

Akut Karaciğer Yetersizliği

Yrd. Doç. Dr. İbrahim GÖREN

OMÜ

Gastroenteroloji

tanım

- Daha önce kronik karaciğer hastalığı olmayan bir hastada karaciğer hücre yıkımı sonucu
- İlk semptomun (sarılık) ortaya çıkmasını izleyen 24 hafta içinde koagülopati ya da ensefalopati ile seyreden klinik durumu tanımlar.

Genel bilgiler

- ABD’de yılda 2000-2800 vaka görülmekte (milyonda 3.5 ölüm)
- Karaciğer nakillerinin %5-6’sını oluşturmakta
- İlerlemiş tıbbi tedavi ve acil organ nakli olanaklarına rağmen mortalite %30-100

Genel bilgiler

- **Sarılık, ciddi koagülopati ve ensefalopati** üç tanısal semptomudur.
- Sarılık hiperakut yetersizlikte daha az belirgindir
- ALT ve AST düzeyleri belirgin artmıştır (üst sınırını 50 katını geçebilir; alt sınırın 30 kat altına nadiren düşer)
- GGT / ALP düzeyleri hafif artmıştır.
- Pıhtılaşma faktörleri belirgin azalır.
- Görüntüleme (USG) tanıya çok yardımcı olmaz.
 - Karaciğer boyutları hafif azalma /artma gösterebilir
 - Bazen USG de asit saptanabilir.
- Belirgin portal hipertansiyon bulgusu yoktur.
- Sarılıkla-ensefalopati arasındaki zaman uzarsa rejenerasyon nodülleri görülebilir.
- Karaciğer palpe edilemeyebilir veya ağrılı değildir.
- Hepatik ensefalopati metabolik değişiklikler, dolaşım anormallikleri ve sedatif ilaçlardan kaynaklanabilir.

Patogenez

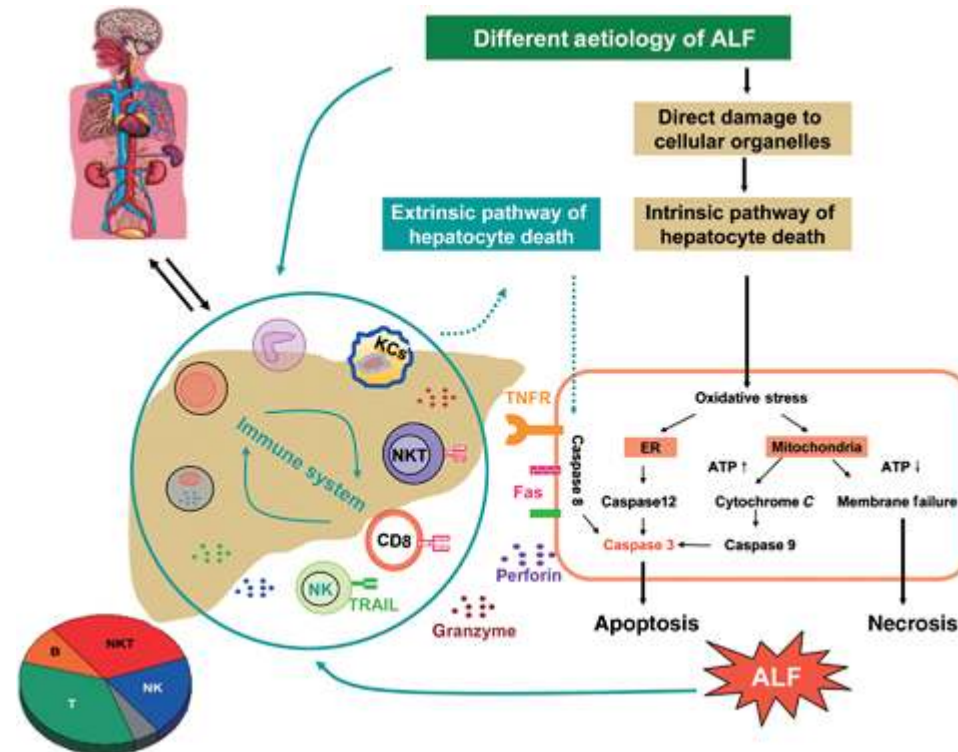
- **Hepatosit ölümü**

- Nekroz ve apoptoz olmak üzere başlıca iki nedenle olur.
- Her iki hücre ölümü mekanizmasında ortak özellik mitokondri hasarı ve ATP kaybıdır; apoptoza yol açan olay nekrozun da nedeni olabilir. Hepatit virüs infeksiyonlarında yıkım immün aracılı olmaktadır.
- Hücre ölümünde TNF- α ve Fas ligandı etkenden bağımsız iki anahtar moleküldür.

Patogeneze

- **Parasetamol** glutasyon kaybı (antioksidan) ve/veya kompleman aktivasyonu ile da nekroza yol açabilir.
- **İskemi-reperfüzyon karaciğer hasarında** TNF- α / TNF-reseptör-1
- **Fulminan HB ve Wilson hastalığında** Fas/fas ligand resptörü etkileşimi caspazları aktifleştirerek apoptoza yol açar.
- Karaciğerde **mikroveziküler** yağlanma görülebilir; bir neden değil sonuç olduğu düşünülmektedir (Kronik karaciğer hastalıklarında görece benign seyrettiğinden)
- Hücre hasarı ile **eş zamanlı rejenerasyon** başlar.
 - Hepatosit büyüme faktörü (HGF),
 - Epitel kaynaklı büyüme faktörü (EGF)
 - Trasforme edici büyüme faktörü (TGF) rejenerasyonu tetikler.
- Beyin ödemindeki bir hastada dahi rejenerasyon baskın çıkabilir ve iyileşme görülebilir.

Akut karaciğer yetersizliğinde patogenezi



sınıflandırma

- Hastalığın başlangıcı ile ensefalopati arasında geçen sürenin 8 hafta olması olarak tanımlanmıştır.
- Prognoz ve sonucu daha iyi öngörmek için O'Grady ve arkadaşları hastalık 3 evrede incelemişlerdir
 - Hiperakut karaciğer yetersizliği ≤ 7 günden az
 - Akut karaciğer yetersizliği 8-28 gün
 - Subakut karaciğer yetersizliği 4-24 hafta

sınıflandırma

- Hiperakut yetersizlikte beyin ödemi gelişme transplantasyon yapılmaksızın iyileşme olasılığı yüksektir
- Subakut ya da geç başlayan yetersizlikte portal hipertansiyon, asit ve bunlara bağlı komplikasyonlar ve trasnplantasyon yapılmaksızın düzelme olasılığı daha azdır.
- Sarılık-ensefalopati süresi 8 hafta olarak sıklıkla kullanılmaktadır
- Kapsayacak şekilde tartışmamızı sürdüreceğiz sarılık- koagülopati+ensefalopati 24 haftaya kadar

etyoloji

- Akut karaciğer yetersizliği nedenleri
ülkarere göre değişiklik göstermekle
beraber
- Parasetamol ve idiyosenkrazik ilaç
toksisiteleri (ABD ve Birleşik Krallıkta)
- HBV (Fransa, Japonya, Hindistan

Etyoloji

- **Viral nedenler**

HAV, HBV, HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, VZV, Sarıhumma

- **İlaç/toksin** (Doza bağımlı)

Parasetamol

Mantar zehirlenmesi (*Amanita phalloides*)

Tetrasiklinler

Bacillus cereus toksini

Aflatoksin

CCl₄

- **İlaç/toksin** (idiyosenkrazi)

Halotan, anti-tüberküloz ilaçlar, sülfonamidler, amoksisilin/klavulanat, makrolid antibiyotikler, valproik asit, disülfiram, talidomit, β -interferon, Anti-retroviral ilaçlar, Ekstazy, Kokain

- **Vasküler nedenler**

İskemik hepatit

Budd-Chiari sendromu

Sağ kalp yetersizliği

Veno-oklüzyon hastalığı

- **Metabolik nedenler**

Wilson hastalığı

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

HELLP sendromu

Reye sendromu

- **Diğer nedenler**

Otoimmün hepatit

Malign infiltrasyon

Sepsis

Sıcak çarpması

Bitkisel tedavi (Herbal medicine)

Posthepatektomi (Tümör, canlı donör, small-for-size)

Kriptojenik (Bilinmeyen nedenler)

Etyoloji

- *Hepatit A:*
- Karaciğer yetersizliği %0,01-%0,05'inde görülür. Tanı anti-HAV IgM ile konur. Kronik HCV üzerine hepatit A, akut karaciğer yetersizliği riskini artırır. Hepatit A aşısı hastalığı yapılabilir.
- *Hepatit B.*
- Akut enfeksiyon ya da akut alevlenme
- Akut enfeksiyonda risk %1'dir.
- Batı ülkelerinde oranı azalmakta (aşılama ya da bağışıklama ile); iv ilaç bağımlılarında ve enfekte kişilerle seks yapanlarda artmaktadır.
- Akut enfeksiyonda %15-20 HBsAg tespit edilemeyebilir.
- Tanı Anti-HBc IgM ile konur. Serumda HBV DNA yok çok düşük titrededir ya da yoktur; tedavi verilmez.
- Hemen hepsi düzelir ve immünite geliştirir.
- Hepatit B reaktivasyonu sıklıkla immünsüpresyondan sonra görülür. Bazen bir neden bulunamaz. Kronik HB anamnezi de olmayabilir. Daha önce düşük titrede ya da hiç HBV DNA yoktur. Anti-HBc IgM bulunur.

Etyoloji

- *Hepatit D*

HBV ile koinfeksiyon ya da süperinfeksiyon

Batı ülkelerinde özellikle iv ilaç bağımlılarında

Tanı anti-HBc IgM ve anti-HDV IgM (koinfeksiyon)

Süperinfeksiyonda klinik daha ciddidir.

- *Hepatit E*

- Hindistanda akut karaciğer yetersizliklerinin %75'inden sorumlu. Gebeliğin 3. trimesterinde risk yüksek. Anti-HEV IgM ve/veya IgG ile tanı konur. Kanda ve dışkıda HEV RNA testinin daha değerli olduğu bildirilmektedir.

etyoloji

- ***Herpes simplex 1 ve 2***, yüksek ateş, lökopeni ve transaminazlarda 100 kat artma yapabilir.
 - Cilt ve mukoza lezyonları bulunmayabilir.
 - Akut karaciğer yetersizliği varsa Herpes ensefaliti yoktur (Karakteristik).
 - Tanı: kanda ve karaciğer dokusunda PCR ya da kültür
 - Şüphelenilirse acyclovir derhal başlanmalıdır.
 - Muhtemelen etkisi geç başladığından hastaların hepsi cevap vermezler.
- ***Varicella zoster virüs*** hepatiti (immünsüpresyonlu kişilerde) Cilt vezikülleri ve bilateral pulmoner infiltrasyon görülür. Tedavide acyclovir önerilir.
- ***CMV*** nadiren akut karaciğer yetersizliği yapar.
- ***Epstein-Barr, EBV*** (infeksiyöz mononükleaz) virüsü %20 sıklıkla fatal karaciğer yetersizliği gelişebilir.
- ***Sarıhumma ve Dengue virüsü***'de akut karaciğer yetersizliği nedenleri arasındadır.

Parasetamol intoksikasyonu

- Birçok ülkede akut karaciğer yetersizliğinin en sık nedenidir.
- Dozaşımı (overdose) % 10 oranında akut karaciğer yetersizliğine ilerler.
- Tedavi dozlarında %90'ı glukuronid ve sülfat konjugatlarına metabolize olur ve idrarla atılır.
- Toksik dozlarda bu yol hızla satüre olur
- P4502E1 enzim sistemi üzerinden bol miktarda N-acetyl-P-benzoquinone imin (NAPQI) oluşturur. tedavi dozlarında çok az miktarda NAPQI oluşur ve glutatyonla konjuge olup atılır
- NAPQI
 - karaciğerin antioksidanı olan “glutatyon deposu”nu hızla tüketir.
 - NAPQI karaciğer hücrelerinde enzim sistemlerinde ve yapısal veya metabolik bozukluklar oluşturur.

Parasetamol intoksikasyonu

- Plazma parasetamol düzeyi ciddi karaciğer toksisitesi ile uyumludur.
- Alımından 4 saat sonra 200 µg/mL veya 24 saat sonra 6.25 µg/mL parasetamol düzeyi ciddi toksisiteyi haber verir.
- Tek doz 15 gr alınması halinde karaciğer yetersizliği kaçınılmazdır. Birkaç gün 2-6 gr / bir gün 6 gr alınması akut karaciğer yetersizliği gelişebilir.
- Açlık, beslenme bozukluğu, P450 2E1 indükleyici ajanlar (alkolizm, izoniyazid) alımı predispozisyonu artıran faktörlerdir.
- Parasetamol alımından 1-4 gün sonra 24 saatte karaciğer fonksiyonlarının aniden artması karakteristiktir. Transaminazlar üst sınırın 100 katına çıkabilir. AST daha baskındır.
- Bilürübin düzeyleri fazla belirgin değildir.
- Laktik asidoz, ciddi hipoglisemi, sıklıkla grade 3-4 koma ve multiorgan yetersizliği gelişir.

İntihar amaçsız parasetamol doz aşımı (unintentional acetaminophen overdose)

- ABD de parasetamol intoksikasyon olgularının %50 sinin intihal amaçlı alımlar dışındaki olgular olduğu dikkati çekmiştir.
- Bu hastaların %38 inde yine doz aşımı görülmektedir
- %50 sinde ise 4-10 gr arasında dozlar alınmıştır
- Bunlar antidepresan, alkol alımı yoktur
- Muhtemelen narkotik alımına bağlı ileri ensefalopati dereceleri ile gelmektedirler
- Bunlarda genetik ve çevresel faktörlerin katkısı tartışılmaktadır.

Mantar zehirlenmesi

- Orta boy 3 mantar (50 gr) alımı ölümlle sonuçlanabilir.
- Aldıktan 6-12 saat sonra karın ağrısı, kusma ve sulu (kolera benzeri) ishal gibi gastrointestinal belirtilerle başlar
- Hipovolemi ve prerenal böbrek yetersizliğini 1-4 gün sonra ani transaminaz yükselmesi izler.
- Metabolik asidoz ve 4-5 günde ensefalopati gelişir. Genellikle çoklu organ yetersizliği gelişir ve ölümlle sonuçlanır.
- Phalloidin ve amatoxin olmak üzere 2 toksini vardır. Phalloidin ciddi erken gastrointestinal toksisite yapar. Amatoksin mRNA sentezini baskılar; RNA üretimini durdurur.
- Serum toksin düzeyi ölçülemez

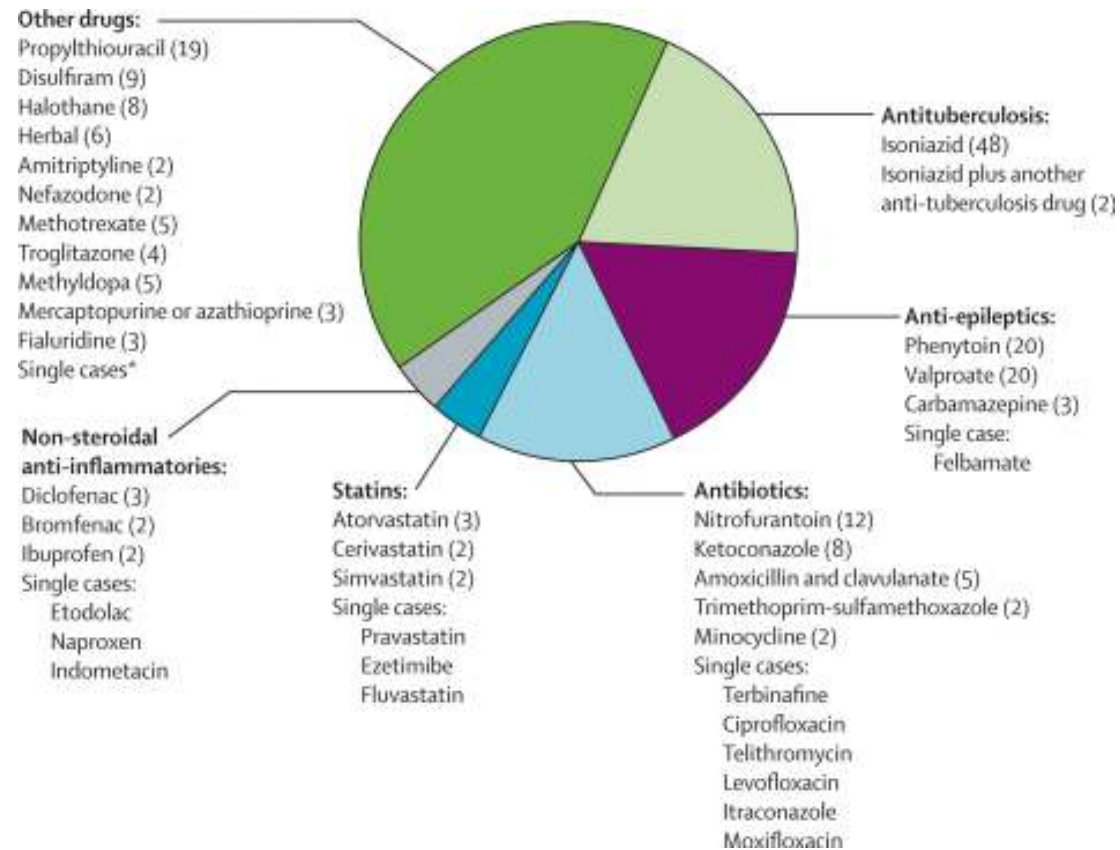
İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları

- İlaç alımı-toksisite başlangıcı değişir; genellikle 12 ay içinde başlar.
- Çoğu olgularda ilaç kesilmesinin en sık nedenidir.
- Çoğunlukla sarılıkla başlar ancak kolestazla başlayıp akut karaciğer yetersizliğine ilerleyebilir.
- 1/1000 (INH)-1/100.000 (beta-laktam antibiyotikler) sıklığında görülebilir
- Olguların çoğunluğu kadındır (%68-76).
- Kilo, genetik ilaç metabolize edici enzimlerin farklılığı, ilaç etkileşimleri, çevresel faktörün etkisi olabilir
- Birçok ilaç almaları, immünoalerjik bulgularının olmaması, labartuvar verilerinin olmaması tanıyı zorlaştırır.
- Anamnez çok önemlidir (Bitkisel tıp?)

İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları

- Bütün karaciğer yetersizliklerinin %5-15'ini oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde oran düşüktür (%5).
- Bir hastada: 1-yakın geçmişte akut karaciğer hücre hasarı yapma potansiyeli olan (bu süre 3-12< ay) ilaç alımı, 2-immünoalerjik belirtiler (ciltte raş, ateş, eozinofili), 3-histopatolojide baskın olarak sentrilobüler nekroz ve/veya masif mikroveziküler yağlanma varsa ve 4-başka neden bulunamıyorsa ilaç hepatotoksisitesi düşünülmelidir.
- İlaçlar başka nedenlere bağlı riskleri artırmış da olabilirler.
- **INH** hepatotoksisitesi halen en sık karşılaşılmaktadır. 5mg/kg/gün dozunda 2 hafta içinde hepatotoksisite yapabilir.
- Enzim indükleyicilerle (Rifampisin) alınırsa risk artar.
- Prazinamid (alerjik reaksiyonlar) 2 haftadan uzun sürede hepatotoksisite yapar.
- Halotan toksisitesi 5-15 gün sonra ortaya çıkar (ateş, sarılık) %90 mortal seyreder.
- İzofloran ve dezfloran hepatotoksisitesine çok az rastlanır.

İlaç



İskemik hepatit

- Sıklıkla gözden kaçırılır.
 - a) karaciğer kan akımında azalma (arteriyel/portal)
 - b) major hipoksemi,
 - c) venöz konjesyon
- Olaydan 1-3 gün sonra belirgin/ani transaminaz ve LDH artışı (Parasetamol hepatotoksitesini andırır, 20-100 kata kadar).
- AST daha yüksektir.
- Orta derecede bilirubinemi
- ALP ve GGT genellikle üst sınırın 2 katı.
- Viral nedenler/ilaçların elenmeli
- Prerenal azotemi dolaşım bozukluğunu gösterebilir
- Şok (septik, hemorajik)
- Akut kardiomyopati
- Aritmi
- Perikardit
- Akciğer ve kalp hastalıklarında ani dekompanseasyon
- Ciddi orak hücreli anemi krizleri.
- Etken düzeltilirse enzimler süratle düşer
- Prognozu altta etken belirler (ciddi ise %30-50 mortalite)

etiyoloji

- Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
 - Gebeliğin 2. yarısında (çoğunlukla 3. trimester) görülür.
 - Ani polidipsi, poliüri, bulantı, kusma
 - İkter, koagülopati, transaminaz yüksekliği (ilaç hepatotoksitesitesindeki kadar yükselmez)
 - Bilinç değişikliği görülür
 - Hemoliz, trombositopeni, proteinüri, hipertansiyon ve preeklamsi de eklenir HELLP sendrou

etyoloji

- Sıcak Çarpması
- Sıcak doğrudan veya dolaşım bozukluğu yaparak karaciğer hücre nekrozu yapar. Hipertermi, hipovolemi, ishal, akut böbrek yetersizliği, asidoz, belirgin AST, ALT ve CPK artışı, DIC ve bilinç bozuklukları

etyoloji

- Wilson hastalığı
 - Akut karaciğer yetersizliği ilk belirtisi olabilir.
 - ALP düşük, AST ALT orta derecede yüksek (AST/ALT:4/1), bilirubin düzeyi yüksek
 - Düşük serüloplazmin düzeyi
 - Coombs negatif hemolitik anemi.
 - Kayser-Fleischer halkası bulunmayabilir.
- Otoimmün Hepatit:
 - Akut karaciğer yetersizliği / akut alevlenme ile gelebilir.
 - Kronik karaciğer hastalığı bulguları (asit, splenomegali, telenjektazi) görülebilir.
 - Kadın cins, hipergammaglobülinemi ipuçları olabilir.
 - Otoimmün antikorlar testleri sonuç vermeyebilir.

Etyoloji

İndetermine akut karaciğer yetersizliği

- Hastaların %20 sinde bir neden bulunamaz
- Viral ajanlara ait veri bulunamaz
- Parasetamol ve otoimmün hepatit üzerinde durulmaktadır
- Bu hastaların %19 unda serumda parasetamol-sistein adduct tespit edilmiş
- Adduct olanlarda diğerlerine göre transaminazlar ve bilirübin de oldukça yüksek bulunmuş
- Parasetamol bir kofaktör ya da primer neden olup olmadığı bilinmiyor.
- Prognoz kötüdür, karaciğer nakli düşünülmelidir.

Tanı

- Uygun semptomları olan hastada akut karaciğer yetersizliğinden şüphelenme tanıda en önemli adımdır.
- Anamnez :
 - hastalıklar (psikiyatrik tedavi) (Alınamayabilir)
 - Mantar yeme,
 - ilaçlar ve bitkisel tedaviler, alkol kullanımı, kan transfüzyonu, geçirilmiş operasyon, kanal tedavisi, seyahat, cinsel yaşam, iş ortamı (solvent) şüpheli temas ve aşılar sorgulanmalı
- Sistemik muayenede vital bulgular, bilinç durumu, kaşıntı izleri, dövme ve benzeri değişiklikler anlamlı olabilir.

Fizik inceleme

- **Kronik karaciğer hastalığı bulguları** (hepatosplenomegali ve hassasiyet, asit, palmar eritem, telenjiektazi, vücut kıllarında dökülme, erkekte testiküler atrofi ve jinekomasti)
- **Ciltte kızarıklık** (ilaç reaksiyonu)
- **Ağrılı ve ele gelen karaciğer** (Budd-Chiari)
- **Rektal muayene** (GİS kanama, iskemik hepatit)
- **İkter ve ensefalopati** birlikteliğinde tanı koymak kolaydır.
- Kronik karaciğer hastalığında iyatrojenik bilinç değişiklikleri ayırıcı tanıyı (sedatif ve hipnotik ilaçlar) karmaşık hale getirebilir.
- Bu durumda spesifik nedenlere ve komplikasyonlara yönelik laboratuvar tetkikeri yapılmalıdır.

Akut karaciğer yetersizliğinde labaratuvar

- PTZ/INR
- Faktör V/VII
- Elktrolitler (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{++} , Mg^{++} , PO_4^{3-})
- Glukoz
- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, total ve direk bilürübin, albumin)
- Böbrek fonksiyonları (BUN, kreatinin)
- Arter kan gazları
- Arter kanında laktat
- Tam kan sayımı ve Kan grubu testi
- Kanda parasetamol düzeyi
- Viral hepatit serolojisi (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBcIgM, Anti-HCV, Anti-HEV)
- Serüloplazmin, serum bakır düzeyi
- Gebelik testi
- Kan amonyak düzeyi (tercihan arterden)
- Otoimmün hepatit serolojisi (ANA, ASMA)
- İmmünglobülin düzeyi (IgG)
- HIV testi
- Amilaz ve lipaz
- Kültürler (Boğaz, kan, idrar)

Akut karaciğer yetersizliğinde labaratuvar

- Akciğer grafisi (pnömoni)
- Asit: kültür ve lökosit sayımı
 - PNL 250/mL'den ve/veya lökosit 500/mL'den yüksek ise infeksiyon
 - 10.000/mL den yüksek ve kültürde birden çok bakteri üremişse sekonder infeksiyon (perforasyon) düşünülmelidir.
- Biyopsi bulguları genelde akut karaciğer yetersizliğinde tedaviyi değiştirmez.
- Pıhtılaşma fonksiyon bozukluğu nedeniyle gerekiyorsa transjuguler biyopsi alınabilir.

Sistemik komplikasyonlar

- Ensefalopati
- Primer olarak serebral ödem ve kafa içi basınç artışına bağlı olduğu düşünülür
- Grade I: uyku ve konsantrasyon bozuklukları
- Grade II: desoryantasyon konfüzyon
- Grade III: somnolans
- Grade IV: derin koma
 - A: ağırlı uyaranlara bazen minimal cevap
 - B: ağırlı uyaranlara cevap yok
- Muayenede Grade I ve II de asteriksiz, tremor; III-IV de hiperrefleksi, klonus ve kaslarda rijidite alınır
- Hipoglisemi, sepsis, ateş, hipotansiyon ensefalopatiyi taklit eder

Sistemik komplikasyonlar

- Ensefalopati
- Vazojenik yol (bazal membran endotel hücrelerinde vakuolizasyon) kan-beyin bariyerinin kırılması
- Sitotoksik: Astrositlerde ödem vardır (Glutamin düzeylerinin artışı)
- GİS te geçirgenliğin artışı ve karaciğerde detoksifiye edilemeyen toksinler
- Beyinde glutamin ve laktat düzeyinin artışı

Ensefalopati

- Kafa içi basınç artışı
- Serebral hipoperfüzyon
(Serebral hipoperfüzyon=ortalama arter basıncı-kafa içi basıncı)
- Hipoksi
 - İrreversibl nöral hasar
 - Herniasyon
 - ölüm

Sistemik komplikasyonlar

- **Kardiyovasküler Sistem**
- Hiperkinetik değişiklikler (Sistemik vazodilatasyon, taşikardi, kalp dakika atım hacminde artış) giderek hipotansif olur.
- Evre 3-4 ensefalopatide kan basıncı normal ise başka nedenleri (Sedatif, hipnotik, H1-reseptör antagonistleri gibi) araştırılmalıdır.
- Beyin ödeminde dolaşım hacminin distrübisyon bozukluğu bağlı hipotansiyon septik şoku taklit edebilir.
- Hipertansif ataklar kafa içi basınç artışının göstergesi olabilir
- Dolaşım bozukluğu akut karaciğer yetersizliğinde neden / sonuç olabilir.

Sistemik komplikasyonlar

- **Akciğer**

- Ciddi hipoksi vardır.
- Hiperventilasyon kural gibidir (Grade 3-4 ensefalopatide solunum sayısı giderek artar)
- Sol ventrikül yetersizliği veya sepsis olmadan pulmoner ödem gelişebilir.
- Ancak pulmoner ödemde pnömoni, aspirasyon, yada başka bir enfeksiyon araştırılmalıdır.

Sistemik komplikasyonlar

– Sıvı-Elektrolit Bozuklukları

- Solunumsal alkaloz: Hiperventilasyon PaCO_2 düşer
- PaCO_2 normal ya da yüksek ise solunum depresyonundan kuşkulanan
- Metabolik asidoz (şok, renal fonksiyon bozukluğu)

– Metabolik Bozukluklar

- Hipoglisemi karaciğer (Glikojen ve glikoneogenezin yetersiz)
- Amonyak düzeyi ve laktik asit düzeyi artmıştır.

Sistemik komplikasyonlar

- **Böbrek Yetersizliği**
- Hastaların yaklaşık %50-80'inde görülür.
- **Fonksiyonel parankim yetersizliği** tablosudur. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları ile paralel seyreder.
- **Tetikleyici faktörler** (Sepsis, hipotansiyon, parasetamol doğrudan toksisitesi, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve kontrast ajanlar).
- **Abdominal kompartman sendromu** (karın içi basıncını artıran durumlar-Asit, karın içi kanama, mezenter ödemi) böbrek perfüzyon basıncını düşürebilir.
- **Akut tübüler nekroz**
- **Hepatorenal sendrom** korkulan bir komplikasyon olguların %10'unda görülür.
 - Tip I ve II olmak üzere iki tipi vardır; Tip II daha yavaş seyirlidir.
 - Hızla yükselen veya 2.5 mg/mL üzerine çıkan kreatin düzeyi, 2 haftada %50 azalma gösteren veya 20 ml/dk'nın altına düşen kreatin klirensi durumunda şüphelenmelidir.
 - Prerenal azotemiden ayrımı güçtür.
 - Organ nakli olmaksızın sağ kalım oranı her iki tipinde de düşüktür.

Sistemik kompliakasyonlar

- **Koagülasyon Bozuklukları**
- İnvazif işlem yoksa spontan kanama nadirdir.
- Pıhtılaşma **faktörleri sentezi** bozulur, **tüketim**, **trombositopeni** kanama diyatezi riskini artırır.
- Pıhtılaşma inhibitörleri azalır ve fibrin yıkım ürünleri artar (**DIC**)
- Bilinç değişiklikleri gelişmiş hastada koagülasyon faktörleri normalin %30'undan düşük ve INR 2.5'dan yüksektir.
- Protrombin indeksi (Faktör V/PTZ) azalmıştır.
- Hasta izleminde yaygın olarak **PTZ** kullanılmakla beraber protrombin indeksi ve INR testi giderek yaygınlaşmaktadır.

Sistemik komplikasyonlar

– Bakteriyel ve Fungal İnfeksiyonlar

- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, multiorgan yetersizliği ve en önemli ölüm nedenleridir.
- İnfeksiyonlar sık ve ciddi (karaciğer yetersizliği immün fonksiyonları olumsuz etkiler).
- Etken %80 bakteriyeldir. Pnömoni (%50, mekanik ventilasyonda!), üriner sistem (%22), katater infeksiyonları (%12), spontan bakteriyemi (%16), asit enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu (dekübit ülseri) sık görülür.
- Etken %65 Gram pozitif %35 Gram negatif bakterilerdir. Ateş ve lökositoz görülmeyebilir. Açıklanamayan ateşin kaynağı perirektal abse olabilir (dijital rektal muayene).
- Fungal enfeksiyon etkenleri sırayla *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*ur. Fungal infeksiyonlar yayılma eğilimindedirler.

Akut karaciğer yetersizliğinde laboratuvar incelemeleri.

- PTZ/INR
- Faktör V/VII
- Elektrolitler (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{++} , Mg^{++} , PO_4^{3-})
- Glukoz
- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, total ve direk bilirubin, albumin)
- Böbrek fonksiyonları (BUN, kreatinin)
- Arter kan gazları
- Arter kanında laktat
- Tam kan sayımı ve Kan grubu testi
- Kanda parasetamol düzeyi
- Viral hepatit serolojisi (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBcIgM, Anti-HCV, Anti-HEV)
- Serüloplazmin, serum bakır düzeyi
- Gebelik testi
- Kan amonyak düzeyi (tercihan arterden)
- Otoimmün hepatit serolojisi (ANA, ASMA)
- İmmünglobülin düzeyleri
- HIV testi
- Amilaz ve lipaz
- Kültürler (Boğaz, kan, idrar)

tanı

- Fizik inceleme
 - Sarılık
 - Mental durum bozukluğu
- Labaratuvar
 - Hiperbilürübinemi
 - Uzmanış PTZ
 - INR artışı

Karışık durumlar

- Sepsis
- SLE
- TTP
- Kronik karaciğer hastalığının dekompanse olması gibi durumlarda da sarılık, koagülopati, ensefalopati gözlenebilir
- Özellikle sepsiste karaciğer fonksiyonları bozulur, sarılık, mental durum bozukluğu olabilir
- Kaynağında intrahepatik kolestaz ve DIC vardır
- Düşük FVIII düzeyi yol gösterici olabilir
- Alkolik hepatit ve kronik viral hepatit benzer tablo ile gelebilir: anamnez, fizi bulgular, görüntüleme yöntemleri
- Ve labaratuvar ayırıcı tanıda yardımcı olur

tedavi

Genel önlemler

- Etiyolojiden bağımsızdır
- Komplikasyonlar ve multiorgan yetersizliğini önleye yöneliktir.
 - Santral venöz basınç ölçümü
 - Swan-Ganz katateri
 - İdrar sondası
 - Nazogastrik sonda
 - Entübasyon (aspirasyon riski varsa)
- Oksijen desteği: PaO₂ izlemi.
- Mekanik ventilasyon (kafa içi basıncını artırabilir!)

tedavi

Genel önlemler

- **Sıvı, elektrolit, dolaşım bozuklukları düzeltilmeli**
(Renal komplikasyonlar ve iskemik hepatit tedavisinin temelini oluşturur).
 - Hemodiyaliz (Hiponatremi, hiperkalemi ve asidoz ve renal tübüler asidoz)
 - Bikarbonat infüzyonu
 - Hipokalsemi, hipomagnezemi düzeltilir
 - Hipofosfatemide (parasetamol'e bağılı akut karaciğer yetersiziliğı) düzeltilmelidir. Hipotansiyon kolloid (tercihan albumin) ya da sıvı replasmanı ile düzeltilmelidir.
 - Noradrenalin, adrenalin, dopamin infüzyonu (Ortalama arter basıncı 60 mmHg düzeyinde tutulamıyorsa)
 - Vazopressinden kaçınılmalıdır.

tedavi

Genel önlemler

- **Hepatorenal sendrom**
- hemofiltrasyon ve hemodiyaliz desteği
- Terlipressin (Farmakolojik tedavide en iyi sonuç):
 - Bolus infüzyona uygundur (Yarı ömrü uzun)
 - On iki saat aralıklarla 1mg İV verilir.
 - Birlikte adrenerjik agonistler (norepinefrin ve midodrin) verilebilir.
 - Kafa içi basınç artışı varsa terlipressin kontrendikedir. Organ nakli için zaman kazandırabilirler.
 - Organ nakli için zaman kazandırabilirler.
- Organ nakli için zaman kazandırabilirler kesin tedavisi organ naklidir; tamamen düzelir

tedavi

Genel önlemler

- **Ciddi pıhtılaşma bozuklukları**

- Gastrointestinal kanamalara karşı mukoza koruyucular (Sucralfate) proton pompa inhibitörleri ve H2R blokerleri ile önlem alınmalıdır.
- 10 mg parenteral vitamin K verilmelidir (Kural).
- Koagülopati düzeltilmesi
 - Profilaktik düzeltme tavsiye edilmez.
 - İnvazif işlem yapılacak ise (kafa içi basınç monitörü yerleştirmek) taze donmuş plazma + rekombinan aktif FVII (rFVIIa) verilmesi.
 - Fibrinojen (100 mg/dL'den düşük) ise cryoprecipitate ile öncelikle düzeltilmeli
- Trombosit transfüzyon (spontan kanama sınırı 50.000/mL'dir)
 - 10-30.000/mL'den düşük ve invazif işlem yapılacaksa).
 - Spontan kanama varsa (fonksiyonel bozukluk!) varsa
- Kan kayıpları eritrosit süspansiyonu ile düzeltilir.
- Dolaşım yüklenmesi izlenmelidir.
- Koagülopati PTZ, INR, Faktör VII/V ile izlenmelidir.

tedavi

Genel önlemler

- **Enteral beslenme**

- Grade I-II ensefalopatide gerekir
- Enteral beslenme kontrendike ise (aspirasyon) **parenteral beslenme** gerekir
- Bazal metabolizma 35-50 kcal/Kg
- Protein kısıtlaması gerekmez protein 60 gr/gün
- **Hipoglisemi:** kan şekeri 60-200 mg/dL düzeyinde tutulmalıdır; sürekli %10 dextroz infüzyonu.

- **İnfeksiyon**

- uygun antibiyotik
- Aminoglikozid grubundan kaçınılmalı
- Hijyenik korumadan emin olunmalı
- Cilt ve mukoza bakımına önem verilmeli
- Dekübit lezyonları aranmalı / gerekirse önlem alınmalıdır.

tedavi

Genel önlemler

- **Karaciğer destek sistemleri**

- Amaç: yaşamı uzatmak / organ nakli için zaman kazanmak
- Aselüler sistemler: hemodiyaliz, sorban hemoperfüzyon albumin diyalizidir.
 - Albümin diyalizi kullanılan Molecular Reabsorbent and Recirculating System (MARS) *en sık kullanılan* yöntemdir.
 - Hemodinamik stabilizasyon, hepatik ensefalopatide gerileme, kafa içi basıncında azalma sağlar
- Organ nakli için bir geçiş dönemi olması nedeniyle etkin ve emniyetli bulunmuştur.
- Nakil yapılmaz ise survive katkısı olmamaktadır.
- Selüler sistemlerde yarı geçirgen membranlarla sınırlı domuz ya da insan karaciğer hücre kültürleri içeren biyoreaktörlerde perfüzyon yapılır. Plaseboya göre yaşamı uzatabildikleri gösterilmişlerse de deneysel düzeydedirler.

tedavi

Genel önlemler

– Karaciğer nakli

- Bütün ortotopik karaciğer nakillerinin %5-12'sini akut karaciğer yetersizliği oluşturur
- Mortaliteyi değiştiren tek seçkin tedavi yöntemidir. Prognoz genel olarak kronik karaciğer hastalıklarındakinden daha kötü ise de 1 yıllık sağ kalım %65-80 dir.
- Aksesuar karaciğer nakli (İmmünsüpresyonun kesilme şansı)
 - Hiperakut karaciğer yetersizliği (rejenerasyon şansı daha yüksek) ve
 - 50 yaş altındaki hastalara düşünülebilir.
- Nakil endikasyonları
 - King koleji kriterler (The King's college criteria)
 - Clichy kriterlerinden (The Clichy criteria) faydalanılır

Etyoloji	ilaç toksisitesi İdiyosenkrazik Akut B hepatit Non-A hepatitler Otoimmün hepatit Mantar zehirlenmesi Budd-chiarisendromu Nedeni bulunamayan		
Koma dereces (Hastaneye yatışta)	III-IV		
King kolej kriterleri	Etken parasetamol Arter Ph<7.3 (komadan bağımsız ve yeterli volüm düzeltmesine rağmen) Etken parasetamol değil PTZ >100 sn komadan bağımsız (INR:6.5) Ya da komadan bağımsız aşağıdakilerinden 3'ü: İlaç toksisitesi, neden belli değil Yaş<10 veya>40 Sarılık-koma arası>7 gün PTZ>50 sn (INR: 3.5) Serum bilirübini>17.5 mg/dL	Etken parasetamol Nakil düşünülmeli : Arter laktat düzeyi >3.5mmol/L (Volüm düzeltmesine rağmen) Nakil listesine alınmalı : pH<7.3 ve laktat>3.0mmol /L (volüm düzeltmesine rağmen) Ya da aşağıdakilerin 3'ü 24 saatte Grade 3-4 ensefalopati INR>6.5 Kreatinin>3.4 mg/dL	Etken parasetamol değil Nakil listesine alınmalı : Komadan bağımsız INR>6.5 Yada aşağıdakilerde 3'ü: Yaş<10 veya>40 Sarılık-koma arası>7 gün Serum bilirübini >17 mg/dL INR> 3.5 İstenmeyen durum: Wilson hastalığı İdiyosenkrazik ilaç toksisitesi Halotan toksisitesi Seronegatif hepatit
Clichy kriterleri	Ensefalopati, konfüzyon, koma Faktör V<%20 veyaş <30 veya Faktör V<%30 ve yaş >30	Nakil listesine alınmalı	

Kötü prognoz ve Karaciğer Transplantasyon endikasyonları

Etyoloji	ilaç toksisitesi İdiyosenkrazik Akut B hepatit Non-A, non-B hepatitler Otoimmün hepatit Mantar zehirlenmesi Budd-chiarisendromu Nedeni bulunamayan		
Koma dereces (Hastaneye yatışta)	III-IV		
King kolej kriterleri	Etken parasetamol Arter Ph<7.3 (komadan bağımsız ve yeterli volüm düzeltmesine rağmen) Etken parasetamol değil PTZ >100 sn komadan bağımsız (INR:6.5) Ya da komadan bağımsız aşağıdakilerden 3'ü: İlaç toksisitesi, neden belli değil Yaş<10 veya>40 Sarılık-koma arası>7 gün PTZ>50 sn (INR: 3.5) Serum bilirübini>17.5 mg/dL	Etken parasetamol Nakil düşünülmeli : Arter laktat düzeyi >3.5mmol/L (Volüm düzeltmesine rağmen) Nakil listesine alınmalı : pH<7.3 ve laktat>3.0mmol /L (volüm düzeltmesine rağmen) Ya da aşağıdakilerin 3'ü 24 saatte Grade 3-4 ensefalopati INR>6.5 Kreatinin>3.4 mg/dL	Etken parasetamol değil Nakil listesine alınmalı : Komadan bağımsız INR>6.5 Yada aşağıdakilerde 3'ü: Yaş<10 veya>40 Sarılık-koma arası>7 gün Serum bilirübini >17 mg/dL INR> 3.5 İstenmeyen durum: Wilson hastalığı İdiyosenkrazik ilaç toksisitesi Halotan toksisitesi Seronegatif hepatit
Clichy kriterleri	Ensefalopati, konfüzyon, koma Faktör V<%20 veyaş <30 veya Faktör V<%30 ve yaş >30	Nakil listesine alınmalı	

Kötü prognoz ve Karaciğer Transplantasyon endikasyonları

Arter laktat düzeyi	>3.0 mmol/L (Volüm düzeltilmesinden sonra)		
Koagülasyon faktörleri	Hastaneye yatışta Faktör V<%10 ve 3.günde Faktör VIII/V>30		
APACHE II skoru	>15 (Hastaneye yatışta)		
Fosfat	PO_4^{-3} >1.2 mmol/L (Parasetamol alımından 48-96 saat sonra)		
MELD skoru	>33 (Ensefalopati başladığında)		

King's College kriterlerine göre Karaciğer nakil endikasyonları

- Etken Parasetamol
- { Arter pH<7.3
(resüsitasyondan sonra) }
- { Arter laktat düzeyi>3.5
mmol/L; 4. saatte }
- { Arter laktat düzeyi>3.0
mmol/L; 12. saatte }
- { INR>6.6 (PTZ>100 sn)
Creatinin >3.4 mg/dL
Grade III-IV ensefalopati }
- Etken parasetamol değil
- INR>6.5 (PTZ>100 sn)
- Üçünden herhangi biri
 - 40<Yaş<10
 - 7gün<Sarılık süresi
 - Etyoloji
 - İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonu
 - Non-A, non-B hepatit
 - Halotan hepatiti
 - İndetermine neden
 - Bilürübin>17.5 mg/dL
 - INR <3.5 (PTZ>50)

tedavi

Viral hepatitler

- Akut **Hepatit A, B ve E:**
- akut karaciğer yetersizliğinde tedavi organ naklidir.
- Akut **Hepatit B** enfeksiyonunun spesifik tedavisi yoktur. Hemen hepsi düzelir ve immünite geliştirir. **Hepatit B** reaktivasyonunda lamivudin, adefovir veya entecavir verilebilir (etkinliği tartışmalıdır).
- **Hepatit D** **Hepatit B** gibi tedavi edilir.
- **Herpes simplex 1 ve 2:** şüphelenilirse acyclovir derhal başlanmalıdır. Muhtemelen etkisi geç başladığından hastaların hepsi cevap vermezler. İmmünsüpresyonlu kişilerde
- **varicella zoster virüs** hepatiti tedavisinde acyclovir önerilir.

tedavi

- **Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri**
- **Spesifik tedavisi gebeliğin sonlandırılması (tabloyu düzeltir)**
- **Düzelmeyen olgular organ nakli.**
- **İskemik hepatitte altta yatan neden (septik şok, hemorajik şok, akut kardiomyopati, aritmi, perikardit ve akciğer ve kalp hastalıkları, ciddi anemi) düzeltilirse enzimler süratle düşer. Pognoz iyidir.**
-
-

tedavi

- **Wilson hastalığı**

- Ensefalopati gelişmeden D-penisilamin ve trientin bazı hastalarda semptomları süratle düzeltebilir.
- Serum bakır düzeyini düşürmek için hemofiltrasyon, plazmaferez ve exchange transfüzyon yapılabilir.
- Plazmaferez organ nakli için zaman kazandırabilir.
- Organ nakli yapılmaksızın tedavisiz olgular kesin fatal sonuçlanır.

Otoimmün hepatit

- Steroid kullanılır (1 mg/kg veya 40-60 mg/gün prednisolon veya eşdeğeri steroid)
- Akut karaciğer yetersizliği ile gelen bir otoimmün hepatit olgusunun kliniği giderek bozuluyor ya da 2 haftalık tedaviye rağmen AST, ALT ve bilürübin düzeyi düşmüyor ise organ nakli olmaksızın %100 mortalitesi vardır.

Parasetamol intoksikasyonu tedavi-1

- İlk 4 saatte
 - Parasetamolun emilimini azaltır. Mide lavajı yapılabilir.
 - Aktif kömür verilir.
 - Gastroparezi ya da gastrik motuliteyi baskılayıcı faktör varsa (diyabet) 4 saatten sonra gelen olguda da tavsiye edilen ilk seçenek tedavidir. Tek dozda ve 1 mg/kg verilir.

tedavi

- Otoimmün hepatitin tanısı önemlidir: spontan iyileşme oranı yüksektir
- Gebeliğe bağlı akut karaciğer yetersizliği gebeliğin tahliyesiyle düzelebilir.
- Gebelikte akut viral hepatit ve Herpes simpleks virüs hepatitinin prognozu kötüdür.
- Budd-Chiari sendromu (Karın ağrısı, hepatomegali, asit) antikoaglasyondan yararlanabilir.
- İskemik hepati altta yatan nedenin (Şok, hipovolemi) düzeltilmesi ile günler içinde transaminazların dramatik azalması ile karakterizedir. Prognozu altta yatan neden belirler

Parasetamol intoksikasyonu tedavi-2

- N-asetilsistein (spesifik tedavi).
- Alımı izleyen 8-15 saat içinde 150 mg/kg %5 dextroz içinde 15 dakikada infüzyon
- Takiben 50 mg/kg 4 saatte infüzyon
- Ardından 16 saatte 100 mg/kg
- İzleyen günlerde koagülasyon faktörlerinde %50'den fazla artış olana kadar 100 mg/kg/gün İV verilebilir.
- Oral %5 dilüsyonlu solüsyonu da etkindir: her 4 saatte 140 mg/Kg toplam 17 doza kadar verilebilir.

Parasetamol intoksikasyonu tedavi-1

- N-asetilsistein
- İlaç alımından sonra 10-36 saate verilmesi etkin bulunmuştur.
- Bazen 72 saate kadar başlanabilir.
- Erken verilmesi %95 sağ kalım sağlayabilir.
- Glutasyon depolarını doldurur.
- Sınırlı ürtiker, kaşıntı, ciltte kızarıklık yapabilir; ilaç kesilmemelidir.
- Astma hastalarında dikkatli olunmalıdır.
- Simetidin'in (P4502E1'in inhibisyonu; NAPQI üretimini baskılamak amacıyla) yararı görülmemiştir.

Parasetamol intoksikasyonu tedavi-2

- Hastada
 - ilerleyici koagülopati (INR; 24. saatte >2 , 48. saatte >4 , 72. saatte >6 ve herhangi bir anda >5)
 - böbrek yetersizliği (kreatinin > 2.5 mg/dL)
 - metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.35$ ve $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/L) varsa karaciğer nakli için iletişime geçmek gerekir.
- Bütün karaciğer yetersizliği için organ nakillerinin %8-13 oluşturur.
- İlaç toksisitesine bağlı karaciğer nakillerinin ilk sırasındadır.
- Asetaminofene bağlı akut karaciğer yetersizliklerinde organ nakli olmaksızın sağ kalım %65-73 düzeyindedir.

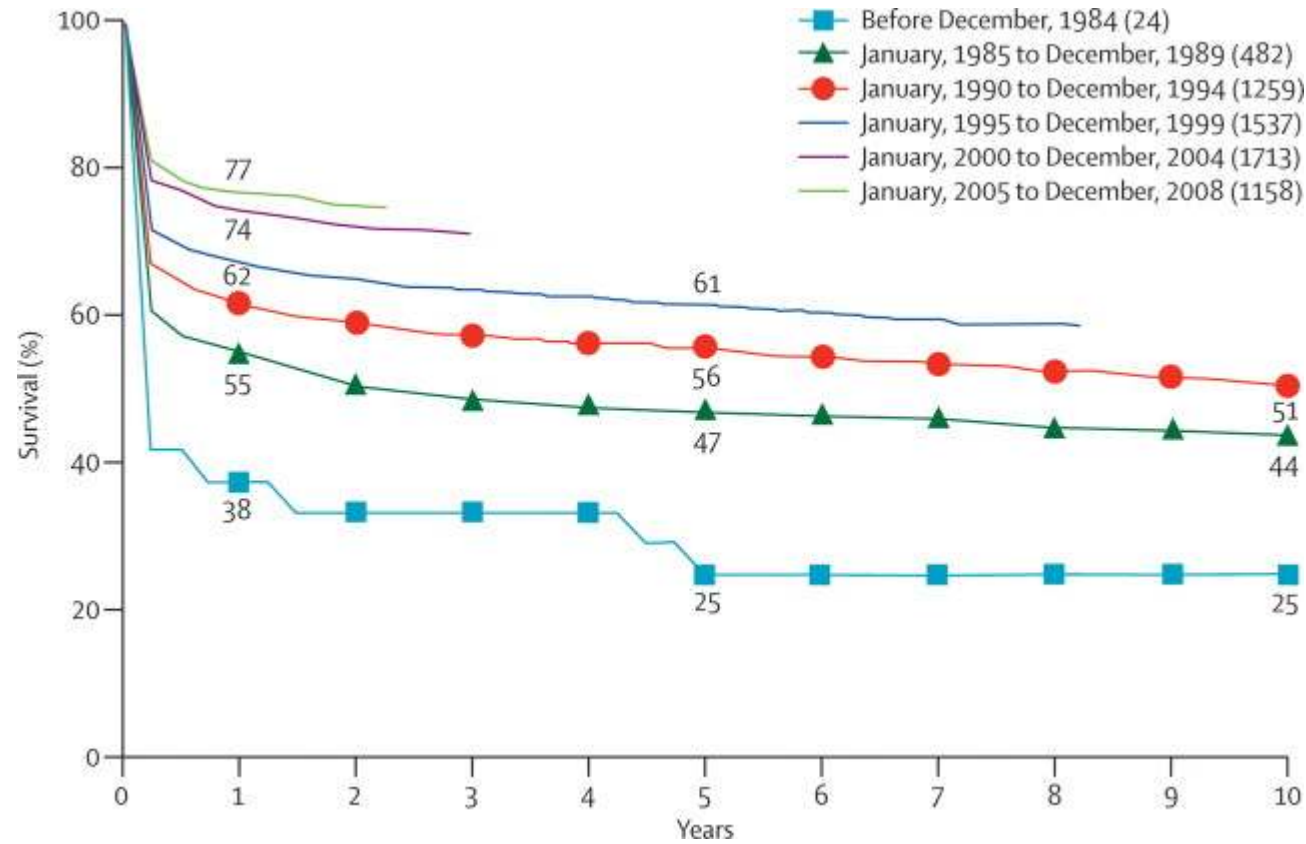
Mantar zehirlenmesi

- Mide lavajı
- Aktif kömür (Destekleyen çalışma yok) portal dolanımı engelleyebilir
- N-asetilsistein parasetamol toksisitesindeki gibi uygulanabilir (Ekinliği bilinmiyor).
- Silibinin 20-50 mg/kg/ gün (Milk thistle; silymarin, erken dönemde) IV.
- Penisilin G 250-1.000.000 ünite/kg/gün
- Ekstrakorporal detoksifikasyon yapılabilir (aktif kömürle perfüzyon; survivi artırıp artırmadığı bilinmiyor).
- Protrombin indeksi %25 in altında ve kreatin 1.3 ise mrotalite %25 dir.

İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları

- Şüpheli ilaç kesilir (INH: sıklıkla düzelir)
- Steroid verilebilir (etkisi tartışmalı, akut karaciğer yetersizliğinde etkinliklerinin olduğu gösterilmiş)
- Prognoz kötüdür (3 haftada spontan düzelme %25).
- İlaça bağlı karaciğer hasarı düşünülen bir hastada sarılık, koagülopati, ensefalopati varsa karaciğer naklini düşünmelidir.

Akut karaciğer yetersizliğinde transplantasyon survivi



Prognoz

- Ön önemli kılavuzu akut karaciğer yetersizliği etyolojik etkeni
 - Genel olarak parasetamol doz aşımı, HAV ve gebelikte spontan düzelme %58-64
 - Wilson hastalığı, belirsiz nedenler ve ilaç reaksiyonlarında (idiyosenkrazi) %0-30 dur.
 - Parasetamol toksisitesinde en mortalite en düşüktür.
 - Diğer nedenlerle gelişen karaciğer yetersizliğinde mortalite yüksektir (%80-100).
- Diğer bir belirleyici ensefalopatidir (Grade 2-4 ensefalopatide mortalite %30-80). Sarılıkla ensefalopati arasındaki zaman mortalite ile ters orantılıdır.

prognoz

- Öngörmek için değişik kriterler kullanılmaktadır.
- King's college kriterleri (en sık kullanılan)
- Clichy kriterleri, APACHE II ve MELD skorundan prognoz ve organ nakli kararlarında faydalanılır
- APACHE II skoru >15 olan bir parasetamol toksisitesinde mortalite yüksektir ve organ nakli gerekir.
- Akut karaciğer yetersizliğinde hasta spontan düzelir, organ nakli yapılır ya da ölür.
- Spesifik tedaviler genellikle etkin olmadıklarından **hastalara kaçınılmaz olarak organ nakline gidecekmiş gibi iyi bir yoğun bakım tedavisi** ve iyi bir organ nakli merkezleri ile de iletişim halinde nakil endikasyonlarının titizlikle irdelemesi yapılmalıdır.

kaynak

- 1-Tan HH, Chang CY, Martin P. Acetaminophen hepatotoxicity: current management. Mt Sinai J Med. 2009;76(1):75-83.
- 2- Al-Mustafa ZH, Al-Ali AK, Qaw FS at all. Cimetidine enhances the hepatoprotective action of N-acetylcysteine in mice treated with toxic doses of paracetamol. Toxicology. 1997;121(3):223-8.
- 3- Hazai E, Vereczkey L, Monostory K. Reduction of toxic metabolite formation of acetaminophen Biochem Biophys Res Commun. 2002;291(4):1089-94.
- 4- Schilling A, Corey R, Leonard M, at all. Acetaminophen: old drug, new warnings. Cleve Clin J Med. 2010;77(1):19-27.
- 5- Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. Chest. 2008;134(5):1092-102.
- 6-Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW at all. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. Clin Gastroenterol. 2009;43(4):342-9.
- 7-Larsom AM. Diagnosis and management of acute liver failure. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26:214-221.
- 8- Riordan SM, Williams R. Perspectives on liver failure: past and future. Semin Liver Dis. 2008;28(2):137-41.
- 9- Craig DG, Lee A, Hayes PC at all. Review article: the current management of acute liver failure. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(3):345-58.
- 10-Agrawal JR, Qamar AA. Acute liver failure. Greenberger NJ (ed). Current diagnosis & treatment: Gastroenterology, hepatology&endoscopy. McGraw-Hill Companiesn2009: 410-19.
- 11- Keeffe EB. Acute liver failure. Friedman SL, McQuaid KR, Greendell JH. (eds). Current diagnosis & treatment in gastroenterology. McGraw-Hill Companies USA 2003 410-19.
- 12-Loutit J. Intraabdominal infections. Wilson WR, Sande MA (eds). Current Diagnosis & Treatment in infectious diseases. McGraw-Hill Companies USA 2001: 165-176.
- 13-Bernuau J, Durand F. Acute liver failure and related syndromes. Rode J, Benhamou J, Blei AT. Textbook of hepatology from basic science to clinical practice. Blackwell Publishing Ltd. Singapore 2007:1291-1312.