 7 otoimmün hepatit (%17), 2 Budd-Chiari Sendromu (%5), 3 bilinmeyen neden (%8), 2 diğer neden saptandı. “Diğer” nedenler gebeliğin akut yağlı karaciğeri 1 (%3) ve leptospira 1 (%3) idi. Toksik etiyolojinin 3’ü (%14) mantar, 18’i (%85) ilaç ilişkiliydi (Şekil 4)

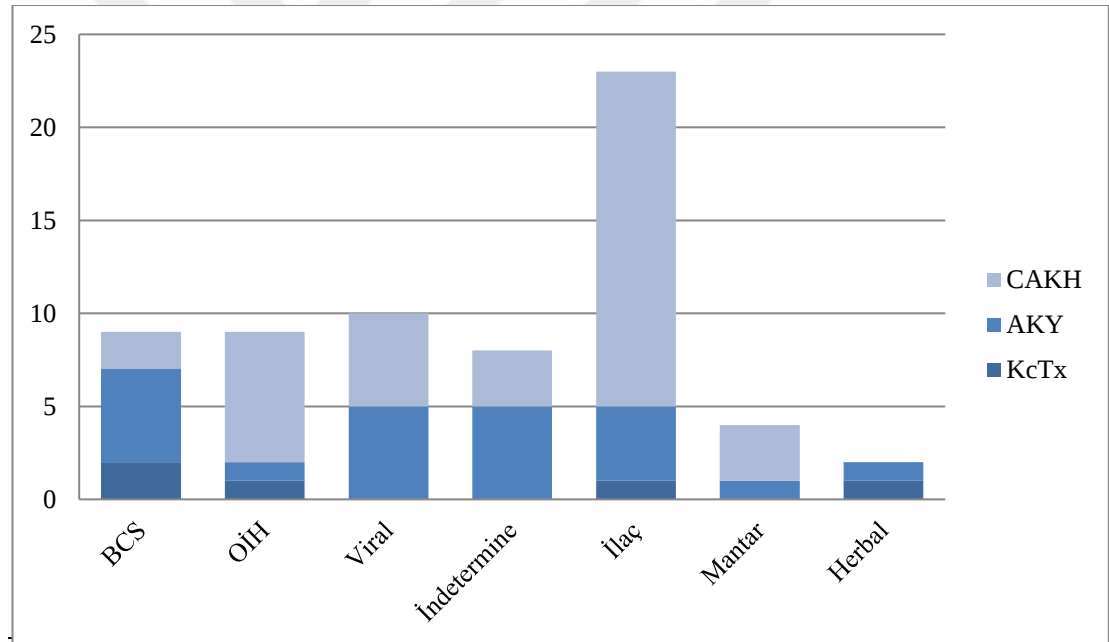
Etiyolojinin AKY ve CAKH gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. AKY ve CAKH olgularının etiyolojiye göre istatistiksel analizi

	Akut Karaciğer yetmezliği (n=22)	Ciddi Akut karaciğer hasarı (n=40)	
Viral	5 (%22.7)	5 (%12.5)	0.295
Toksik	6 (%27.3)	21 (%52.5)	0.066
OİH	1 (%4.5)	7 (%17.5)	0.24
BCS	5 (%22.7)	2 (%5.0)	0.086
Bilinmeyen	5 (%22.7)	3 (%7.5)	0.119
Diğer	0	2 (%5.0)	0.535

OİH: Otoimmün Hepatit, BCS: Budd-Chiari Sendromu,

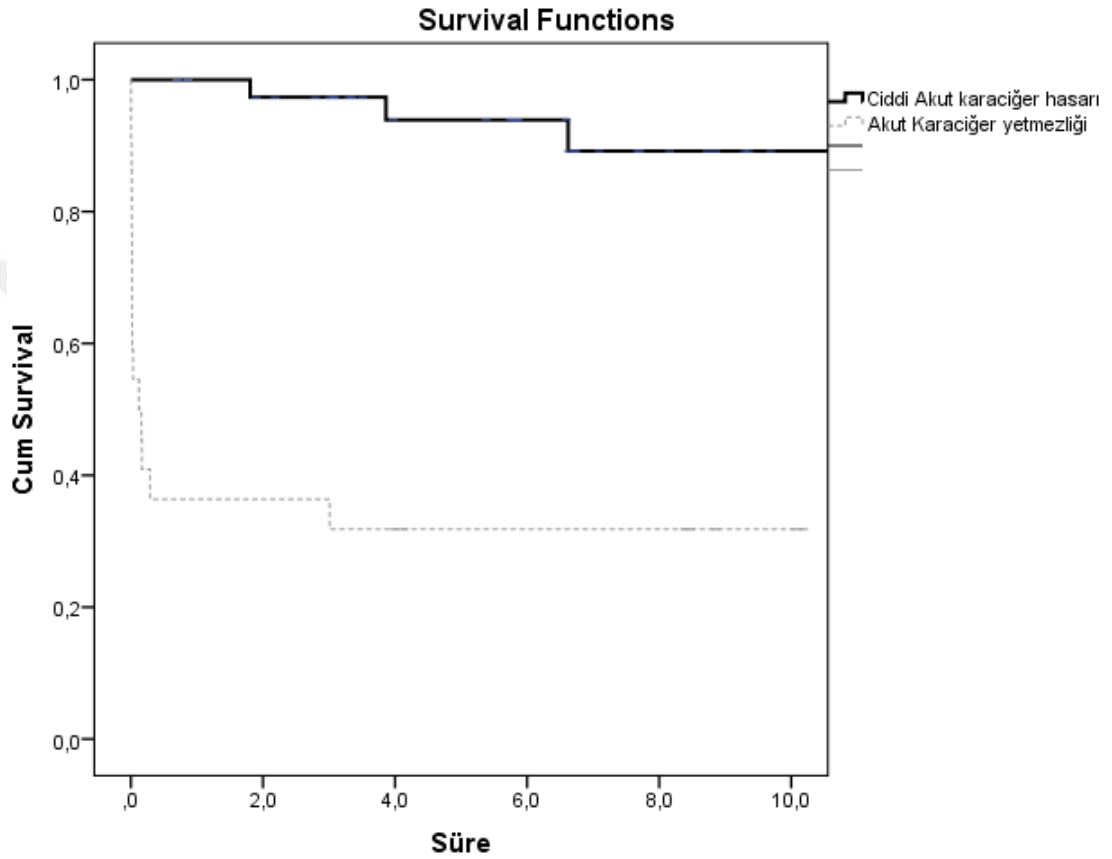
Antitüberküloz tedavi alan hastaların 1'inde (%33.3) AKY geliştiği görüldü.



Şekil 5. AKY ve CAKH hastalarının ve KcTx'un etiyojilere göre dağılımı

Etiyolojilerin AKY veya CAKH'ye neden olmaları ve nakil yapılma oranları Şekil'5 te gösterilmiştir. AKY olan 22 hastanın, 2'si (%40) BCS, 2'si (%40) toksik nedenler (Teucrium chamaedrys ve Azatioprin), 1'i de (%20) OİH olmak üzere 5 (%22.7)'ine KcTx yapıldı. Bu hastalardan BCS olan 1 olgu nakil sonrası 106. Günde kaybedildi.

CAKH olan hastalardan 2 (%5) OİH ve 1 (%2.5) temozolamide bağlı toplam 3 hasta, AKY olgularından 1'i nakilden sonra olmak üzere 4'ü (%18) BCS, 4'ü (%18) bilinmeyen neden, 3'ü (%13) HBV, 1'i (%4.5) HAV+HBV, 1'i (%4,5) INH, 1'i mantar ve 1'i terbinafine bağlı toplam 15 hasta takipleri sırasında kaybedildi.



Şekil 6: Akut karaciğer yetmezliği olan ve ciddi akut karaciğer hasarı olan hastaların sağ kalım grafiği (Log-Rank $p<0.001$)

Her iki grubun sağkalıma göre karşılaştırmasında, CAKH olan olgularda sağkalım anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$) (Şekil 5). AKY olan hastalarda 1. yıl sağ kalım %36.4, 5. yıl sağkalım %31.8 saptandı. CAKH olan hastalarda 1. yıl sağ kalım %100, 5. Yıl sağkalım %93.9 saptandı. İlk 6 ay mortalite oranı en yüksekti.

5. TARTIŞMA

Akut karaciğer yetmezliği, tanım olarak koagülopati ve ensefalopatiyi içeren, nadir görülen fakat mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Her yıl ABD’de 2300-2800, Türkiye’de ise 70-420 bireyi etkilediği bilinmektedir (3,21). En etkili tedavi karaciğer nakli olsa da etiyolojiye yönelik yapılan spesifik tedavi ile sağkalımın yükseldiği bilinmektedir (5,7,8,67). Bu nedenle hastalığın prognozunda etiyoloji büyük öneme sahiptir. Ülkemizde etiyoloji ve insidans ile ilgili yapılan en kapsamlı çalışma 2014 yılında Kayaalp ve ark. tarafından 308 hastanın incelendiği sistematik analizdir. Ancak çalışmada hastaların sonlanım noktaları belirtilmemiştir. Biz çalışmamızda 2006-2019 yılları arasında hastanemizde yatan, “Akut Karaciğer Yetmezliği” tanısı konulan toplam 22 ve “Ciddi Akut Karaciğer Hasarı” tanısı konulan toplam 40 hastayı retrospektif olarak değerlendirerek etiyoloji, sağkalım ve prognozu gösteren belirteçleri araştırdık.

Hastalığın etiyolojisi ülkelere göre değişmektedir. ABD’de Ostapowicz ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada ve İngiltere’de Bernal ve ark.nın çalışmalarında en sık AKY nedeni parasetamol toksisitesi olarak saptanmış olup (sırasıyla %39 ve %65.4) çalışmamızda parasetamol ilişkili AKY olgusu bulunmamaktadır. Ülkemizde Kayaalp ve ark.nın çalışmasında da erişkinlerde parasetamol ilişkili AKY görülmemiş olup çalışmamız bunu desteklemektedir. İngiltere ve ABD’de görülen bu oranlar suicidal ilişkiyle açıklanmıştır. Özellikle İngiltere’de etiyoloji yıllara ayrılarak incelenmiş ve parasetamolün reçete edilmeden kullanımının kısıtlandığı son yıllarda önceki yıllara göre AKY sıklığında düşüş saptanmıştır.

Almanya’da Hadem ve ark.nın çalışmasında en sık neden hem AKY (%32.1) hem CAKH’de (%37) parasetamol dışı ilaç toksisitesi olarak saptanmış olup en sık ilaç phenprocoumondur (%22). Kayaalp ve ark.nın çalışmasında toksik etiyoloji %31 oranında saptanıp en sık neden mantar (%19), ilaç ilişkili en sık neden ise anti-tüberküloz ilaçlardır (%16). Bizim çalışmamızda hem mantara hem INH’ye bağlı AKY, toksik etiyolojinin %16’sını oluşturmakta olup oranlar benzerdir.

Anti-tüberküloz ilaçlar geçmişten günümüze karaciğer toksisitesinde büyük rol oynamaya devam etmektedir. Russo ve ark.nın ABD’de ilaç ilişkili karaciğer hasarına bağlı AKY’leri incelediği çalışmada parasetamol ilişkili olmayan ilaçlar içerisinde en sık (%17.5) INH saptanmıştır (178). Aynı şekilde Mındıkoğlu ve ark. tarafından yine ABD’de, ilaç ilişkili AKY nedeniyle KcTx yapılan 661 hastanın nakil sonrası değerlendirildiği çalışmada, parasetamolden sonra ikinci sırada (%8) anti-tüberküloz ilaç kullanımı saptanmıştır. Çalışmamızda INH kullanımına bağlı AKY’nin mortal seyrettiği, ancak büyük çoğunluğunun (%66) CAKH evresinde tespit edilip AKY’ye ilerlemesinin engellendiği görülmüştür. Ülkemizde tüberküloz ilaçlarının diğer ülkelere daha sık kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızda anti-tüberküloz tedaviye bağlı toksisitenin az olmasının nedeni bu hastaların Göğüs hastalıkları tarafından takip edilmesine bağlı olabilir.

Ornidazol, CAKH hastalarımızda toksik etiyolojinin %19’unu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda nitroimidazol türevleriyle ilişkili AKY nadir görülse de özellikle ülkemizde ciddi akut karaciğer hasarının geliştiği olgu sunumları bulunmaktadır (179–181).

Asya ülkelerinde Avrupa ve Amerika’ya göre etiyoloji daha farklıdır. Sugawara ve ark.nın Japonya’da yaptığı çalışmada AKY’nin en sık nedenin HBV (%31)(20), Khuroo ve Kamili’nin Hindistan’da yapılan çalışmada en sık nedenin HEV (%43.9)(37) olduğu bildirilmiştir Ülkemizde de Kayaalp ve ark.nın çalışmasında erişkin yaş grubunda en sık AKY nedeni hepatit virüsleri (%40)(%87.7 HBV) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise viral etiyoloji(%23), toksik nedenlerden sonra gelmektedir. Vakaların hepsinde HBV bulunmakta olup 2’sinde(%40) ek olarak HAV IgM’nin de pozitif saptandığı görülmüştür.

İndetermine (bilinmeyen) neden sıklığını Hadem ve ark. %23 (%15 nakilsiz sağkalım), Ostapowicz ve ark. %16 (%17 nakilsiz sağkalım), Kayaalp ve ark. %8 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda nedeni bulunamayan AKY sıklığı %23 olarak saptanmış olup nakilsiz sağkalım oranı %20’dir. Bu konuda literatürde de daha çok viral etiyoloji suçlanmakta olup daha geniş serolojik testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

BCS de nadir görülen sebeplerden biridir. Hadem ve ark.nın çalışmasında %1.8 (mortalite %100), Ostapowicz ve ark.nın çalışmasında %2 (mortalite >%75), Kayaalp ve ark.nın çalışmasında da yine %2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Budd-Chiari'ye bağlı akut yetmezlik sıklığı %23 olarak bulunmuş olup hastalarımızın hepsi nakil ve/veya ölümle sonuçlanmıştır. BCS sıklığının bizim çalışmamızda daha fazla bulunmasının sebebi örneklem genişliğimizin az olması olabilir.

Germani ve ark.nın Avrupa'da 4903 hastayla yaptıkları, AKY'de KcTx'in incelendiği çalışmada nakil sebeplerinin %43'ü bilinmeyen neden, %21'i viral enfeksiyonlar, %11'i parasetamol, %10'u parasetamol dışı ilaçlar, %15'i diğer nedenler olarak bildirilmiştir (182). Ülkemizde Ertuğrul ve arkadaşlarının KcTx yapılan AKY hastalarını inceledikleri çalışmada ise hastaların %38,5'ine toksik nedenlerle, %30,8'ine herhangi bir neden saptanmayıp, %15,4'üne ise mantar intoksikasyonu nedeniyle nakil yapıldığı bildirilmiştir (183). Çalışmamızda nakillerin %40'ı BCS, %40'ı toksik (ilaç ve herbal), %20'si ise otoimmün hepatit nedeniyle yapılmış olup literatürden farklılık göstermektedir.

Yaş açısından karşılaştırıldığında, Bernal ve ark.nın (16) çalışmasında AKY olgularının yaş ortanca değeri (32), CAKH'ye göre (36) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kayaalp ve ark.nın çalışmasında erişkinlerde yaş ortalaması 36'dır. Bizim çalışmamızda AKY olgularının ortalama yaşı 44.8 ± 15.8 olup CAKH olgularından (40.6 ± 15.3) daha yüksek olmasına rağmen iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hem Bernal ve ark.nın hem de Kayaalp ve ark.nın çalışmasında AKY olan kadınlar erkeklerden daha fazla saptanırken, bizim çalışmamızda hastalar erkek cinsiyet ağırlıklıdır.

Hadem ve ark.nın çalışmasında olgular genel sağkalım, transplantasyonsuz sağkalım ve nakil veya ölüm olarak ayrılmış, bu gruplar arasında KcTx veya ölüm olan grupta diğerlerine göre maksimum INR, bilirubin ve MELD skoru anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (17). Aynı şekilde Bernal ve ark. da parasetamol ve parasetamol dışı olarak ayırdıkları gruplarda olguların laboratuvar değerlerini AKY ve CAKH olarak karşılaştırmış ve her iki grupta INR ve bilirubin, parasetamole bağlı

nedenlerde ek olarak Na ve kreatinin düzeylerini, AKY olan olgularda daha yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da INR, AST, ALT, LDH düzeyleri AKY olanlarda daha yüksek saptanmıştır. MELD skorunun bilirubin ve kreatinin değerlerini de içerdği düşünüldüğünde çalışmamızda INR progresyonunun önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

ABD’de her yıl karaciğer nakillerinin %5-6’sını, Avrupa’da ise %8’ini AKY oluşturmaktadır. Ülkemizde ise Zeytinlu ve ark. nın 1001 hastayla yaptıkları çalışmada nakillerin %9’unu AKY’nin oluşturduğu saptanmıştır (15,184). Lee ve ark.nın (185) ABD’de derleme olarak düzenledikleri çalışmada 1696 hasta incelenmiş ve genel sağkalım %67 olarak belirtilmiştir. Hadem ve ark. nın çalışmasında 109 AKY hastasının %34.9’unda spontan , %37.6’sında KcTx ile sağkalım sağlanmış, %9.2 hasta nakil sonrası, %18.3’ü ise nakil olamadan kaybedilmiştir. Hastaların %72’si taburcu edilmiştir. Aynı çalışmada CAKH hastalarının ise %80.4’ünde nakilsiz sağkalım sağlanmış, %10.9’una nakil yapılmış, %4.3’ü nakil sonrası, %4.3’ü de nakil olamadan kaybedilmiştir. Ertuğrul ve ark.nın çalışmasında AKY nedeniyle KcTx yapılan hastalarda 1 yıllık sağkalım %84.7, 5 yıllık sağkalım %69.3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %9’unda nakilsiz sağkalım saptanmış, %22.7’sine KcTx yapılmış, %5’i nakil sonrası, %63’ü ise nakil olamadan kaybedilmiştir. AKY’de 1. yıl sağ kalım %36.4, 5. yıl sağkalım %31.8, CAKH olan hastalarda 1. yıl sağ kalım %100, 5. Yıl sağkalım %93.9 saptanmıştır. CAKH olan hastalarımızın sağkalım durumları Hadem ve ark.nın çalışmasına benzer sonuçlanmıştır. AKY olan hastalarımızda karaciğer nakil oranımızın az olmasının sebebi donör bulma sıkıntısı, hastalığın hızlı progrese olması ve hastalarımızın yaşının ileri olması olabilir.

Ülkemizde AKY ile ilgili özellikle erişkin yaş gruplarında yeterli çalışma bulunmamaktadır. AKY nadir görülse de önlenabilir sebepleri çoğunluktadır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Hastanemiz bölgemizde büyük bir merkez olmasına rağmen karaciğer nakil merkezi

olmadığından hastaların KcTx amaçlı başka bir hastaneye sevk edilmesi, hasta sayısının az olmasının bir nedeni olarak düşünöldü.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Türkiye verilerinden farklı olarak en sık AKY sebepleri %27 toksik, %23 viral, %23 BCS olarak saptanmıştır. Bu durum merkezler arası etiyolojide değişiklikler olabileceğini göstermiştir. Toksik sebepler en sık ornidazol, tüberküloz ilaçları ve uyarıcı maddelerdir.

AKY saptanan hastalarımızda nakil oranı %22 olup en sık nakil sebepleri Budd-Chiari sendromu ve toksik nedenlerdir. Etiyolojisi bilinmeyen, BCS olan ve HBV olan hastaların %80'i; toksik etiyolojiye sahip hastaların %50'si kaybedilmiştir.

İndetermine sebeplerde çoğu çalışmada neden olarak virüsler üzerinde durulmaktadır. Günümüzde viral etiyoloji için serolojik testler oldukça fazla olsa da halen daha geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut karaciğer yetmezliği nadir görülen bir klinik durum olsa da mortalitesi oldukça yüksektir. Klinik seyri akut karaciğer hasarı ile başlamakta olup, ensefalopati gelişmeden müdahale edilmesinin mortaliteyi ciddi anlamda düşürdüğü çalışmamızda gösterilmiştir.

Çalışmamızdan çıkarılan sonuç; karaciğer hasarının en sık sebepleri ornidazol, amoksisilin, izoniazid gibi ilaçlar, uyarıcı maddeler ve HBV başta olmak üzere hepatit virüsleridir. İndetermine etiyoloji de nadir değildir ve sıklıkla ölümcül seyretmektedir. AKY hastalarının %22'sine KcTx yapılmıştır.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut karaciğer yetmezliği (AKY) nadir rastlanan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulması sonucunda ensefalopati ve koagülopati gelişir. Ensefalopatinin eşlik etmediği durum Ciddi Akut Karaciğer Hasarı (CAKH) olarak tanımlanmaktadır. Nedeni ülkelere göre değişmektedir. Genellikle en sık hepatit virüsleri ve ilaçlara bağlı görülür. Çalışmamızın amacı hastanemizde yatan hastalarda AKY ve CAKH gelişme sıklığı, etiyolojisi ve prognozunun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Haziran 2006-2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji, Enfeksiyon Hastalıkları, İç Hastalıkları Servisleri ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) yatan hastalar incelendi. Akut karaciğer hasarı olan hastalardan, $INR \geq 1,5$ olup hepatik ensefalopati (HE) olanlar AKY, HE olmayan hastalar CAKH olarak dahil edildi. 22 (%35.5) AKY, 40 (%64.5) CAKH hastası saptandı. Etiyoloji viral, toksik, Budd-Chiari Sendromu (BCS), Otoimmün Hepatit (OİH), indetermine ve diğer olarak ayrıldı.

Bulgular: Hastaların 39'u (%62.9) Gastroenteroloji, 10'u (%16.1) Enfeksiyon Hastalıkları, 11'i (%17.7) İç Hastalıkları servisinde, 2'si (%3.2) Anestezi YBÜ'de, yatmaktaydı. AKY olan hastaların 10'u (%45.4), CAKH olan hastaların 18'i (%45) kadındı. Yaş ortalamaları AKY'de 44.8 ± 15.8 , CAKH'de 40.6 ± 15.3 tü. AKY hastalarında AST, ALT, INR, maksimum INR ve BUN değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. En sık neden her iki grupta da toksikti (AKY'de %27, CAKH'de %52). AKY hastalarının 5'i (%22.5) karaciğer nakli oldu. Bunların 2'si (%40) toksik, 2'si (%40) BCS, 1'i (%20) OİH idi. KcTx yapılan hastalardan toksik etiyolojiye sahip olanlarda Teucrium chamaedrys ve azatioprin kullanımı vardı. CAKH hastalarında ilaçlardan en sık ornidazol (%19), ekstazi (%19), anti-tüberküloz tedavi (%9) yer almaktaydı. AKY hastalarının 1'i nakil sonrası olmak üzere 15'i (%68), CAKH hastalarının 3'ü (%7.5) kaybedildi. AKY'de 1. yıl ve 5. Yıl sağ kalım sırasıyla %36.4 ve %31.8, CAKH'de %100 ve %93.9 saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda karaciğer hasarının en sık sebepleri ornidazol, amoksisilin, izoniazid gibi ilaçlar, uyarıcı maddeler ve HBV başta olmak üzere hepatit virüsleridir. AKY hastalarının %22'sine KcTx yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut karaciğer yetmezliği, ciddi akut karaciğer hasarı, etiyoloji, hepatik ensefalopati

ABSTRACT

Backgrounds and aims: Acute liver failure (ALF) is a rare and highly mortal clinical syndrome that leads to coagulopathy and encephalopathy accompanied to impaired liver functions. The condition that is not accompanied by encephalopathy is called severe acute liver injury (SALI). Although the etiology of both diseases varies by country, it is generally seen as the most common due to hepatitis viruses and drugs. The aim of our study is to evaluate incidence of these clinical entities, etiologies and prognosis of ALF and SALI patients in our hospital.

Methods: In our study, patients hospitalized in Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gastroenterology, Infectious Diseases, Internal Diseases and Anesthesia Intensive Care Unit (ICU) between June 2006-2019 were examined. Among the patients with acute liver injury, $INR \geq 1.5$ and those with hepatic encephalopathy (HE) were included as ALI, and patients without HE were included as SALI. Twenty-two patients (35.5%) and 40 (64.5%) SALI patients were identified. Etiologies of the diseases divided into six main titles as viral, toxic, Budd-Chiari Syndrome (BCS), Autoimmune Hepatitis (AIH), indetermined and other.

Results: 39 (62.9%) of the patients were hospitalized in Gastroenterology, 10 (16.1%) in Infectious Diseases, 11 (17.7%) in the Internal Medicine service, 2 (3.2%) in the Anesthesia ICU. Ten (45.4%) of the patients with ALF and 18 (45%) of the patients with SALI were women. Mean ages were 44.8 ± 15.8 in ALF and 40.6 ± 15.3 in SALI. AST, ALT, INR, maximum INR and BUN values were significantly higher in patients with ALF. The most common cause was toxins in both groups (27% in ALF and 52% in SALI). Five (22.5%) of ALF patients had liver

transplantation; 2 (40%) of these patients were had toxic etiology, 2 (40%) of them had BCS and 1 (20%) of them had OIH. The causes of toxic liver failure in two patients with liver transplantation were Teucrium chamaedrys and azathioprine. Ornidazole (19%), ecstasy (19%), anti-tuberculosis treatment (9%) were the most common drugs in SALI patients. 15 (68%) of the ALF patients -one after transplantation- and 3 (7.5%) SALI patients died. While the 1st and 5th years survival in ALF were respectively 36.4% and 31.8%; it was 100% and 93.9% in SALI.

Conclusions: In our study, the most common causes of liver damage were drugs such as ornidazole, amoxicillin, isoniazid, psychostimulant drugs and hepatitis viruses, especially HBV. KcTx was performed in 22% of ALF patients.

Keywords: Acute liver failure, severe acute liver injury, etiology, hepatic encephalopathy

KAYNAKÇA

1. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, vd. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. Mayıs 2017;66(5):1047-81.
2. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-Based Surveillance for Acute Liver Failure. *Am J Gastroenterology*. Kasım 2007;102(11):2459-63.
3. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep*. Mart 2007;9(1):66-73.
4. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*. Mayıs 2005;41(5):1179-97.
5. Wallace CI. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emergency Medicine Journal*. 01 Mayıs 2002;19(3):202-5.
6. Ichai P, Duclos-Vallée J-C, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, vd. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. Temmuz 2007;13(7):996-1003.
7. Zhao B, Zhang H-Y, Xie G-J, Liu H-M, Chen Q, Li R-F, vd. Evaluation of the efficacy of steroid therapy on acute liver failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Kasım 2016;12(5):3121-9.
8. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, vd. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. Nisan 2006;13(4):256-63.
9. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codés L, Azoulay D, vd. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: A difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl*. Aralık 2005;11(12):1550-5.
10. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*. 2007;13(6):822-8.
11. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-398.
12. Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet*. Temmuz 1993;342(8866):273-5.
13. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. 2010;376:12.

14. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. Ocak 1995;21(1):240-52.
15. Akarsu M. Liver transplantation in Turkey: The importance of experience. *Turk J Gastroenterol*. Kasım 2018;29(6):629-30.
16. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, vd. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology*. Temmuz 2013;59(1):74-80.
17. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, vd. Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Haziran 2012;10(6):664-669.e2.
18. Schiødt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, vd. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the united states. *Liver Transpl*. Ocak 1999;5(1):29-34.
19. Ostapowicz G. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med*. 17 Aralık 2002;137(12):947.
20. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol*. Ağustos 2012;47(8):849-61.
21. Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 21 Mayıs 2014;25(1):35-40.
22. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgraduate Medical Journal*. 01 Mart 2005;81(953):148-54.
23. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Gastroenterology Clinics of North America*. Aralık 2003;32(4):1195-211.
24. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *New England Journal of Medicine*. 26 Aralık 2013;369(26):2525-34.
25. O'Grady J, Lake J, Howdle P. Acute liver failure. *Comprehensive clinical hepatology*. 2000;30(1st ed.):1-20.
26. Samandari T, Bell BP, Armstrong GL. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995–2001. *Vaccine*. Ekim 2004;22(31-32):4342-50.
27. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, vd. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*. Aralık 2006;44(6):1589-97.

28. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, vd. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000. An update. *Digestive and Liver Disease*. Haziran 2003;35(6):404-8.
29. Willner IR. Serious Hepatitis A: An Analysis of Patients Hospitalized during an Urban Epidemic in the United States. *Ann Intern Med*. 15 Ocak 1998;128(2):111.
30. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet Infectious Diseases*. Kasım 2008;8(11):698-709.
31. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thuraiajah P, Ramnarace R, Warshaw U, vd. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Temmuz 2008;27(7):579-85.
32. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, vd. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology*. Ocak 2009;44(1):74-7.
33. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology*. Kasım 2008;48(5):1577-85.
34. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Acute Hepatitis E Virus Infection. *Ann Intern Med*. 03 Temmuz 2007;147(1):28.
35. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *Journal of Viral Hepatitis*. Temmuz 2009;16(7):519-23.
36. Chang M-L, Liaw Y-F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management. *Journal of Hepatology*. Aralık 2014;61(6):1407-17.
37. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat*. Mayıs 2003;10(3):224-31.
38. Pande C, Sarin SK, Patra S, Bhutia K, Mishra SK, Pahuja S, vd. Prevalence, risk factors and virological profile of chronic hepatitis b virus infection in pregnant women in India. *J Med Virol*. Haziran 2011;83(6):962-7.
39. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, vd. Hepatitis B-Associated Acute Liver Failure: Immediate Treatment with Entecavir Inhibits Hepatitis B Virus Replication and Potentially Its Sequelae. *Digestion*. 2009;80(4):235-40.

40. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PKS, Lam KC, Lee JJ, vd. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* Aralık 2004;88(3):209-15.
41. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatology Rep.* Eylül 2014;13(3):235-44.
42. Wai C-T, Fontana RJ, Polson J, Hussain M, Shakil AO, Han S-H, vd. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat.* Mart 2005;12(2):192-8.
43. Umemura T, Tanaka E, Ostapowicz G, Brown KE, Heringlake S, Tassopoulos NC, vd. Investigation of SEN Virus Infection in Patients with Cryptogenic Acute Liver Failure, Hepatitis- Associated Aplastic Anemia, or Acute and Chronic Non-A-E Hepatitis. *J INFECT DIS.* 15 Kasım 2003;188(10):1545-52.
44. Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Delladetsima I, Hatzakis A. Clinicopathological features and natural history of acute sporadic non-(A-E) hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* Ağustos 2008;23(8pt1):1208-15.
45. Fabris P, Biasin MR, Infantolino D, Tositti G, Venza E, Floreani A, vd. TTV infection in patients with acute hepatitis of defined aetiology and in acute non-A-E hepatitis. *Journal of Hepatology.* Nisan 2000;32(4):661-5.
46. Halasz R, Barkholt L, Lara C, Hultgren C, Ando Y, Broomé U, vd. Relation between GB virus C/hepatitis G virus and fulminant hepatic failure may be secondary to treatment with contaminated blood and/or blood products. *Gut.* 01 Şubat 1999;44(2):274-8.
47. 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.* Mart 2012;55(3):965-7.
48. Khan SA, Shah N, Williams R, Jalan R. Acute Liver Failure: a Review. *Clinics in Liver Disease.* Mayıs 2006;10(2):239-58.
49. Lewis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palese C. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* Mayıs 2006;22(3):223-33.
50. Marrero J, Martinez FJ, Hyzy R. Advances in Critical Care Hepatology. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Aralık 2003;168(12):1421-6.
51. Gores KM, Hamieh TS, Schmidt GA. Survival Following Investigational Treatment of Amanita Mushroom Poisoning: Thistle or Shamrock? *Chest.* 01 Ekim 2014;146(4):e126-9.

52. Vanooteghem S, Decock S, Arts J, Verslype C, Hootegem PV. PWE-137 Four Patients with *Amanita Phalloides* Poisoning. *Gut*. Haziran 2013;62(Suppl 1):A187.1-A187.
53. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Reassessment of predictors of fatal outcome in amatoxin poisoning: Some critical comments. *Journal of Hepatology*. Eylül 2007;47(3):424-5.
54. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, vd. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. Ağustos 2005;129(2):512-21.
55. Huang Y-S, Su W-J, Huang Y-H, Chen C-Y, Chang F-Y, Lin H-C, vd. Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. Temmuz 2007;47(1):128-34.
56. for the DILIGEN study, International SAE Consortium, Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, vd. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. Temmuz 2009;41(7):816-9.
57. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrun E, García-Martín E, Borraz Y, vd. Glutathione S -transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. Ağustos 2008;48(2):588-96.
58. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. Aralık 2010;52(6):2065-76.
59. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Anti-TB drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. Ocak 2013;28(1):161-7.
60. Wai C-T, Tan B-H, Chan C-L, Sutedja DS, Lee Y-M, Khor C, vd. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. Mayıs 2007;27(4):465-74.
61. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Mart 2013;3(1):37-49.
62. Bernal W, Ma Y, Smith HM, Portmann B, Wendon J, Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: A cohort study. *Journal of Hepatology*. Kasım 2007;47(5):664-70.

63. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *The Lancet*. 26 Ekim 2013;382(9902):1433-44.
64. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, vd. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. Şubat 2014;59(2):612-21.
65. Ichai P, Duclos-Vallée J-C, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, vd. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. Temmuz 2007;13(7):996-1003.
66. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *WJG*. 2009;15(8):897.
67. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebahg M, Gonzalez ME, Codés L, Azoulay D, vd. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: A difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl*. Aralık 2005;11(12):1550-5.
68. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, vd. Outcomes of Severe Pregnancy-Related Liver Disease: Refining the Role of Transplantation: Outcomes of Severe Pregnancy-Related Liver Disease. *American Journal of Transplantation*. Kasım 2010;10(11):2520-6.
69. Holt EW, Guy J, Gordon SM, Hofmann JC, Garcia-Kennedy R, Steady SL, vd. Acute liver failure caused by herpes simplex virus in a pregnant patient: Is there a potential role for therapeutic plasma exchange?: Herpes Acute Liver Failure and Therapeutic Plasma Exchange. *J Clin Apheresis*. Aralık 2013;28(6):426-9.
70. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(4):137-49.
71. Eapen CE. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut*. 01 Haziran 2006;55(6):878-84.
72. Oldakowska-Jedynak U, Ziarkiewicz M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Dwilewicz-Trojaczek J, Górnicka B, Nyckowski P, vd. Myeloproliferative Neoplasms and Recurrent Thrombotic Events in Patients Undergoing Liver Transplantation for Budd-Chiari Syndrome: A Single-Center Experience. *Ann Transplant*. 14 Kasım 2014;19:591-7.
73. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. Haziran 2012;36(3):278-83.
74. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. Nisan 2005;11(4):441-8.

75. Dowling DrD. Screening for Wilson's disease in acute liver failure: A comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. Temmuz 2009;50(1):329-329.
76. Loudianos G, Zappu A, Lepori MB, Dessì V, Mameli E, Orrù S, vd. Acute Liver Failure Because of Wilson Disease With Overlapping Autoimmune Hepatitis Features: The Coexistence of Two Diseases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(2):e23-24.
77. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. *Journal of Hepatology*. Ocak 2000;32:39-47.
78. Mechanisms of Hepatocyte Injury, Multiorgan Failure, and Prognostic Criteria in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2003;23(3):203-16.
79. Katoonizadeh A, Nevens F, Verslype C, Pirenne J, Roskams T. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study. *Liver Int*. Aralık 2006;26(10):1225-33.
80. Withington PF, Alonso EM. Acute Liver Failure. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children* (Kelly DA, ed) Second edition. 2004;2(4):107-25.
81. 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*. Aralık 2007;46(6):1844-52.
82. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute E liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. Mart 1999;29(3):648-53.
83. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Kasım 2015;13(12):2048-61.
84. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 28 Haziran 2017;XX(X):1-10.
85. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am*. Ağustos 2009;27(3):401-14.
86. Swain M, Butterworth RF, Blei AT. Ammonia and related amino acids in the pathogenesis of brain edema in acute ischemic liver failure in rats. *Hepatology*. Mart 1992;15(3):449-53.
87. Strauss G, Hansen BA, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hjortrup A, Larsen FS. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic

- encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. Nisan 1997;25(4):837-9.
88. Kato M, Hughes RD, Keays RT, Williams R. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology*. Haziran 1992;15(6):1060-6.
 89. Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *Dig Surg*. 2007;24(4):250-8.
 90. Pereira S, Langley P, Williams R. The Management of Abnormalities of Hemostasis in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16(04):403-14.
 91. Steinhorn DM, Alonso EM, Bunchman TE. Acute Liver Failure, Liver Transplantation, and Extracorporeal Liver Support. İçinde: *Pediatric Critical Care* [Internet]. Elsevier; 2011 [a.yer 26 Nisan 2020]. s. 1248-58. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323073073100886>
 92. Lechner K. COAGULATION ABNORMALITIES IN LIVER DISEASE. :17.
 93. Trotter JF. Coagulation Abnormalities in Patients Who Have Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. Ağustos 2006;10(3):665-78.
 94. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Medical Clinics of North America*. Mayıs 1994;78(3):545-54.
 95. Mammen EF. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab Med*. Aralık 1994;14(4):769-80.
 96. Kelly DA. Hemostasis in Liver Disease. :10.
 97. Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, vd. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology*. Temmuz 2013;58(1):304-13.
 98. Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W, The Acute Liver Failure Study Group. The Coagulopathy of Acute Liver Failure and Implications for Intracranial Pressure Monitoring. *Neurocrit Care*. Ağustos 2008;9(1):103-7.
 99. Habib M, Roberts LN, Patel RK, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int*. Mayıs 2014;34(5):672-8.
 100. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, vd. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *Journal of Hepatology*. Ocak 2012;56(1):129-36.

101. Harry R. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology*. Ağustos 2002;36(2):395-402.
102. Audimoolam VK, McPhail MJW, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, vd. Lung Injury and Its Prognostic Significance in Acute Liver Failure: *Critical Care Medicine*. Mart 2014;42(3):592-600.
103. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk G, vd. Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Hypoxic Hepatitis. *Gastroenterology*. Temmuz 2006;131(1):69-75.
104. O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, vd. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Kasım 2011;26(11):3501-8.
105. von Mach M-A, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler JG, Lauterbach M, Kaes J, vd. Experiences of a Poison Center Network with Renal Insufficiency in Acetaminophen Overdose: An Analysis of 17 Cases. *LCLT*. 25 Ocak 2005;43(1):31-7.
106. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest*. Haziran 1986;16(3):193-7.
107. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and Fungal Infection in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16(04):389-402.
108. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, vd. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 01 Ocak 1991;12(1):1-9.
109. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, vd. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. Eylül 2003;125(3):755-64.
110. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, vd. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med*. Ağustos 2009;35(8):1390-6.
111. Taylor NJ, Nishtala A, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W, vd. Circulating neutrophil dysfunction in acute liver failure. *Hepatology*. Mart 2013;57(3):1142-52.
112. McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King’s College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of Hepatology*. Eylül 2010;53(3):492-9.

113. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Lévy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. *Journal of Hepatology*. Ocak 1993;17(1):124-7.
114. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. Ağustos 1989;97(2):439-45.
115. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, vd. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. Eylül 2009;137(3):856-864.e1.
116. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, Bajaj JS, Mirshahi F, Cheng J, vd. Effects of N -acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int*. Ekim 2013;33(9):1324-31.
117. Moroni F, Fantozzi R, Masini E, Mannaioni PF. A Trend in the Therapy of Amanita phalloides Poisoning. :5.
118. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H. Chemotherapy of Amanita phalloides Poisoning with Intravenous Silibinin. *Human Toxicology*. Nisan 1983;2(2):183-95.
119. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. Ocak 2002;40(6):715-57.
120. Broussard CN, Gramlich T. Mushroom Poisoning—From Diarrhea to Liver Transplantation. 2001;96(11):4.
121. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, vd. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. Ocak 2007;45(1):97-101.
122. Kang AH, Graves CR. Herpes Simplex Hepatitis in Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Obstetrical & Gynecological Survey*. Temmuz 1999;54(7):463–468.
123. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, McGARRITY TJ. Herpes Simplex-Induced Fulminant Hepatitis In Adults. *Digestive Diseases and Sciences*. 2000;45(12):6.
124. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology*. Nisan 1991;100(4):1129-34.

125. Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatric Transplantation*. Şubat 2002;6(1):15-9.
126. Czaja A. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. Ağustos 2002;36(2):479-97.
127. Viruet EJ, Torres EA. Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. *P R Health Sci J*. Eylül 1998;17(3):297-300.
128. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral Edema: A Major Complication of Massive Hepatic Necrosis. *Gastroenterology*. Aralık 1971;61(6):877-84.
129. O'Brien CJ, Wise RJ, O'Grady JG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut*. 01 Ocak 1987;28(1):93-5.
130. Daas M, Plevak DJ, Wijdicks EFM, Rakela J, Wiesner RH, Piegras DG, vd. Acute liver failure: Results of a 5-year clinical protocol. *Liver Transpl*. Temmuz 1995;1(4):210-9.
131. Alba L, Hay JE, Angulo P, Lee WM. Lactulose therapy in acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 01 Nisan 2002;36:33.
132. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate in Acute Liver Failure: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. Haziran 2009;136(7):2159-68.
133. Jackson N, Wendon J. The management of acute liver failure. :9.
134. Wijdicks EFM, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplantation Proceedings*. Haziran 2002;34(4):1220-2.
135. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *Journal of Neurosurgery*. Aralık 1983;59(6):938-44.
136. Gabor AJ, Brooks AG, Scobey RP, Parsons GH. Intracranial pressure during epileptic seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Haziran 1984;57(6):497-506.
137. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. *Journal of Hepatology*. Temmuz 2004;41(1):89-96.
138. Donovan JP, Shaw BW, Langnas AN, Sorrell MF. Brain water and acute liver failure: The emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology*. Temmuz 1992;16(1):267-8.

139. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Eylül 2009;6(9):542-53.
140. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *Journal of Neurosurgery*. Temmuz 1986;65(1):41-3.
141. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut*. 01 Temmuz 1982;23(7):625-9.
142. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med*. 04 Temmuz 2002;347(1):43-53.
143. Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, Govindarajan S, Alpert E, The Acute Hepatic Failure Study Group. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Digest Dis Sci*. Eylül 1991;36(9):1223-8.
144. Chatauret N, Rose C, Therrien G, Butterworth RF. Mild Hypothermia Prevents Cerebral Edema and CSF Lactate Accumulation in Acute Liver Failure. *Metabolic Brain Disease*. 2001;8.
145. Rose C, Michalak A, Pannunzio M, Chatauret N, Rambaldi A, Butterworth RF. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology*. Nisan 2000;31(4):872-7.
146. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol*. Nisan 1995;7(2):139-47.
147. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. Şubat 2004;39(2):464-70.
148. Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, Van Vliet HHDM. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology*. Ocak 1986;6(1):79-86.
149. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AOS, Caldwell SH, Mehta RL, vd. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group: *Critical Care Medicine*. Kasım 2007;35(11):2498-508.
150. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NMT, Davern TJ, Shakil AO, vd. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl*. Aralık 2005;11(12):1581-9.

151. Shami V. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transplantation*. Şubat 2003;9(2):138-43.
152. &Na; Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. Nisan 2014;31(4):247.
153. Lelubre C, Vincent J-L, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anestesiologica*. 2016;82(9):7.
154. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *Journal of Hepatology*. Mart 2005;42(3):365-70.
155. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, vd. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: An analysis of fifty patients. *Hepatology*. Ocak 1990;11(1):49-53.
156. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, Durkalski V, Balko J, Sanders C, vd. Effects of Antimicrobial Prophylaxis and Blood Stream Infections in Patients With Acute Liver Failure: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Kasım 2014;12(11):1942-1949.e1.
157. Rolando N. The Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute Liver Failure. *Hepatology*. Ekim 2000;32(4):734-9.
158. Levy B, Perez P, Gibot S, Gerard A. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med*. Ekim 2010;36(10):1703-9.
159. Joshi D, Saha S, Bernal W, Heaton N, Wendon J, Auzinger G. Haemodynamic response to abdominal decompression in acute Budd-Chiari syndrome: Haemodynamic response in acute Budd-Chiari syndrome. *Liver International*. Eylül 2011;31(8):1171-8.
160. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. Ekim 2005;11(5):413-7.
161. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent J-L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*. Haziran 2003;31(6):1659-67.
162. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int*. Nisan 2003;23(2):71-7.

163. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, vd. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.* Ocak 2014;34(1):42-8.
164. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl.* Kasım 1999;(72):S62-66.
165. Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* Kasım 2013;7(8):701-12.
166. Schutz T. Clinical practice of nutrition in acute liver failure? a European survey. *Clinical Nutrition.* Ekim 2004;23(5):975-82.
167. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, vd. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* Kasım 1993;105(5):1515-21.
168. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *Journal of Hospital Infection.* Şubat 2016;92(2):173-7.
169. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to-bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care.* 2007;11(3):215.
170. Kantola T, Koivusalo A-M, Höckerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients*. *Transplant International.* Eylül 2008;21(9):857-66.
171. Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 01 Eylül 2015;22(5):382-90.
172. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *BJS (British Journal of Surgery).* 2011;98(5):623-31.
173. Miwa Y, Ellis AJ, Hughes RD, Langley PG, Wendon JA, Williams R. Effect of ELAD liver support on plasma HGF and TGF-beta 1 in acute liver failure. *Int J Artif Organs.* Nisan 1996;19(4):240-4.
174. Ibars EP, Cortes M, Tolosa L, Gómez-Lechón MJ, López S, Castell JV, vd. Hepatocyte transplantation program: Lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol.* 14 Ocak 2016;22(2):874-86.

175. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2001;96(4):1217-23.
176. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, vd. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Mart 2008;6(3):339-45.
177. Park SJ, Lim Y-S, Hwang S, Heo NY, Lee HC, Suh DJ, vd. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology*. Mart 2010;51(3):903-11.
178. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. Ağustos 2004;10(8):1018-23.
179. Anonymous. Fluconazole/ornidazole S Acute liver failure: case report. *Reactions Weekly*; Auckland. 07 Kasım 2015;(1576):138.
180. Barut S, Günel Ö. Ornidazole-induced hepatitis. :3.
181. Tabak F, Ozaras R, Erzin Y, Celik AF, Ozbay G, Senturk H. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver Int*. Ekim 2003;23(5):351-4.
182. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, vd. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20years from the ELTR database. *Journal of Hepatology*. Ağustos 2012;57(2):288-96.
183. Ertugrul G, Yanaral T. Akut Yetmezlikte Karaciğer Nakli; Tek Merkez Deneyimi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* [Internet]. 31 Aralık 2019 [a.yer 12 Haziran 2020]; Erişim adresi: <http://dergipark.org.tr/doi/10.26453/otjhs.563470>
184. Zeytunlu M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, vd. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. *Turk J Gastroenterol*. Kasım 2018;29(6):664-8.
185. Lee WM. Recent developments in acute liver failure. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Şubat 2012;26(1):3-16.

