

Bölüm 3

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ ve ORGAN NAKLİ

Kemal EYVAZ¹

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); bilinen karaciğer hastalığı ve buna bağlı sirozu olmayan hastada ensefalopati ve koagulopati (INR \geq 1.5) ile birlikte ciddi karaciğer hasarı varlığı olarak tanımlanır. 26 hafta akut karaciğer yetmezliğini kronik yetmezlikten ayırmak için kullanılan süredir. Akut karaciğer yetmezliği; daha önceden tanı konulmamış Wilson hastalığı, vertikal kazanılmış hepatit B virüsü, otoimmün hepatit tanısıyla birlikte sirozu olan ve 26 haftadan önce tanı konulan hastalar olarak da tanımlanabilir. Diğer yandan akut alkole bağlı hepatit olan hastalarda 26 haftadan daha önce tanı konulsa bile çoğunda uzun süredir alkol kullanımı olduğu için *akut on kronik* yetmezlik tanısı konulur. AKY fulminan karaciğer yetmezliği, akut hepatik nekroz, fulminan hepatit gibi aynı anlama gelen farklı isimlerle de anılabilir. Tedavi edilmediğinde prognozu kötü olduğu için tanı konulur konulmaz tedaviye başlanmalı, hastaların takibinin yoğun bakımda ve transplantasyon tecrübesi olan merkezlerce takip edilmek üzere sevki yapılmalıdır (1,2).

HASTA YÖNETİMİ

Akut karaciğer yetmezliği tanısı konulan hastanın tedavisinin seyrinde ana basamaklar; uygun ortamın sağlanması, karaciğer yetmezliğinin izlenmesi için monitörize edilmesi, komplikasyonların tedavi edilmesi ve beslenme desteğinin sağlanması ve gereğinde karaciğer nakline yönlendirilmesi olarak sıralanır.

AKY olan hastaların ortalama %40'ı spontan olarak iyileşse de çoğu karaciğer nakline ihtiyaç duymaktadır. İyileşenlerin çoğu da ağır hasta olarak hayatına devam eder. Bu yüzden AKY tanısı konulan hastanın aktif karaciğer transplantasyon programı olan ve bu hastaların bakımında belirli tecrübesi olan merkezlerce takibi önemlidir. İlk başta ileri bir merkeze sevk edilmeyen hastalarda kliniğin

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, e-posta: drkemal07@gmail.com

kötüleşmesi ve bozulmuş koagulopati, artmış kafa içi basınç ile hastaların daha sonra transferi zor olacaktır. AKY li hastalar genel olarak yoğun bakımda takibi önerilse de evre I ensefalopatisi olan hastalar servis şartlarında sık nörolojik muayene ile takip edilebilir. Ensefalopatisinde ilerleme olan veya ilk anda Evre 2, 3, veya 4 ensefalopatisi olan bu hastalar yoğun bakımda izlenmelidir. Tablo 1 de ensefalopatinin evreleri gösterilmiştir (3).

Tablo 1 Hepatik ensefalopati evrelemesi				
Evre	Bilinç düzeyi	Kişilik değişikliği	Nörolojik bozukluk	EEG değişikliği
0 (subklinik)	Normal	Yok	Psikometrik testler dışında normal	Yok
I	Uyku düzeninde bozulma, huzursuzluk	Unutkanlık, konfüzyon	Tremor, koordinasyon bozukluğu	Yavaş 5 Hz frekansında trifazik dalgalar
II	Letarjik, tepkilerde azalma	Zaman oryantasyon bozukluğu	Asterix, ataksi, DTR'lerde yavaşlama	Yavaş Trifazik dalga örneği
III	Uykuya eğilim	Yer oryantasyon bozukluğu, agresyon	Asterix, DTR'lerde artış, babinski işareti	Yavaş Trifazik dalga örneği
IV	Koma		Deserebre postür	Yavaş 2-3 Hz frekansında delta dalga aktivitesi

EEG:Elektroensefalogram, DTR;Derin tendon refleksi

LABORATUVAR TESTLERİ

AKY tanısı konulan hastaların takibinde hem AKY'nin şiddeti hem de etyolojiyi ortaya koyabilmek için kapsamlı laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Karaciğer enzimleri ve billirubin değerleri günlük izlenmelidir. Günde 3 veya 4 defa olmak üzere koagülasyon parametleri, elektrolitler, tam kan sayımı ve kan gazı takibi yapılmalıdır. Hastalar hipoglisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi açısından da izlenmelidir. 150µg/l nin üzerindeki amonyak seviyeleri kafaiçi herniasyon riskini artırdığından dikkat etmek gerekmektedir (4).

Karaciğer enzim seviyelerinde azalma spontan iyileşmenin göstergesi olsa da hepatosit kaybına bağlı olarak kliniğin daha da bozulmasının bir işareti olabilir.

İyileşme gösteren hastalarda bilirubin ve protrombin zamanı değerleri düşerken yetmezliği derinleşen ve kötüleşen hastalarda bu değerler yükselmeye devam edecektir.

HEMODİNAMİ TAKİBİ

Azalmış sistemik vasküler direnç nedeniyle AKY'li hastalarda hemodinamik bozukluk sık görülmektedir. Hastalarda volüm azlığının nedeni azalmış oral alım ve extravasküler aralığa kaçıştır. Asidozu olan hastada 75mEq/L sodyum bikarbonatlı sıvı verilirken, hipoglisemik olanlarda da tedaviye dextrozlu sıvı eklenmelidir. Aşırı sıvı verilmesi serebral ödem riskini artırdığından dikkatli olunmalıdır. Bazı hastalar sıvı resustasyonyonuna yeterince cevap vermeyebilir; bu durumda vazopressor desteğine ihtiyaç olacaktır. Burada amaç ortalama arteriyel basıncı 75mm/Hg civarında tutmaktır. Daha az taşikardi yapması, perifer organ perfüzyonunu daha iyi sağlaması ve splanknik kan akışını diğer alternatiflere göre daha iyi koruması nedeniyle genellikle norepinefrin tercih edilir. Norepinefrine cevap vermeyen hastalarda etkiyi artırmak için vazopressin tedaviye eklenebilir. AKY olan septik şoktaki hastalarda adrenal yetmezlik görülebileceğinden vazopressor desteğine rağmen devam eden hipotansiyon durumlarında hidrokotizon tedaviye eklenebilir (5,6).

N-ASETİL SİSTEİN (NAC)

N-asetil sistein asetaminophen toksisitesinde kullanılsa da diğer etiolojilere bağlı AKY nedenlerinde de tercih edilir. Sitokrom P450 aktivitesini indükleyen ilaç kullanan hastalarda ve kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde NAC'nin ampirik olarak kullanılması fayda sağlayabilir. Asetaminofen harici nedenlere bağlı olarak gelişen 173 AKY'li hastayı içeren placebo kontrollü randomize çalışmada NAC grubunda transplantsız sağ kalımın anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür (yüzde 40'a yüzde 27). (7)

KANAMANIN ÖNLENMESİ

AKY'li hastalarda karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleme kapasitesindeki azalmaya bağlı gelişen koagulopatinin neden olduğu ciddi kanamalar görülmektedir. INR gibi konvansiyonel testlerle bu hastalarda kanama riskini belirlemek yeterli gelmeyeceğinden fibrinojen seviyesi, tromboelastografi, tromboelastometre gibi ek testlere ihtiyaç vardır. Hastalara profilaktik taze donmuş plazma verilmesinin mortaliteyi etkilediği, sıvı yüklenmesine neden olabildiği ve karaciğerin fonksiyonunun değerlendirilmesine etki edebilir.(8)

ENFEKSİYONLARIN KONTROLÜ VE ÖNLENMESİ

AKY'li hastalar artmış enfeksiyon riski mevcuttur. Solunum sistemi, üriner sistem ve kan enfeksiyonunun ana kaynaklarıdır. Enfeksiyon semptomlarından olan ateş ve balgam genellikle gözlenmezken ensefalopatinin ilerlemesi veya renal fonksiyonların bozulması altta yatan bir enfeksiyona işaret. Kılavuzlar hastada enfeksiyon bulguları olmasa da rutin idrar, balgam, kan kültürü örneklerinin alınması, akciğer direkt grafisinin kontrol edilmesini önermektedir. 1551 hastalık retrospektif bir çalışmada profilaktik antibiyotik tedavisinin kan kaynaklı enfeksiyon riskini azaltmadığı bulunmuştur. Antibiyotik tedavisi verilecekse de aminoglikozidler gibi nefrotoksik ajanlar ve hepatotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Bu durumda piperasilin/tazobaktam ve florokinolonlar profilaktik olarak tedavide önerilmektedir (9,10)

BESLENME

AKY'li hastalarda beslenmenin erken başlanması hayati öneme sahiptir. Beslenme kritik hastalarda vücuttaki depo halindeki proteinlerinin katabolizmasını önlemek için ve de stress ülserine bağlı kanama riskini azaltabilmek için gereklidir (11). Evre 1 ve 2 ensefalopatisi olan hastalarda oral veya enteral beslenme metabolik gereksinimler için yeterlidir ancak evre 3 ve 4 hastalarda nazogastrik tüp yardımıyla enteral beslenme yapılmalıdır. Enteral beslenmenin yeterli olmadığı durumlarda parenteral yoldan beslenme başlanmalıdır. (12)

Sedasyon AKY'li hastalarda nörolojik muayeneyi gizleyeceğinden gerekli olmadığı durumlarda kaçınılmalıdır. Ancak ajitasyonu olan hastalarda kısa etkili benzodiazepinler verilebilir. Böbrek yetmezliği karaciğer yetmezliğini daha komplike hale getireceğinden nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak gerekmektedir. Ayrıca görüntüleme için kullanılan intravenöz kontrast maddeler dikkatli kullanılmalıdır. (1)

ETYOLOJİYE GÖRE TEDAVİ

Asetaminofen toksisitesi

Acetaminofen doza bağlı olarak günlük 10 gramın üzerinde alındığında toksik etki eder. Ancak nadiren de olsa günde 3-4 mg ile de ciddi karaciğer hasarı oluşturabilmektedir. Tipik olarak çok yüksek serum aminotransferaz değerleri görülebilir (>3500IU/L). İntoksikasyonu takiben eğer ilk 4 saat içinde müdahale edilirse NAC den önce aktif kömür verilmelidir. 8 saat içinde uygulanan N-asetilsiste-

in uygulaması ciddi toksisite vebuna bağlı ölümleri azaltmaktadır. NAC 140mg/kg vetildikten sonra 70mg/kg/gün olarak üç gün boyunca devam edilebilir. NAC mikrosirkülatuar dolaşımı artırarak mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir. Sadece asetaminofen toksistesine bağlı karaciğer yetmezliğinde sınırlı olmamakla birlikte sebebi bilinmeyen yetmezliklerde de kullanılmaktadır.(1,13)

Hepatit B

Diğer birçok nedenlerde olduğu gibi akut viral hepatitte destek tedavisi önemlidir. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan nükleosit analogu lamivudine ile beraber antiviral tedavi kanıt düzeyi belirsiz olsa da verilebilir. Nükleotit analogları her ne kadar karaciğer nakline ihtiyacı ortadan kaldırdığına ait kesin fayda gösterilmese de transplant adayı hastalara nakil sonrası nüksü önleyebilmek için verilmelidir. (14,15)

Mantar zehirlenmesi

Herhangi bir kan testi olmadığından sadece hikaye ve beraberinde mantarın alımıyla beraber aynı gün bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal ile karakterize bir tablodur. Erken vakalarda gastrik lavaj ve aktif kömür verilebilir. Aktif kömür erken verildiğinde amatoksine bağlanarak sadece destek tedaviye göre artmış sağkalımla ilişkili olup akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde etkisi bilinmemektedir. Ayrıca *Silibinin* ve *penisilin G* uygulaması da yapılmaktadır. Diğer medikal tedavi seçenekleri arasında NAC da gelmektedir.(16,17)

Wilson hastalığı

Amerikada AKY nedenlerinin sadece % 2-3'ünü oluşturmaktadır. Wilson hastalığına bağlı yetmezliğin erken ortaya konulması önemlidir çünkü nakil olmazsa ölümcül seyretmektedir. Hemolize bağlı olarak serum indirekt bilirubin seviyeleri 20 mg/dl'nin üzerine çıkmaktadır. Akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde sıklıkla nakil gerekmektedir. Plasmaferez bakırı uzaklaştırdığı için geçici olarak faydası olabilir. (18,19)

Otoimmün Hepatit

Wilson hastalığında olduğu gibi bu hastalarda da daha önceden tanı konulmamış kronik hastalık şu anda akut yetmezliğe sebep olmuş olabilir. Steroid uygulamasının otoimmün hepatitli hastalarda akut gelişen yetmezliklerde nakil ihtiyacını azalttığı söylene de enfeksiyon riskini artırdığı için endişe vardır. INR değerinin 1,5'in üzerinde olduğu ancak ensefalopatinin eşlik etmediği hastalarda iki hafta boyunca günde 40-60 mg prednisolone verilebilir ve hastalarda akut yetmezlik

açısından yakın takip edilmelidir. Eğer akut yetmezlik durumu varsa steroid başlanmadan direkt karaciğer nakline yönlendirilmesi daha doğru olacaktır.(20,21)

Gebeliğe Bağlı Yağlı Karaciğer

Gebeliğin son trimesterinde hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve düşük trombositler (HELLP) ile karakterize artmış anne ve bebek ölümü ile sonuçlanabilen bir klinik durumdur. Spesifik bir tedavisi yoktur. İlk tedavi doğumun acil olarak yaptırılması ve destek tedavidir. Doğum sonrası kliniğin hızlı düzelmeye beklenir. Ancak bazı vakalarda doğum sonrası bile nakil ihtiyacı olmuştur. Doğum sonrası bebek için LCHAD enzim eksikliği açısından moleküler test yapılması önerilmektedir. (22,23)

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE ORGAN NAKLİ

European Liver Transplant Registry (ELTR)'ye göre AKY tüm karaciğer nakillerinin ortalama yüzde 8'ini oluşturmaktadır.(24) King's College Hastanesinde AKY nedeniyle karaciğer nakli yapılan 2095 hastada evre iki ensefalopatisi olanlarda %19 iken bu oran hastaların tamamı değerlendirildiğinde asetaminofene bağlı olanlarda %35, asetaminofen dışı nakillerde ise %53 olarak rapor edilmiştir.(25) İlk olarak 1980lerde uygulanan AKY li hastalara nakil ilk bir yılda %90 olan sağ kalım oranıyla nakil yapılmazsa mortalitenin kaçınılmaz olduğu hastalara umut olmuştur. (26) Farklı etyolojik çalışmalar incelendiğinde spontan iyileşme oranları asetaminofen, gebeliğe bağlı yetmezlik ve hepatit A'ya bağlı AKY olan hastalarda %>50-90 olurken seronegatif, ilaçla bağlı ve Wilson hastalarında bu oran daha düşük saptanmıştır (%<10-20). Ayrıca 30-40 yaşın altında ve sarılık görülmesinden itibaren 7 gün içinde ensefalopati gelişen hastalarda da spontan iyileşme oranları daha iyidir. (27)

Spontan iyileşme Evre I,II ensefalopatide % 65-70, evre III te % 40-50 arası iken evre IV ensefalopati olan hastalarda % 20'nin altındadır.

King's College kriterleri (KCC) 1989 yılında tanımlanmış ve asetaminofen kaynaklı ve diğer nedenlere bağlı AKY nedenlerinin nakil endikasyonu olarak ayırımında kullanılmıştır (Tablo 2). (28)

Tablo 2. Akut karaciğer yetmezliğinde King's College Kriterleri	
Asetaminofene bağlı	Diğer nedenlere bağlı
Arter pH <7.3 (ensefalopatiden bağımsız)	Protrombin zamanı >100 sn (ensefalopatiden bağımsız)
veya aşağıdakilerin üçü birlikte	veya ensefalopatiden bağımsız aşağıdakilerden herhangi üçü birlikte
Evre III, IV ensefalopati	Yaş <10 veya >40
Protrombin zamanı >100 sn	Non-A, non-B hepatit, halotan hepatiti, idiosinkratik ilaç reaksiyonu
Serum kreatinin >3.4 mg/dl	Sarılığın ensefalopati başlamasından 7 günden daha uzun sürmesi
	Protrombin zamanı >50 sn
	Bilirubin >18 mg/dl

KCC daha birçok metaanaliz ve karşılaştırmalı çalışmalarda değerlendirilmiştir. 18 çalışma 1105 hastayı içeren bir metaanalizde ensefalopatisi olan hastalarda spesifisite %93, sensitivite %88 olarak bulunmuştur. (29). Daha çok Fransa'da kullanılan Clichy kriterleri 1980 yılında ilk olarak daha çok hepatit B'ye bağlı AKY için kullanılırken daha sonra diğer nedenlere bağlı akut yetmezlikler için de kullanılmaktadır. Clichy ve KCC deki ortak yön koagülasyon parametrelerinin önemi ve yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olduğudur.(30) Kronik karaciğer hastalığı takibinde kullanılan MELD skoru asetaminofen dışı yetmezliklerde prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır.(31) Son zamanlarda geliştirilen Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu (ALFSG) indexi klinik (ensefalopati derecesi), laboratuvar (INR, Bilirubin, fosfor) ve apoptoz markırı olan M30 kombine etmektedir. Bu indexle AKY si olan hastaların % 86 sensitivite ve %65 spesifisite ile karaciğer nakli ihtiyacı belirlenebilmektedir.(32)

AKY nedeniyle acil bildirim yapılan hastalar öncelikli olduğu için organ havuzu ile orantılı olarak çoğu 48-72 saat içinde nakil şansını yakalamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm nedenlere bağlı AKY hastalarında bekleme listesindeki mortalite %18,7 iken asetaminofene bağlı mortalite %28'dir. Avrupada ortalama donör yaşı 41 iken yaklaşık %90 organ beyin ölümü olan hastalardan gelmektedir. Türkiye'de ve Asya'da daha çok canlıdan bağış olmakta beyin ölümü tespiti ve takibinde bağış az olmaktadır. Türkiye'de beyin ölümü sonrası bağış ortalama %20 dir. (33)

Bazı hastalar tanı anında nakilden fayda göremeyecek kadar ağır bir tabloya sahip olabilirler. Birleşik Organ Paylaşım Ağı (UNOS) veritabanındaki 1457 hasta ve King's College Hastanesindeki 310 hastanın sonuçları incelendiğinde 5 kriterin klinik sonuçlarla uyumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Bu kriterler; 30'un üzerinde vücut kitle indexi, 2'nin üzerinde kreatinin seviyesi, 45-50 yaş aralığındaki alıcı, inotropik ilaç alan ve yaşam desteği alan hastalar şeklindedir.(34)

Kanıtlanmış beyin sapı hasarı, aktif sistemik fungal enfeksiyon, ciddi pankreatit varlığı (asetaminofene bağlı AKY), klinik olarak stabil olamayan hasta için bağışlanan karaciğerin yağlı olması, kan grubu uyumsuzluğu durumlarında yapılacak nakil gereksiz olacaktır. Yine de nakil kararı verilirken hasta yaşına göre vaka bazlı değerlendirilmelidir.

NAKİL SONRASI TAKİP

AKY nedeniyle yapılan nakil sonrası hastalar uzun süre yoğun bakımda kalabilirler ve böbrek yetmezliği olabileceğinden diyaliz ihtiyacı olabilir. Beyin ödemi görülebileceğinden nakil sonrası ilk 48 saatte serebral perfüzyon izlenmeli, graft fonksiyonu optimal düzeyde değilse bu süre daha da uzayabilir. Bir diğer konu ise elektif karaciğer nakline göre daha uzun yoğun bakım izlemi gerekebileceğinden enfeksiyon kontrolüdür. Fungal enfeksiyonlar dahil profilaktik tedavi verilmelidir. Nakil anında HBV DNA'sı negatif olmayan hastalarda nüks hepatit B riski olmakla birlikte birçok merkezde immunoprofilaksi ile bu riski azaltmaktadır.

SONUÇ

AKY sonrası nakil yapılan hastalarda Avrupa'da bir yıllık ortalama sağkalım ortalama %79'dur. Amerikada kadaverik nakillerde bir yıllık sağkalım %78,6 iken canlı bağışçısı olan nakillerde %87 oranında bir yıllık sağkalım görülmektedir. AKY nedeniyle karaciğer transplantasyonu sonuçlarını etkileyen birçok faktör vardır. Altta yatan hastalık ELTR datası ile uyumlu olmasa da asetaminofene bağlı ölüm riski % 24 daha fazladır. Seronegatif hepatiti olanlar ve akut yetmezliğin açıklanabilir herhangi bir nedeni olmayan hastalarda daha yüksek primer non-fonksiyon veya erken greft disfonksiyonu görülmektedir.

KAYNAKÇA

1. 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.
2. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, ve ark. Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology. 19 Aralık 2007;47(4):1401-15.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

3. Khandelwal N, James LP, Sanders C, ve ark, and the Acute Liver Failure Study Group. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology*. Şubat 2011;53(2):567-76.
4. Davern TJ. Predicting prognosis in acute liver failure: Ammonia and the risk of cerebral edema. *Hepatology*. Aralık 2007;46(6):1679-81.
5. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Eylül 2009;6(9):542-53.
6. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure: Supraphysiological corticosteroids in liver failure. *Liver International*. Nisan 2003;23(2):71-7.
7. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, ve ark. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. Eylül 2009;137(3):856-864.e1.
8. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*. Şubat 2009;13(1):95-107.
9. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, ve ark. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. Mayıs 2017;66(5):1047-81.
10. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, ve ark. 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.
11. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of Enteral Nutrition for Stress Ulcer Prophylaxis. *Ann Pharmacother*. 01 Aralık 2001;35(12):1614-23.
12. Chadalavada R, Biyyani RSS, Maxwell J, ve ark. Nutrition in Hepatic Encephalopathy. *Nutr Clin Pract*. Haziran 2010;25(3):257-64.
13. Lewis JC, Lim M, Lai L, ve ark. Evaluation of N-acetylcysteine dose for the treatment of massive acetaminophen ingestion. *Clinical Toxicology*. 03 Nisan 2022;60(4):507-13.
14. The Acute Liver Failure Study Group, Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, vd. Use of Nucleoside (Tide) Analogues in Patients with Hepatitis B-Related Acute Liver Failure. *Dig Dis Sci*. Mayıs 2012;57(5):1349-57.
15. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B Virus Reactivation After Cytotoxic Chemotherapy: The Disease and Its Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Eylül 2006;4(9):1076-81.
16. Erden A, Esmeray K, Karagöz H, ve ark. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J*. 22 Kasım 2013;6:85-90.
17. Rengstorff DS, Osorio RW, Bonacini M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 01 Eylül 2003;1(5):392-6.
18. Dowling DrD. Screening for Wilson's disease in acute liver failure: A comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2009;50(1):329-329.
19. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37(6):1475-92.
20. Czaja - 2013 - Acute and Acute Severe (Fulminant) Autoimmune Hepa.pdf [İnternet]. [a.yer 03 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-012-2445-4.pdf>
21. Mack CL, Adams D, Assis DN, ve ark. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
22. Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*. Ekim 2010;101(2-3):205-7.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

23. Kushner T, Tholey D, Dodge J, ve ark. Outcomes of liver transplantation for acute fatty liver disease of pregnancy. *Am J Transplant*. 16 Mayıs 2019;ajt.15401.
24. Germani G, Theocharidou E, Adam R, ve ark. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20years from the ELTR database. *Journal of Hepatology*. Ağustos 2012;57(2):288-96.
25. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, ve ark. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology*. Temmuz 2013;59(1):74-80.
26. Tan KC, Mondragon RS, Vougas V, ve ark. Liver transplantation for fulminant hepatic failure and late-onset hepatic failure in children. *British Journal of Surgery*. 08 Aralık 2005;79(11):1192-4.
27. Ronald W.Busuttil, *Transplantation of the Liver - 3*. Philadelphia Baskı Elsevier Inc. 2015, syf.155
28. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, ve ark. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. Ağustos 1989;97(2):439-45.
29. McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of Hepatology*. Eylül 2010;53(3):492-9.
30. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, ve ark. Emergency liver transplantation for acute liver failure. *Journal of Hepatology*. Ocak 1993;17(1):124-7.
31. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, ve ark. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. Haziran 2007;13(6):822-8.
32. Rutherford A, King LY, Hynan LS, ve ark. Development of an Accurate Index for Predicting Outcomes of Patients with Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. Kasım 2012;143(5):1237-43.
33. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, ve ark. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. Aralık 2005;42(6):1364-72.
34. Bernal W, Cross TJS, Auzinger G, ve ark. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *Journal of Hepatology*. Şubat 2009;50(2):306-13.