

Akut Karaciğer Yetmezliğine Güncel Yaklaşım

Current Approach to Acute Liver Failure

Şule POTUROĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Özet • Akut karaciğer yetmezliği, öncesinde karaciğer hastalığı bulunmayan bir kişide koagülopati, sarılık ve hepatik ensefalopatinin varlığı olarak tanımlanır. Etiyolojide en sık ilaçlar ve toksik maddeler, viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı yer alır. Akut karaciğer yetmezliğinin potansiyel olarak geri döndürülebilir bir durum olduğu varsayılır çünkü nekroz varlığında hepatositler rejenerasyon için uyarılır. Rejenerasyon gerçekleşmeden önce hasta karaciğer yetmezliği komplikasyonlarından kaybedilebilir ancak stabil tutulabilirse iyileşme için zaman kazanılır. Yoğun destekleyici bakım, mortalitesi yüksek olan bu tür hastaların yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Akut karaciğer yetmezliği dinamik bir süreç olduğu için hızlı karar verilmesi, hastaların transplantasyon merkezlerinde izlenmesi gerekir. Bu derlemede akut karaciğer yetmezlikli hastaya yaklaşım güncel kılavuzlar ve literatürler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut karaciğer yetmezliği, hepatit, transplantasyon

Abstract • Acute liver failure is defined as the presence of coagulopathy, jaundice, and hepatic encephalopathy in a person without pre-existing liver disease. The most common etiologies include drugs and toxic substances, viral hepatitis, and autoimmune liver disease. Acute liver failure is assumed to be a potentially reversible condition because hepatocytes are stimulated for regeneration in the presence of necrosis. The patient may be lost to complications of liver failure before regeneration occurs, but if it can be kept stable, time is gained for recovery. Intensive supportive care has a central role in the management of such patients with high mortality. Since acute liver failure is a dynamic process, rapid decision-making and monitoring of patients in transplantation centres are required. In this review, the approach to the patient with acute liver failure is reviewed in light of current guidelines and literature.

Key words: Acute liver failure, hepatitis, transplantation

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) yüksek mortalite ile seyreden acil bir durumdur. AKY, öncesinde karaciğer hastalığı bulunmayan bir kişide koagülopati [uluslararası normleştirilmiş oran (INR) >1.5], sarılık ve hepatik ensefalopatinin (HE) varlığı olarak tanımlanır (1). AKY'de mortalite oranı, etioloji ve uygunsuz tedavi yönetimine bağlı olarak %40-50'ye

kadar yükselebilir. Hastalarının %35'inde ani ölüm nedeni kafa içi basınç artışına (KİBA) bağlı beyin herniasyonudur. Diğer ölümlerin çoğu sepsisten kaynaklanan çoklu organ yetmezliğini takip eden refrakter hipotansiyon nedeniyle (2). Koagülopati, HE yokluğunda tek başına akut karaciğer hasarı (AKH) olarak adlandırılır ve daha iyi bir prognoza sahiptir.

İletişim: Şule POTUROĞLU • Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Başakşehir Mahallesi G-434 Caddesi, No: 21, Başakşehir/İstanbul
• E-mail: sulepot@mynet.com • Poturoğlu Ş. • Current Approach to Acute Liver Failure • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:53-62.

Kronik karaciğer hastalığı (KKH) üzerine akut karaciğer yetmezliği, AKY'den ayırt edilmelidir. Ancak daha önce altta yatan KKH'nın farkına varılmamış, AKY fenotipini taklit eden otoimmün hepatit (OIH), Budd-Chiari sendromu, Willson hastalığının AKY şeklinde başlaması bu kuralın dışındadır (3).

Trey ve Davidson 1970 yılında "fulminan hepatik yetmezliği", önceden karaciğer hastalığı yokluğunda potansiyel olarak geri dönüşümlü olan ve ilk semptomlardan sonraki 8 hafta içinde hepatik ensefalopatinin başlamasıyla ortaya çıkan ciddi bir karaciğer hasarı olarak tanımlamışlardır (4). 1993 yılında O'Grady ve ark. "King's College" verilerine dayanarak hastaların yönetimine yardımcı olacağını düşündükleri sınıflamada komplikasyon ve prognozu dikkate alarak AKY'yi sarılığın başlangıcından ensefalopati gelişimine kadar geçen süreye göre hiperakut (ilk 7 gün), akut (8-28 gün) ve subakut (5-12 hafta) olarak alt bölümlere ayırmışlardır (5). Ancak prognozda süre yanında etioloji de rol oynamaktadır. Örneğin prognoz daha iyi olabildiği hiperakut vakaların çoğunda etioloji asetaminofen toksisitesidir (6). Günümüzde AKY için en yaygın kullanılan tanım 2005 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD)'nin yaptığı "daha önceden KKH olmayan bir hastada, hastalık süresi 26 haftadan kısa, yeni ortaya çıkan koagülopati (INR>1.5) ve herhangi bir derecede değişen mental durum bozukluğu ile karakterize klinik bir sendrom" tanımıdır (7).

AKY'li hastanın yönetiminde hızlı karar verilmesi, hastaların yoğun bakım üniteleri ve transplantasyon merkezlerinde iz-

lenmesi gerekir. Bu derlemede AKY'li hastaya yaklaşımı, en güncel kılavuzlar ve literatürler eşliğinde gözden geçirme amaçlandı.

ETİYOLOJİ

Etiyoloji; ülke, topluluk ve yaşa göre değişmekle beraber genel olarak virüsler, ilaçlar, toksinler, vasküler ve metabolik nedenler, otoimmün karaciğer hastalığı, maligniteler ve gebelik ile ilişkili karaciğer hastalıkları rol oynar (Tablo 1) (8). En belirgin nedenler ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI), viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı ve şok veya hipoperfüzyon olmakla beraber birçok vakanın fark edilebilir bir nedeni yoktur (9). Avrupa ve Kuzey Amerika'da AKY'nin en sık sebepleri arasında parasetamol intoksikasyonu ve idiyosinkratik ilaç reaksiyonları gelirken, ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde viral sebepler başı çekmektedir (10).

KLİNİK

Semptomlar ve Fizik Muayene

Başlangıç semptomlarının çoğu nonspesifiktir. Halsizlik, letarji, anoreksi, bulantı-kusma, sağ üst kadran ağrısı, ateş, kaşıntı gibi semptomların yanı sıra hastanın geldiği döneme göre fizik muayenede ikter, splenomegali, karaciğerde küçülme ve asit saptanabilir. Karaciğerin metabolik ve detoksifikasyon işlevi bozuldukça, hemodinamik instabilite, akut akciğer hasarı/akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), böbrek yet-

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliğinde etiyoloji (8)

| Etiyoloji | Spesifik neden |
|----------------------------------|---|
| Viral | HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, VZV, parvovirus B19, hemorajik ateş virüsleri |
| İlaçlar/Toksinler (doz bağımlı) | Parasetamol, <i>Amanita phalloides</i> , tetrasiklinler, <i>Bacillus cereus</i> , CCl ₄ , sari fosfor, sulfonamidler, bitkisel ilaçlar |
| İlaçlar/Toksinler (doz bağımsız) | Halotan, valproik asit, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, INH, rifampisin, antibiyotikler, antiviraller, antiepileptikler |
| Vasküler nedenler | İskemik hepatit, Budd-Chiari, sağ kalp yetmezliği, portal ven trombozu, hepatik, arter trombozu, venooklüziv hastalık |
| Metabolik nedenler | Wilson hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets) sendromu, Reye sendromu, galaktozemi |
| Otoimmün hepatit | |
| Maligniteler | Lenfoma, lösemi, hepatoselüler kanser, diğer metastazlar |
| Diğer sebepler | Erişkin Still hastalığı, hipertermi, akut graft rejeksiyonu |
| İdiyopatik | |

HAV: Hepatit A virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, HEV: Hepatit E virüsü, HSV: Herpes simplex virüsü, CMV: Cytomegalovirüs, EBV: Epstein Barr virüsü, HVZ: Herpes varicella zoster, CCl₄: Carbon tetrachloride, INH: Isoniazid.

mezliği, sepsis ve metabolik bozukluklar gibi AKY belirtileri ortaya çıkar. AKY sistemik inflamatuvar yanıtla beraber tüm sistemleri etkiler (11). Klinik bulgular hastalığın evresi, etiyojoloji ve eşlik eden hastalıklara göre değişkenlik gösterirken HE de çeşitli derecelerde karşımıza çıkar ve sonunda çoklu organ yetmezliği tablosu gelişir (Tablo 2) (12).

Serebral ödem tablosu, evre III HE'de %25-35 iken evre IV HE'de %75 oranında görülür (13). Pupilla değişiklikleri KİBA'nın bir belirtisidir. Evre III, IV HE'de ışık reaksiyonu yavaşlar, herniasyon varsa fiks ve dilate olurlar. Sistemik hipertansiyon, bradikardi, solunum depresyonu (Cushing triadı), inme, anormal beyin sapı refleksleri KİBA'nın klinik özellikleridir.

Laboratuvar

AKY'de ilk bozulan test koagülasyondur, bundan dolayı AKY, AKH ile başlar diyebiliriz. INR ≥ 1.5 AKY tanısı için gereklidir. Transaminaz ve bilirübin yüksekliği görülür. Transaminaz değerlerinin düşmesi iyileşmeyi gösterebileceği gibi hasarlanacak hepatosit kalmadığında kötüleşmeyi de gösterebilir. Bilirübin, protrombin zamanı/INR karaciğer fonksiyonları ile koreledir. Bu nedenle transaminazların değerlendirilmesi bilirübin ve koagülasyon parametreleri ile beraber yapılmalıdır.

Hastanın ilk gelişinde istenen rutin laboratuvar testleri etiyojoloji hakkında ipuçları verebilir. Parasetamol zehirlenmelerinde çok yüksek aminotransferaz (>3500 IU/L) ve yüksek INR değerleri varken bilirübin düşüktür. İskemik karaciğer hasarında aminotransferazlar çok yüksektir (normalin 25-250 katı), laktat dehidrogenaz (LDH) değeri de artmıştır. AKY hepatit B virusuna bağlı ise aminotransferazlar genellikle 1000-2000 IU/L arasındadır, alanin aminotransferaz (ALT) aspartat aminotransferaza (AST) göre daha yüksektir. Wilson hastalığında coombs negatif hemolitik anemi vardır, AST <2000

IU/L'dir, AST/ALT >2, alkalin fosfataz (AF) da hafif yüksek veya normal değerdedir, ürik asit değeri düşüktür. Hasta, gebeliğin yağlı karaciğeri ve HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets*) sendromu ise aminotransferaz değerleri <1000 IU/L'dir, yüksek bilirübin, düşük trombosit değerleri vardır. Herpes simplex virusunda (HSV) aminotransferazlar sınırlı yüksekliktedir, lökopeni vardır, bilirübin düşüktür. Reye sendromu, valproat ve tetrasiklin toksisitesinde aminotransferaz ve bilirübin değerleri hafif-orta derecede artmıştır (13).

HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

AKY tablosundaki hastada tanıyı akla getirmek, en sık sebepleri (viral, ilaç ve toksin) gözden geçirmek ve hastayı bir an önce sevk kurallarına uygun şekilde önceden transplantasyon merkezini bilgilendirerek göndermek önemlidir. AKY'nin erken fark edilmesi, etiyojolojiye yönelik tedavinin erken başlaması, prognozu olumlu etkileyecektir. Altta yatan nedenleri açıklığa kavuşturmak için ayrıntılı bir anamnez gereklidir. Hafif HE hızla ilerlediğinden anamnez hemen alınmalıdır, aileden alınacak anamnez eksik kalabilir. Özellikle ilaç kullanımı, alkol ve mantar tüketimi, yurt dışı gezileri ve aşılama durumu sorgulanmalıdır. Mental durum tespit edilmeli, kronik karaciğer hastalığının varlığının belirtilerine dikkat gösterilmelidir. AKY'nin subtipini belirlemek için sarılık ile HE'nin ilk bulguları arasındaki zamanın tespiti de faydalıdır. Massif hepatosit nekrozuna bağlı karaciğerde küçülme olabileceği gibi viral hepatitlerin erken döneminde, malign infiltrasyonlarda, Budd-Chiari sendromu ve konjestif kalp yetmezliğinde karaciğer büyüyebilir.

Ayrıca akciğer grafisi, eko-kardiyografi, ultrasonografi ile karaciğer boyut ve durumu, damar yapıları, akım durumları ve

Tablo 2. Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılması (12)

| Evre | Mental Durum | Nörolojik Bulgular | EEG | GKS |
|------|---|--------------------------------------|---------------------------|-------|
| I | Dikkat azalması, öfori, anksiyete, uyku ve konuşma bozukluğu | İnce tremor, apraksi, inkoordinasyon | Genellikle normal | 15 |
| II | Letarji, apati, zaman disoryantasyonu, kişilik ve davranış değişiklikleri | Flepping tremor, ataksi, dizartri | Generalize yavaş dalgalar | 11-15 |
| III | Somnolans, stupor, uyarana yanıtı, konfüzyon ve belirgin disoryantasyon | Flepping tremor, ataksi | Anormal | 8-11 |
| IV | Koma | Dekortikasyon, deserebrasyon | Anormal | < 8 |

EEG: Elektroensefalogram, GKS: Glasgow koma skoru

dalak değerlendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi de karaciğer ve damar yapıları, pankreatit ile ilgili bilgi verebilir. AKY'nin hem etiolojisini hem de ciddiyetini değerlendirmek için ilk laboratuvar incelemesi kapsamlı olmalıdır (Tablo 3) (7).

Tablo 3. Başlangıç laboratuvar testleri

| |
|--|
| Protrombin zamanı/INR |
| Biyokimya testleri |
| Sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, kalsiyum, magnezyum, fosfat, glikoz, AST, ALT, alkalen fosfat, GGT, total bilirübin, albümin, kreatinin, BUN |
| Arteriyel kan gazı |
| Arterial laktat |
| Tam kan sayımı |
| Kan grubu |
| İlaç ve toksik madde taraması |
| Asetaminofen düzeyi |
| Viral hepatit serolojisi |
| anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HEV*, anti-HCV** |
| Seruloplazmin düzeyi*** |
| Gebelik testi (kadınlarda) |
| Amonyak düzeyi (mümkünse arteriyel) |
| Otoimmün belirteçler |
| ANA, ASMA, immünglobulin düzeyleri |
| HIV**** |
| Amilaz ve lipaz |

* Klinik şüphe varsa

**Altta yatan potansiyel enfeksiyonu tanımak için yapılır.

***Yalnızca Wilson hastalığı düşünüüyorsa yapılır (örn. 40 yaşından küçük hastalarda, AKY için başka bir bariz açıklama yoksa); bu durumda ürik asit düzeyi ve bilirübin/alkalen fosfat oranı da yardımcı olabilir.

****Potansiyel karaciğer nakli için

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; BUN: Kan üre nitrojeni; anti-HAV: Hepatit A virüsü antikor; IgM: Immünglobulin G; HBsAg: Hepatit B virüsü antijeni; anti-HBc: Hepatit B virüsü antikor; anti-HEV: Hepatit E virüsü antikor; anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor; ANA: Anti nötrofilik antikor; ASMA: Anti-düz kas antikor; HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü.

Bütün bunlara rağmen AKY'nin nedeni sadece %60-80 oranında belirlenebilir. Sebebin bilinmesi daha sonraki hasta yönetimini etkilediğinden ve prognostik bilgi sağladığından özellikle önemlidir (14). Karaciğer biyopsisi genellikle gerekli değildir, ancak belirsiz vakalarda hastalık durumu hakkında (akut ve kronik) ek bilgi sağlayabilir. Pıhtılaşma bozukluğu durumunda, transjuguler veya minilaparoskopik karaciğer biyopsisi perkütan karaciğer biyopsisinden daha az kanama komplikasyonu riski taşır (15,16).

HASTANIN YÖNETİMİ

AKY'deki temel yönetim kavramı potansiyel olarak geri döndürülebilir bir hastalık olduğu üzerine kurulur çünkü karaciğerin kendini yenilemek için muazzam bir kapasitesi vardır. Yoğun nekroz hepatositlerin rejenerasyonu için bir uyarıcıdır. Ancak iyileşme etkili bir şekilde gerçekleşmeden önce, hasta karaciğer yetmezliği komplikasyonları nedeniyle hasta kaybedilebilir. Hastayı hayatta ve stabil tutabilirsek ve karaciğer rejenerasyonu için zaman kazanabilirsek, hastalar kurtulabilir. Bu nedenle yoğun destekleyici bakım, bu tür hastaların yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Yönetim ilkeleri şunlardır: **(a)** organ destek sistemleri ile yoğun bakımı içeren agresif destekleyici tedavi; **(b)** neden olan faktörlerin tanımlanması ve tedavisi; **(c)** amonyak gibi toksik maddelerin uzaklaştırılması; **(d)** serebral ödem, sepsis, böbrek yetmezliği ve gastrointestinal (Gİ) kanama gibi karaciğer yetmezliğinin ölümcül komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi. Karaciğer naklinin düşünülebilmesi için yukarıda bahsedilen önlemlerin bir hastanın hayatını kurtarmayabileceği durumların tanınması da aynı derecede önemlidir.

AKY'de prognozu ve transplantasyon endikasyonunu belirleyen en önemli parametre etiyojodur. AKY ilaç, toksinler, akut viral hepatitler, Budd-Chiari sendromu, otoimmün hepatitler, gebelikle ilişkili ise veya AKY ile prezente olan kronik karaciğer hastalıklarından Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, Budd-Chiari sendromu, hepatit B reaktivasyonu veya acil transplantasyon endikasyonu vardır (1). Akut prezente olan Budd-Chiari hastalarda altta bir malignitenin yatabileceği unutulmamalıdır (17).

Hastayı üçüncü basamak bir merkeze veya transplantasyon merkezine sevk etmeden önce etiyojoloji ve klinik açıdan tetkiklere devam ederken sıkı monitörize etmek ve destek tedavisine de başlamak gerekir. Atılacak adımlar şu şekilde olmalıdır (18);

a) Yoğun destekleyici bakım tedavinin temel dayanağıdır ve kristaloidlerle, özellikle normal salinle yeterli hidrasyonu sağlamak için, serum sodyumunu normal ila yüksek aralıkta (140-150 mmol/L) tutmak amacıyla iyi bir venöz yol sağlanmalıdır. Hasta, yatak baş ucu 30° yüksekte olacak şekilde tutulur. AKY'de sık görülen hipoglisemi, bolus dozlarda i.v. %25-50 dekstroz uygulamasıyla ve ateş varsa intravenöz (iv) parasetamol ile kontrol altına alınır. Kolloidler ve %5 dekstrozdan kaçınılmalıdır.

- b)** AKY'de serebral ödem tedavisi için gelişmiş bir merkeze transfer edilmeden önce birinci basamak tedavi olarak iv mannitol bolusu (0.5 – 1.0 g/kg vücut kilo) önerilir. Mannitolün profilaktik uygulaması önerilmemektedir. KİBA'nın bir parçası olarak nöbet gelişen hastalarda, kısa etkili benzodiazepinler veya iv midazolamın küçük bolusları yapılabilir. Propofol gibi daha güçlü sedatiflerin kullanımı etkili olmasına rağmen ilk basamakta önerilmez.
- c)** Koagülopati veya trombositopeninin ciddiyeti ne olursa olsun, kanama olmadığı sürece düzeltilmesi önerilmez.
- d)** N-Asetilsistein (NAC) bir antioksidan ve antiinflamatuvar vazodilatör olması nedeniyle, AKY'de yaygın olarak kullanılmıştır. Aslında NAC parasetamol toksitesinde kullanılmaktadır. Ancak bazı çalışmalara dayanarak, NAC, non-parasetamol özellikle virüs ve ilaca bağlı AKY'de yararlıdır (19). Ancak antiinflamatuvar etkileri ile nazokomiyal sepsisi kolaylaştırabileceği için maksimum 5 günle sınırlandırılması önerilmektedir (20).
- e)** AKY'li hastalar enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılığa sahiptir ve bu da sepsise neden olur. Enfeksiyon, beyin ödemi ve ensefalopatinin yanı sıra çoklu organ yetmezliğini kötüleştirerek prognozu olumsuz yönde etkiler. Özellikle hemodinamik bozukluğu olan veya artan derecelerde ensefalopatisi olan kişilerde, üçüncü kuşak bir antibiyotik (seftriakson), kültür raporları beklenirken başlanabilir.
- f)** Etiyolojiye dayalı spesifik tedaviler de başlatılmalıdır: Hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili AKY için virüse özgü nukleoz(t)id analogları, hepatit E virüsü (HEV) ile ilişkili AKY için net olmasa da ribavirin (HEV RNA pozitifse ve hemoliz yoksa) verilmelidir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri veya HELLP sendromu olan hastalarda bebeğin hızlı doğumu ileri bir merkeze transfer edilmeden önce kritiktir. İlaç veya toksine bağlı AKY'nin diğer nedenleri için antidotlar arasında leflunomid, DILI için kolestiramin, demir toksitesi için desferoksamin ve aşırı duyarlılık reaksiyonu sergileyenlerde steroidler yer alır.

Üçüncü basamak merkez veya transplantasyon merkezine sevk edilen hastada en az 2 periferik veya bir santral damar yolu bulunmalıdır. Daha yüksek komplikasyon riski nedeniyle subklavyen kateterizasyondan kaçınılmalıdır, deneyim varsa arteriyel yol açılmalıdır.

TERSİYER MERKEZDE TEDAVİ

AKY'li hastanın transplantasyon merkezine ulaştıktan sonra hepatolog, transplant cerrahı, yoğun bakım doktoru ve hemşireleri, nörolog ve gereğinde diğer disiplinlerin de dahil olduğu bir ekip tarafından değerlendirilmesi ve takibi çok önemlidir. Hastada ilk basamak solunum ve dolaşım desteğinin sağlanması olmalıdır. Hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmeli, şuur durumu, vital ve metabolik parametrelerine göre karar verilmelidir.

Solunum sistemi

Evre III/IV HE olan hastalarda erken elektif trakeal entübasyon hava yolunun korunması için önerilir. Bu, aspirasyondan korunmaya, ajitasyonun kontrolüne ve KİBA'nın optimal yönetimine izin verir. KİBA'dan korunmak için optimal serebral perfüzyona karşı optimal havalandırma ile denge kurulmalıdır (3). Hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınılmalı, CO₂ 34-41 mmHg arasında tutulmalıdır. Hava yolunun bakımı, uygun fizyoterapi ve hastaya pozisyon verilmesi ventilatör ilişkili pnömöni riskini azaltabilir. Bronko-alveolar lavaj kullanılarak sekresyonlardan düzenli olarak örnek alınmalı ve kültür için gönderilmelidir (1). Akut akciğer hasarı ve ARDS'nin neden olduğu hipoksemi, pulmoner hacim travması ve barotravma risklerini en aza indirmek için düşük tidal hacimli ventilasyonla yönetilmelidir. Yüksek seviyeler serebral ödemi ve hepatik konjesyonu alevlendirebileceğinden, yeterli oksijenasyonu sağlayan en düşük pozitif ekspiratuvar basınç seviyesinin korunması arzu edilir. Akciğerleri genişletmek için ortalama hava yolu basıncında geçici bir artış takviyesi, oksijenasyonu iyileştirmede de faydalıdır (21).

Kardiyovasküler Sistem

Klinik değerlendirmenin yanı sıra elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi yapılmalıdır.

AKY hastalarının çoğunda efektif volüm azalmasıyla sistemik vazodilatasyona bağlı şok ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya sepsiste görülene benzer bir klinik tablo gelişir (22). Bu sistemik vazodilatasyon, nispeten yetersiz kan dolaşımına ve son organ disfonksiyonuna yol açar. AKY'de hiperlaktatemi, hacim takviyesi ile düzeltilen azalmış hacmin bir sonucu olarak ortaya çıkar, ancak devam ederse, alta yatan karaciğer yetmezliğinin ciddiyetini gösterir (23). Hipovolemi ayrıca bu hastaların zayıf oral alımı ve sıvının hücre dışı boşluğa transüstasyonu ile şiddetlenir. Oligüri, asidoz veya

böbrek yetmezliği şeklinde kendini gösterir. Hacim replasmanı için asit baz durumu ve plazma elektrolitlerinin düzenli olarak izlenmesiyle birlikte dengeli bir kristaloid solüsyon önerilir. Albümin uygulamasının mortalite üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen, hemodinamik durumu iyileştirir ve kolloid hacim genişletici olarak da kullanılabilir. Noradrenalin sıklıkla tercih edilen vazopresördür (1). Dobutamin, fosfodiesteraz inhibitörlerinden milrinon ve levosimendan da kullanılabilir. Sirozlu hastalarda yaygın olarak kullanılan bir splanknik vazokonstriktör olan terlipressin, KİBA'nın potansiyel olarak kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir ve AKY'de yaygın olarak kullanılmaz (24). İdeal ortalama arteriyel basınç 60 ile 75 mm/Hg arasında olmalıdır, daha yüksek basınç zararlı olabilir. AKY'de kortizol eksikliği yaygındır ve eksikliğin derecesi hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (25). Kortizolün suprafizyolojik dozlarının vazopresör gereksinimlerini azalttığı ancak sağ kalımı iyileştirmediği ve enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (26). Hem volüm yüklenmesi hem de hipovolemiden kaçınılmalı, replasmanların etkinliği, görüntüleme ve invaziv yöntemlerle takip edilmelidir. Volüm yüklenmesinden en az hipovolemi kadar kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal Sistem

AKY'nin iki ana gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonu GİS kanaması ve akut pankreatittir (AP). Hem GİS kanama hem de AP, şiddetli sistemik inflamasyonun belirteçleridir ve kötü prognoza işaret eder. Oral beslenme teşvik edilmelidir. HE veya anoreksi muhtemelen kalori alımının azalmasına neden olur. Enteral beslenmeyi kolaylaştırmak için bir nazogastrik tüp yerleştirilmesi düşünülebilir. Risk ve fayda bireysel düzeyde değerlendirilmelidir. Yerleştirme sırasında kanama, HE ilerlerse büyük gastrik rezidüye bağlı mikroaspirasyon potansiyel risklerdir. Amino asitlerin aşırı infüzyonu, hiperammonemiye şiddetlendirebilir ve serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyonu arttırabilir. Bu, hem enteral hem de parenteral beslenme sırasında plazma amonyağının düzenli olarak izlenmesiyle önlenir. Hastalarda orta derecede pankreatit riski vardır. Şiddetli pankreatit, acil transplantasyon için göreceli bir kontrendikasyondur. Proton pompa inhibitörleri (PPI) normal olarak uygulanır, ancak kullanımları koagülopati risk faktörlerine dayanır. PPI uygulaması, ventilatör ilişkili pnömoni ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu riskine karşı gözlenmelidir (27).

Böbrek Yetmezliği

AKY'de akut böbrek yetmezliği insidansı %50-80'dir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir (28). Direkt ilaç nefrotoksitesisi, hipotansiyona bağlı iskemi nedeniyle akut tübüler nekroz en önemli sebeplerden olmakla beraber, ek olarak asit, karın içi kanama veya ciddi karın ve bağırsak duvarı ödemeine bağlı olarak karın kompartman sendromu gelişimi, AKY'de böbrek yetmezliğinin yaygın sebepleridir. Yönetimi, nefrotoksik ajanlardan kaçınmak, enfeksiyonun tedavisi, yeterli renal perfüzyonun sürdürülmesi ve renal replasman tedavisi ile yapılır.

Arteriyel hipotansiyonu önlemek ve yeterli renal perfüzyonu sağlamak için erken hedeflenen hacim replasmanı ve vazoaktif ajan uygulaması esastır. Kötüleşen böbrek yetmezliğinde sürekli renal replasman tedavisi önerilir, çünkü AKY'li çoğu hasta, dolaşım dengesizliği, ani sıvı değişimleri ve KİBA nedeniyle aralıklı hemodiyalizi pek tolere edemezler (29). Diyaliz devrelerinin antikoagülasyonu tartışma konusu olmaya devam etmektedir ve sitrat kullanılıyorsa metabolik durum yakından izlenmelidir (1).

Metabolik Değişiklikler ve Beslenme

AKY en başta hipoglisemi olmak üzere genellikle hiponatremi, metabolik asidoz, laktik asidoz, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi gibi metabolik komplikasyonlarla komplike hale gelir ve bu komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Kan şekere her 2 saatte bir bakılmalı ve hipoglisemi atakları (< 60 mg/dl) i.v. hiperglisemiye neden olmamaya özen göstererek (%50) glukoz bolusları ile tedavi edilmelidir (30). Hiponatremi, yetersiz oral alım ve kusmaya bağlı gelişebilecek başka bir yaygın komplikasyondur. Hedeflenen 145-150 mEq/l değeri, dikkatli izleme ve sürekli hipertonic salin (%3) infüzyonu ile korunmalıdır. Yoğun bakım ünitesine kabulün ilk 36 saatindeki hipertonic salinin profilaktik uygulanmasının KİBA insidansını ve yeterli kan basıncını korumak için vazopresörlere olan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir. Santral pons miyelolizisini ve ek nörolojik kötüleşmeyi önlemek için serum sodyum seviyelerindeki değişiklikler kademeli olmalıdır (24 saatte < 10 mEq/L). Beyin ödemi tedavisini olumsuz etkileyebileceğinden, büyük hipertonic salin boluslarının infüzyonundan kaçınmak için de özen gösterilmelidir. Laktik asidoz, kötü prognoz için önemli bir belirteçtir ve hemen renal replasman ile tedavi edilmelidir. Daha düşük metabolik asidoz derecelerinde, intravenöz sodyum

bikarbonat infüzyonu tavsiye edilir (18). Hipofosfatemi, karaciğer rejenerasyonu ile ilişkili olumlu bir prognostik işaret olarak kabul edilir (31).

Oral ve enteral beslenme total parenteral beslenmeye tercih edilir. Önerilen enerji alımı 35-40 kcal/kg vücut ağırlığı/gün ve protein alımı 1.2-1.5 g/kg vücut ağırlığı/gün'dür. Dalı zincirli aminoasitler ile zenginleştirilmiş formüllerin kullanılması, HE'li hastalarda bazı faydalar sağlayabilir (18). Proton pompası inhibitörü ile stres ülseri önenebilir, ancak enteral beslenme başladıktan sonra kesilmesi düşünülmelidir (1).

Koagülopati

Prokoagülan pıhtılaşma faktörlerinin hastalıklı karaciğer tarafından azalan sentezi, doğal antikoagülanların (protein C, protein S ve antitrombin) eşzamanlı olarak azalması ve endotel kaynaklı faktör VIII, Von Willebrand faktörü ve dolaşımdaki prokoagülan mikropartiküllerin artan ekspresyonu ile telafi edilir. Bu, toplu olarak yeniden dengelenmiş bir hemostaz durumuna yol açar (32). O nedenle klinik olarak anlamlı kanama nadiren meydana gelir (vakaların yaklaşık %5'i) (21). Taze donmuş plazma (TDP) sadece aktif kanamalarda ve intrakraniyal basınç monitörü yerleştirilmesi öncesi kullanılması önerilmektedir. Bu durumlarda trombosit sayısının > 60.000/mm³ ve plazma fibrinojen seviyelerinin 25-50 mg/kg dozu ile başlanarak 1.5-2 g/L seviyelerine getirilmesi uygun yaklaşım olarak görülmektedir (33). TDP INR'yi yeterince düzeltmediğinde rekombinant faktör VIIa düşünülmelidir. Hipofibrinojenemi (<1 g/L) olan hastalarda kriyopresipitat önerilir. Trombosit sayısı <10.000 hücre/mm³ ise, aktif kanama varsa düzeltilmelidir (32). Transfüzyon açısından hedef hemoglobin değeri 7 g/dl'dir. Venöz tromboz profilaksisine ise; vizitlerdeki değerlendirmeye göre günlük karar verilir (1).

Hastaların >%25'inde K vitamini eksikliği ortaya çıkabileceğinden tüm hastalara K vitamini verilebilir (21).

Enfeksiyonlar

AKY, monositler, nötrofiller, kupffer hücreleri ve kompleman sisteminin işlev bozukluğuna bağlı olarak immün sistemin baskılandığı bir durumdur. En yaygın enfeksiyonlar bakteriyel pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, intravenöz kateter kaynaklı sepsis ve spontan bakteriyel peritonittir. AKY'li hastaların %30'unda mantar enfeksiyonları görülür. En yaygın

organizma *Candida albicans*'tır. Enfeksiyonlar hemodinamik instabilite, HE'nin ilerlemesi ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Ancak profilaktik antibiyotiklerin veya antifungallerin AKY'de sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir. Ampirik antibiyotikler, evre III veya IV HE veya SIRS olan tüm hastalarda kullanılabilir. Seçici emilemeyen antibiyotiklerle bağırsak dekontaminasyonunun AKY'de hayatta kalmayı iyileştirdiği gösterilmemiştir (34). Enfeksiyonların gelişmesi listeden çıkarılmaya yol açabileceğinden, bu özellikle çok acil karaciğer nakli için listelenenlerde önemlidir (1).

Santral Sinir Sistemi

Evre I/II HE'deki hastalar düzenli olarak kötüleşme belirtileri açısından klinik olarak değerlendirilmelidir (18). Benzodiazepinler kullanılmamalıdır. Evre III HE'li hastaların %25-35'inde ve evre IV HE'li hastaların yaklaşık %75'inde serebral ödem mevcuttur (35). Mortalitesi %55 civarındadır (3). AKY'deki serebral ödemin nedeni sitotoksik ve vazojenik ödemin kombinasyonudur. Fazla amonyak ve glutamin serebral osmolaliteyi değiştirir, serbest radikal üretimini artırır, glikoz metabolizmasını değiştirir ve astrosit şişmesine yol açan kalsiyum aracılı mitokondriyal hasara neden olur. Serebral kan akımında değişiklik ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu serebral ödemi şiddetlendirebilir. Ensefalopatisi olan tüm hastalar, yatağın baş ucu 30°'ye yükseltilmiş, boyun nötr pozisyonda, endotrakeal entübasyon, ağırlı uyaranların en aza indirilmesi ve arteriyel hipertansiyonun kontrolü ile tedavi edilmelidir. Hiperkapni, hiponatremi, sık dışkılama, boyun damarı kompresyonu, aşırı sıvı yüklemesi, ateş, hipoksi, öksürme, hışırtı, kasılmalar ve sık endotrakeal aspirasyondan kaçınılmalıdır. Propofol sedasyon için ve fentanil ağrı için kullanılabilir (36,37). Laktuloz, bağırsak dekontaminasyonu ve ornitin aspartat gibi amonyak düzeyini düşürmeye yönelik önlemler, AKY'de herhangi bir fayda göstermemiştir. Laktuloz karın şişkinliğini şiddetlendirebilir. Nöbetler fenitoin veya kısa etkili benzodiazepinler ile tedavi edilmelidir. Profilaktik fenitoinin rolü yoktur (1,36). Endike ise, EEG izlenerek levetirasetam veya lakozamid gibi daha yeni, daha az hepatotoksik antiepileptik ajanlar kullanılmalıdır (18).

Tedavinin amacı, KİB'i <20 mmHg ve serebral perfüzyon basıncını > 60 mmHg'de tutmaktır (38). Transkraniyal Doppler, yararlı bir non-invaziv izleme aracıdır (1). İnvaziv intrakraniyal monitörizasyon, uzman merkezlerde yüksek KİBA

riski taşıyan seçilmiş hasta grubunda düşünülebilir (yüksek HE dereceleri, hiperakut prezentasyonlar, persistan amonyak düzeyleri >150 mcg/dl ve/veya kardiyovasküler yetmezliği olan hastalar). KİB dalgalanmaları için serum osmolalitesini 320 mOsm/L'nin altında tutarak mannitol veya hipertonic salin bolusları uygulanmalıdır. Kötü prognostik faktörleri ve refrakter KİBA'sı olan hastalarda transplantasyon için erken sevk yapılmalıdır (18).

YAPAY KARACİĞER CİHAZLARI

Karaciğer destek cihazı (KDC) veya ekstrakorporeal karaciğer destek sistemi (EKDS), karaciğerin işlevinin yenilenene veya değiştirilene kadar cihaz tarafından alınmasını sağlayan bir platformdur. Albümin diyaliz prensibine dayalı ana KDC'ler, "molecular adsorbent recirculating system" (MARS), "Single-pass albumin dialysis" (SPAD) ve "Fractionated plasma separation and adsorption" (FPSA)'dır. Biyolojik sistemler ise daha komplekstir; toksinlerin klirensi ve metabolizasyonunu sağlamanın yanında hepatosit fonksiyonlarına da destek olmaktadır. Bunlar arasında 'Bioartificial Liver Support' (BAL), 'Extracorporeal Liver Assist Device' (ELAD) örnek gösterilebilir. Hepatosit ve kök hücre transplantasyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Plazmaferezin ise AKY'li hastalarda; özellikle nakilsiz süreyi uzattığı ve immün disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir, nakil için köprü tedavisi olabilir (18).

ETİYOLOJİYE YÖNELİK TEDAVİLER

Etiyolojiye bağlı olarak, spesifik tedaviler etkili olabilir. Bu tür tedaviler, erken başlatılmalı ve başarılı karaciğer naklinin gecikmesini veya başarısızlığını önlemek için de hastalığın progresyonu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Aşırı dozda parasetamol alan hastalarda erken NAC kullanımının yararına dair güçlü kanıtlar vardır. Bir glutatyon öncüsü olan sisteini sağlar. Bu, hepatosit toksisitesinden sorumlu olan N-asetil-p-benzokinon imini (NAPQI) nötralize eder. Asemptomatik hastada 21 saatlik infüzyon sonrası (toplam 300 mg/kg NAC) tedavi kesilebilir.

Viral AKY sebeplerinden spesifik tedavisi olanlar arasında hepatit B, *Herpes simplex* virüsü (HSV) tip 1 ve 2 (HSV), Cytomegalovirus (CMV) ve Epstein Barr virüsü (EBV) bulunmaktadır (39). Hepatit B enfeksiyonuna sekonder AKY'de antiviral ilaç lamivudin kullanımına dair bazı kanıtlar vardır.

Bu, surviyi iyileştirmiştir, ancak tedavinin AKY'nin ileri evreleri gelişmeden önce erken başlatılması önemlidir. Entekavir ve tenofovir gibi diğer antivirallerin kullanımına ilişkin daha az sağlam veri vardır (3). Özellikle immünsüpresif hastalarda görülen HSV, EBV ve CMV hepatitlerinde parenteral asiklovir ve gansiklovir standart tedavidir.

Mantar zehirlenmelerinde hastalarda AKY semptomları başlamadan önce yapılan tedavinin önemi büyüktür. Önerilen tedavi parenteral hidrasyon, oral yoldan aktif kömür uygulanması (4-6 saatte bir 50 g), penisilin G infüzyonu (24 milyon ünite/gün) ve hemodiyalizdir. Amanita toksinlerinin enterohepatik dolaşıma girmesi nedeniyle aktif kömür tedavisine 72 saat devam edilmelidir. Silibininin önerilen dozu parenteral yolla 20-50 mg/kg/gündür.

Otoimmün hepatite bağlı AKY'de kortikosteroidler denenebilir. Ancak 2 hafta içinde yanıt vermeyen hastalar nakil için listelenmelidir.

D-Penisilamin, idrar ile bakır atılımını arttıran şelatör bir maddedir. Wilson hastalığında erken kullanımının karaciğer fonksiyonunu düzeltmede ve hastalık ilerlemesini önlemede etkili olduğu ve potansiyel olarak transplantasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (3).

Gebelikle ilişkili karaciğer hastalıklarında mümkün olan en kısa zamanda gebelik sonlandırılmalıdır.

Vasküler sebeplere bağlı AKY'de (akut portal ven/hepatik arter trombozu, Budd-Chiari sendromu) antikoagülasyon uygulanması esastır (40).

KARACİĞER NAKLI

Hastanın prognozu genellikle King's Collage veya Clichy kriterleri ile değerlendirilerek karaciğer transplantasyonu ihtiyacı olup olmadığına karar verilir (Tablo 4) (41). AKY'de canlı vericili transplantasyon her hastada ilk alternatif olarak akla gelmelidir. Kadavradan nakillerde ülkelerin mevcut transplantasyon listelerindeki aciliyet ve uygunluk durumları göz önünde bulundurularak hareket edilir. Beş yıllık sağ kalım %60-82 arasında değişmektedir. Geri dönüşümsüz beyin hasarı, malignite veya kontrolsüz sepsisi olan hastalarda karaciğer nakli kontrendikedir. Kendiliğinden iyileşen hastalar, nakil olanlara kıyasla daha iyi sonuçlara sahiptir (3).

Tablo 4. AKY'de prognostik skorlama sistemleri

| King's Collage Kriterleri | |
|--|--|
| Parasetamole bağlı akut karaciğer yetersizliği | Parasetamol dışı sebebe bağlı akut karaciğer yetersizliği |
| Arter kan gazında pH < 7.30 (resüsitasyona rağmen ve alımdan 24 saat sonrasında itibaren) veya aşağıdakilerin tümü | PT > 100 sn (INR > 6.5) (ensefalopati derecesinden bağımsız) veya aşağıdakilerden üç veya daha fazlası |
| PT > 100 sn (INR > 6.5) | Yaş < 10 veya > 40 |
| Kreatinin > 3.4 mg/dL | Etiyoloji: Non-A, non-B, ilaca bağlı/idiyosinkratik |
| Grade III-IV ensefalopati | Ensefalopatiye kadar geçen süre > 7 gün |
| | PT > 50 sn (INR > 3.5) |
| | Serum bilirübin > 17.6 mg/dL |
| Clichy-Villejuif Kriterleri | |
| Ensefalopati derecesi 3 veya daha fazla ve faktör V konsantrasyonları 30 yaşından küçük hastalarda <%20 | |
| Ensefalopati derecesi 3 veya daha fazla ve faktör V konsantrasyonları 30 yaşından büyük hastalarda <%30 | |

SONUÇ

Sonuç olarak, AKY, yüksek ölüm oranı taşıyan, ancak potansiyel olarak geri döndürülebilir, hayatı tehdit eden akut ciddi

bir durumdur. Sonuçlar, son yıllarda hastalığın daha iyi anlaşılması, yoğun bakımdaki gelişmeler ve nakil imkanlarının artmasıyla önemli ölçüde iyileşmiştir.

KAYNAKLAR

- European Association of the Study of the Liver (EASL). Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; 66:1047-81.
- Pathikonda M, Munoz SJ. Acute liver failure. Ann Hepatol 2010; 9: 7-14.
- Aziz R, Price J, Agarwal B. Management of acute liver failure in intensive care. BJA Education 2021;21:110-16.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. Prog Liver Dis 1970; 3:282-98.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. Lancet 1993;342:273-5.
- Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137:947-54.
- Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: The management of acute liver failure. Hepatology 2005;41:1179-97.
- Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. Liver Transpl 2005;11:594-605.
- Hiramatsu A, Takahashi S, Aikata H, et al. Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23:1216-22.
- Lee WM, Seremba E. Etiologies of acute liver failure. Curr Opin Crit Care 2008;14:198-201.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010;376:190-201.
- Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:345-58.
- Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. J Clin Gastroenterol 2001;33:191-8.
- Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North 1993;22:257-69.
- Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. Am J Gastroenterol 2003;98:893-900.
- Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy—indications, adequacy, quality of specimens, and complications—a systematic review. J Hepatol 2007;47:284-94.
- Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd- Chiari syndrome. Gut 2006;55:878-84.
- Anand AC, Nandi B, Acharya SK, et al; INASL Task-Force on Acute Liver Failure. Indian National Association for the Study of Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part-2): Management of Acute Liver Failure. J Clin Exp Hepatol 2020;10:477-517.
- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-64.
- Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. Liver Int 2013;33:1324-31.
- Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure World J Gastroenterol 2013;19:7069-77.
- Price J, Hogan BJ, Agarwal B. Acute liver failure: prognosis and management. In: Feagan BG, Kahrilas PJ, Jalan R, McDonald JWD, editors. Evidence-based gastroenterol hepatology. 4th Edn. John Wiley & Sons; 2019. p. 374-83.

23. Levy B, Perez P, Gibot S, et al. Increased muscle to serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1703-9.
24. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:471-5.
25. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395-402.
26. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71-7.
27. Gordon D, Young LR, Reddy S, et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect* 2016;92:173-7.
28. Munoz SJ. Hepatorenal sendrom. *Med Clin Kuzey Am* 2008;92:813-37.
29. Devauchelle P, Page M, Brun P, et al. Continuous haemodialysis with citrate anticoagulation in patients with liver failure: three cases. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 543-6.
30. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
31. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659-65.
32. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012;57:780-6.
33. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
34. Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:80-95.
35. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:9240-55.
36. Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:7069-77.
37. Pylaris E, Giannikopoulos G, Dabos K. Pathophysiology and management of acute liver failure. *Ann Gastroenterol* 2010;23:257-65.
38. Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662-71.
39. Baran B, Kaymakoglu S. Akut Karaciğer Yetersizliği. *İç Hastalıkları Dergisi* 2010;17:57-70.
40. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: Therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953-5.
41. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:27-33.