

## BÖLÜM 2

### AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Sevda ONUK<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) daha önceden karaciğer hastalığı olmayan bir hastada ortaya çıkan, nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden kritik bir hastalıktır. Koagulopati ve ensefalopati karaciğer hasarının şiddetini yansıtır, kesin ensefalopati olmadan belirgin koagulopati bulunması akut karaciğer hasarı olarak tanımlanır, AKY nin klinik teşhisi için her ikisi de birlikte bulunmalıdır(1). Etiyolojisi ilaç, viral, immunolojik, iskemik, toksik veya bilinmeyen olabilir.

AKY ABD de yıllık 3000 vaka ile görülen nadir bir hastalıktır. Hepatit A veya B risk %1 den asetaminofen zehirlenmesinde ise %0.2 den daha düşüktür. AKY en dramatik medikal acillerin içinde 1. dir çünkü günler yada haftalar içerisinde çoklu organ yetmezliğine neden olur. AKY nin akutluğu ve şiddeti hızla multidisipliner bir yaklaşım ile müdahale ve yönetime gerek göstermekte ve buda genel surveyi %60 ın üzerine çıkarmaktadır. Erken tanı, gelişmiş yoğun bakım(YB) protokolleri ve acil KC transplantasyonu (LT) sonuçları belirgin olarak iyileştirmiştir.

#### TANIM

Akut karaciğer yetmezliği, daha önce siroz veya karaciğer hastalığı olmayan bir kişide ensefalopati ve koagülopati (INR $\geq$ 1.5) ile birlikte ani ve hızlı gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır(1-2). Kliniğe ve prognoza dayalı bir kategorizasyona göre sarılık ile ensefalopati arasındaki zaman aralığına göre; hiperakut karaciğer yetmezliği (7 veya daha az gün), AKY (8 ile 28 gün), subakut karaciğer yetmezliği (4 ile 24 hafta) 3 grup tanımlanmıştır (3). Hiperakut karaciğer yetmezliği olan hastalarda serebral ödem gelişmesi ve karaciğer transplantasyonu olmadan iyileşme daha muhtemeldir. Diğer taraftan subakut karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha az şiddetli koagulopati görülür ve serebral ödeme çok daha az meyil vardır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, sevdaonuk@gmail.com

## ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

AKY nedenlerinin paterni belirgin coğrafi farklılıklar gösterir ve bazı bölgelerde 1980 lerden sonra altta yatan etyolojik nedenler değişmiştir (4,5). Büyük sayıda hasta grubunda ise AKY için detaylı araştırmaya rağmen spesifik bir sebep bulunmamaktadır(6)

AKY'ne neden olduğu bilinen esas virüs hepatit A, B, D, ve E virüsleridir. Bu enfeksiyonları takiben hastaneye yatırılan vakaların %0.1 ile %4 ünde AKY gelişme riski olduğu tahmin edilmektedir (7). HAV ve HBV ile ilişkili AKY insidansı aşılama programları ve HBV için değişik etkin antiviral ilaçların kullanımını ile azalmıştır. King's College Hastanesinin serilerinde asetaminofene bağlı olmayan AKY nedenlerinin arasında A veya B hepatitinin oranı 1973-78 arasındaki %56 dan 2004-2008 arasında %17 ye düşmüştür (8).

AKY'nin 3 formu ilaçlarla ilişkilidir: doza bağımlı, idiosenkrotik ve hipersensitivite reaksiyonları. Doza bağımlı toksisiteye en iyi örnek olan ilaç asetaminofen (ABD dışında parasetamol olarak bilinir) olup içilen miktar AKY için riskin belirleyicisidir. İdiosenkrotik reaksiyonlar ise sıklıkla (drug-induced liver injury (DILI)) ilaca-bağlı karaciğer hasarını tanımlamak için kullanılır. DILI olan 300 vakalık prospektif bir çalışmada 100 den fazla ajan görülmüş bunun %46 sı antimikrobiyal, %15 i ise santral sinir sistemi ilaçlarıdır. Mortalite %3 ile 4 dür (9).

## İLAÇLAR

### Asetaminofen

Asetaminofen kısmen doza-bağımlı bir hepatotoksin olup 48g aşan dozlarda mortalitesi en yüksektir. Asetaminofen toksisitesine, düzenli alkol kullanımı, antiepileptik tedavi ve malnutrisyon gibi karaciğer enzimlerini indükleyen durumlarda hassasiyet artmaktadır. Asetaminofen diğer organlara özellikle böbrek, muhtemelen de kalp ve pankreasa direkt toksindir. N-asetilsistein glutatyon doygunluğu için substrattır ve konsantrasyonları karaciğer hasarını riskinin zamana bağlı belirleyicilerinin üzerinde olduğu durumlarda asetaminofen alındıktan sonra 16 saat içerisinde kullanılırsa etkin bir antidottur. Ayrıca N-asetilsistein daha sonra kullanılırsa karaciğer hasarının şiddetini azaltmada faydalıdır.

ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde Asetaminofen zehirlenmesi AKY nin en sık sebebidir (4,10, 11). Birleşik Krallıkta genellikle suisid ve parasuisid girişimi için kullanılmakta olup vakaların sadece %8 i tedavi amaçlı kullananlardır (12). ABD de vakaların %48 i istemeden aşırı doz almaktadır(13). 1998 de UK de asetaminofene marketten ulaşımın kısıtlanması için kanun çıkarılmış olup bu da King's College Hastanesinin AKY vakalarında yaklaşık %50 azalmaya neden olmuştur (8).

## İdiosenkrotik reaksiyonlar

Vakaların çoğunluğunda DILI tanısı AKY gelişimi ile hedef ilacın arasında geçici bir ilişki varsa konulmaktadır. Hastaların %10 unda eozinofili ile sistemik semptomların birlikte olduğu (DRESS) hipersensitivite veya ilaç reaksiyonu bulunmaktadır. King's College Hastanesinin 3300 vakalık AKY serisinde, asetaminofen dışında başka ilaç ile ilişkili 190 vaka bulunmaktadır ve sıklıkla görülen ajanlar; halotan, antitüberkuloz ilaçlar, antikonvulsanlar, antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, antiretroviral ilaçlar, MDMA(ecstasy), nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, ilaç kombinasyonlarıdır(8). Halotan ve reçetelenemeyen ilaç metilendioksi-N-metilamfetamin (MDMA, ecstasy) en sık iki sebeptir ve bunlardan halotan 1973 ile 1993 arasında yoğun şekilde kullanılmış, MDMA ise 1994 den sonra görülmüştür. İlaça bağlı AKY'lerin %70'i kadın olgulardır ( 6,14)

## Viral enfeksiyonlar

Hepatit A (HAV) ile ilişkili AKY predominant olarak çocukluk enfeksiyonu ile rutin doğal immünite kazanılmayan topluluklarda görülür. AKY gelişme riski enfeksiyonun olduğu zamanki hastanın yaşıyla ilişkilidir(15)

Hepatit B (HBV) AKY ne birkaç şekilde neden olur (7). Klasik senaryo, primer enfeksiyonu takiben, virüse karşı agresif immün yanıt sonucu oluşur ama daha az görülür. Bazı vakalarda AKY ortaya çıktığında Hepatit B core antijen antikoru IgM den başka serolojik veya virolojik olarak HBV bulgusu yoktur . Benzer durum ile kronik hepatit B hastalarında, HBeAg nin antikora serokonversiyonu noktasında karşılaşılır. AKY nin bir diğer alternatif mekanizması ise spontan veya immünespresif ilaçlarla ( stemcell veya solid organ transplantasyonu)oluşan serumda yüksek HBV DNA seviyeleri ile birlikte agresif viral replikasyondur. Bu durumdan riskli hastada uygun antiviral profilaksi kullanımı ile kaçınılabılır. Hepatit D virüsü insidansı dünyada azalmakta ancak HBV ile koinfeksiyon ve süperenfeksiyon sonucu AKY gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (6).

Akut HEV enfeksiyonu Hindistan da ve diğer tropik ülkelerde sık görülmektedir. Epidemiyolojik profili HAV a benzeyen suyla taşınan bir virüsdür. HEV enfeksiyonu özellikle 3. Trimester da hamilelerde yarattığı tehlike ile ünlüdür. Hamileler AKY gelişimine daha yatkın olmakla beraber, HEV enfeksiyonuna bağlı AKY nin prognozu cinsiyet, gebelik durumu ve trimester dan bağımsızdır (16).

AKY nin alışıldık olmayan viral nedenleri arasında HSV-1, 2 ve 6, varicella-zoster virüsü, EBV, cytomegalovirüs ve parvovirüs B19 sayılabilir. Bu viral ajanlardan HSV nin dikkat edilmesi gereken dir çünkü asiklovir ile erken tedavi etkilidir ve ilişkili kutanöz lezyonlar vakaların %50 sinde bulunur (14,6).

## **Nadir Nedenler**

### ***Gebelik İle İlişkili Akut Karaciğer Yetmezliği***

AKY gebeliğin çok nadir bir komplikasyonudur ve tahmini insidansı % 0.0008 dir (17). AKY gelişme riski en yüksek erkek fetuslu ilk gebeliktedir. Birbirinden farklı tanımlanan 3 farklı sendrom olan gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi ve HELLP sendromunda çoğu vakalarda bulgular örtüşmektedir. Preeklampside ki gibi yüksek serum aminotransferaz seviyeleri, akut yağlı karaciğerdeki yüksek ürik asit seviyeleri ve HELLP te ki düşük platelet düzeyleri gibi anlamlı laboratuvar bulguları bulunmaktadır(14). Pankreatit ve diğer organlar etkilenebilir. Maternal mortalite %20'lerdedir(18).

### ***Vasküler Nedenler***

Budd-Chiari sendromu hepatik venlerin tıkanmasından kaynaklanır. Büyümüş karaciğer ile ilişkili AKY nin nadir sebeplerinden birisidir. Bu durumda prognoz kötü, ve en iyi çözüm LT dir. İskemik hepatit veya şok karaciğer olarak da bilinen hipoksik karaciğer hasarı, düşük kalp debisi durumlarında ve ciddi solunum yetmezliği bağlamında yaygındır. Biyokimyasal tablo, transaminazlarda (ALT, AST) büyük bir yükselmedir, birkaç gün sonra ALP ve bilirubinde daha mütevazı yükselmeler izler.İskemik hepatit hastane ortamında göreceli olarak akut karaciğer hasarının sık görülen bir nedenidir ancak nadiren AKY ne ilerler(6).

### ***Hipertermi***

Hipertermi durumunda akut karaciğer hasarı görülebilir. Sebebi ilaç reaksiyonu ve ensik olarak da ecstasy dir. Ayrıca sıcak iklimlerde ciddi fiziksel efor da AKY ni diğer organlarda ki hasarla özellikle de rabdomiyoliz ile kaslarla ilişkili olarak tetiklebilir(6)

### ***Mantar Zehirlenmesi***

*Amanita phalloides* ile zehirlenme Orta Avrupa, Güney Afrika ve Birleşik Devletlerin Batı Kıyılarında sıktır.Rutin labratuvar testleri tanıda yol gösterici değildir. Mantar yedikten sonra oluşan şiddetli diyare ve kusma erken bulgulardır. Karaciğer yetmezliği 4 ile 5 gün sonra görülür(6).

### ***Wilson Hastalığı***

Wilson hastalığı kalıtsal, otozomal resesif bir durumdur. Wilson hastalığının akut prezentasyonu tipik olarak yaşamın ikinci dekadında başlar vakaların %25 ini oluşturur. Teşhis genellikle hemolize bağlı unkonjuge hiperbilirubinemi ile konur. Asit erken klinik bulgudur ve siroz durumunda kalıcıdır. Kayser-Fleischer halkaları genellikle vardır. Benzer klinik bir durum ise daha önce tedavi edilen

ve şelasyon tedavisine birkaç yıl devam etmeyen hastalarda görülür. Serum ALP sinin total bilirubine oranının 4 ün altında ve aspartatın ALT ye oranının 2.2 nin üzerinde olması Wilson hastalığını diğer AKY nedenlerinden kesin olarak ayırt eder (6).

### **Otoimmün Hepatit**

AKY güçlü pozitif otoantikolar ve yükselmiş serum IgG seviyeleri ile birlikte klasik otoimmün hepatit olarak ortaya çıkabilir(14).

### **TANI**

AKY tanısı klinik olarak koagulopati ile ortaya çıkan akut karaciğer hasarlı hastada ensefalopatinin varlığı ile konur. Ensefalopati genellikle aşikardır ve konfuzyondan komaya kadar değişiklik gösterir, ancak subakut karaciğer yetmezlikli hastalarda mental durumdaki değişikliği tesbit etmek için psikometrik testlerin yapılması gerekebilir. Hipoglisemi ve üremi gibi durumlara sekonder mental fonksiyon bozukluğu ensefalopati ile karışabilir(6).

Standart laboratuvar incelemelerinden olan tam kan sayımı, koagulasyon testleri, karaciğer enzim testleri, serum elektrolitleri, renal fonksiyon testleri, kan glukozu, serum amilazı ile kan pH ve laktat düzeyleri bakılmalıdır. Bu testler karaciğer hasarının şiddeti için ilk değerlendirmenin ve yönetimin yapılmasını seri veriler ise prognozun değerlendirilmesini sağlar. Etiyolojinin bulunması içinse ilk incelemede viral antijen ve antikorlara bakılmalıdır(Tablo 1).

Karaciğerin US, CT yada MR ile görüntülemesi rutin pratikte kullanılmasına karşın az miktarda spesifik bilgi verir. Tipik erken bulgu portal hipertansiyon bulgusu olmadan büzüşmüş karaciğerdir. Portal hipertansiyon bulguları subakut karaciğer yetmezliğinde görülebilir ve bu durumda prognozu değerlendirmek için karaciğerin hacminin seriler (birden fazla kez) halinde değerlendirilmesi faydalı olabilir.

AKY nin teşhis yönetiminde karaciğer biyopsinin katkısı kısıtlıdır. Parankimal kollaps ve eşlik eden nekrozun tipik bulguları nonspesifiktir, subakut karaciğer yetmezliğinde rejenerasyon sahasından örnek alınması survey olasılığının endikatörü olmayan sağlıklı karaciğer dokusunun görülmesi nedeniyle yardımcı olmayabilir. Sonuçta AKY li hastalarda karaciğer biyopsisi rutin değildir. Biyopside ki bulgular otoimmün hepatit (tipik enflamasyon), valproik asit tosisitesi (mikroveziküler steatoz), Wilson hastalığı (siroz, muhtemel arayüz hepatit, hepatosit balonlaşması, steatoz) gebelik ile ilişkili sendromlar ( gebeliğin akut yağlı karaciğerinin tipik bulgusu yağ infiltrasyonu veya fibrin mikrotrombi ve preeklampsi yada eklampsiye sekonder nekroz) ve Budd-Chiar sendromu (venöz konjesyon,

sinusoidal dilatasyon) spesifik tanıyı destekleyebilir. Karaciğer biyopsinin en güçlü endikasyonu eğer LT düşüncesi varsa, malign infiltrasyonu veya hepatomegalisi olan hastada alkolik hepatiti dışlamaktır(6).

Tablo 1. Akut Karaciğer Yetmezliği Etiyolojisi İçin Diagnostik Testler	
Etiyoloji	Diagnostik testler
Asetaminofen	Kanda ilaç seviyesi
İdiosenkrotik ilaç reaksiyonu	Eozinofil sayısı, karaciğer histolojisi
Otoimmün hepatit	Otoantikörler, Serum Ig seviyeleri
HAV	IgM, Anti-HAV
HBV	HBsAg, Anti-HBc IgM, HBV DNA
HEV	Anti-HEV IgM
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	USG, serum ürik asit, karaciğer histolojisi
HELLP sendromu	Platelet sayısı
Preeklamsi veya eklamsi	Serum aminotranferaz seviyeleri
Budd-chiari sendromu	Hepatik venlerin görüntülenmesi
İskemik hepatit	Serum aminotranferaz seviyeleri
Wilson hastalığı	İdrarda bakır düzeyi, serum ALP/Bil oranı, serum AST/ALT oranı, Kayser-Fleischer halakaları için slit-lamp incelemesi

## KLİNİK

AKY katastrofik çoklu organ yetmezliğini tetikleyebilir. Hepatik ensefalopati, intrakranial hipertansiyon, beyin ödemi, kardiyovasküler disfonksiyon, sepsis, renal yetmezlik, hematolojik anormalliklerin birarada görülebildiği kompleks bir hastalıktır. Sarılık beklenen bir bulgudur ancak hiperakut karaciğer yetmezlikli hastalarda özellikle asetaminofene bağlı karaciğer hasarında belirgin değildir. Subakut karaciğer yetmezliğinde nadir olan, kronik karaciğer hastalığına sekonder ensefalopatinin ana bulguları olan fetör hepatikus ve tremor karaciğer yetmezliğinin klasik bulgularıdır. Asit, Wilson hastalığı ve Budd-Chiar sendromunun tipik bulgusu olup subakut karaciğer yetmezliği olan bir çok hastada altta yatan etiolojiden bağımsız olarak görülebilir(6)

## HEPATİK ENSEFALOPATİ

Aky tanısı için ensefalopati olması zorunludur. Klasik olarak 1 ile 4 arasında derecelendirilir. Grade 1 yada 2 ensefalopatili hastalarda uykuya meyil ve disoryantasyonun değişik dereceleri görülsede bu hastalar uyandırılabilir ve sesli uyarılara

uygun yanıt verirler. Grade 3 olanlarda ise sadece basit komutlara yanıt verebilecek düzeyde konfüzyon öncesinde bir ajitasyon periyodu bulunur. Grade 4 ise derin koma vardır ve ağırlı uyaranlara yanıt verirler karaciğer hasarı ile ensefalopati gelişimi arasında en kısa süre 3 ile 4 gündür ve asetaminofene bağlı AKY hastalarında görülür(6). Grade 1 ensefalopatisi olan hastalarda hafif asteriks olabilirken, grade 2 veya 3 ensefalopatisi olan hastalarda belirgin asteriks görülür Grade 4 ensefalopatisi olan hastalarda tipik olarak asteriks yoktur, dekortike veya decerebre postür görülebilir (19).

## **İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON VE SEREBRAL ÖDEM**

Serebral ödem AKY nin kendine özgü bir komplikasyonu olup ölüme sebep olan ve LT başarısını tehdit eden ana nedendir. İntrakranial hipertansiyona yol açan beyin ödeminin en önemli nedeni astrositlerde amonyağın katabolik ürünü olan glutamin artışına bağlı intrasellüler osmolaritenin artışıdır. (20)

Serebral ödemin klinik özellikleri arasında, sistemik hipertansiyon, deserebre postür, hiperventilasyon, anormal pupil refleksleri ve beyinsapı refleksleri ile fonksiyonlarında bozulma sayılabilir. Papil ödemi nadiren görülür. Medikal tedavi ile genellikle sonuç ya tam iyileşme yada ölüm olup çok nadiren sağ kalanlarda minimal nörolojik defisit tanımlanmıştır. AKY de LT nin erken dönemlerinde nörolojik iyileşmede yetersizlik görülebilir. Beyin CT sinde tipik değişiklikler görülür ancak bunlar prognozun öngördücüsü olmayıp en iyi direk basınç takibi ile değerlendirilir (6).

## **HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER VE DOLAŞIM YETMEZLİĞİ**

AKY de ki hemodinamik değişiklikler SIRS yada septik şoktakine benzer (21). Başlangıçta hiperdinamik sirkulasyon, artmış kardiyak output ve azalmış periferik vasküler direnç vardır. Hastalığın ilerlemesi ile azalan kardiyak output ve yeterli ortalama arteriyal basıncın idame edilememesi ile dolaşım yetmezliği gelişir, serebral perfüzyonu sağlamak için vasopressör desteği gerekebilir(22,23). Bu AKY de ölümün en sık sebebi olup başarılı LT için de bir engel teşkil etmektedir. Hipo veya hiperkalemi, asidoz, hipoksi veya santral venöz kateterin kardiyak iritasyonuna bağlı olarak kardiyak aritmiler görülebilir.

## **ENFEKSİYON**

AKY hastalarda ciddi düzeyde enfeksiyona yatkınlık olup, karaciğer hastalığı olmayan benzer hastalara göre iki kat daha yüksek risk bulunmaktadır. Enfeksiyon tek başına veya multisistem yetmezliği ve dolaşım yetmezliğinin bit komponen-

ti olarak ölümün sık görülen nedenlerindedir. Bozuk nötrofil fonksiyonu dahil olmak üzere immünsupresyonun elemanları enfeksiyona yanıtta gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda grade 2 ve daha yüksek ensefalopatisi olan vakaların %80 ininde bakteriyel enfeksiyon, %32 sinde fungal enfeksiyonun olduğu gösterilmiştir (24). Pozitif kültürlerin kaynağı ise kan, idrar, balgam ve vasküler kanüllerdir. Predominant bakteri Staphylococcus aureus, Streptococcus, and coliform bakteriler olup, kandida türleri ise fungal enfeksiyonların ana etkenidir. Eşlik eden renal yetmezlik, kolestaz. Barbiturat tedavisi ve LT bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için risk faktörleridir(6).

### **Renal Yetmezlik**

Yapılmış olan çalışmalarda parasetamole bağlı AKY olan hastaların %70 inde, diğer etiyolojilerin ise %30 unda renal yetmezlik olduğu görülmüştür (25,26). Böbrek yetmezliğinin sebebi %75 olguda hepatorenal sendromdur(20). Asetaminofene bağlı AKY ve diğer etiyolojilerde farklılıklar vardır. Asetaminofen aşırı dozundan sonra görülen renal yetmezlik direk renal toksisite ile ilişkilidir ve hastalığın erken evresinde karaciğer hasarına paralel olarak görülür. Erken renal disfonksiyon Wilson hastalığında, mantar zehirlenmesinde ve gebelik ile ilişkili sendromlarda görülebilir. Çoğu asetaminofen dışı vakada renal yetmezlik karaciğer yetmezliğinin sonucunda hastalığın seyrinin ileri dönmeinde oluşur ve fonksiyonel olarak veya prerenal olarak (idrar Na < 10 mmol/L, idrar/plasma osmolarite oranı >1.1) veya akut tubuler nekroz olarak ortaya çıkabilir (6).

### **Hematolojik Bozukluklar**

Karaciğer çoğu koagülasyon faktörünün ve koagülasyon ile fibrinolizis inhibitörü sentezinden sorumludur ( faktör VIII hariç, endotelial hücrede sentez edilir). Akut karaciğer hasarından sonra fibrinojen, protrombin, ve faktör V, VII, IX ve X düzeyleri düşer ve kısa yarı ömürleri nedeniyle (saatler içerisinde) belirgin hale gelir. Protrombin zamanı ve INR gibi fonksiyonel parametreler ve bireysel faktörlerin seviyeleri (örn. Faktör V) karaciğer hasarının ciddiyetini belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca koagülasyon faktörlerinin karaciğerde sentezinin azalmasına ek olarak, periferik tüketimin artışına ait kanıtlar da bulunmaktadır. Yoğun DIC nadiren özellikle gebelik ile ilgili sendromlarda görülür(6).

Antikoagulan proteinlerin sentezi ( Örn. Protein C ve S) ve antitrombin sentezide azalır ve diğer koagülasyon faktörleri ile fizyolojik dengede kalır. Bu bulgu ciddi düzeyde koagülopati laboratuvar bulguları olan hastalarda kanamanın klinik kanıtlarının az olmasını açıklayabilir (27).

AKY'de platelet sayısında azalma, morfolojisinde ve fonksiyonunda bozukluk görülür. Platelet sayısı hastalığın seyrinde azalır hastaların %70 inde 100.000 in altı-



na iner. Morfolojik olarak plateletler daha küçüktür, agregasyonu bozulmuştur ayrıca dolaşımında artan von Willebrand faktörüne bağlı olarak adezyonda artış ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır(6,20).

### **Tedavi Yaklaşımı**

AKY de survey oranları dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve hastaların %60 dan fazlasının hastalıktan sağ kalacağı beklenmektedir(6). King's College Hastanesi'nin 1973 ile 2008 yılları arasında ki deneyimi, bakım ve LT de ki gelişmelerin bağımsız olarak genel surveyi %16.7 den den %62.2 ye çıkardığını ve LT hastalarında surveyin %86, medikal tedavi hastalarında ise %48 olduğunu göstermiştir (8). AKY nin erken tanısı ve özel merkezlere transferi, monitorizasyon becerisi, komplikasyonların yönetimi ve uygun vakalarda acil LT için zaman çok önemlidir.

### **Genel Önlemler**

Tedavi öncelikleri, yeterli sıvı resusitasyonu ve ensefalopatisi olan hastalarda hava yolunun korunmasıdır. Asetaminofene bağlı karaciğer hasarında agresif sıvı resusitasyonunun önemi konusunda kanıtlar bulunmaktadır. Metabolik asidoz ciddi toksisite bulgusu olup kötü prognoz ile ilişkilidir (28,29). Asidozun erken sıvı resusitasyonuna cevap vermesi survey beklentilerini iyileştirmektedir (29). Mantar ile ilişkili AKY hastalarında da faydanın benzer olduğu muhtemeldir.

Asetaminofen alındıktan sonra 15 saat içinde N-asetilsistein uygulanmasının karaciğer hasarını önlemede etkin olduğu bilinmektedir. Hızlı etkili anti-viral ajanlar (lamivudine, entecavir) HBV de etkili olup, reaktif HBV enfeksiyonlarında ve yüksek viremi seviyelerinde kesin olarak endikedir ve serumda spontan hızlı viral klirens beklense bile akut HBV enfeksiyonlarında da faydalı olabilir (30). Penisilin ve muhtemelen silymarin *Amanita phalloides* toksisitesinde özellikle yendikten hemen sonra verilirse faydalı olabilir (31). D-penisillamin Wilson hastalığında ensefalopati geliştiği zaman etkili değildir, ancak ensefalopati olmayan akut durumlarında düşünülebilir(6). Benzer şekilde otoimmün hepatitte glukokortikoid tedavisi yerleşmiş AKY de nadiren faydalıdır ve hastalığın seyrinde enfeksiyona eğilimi arttırarak komplikasyona neden olur (32).

### **Prognoz**

AKY bulunan hastalarda prognozun bilinmesi özellikle hastanın özelleşmiş bir merkeze nakil gereksinimi ve LT gerekme olasılığını belirlemek olmak üzere optimal bir tedavi planı sunulmasında çok önemlidir(33-36). Sonucun başvuru sırasında nerede ise aşikar olarak gözlenen üç önemli belirleyicisi AKY'nin altında yatan etioloji, hasta yaşı ve ensefalopati derecesidir. Kötü prognoz için bir başka

erken gösterge ensefalopatinin ortaya çıkışından 7 günden daha uzun süre öncesinde sarılık öyküsünün bulunmasıdır; kendiliğinden düzelen hastaların çoğu hiper-akut AKY kategorisindedir. Hastalık ilerledikçe organ yetmezliğinin şekli ve şiddeti de prognoza ilişkin bilgi sağlar ama bu bilgi hastalığın sonucunu değiştirmek için çok geç bir evrede elde edilir(6).

1989 yılında yayınlanan King's College Hospital kriterleri ilk prognostik modellerden biridir (28). Asetaminofenle indüklenen AKY ve AKY'nin diğer etiolojileri için farklı modeller tanımlandı. Kriterler asetaminofen ilişkili AKY için %95 ve asetaminofen dışı etiolojiler için %82 spesifikklik bildiren iki meta-analizde incelendi (37,38). Asetaminofen dışı AKY için toplam duyarlılık 1995 öncesinde %85 idi ancak 2005 sonrasında %58'e düştü ve karaciğer nakli önermeyen merkezlerde en düşüktü (37). Hem başvuru sırasında hem de ilk resüstasyon sonrasındaki serum laktat düzeyleri asetaminofen ilişkili AKY'de sağ kalımı tahmin edebilir ama daha önce tanımlanan meta-analizlerde çalışılan kriterler için tamamlayıcı olmadığı gösterilmiştir (29,38).

### **King's College Hastanesinin akut karaciğer yetmezliğinde kötü prognoz indikatörleri(28)**

#### **Asetaminofene bağlı vakalar**

- İlaç alındıktan 24 saatten daha fazla süre geçtikten sonra arterial pH <7.25 \*
- Alttakileri hepsinin olması
  - Protrombin zamanı > 100 sn veya INR > 6.5
  - Serum kreatinin seviyesi > 3.4 mg/dL (300µmol/L) veya anuri
  - Grade 3 ile 4 ensefalopati

#### **Asetaminofene bağlı olmayan vakalar**

- Protrombin zamanı > 100 sn veya INR > 6.7
- Alttakilerden herhangi 3 tanesinin olması
  - Olumsuz etiyoloji (seronegatif hepatit veya ilaç reaksiyonu)
  - Yaş < 10 veya > 40 yıl
  - Akut veya subakut kategori (sarılığın süresinin >7 gün olması)
  - Serum bilirubin seviyesinin > 17.5 mg/dL (300µmol/L) olması
  - Protombrin zamanı > 50 sn veya INR > 3.5

\* Sonraki modifikasyonda : yeterli sıvı resusitasyonundan sonra arterial pH <7.25 veya serum laktat > 3 mmol/L

Clich kriterleri sonucun etkin belirleyici olan bir dizi parametredir ve Fransa'da kullanılmaya devam etmektedir (39). Bu kriterler ayırım değeri 30 yaş altı

hastalarda %20 ve daha yaşlı hastalarda %30'un altında olan faktör V düzeylerine dayanır. Bu kriterler 2.dereceden ensefalopati geliştikten sonra uygulanabilir.

MELD skoru kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanımını doğrulanmıştır ve sonrasında AKY'ne uygulanmıştır(40-42). MELD bileşenleri (bilirubin, INR ve serum kreatinin) hastalık şiddetinin iyi bilinen parametreleridir ve diğer prognostik modellere de eklenmiştir. Hindistan'da geliştirilen melez bir model prognozun klasik göstergeleri (yaş>50, sarılıktan ensefalopatiye dek geçen süre>7 gün, protrombin zamanı>35 sn ve serum kreatinin düzeyi>1,5 mg/dl) ile olumsuz sonuçla ilişkili klinik komplikasyonları (ileri ensefalopati ve beyin ödem) birleştirir (43). Almanya'da yapılan bir çalışma serum bilirubin, serum laktat ve etiyojijiyi kombine etmiştir (44). Daha yakın geçmişte tanımlanan ve Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu İndeksi olarak adlandırılan prognostik model 3 sınıf değişkeni kombine eder: klinik (koma, derece), laboratuvar (INR, serum bilirubin, serum fosfor) ve apoptoz markeri (M30) (45). Bu model hem King's College Hospital kriterleri hem de MELD skoru ile karşılaştırıldı ve daha yüksek duyarlılık (%86) ama daha düşük spesifikliğe (%65) sahipti. APACHE II skoru ve SOFA indeksi sonuçla iyi korelasyon gösterir ve asetaminofen ilişkili AKY bulunan hastalarda King's College Hospital kriterlerinden ve MELD skorundan daha iyi prediktör olabilir (46,47).

### **Karaciğer Transplantasyonu**

Karaciğer transplantasyonuna devam etme kararı, spontan hepatik iyileşme olasılığına bağlıdır. Amaç, karaciğer transplantasyonundan fayda görme olasılığı olan hastaları spontan iyileşme olasılığı olan hastalardan ayırt etmektir. Organ tahsisini optimize etmenin yanı sıra, karaciğer transplantasyonundan fayda görmesi muhtemel hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, transplantasyon olmadan iyileşebilecek hastalarda yaşam boyu bağışıklık baskılanmasını önler. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, transplantasyon gerektiren akut karaciğer yetmezliği olan hastalara, transplantasyon listesinde en yüksek öncelik verilmektedir. Nakil yapılanların karaciğer naklini takiben bir yıllık sağkalım oranları yüzde 80'den fazladır(48).

Bir hastanın akut karaciğer yetmezliğinden kendiliğinden iyileşip iyileşmeyeceğini belirlemeye ek olarak, hastanın ciddi kardiyopulmoner hastalık veya karaciğer dışında malignite gibi transplantasyon için kontrendikasyonları olup olmadığını belirlemek önemlidir.

LT AKY'de 1970'li yıllarda %20'nin altında olan sağ kalımın 2010'lu yıllarda %60'ın üzerine çıkmasının temel nedenlerinden biridir (49-53). Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)ve European Liver Transplant Registry

(ELTR) kayıtlarından gelen veriler tüm organ kullanımlarının yaklaşık %8'nin AKY hastalarında gerçekleştiğine işaret etmektedir (54,55). 1973 ile 2008 arasında kabul edilen 2095 hastadan oluşan King's College Hospital deneyimi AKY ve 2.derece veya daha yüksek ensefalopati bulunan hastaların %19'una karaciğer nakli uygulandığını gösterdi(8).

### **Ekstrakorporal Karaciğer Destek Sistemleri**

Ekstrakorporal karaciğer destek sistemleri ile son yıllarda nakile kadar olan süreçte köprü görevi görmesi ya da karaciğerin rejenerasyonuna kadar zaman kazandırarak transplantasyon ihtiyacının azaltılması amaçlanmıştır(23).

ekstrakorporal karaciğer destek sistemlerinin kullanımını 1970 lere dayanmaktadır. 2002 yılına kadar yayınlanmış olan bu cihazı kullanan randomize çalışmaları sistematik bir derlemesinde toplam 353 hastada hasta sonuçları değerlendirilmiş ve bu cihazların mortalite üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (56). Hatta hastaların LT yönlendirilmesinin de belirgin faydası görülmemiştir. Dolayısıyla o günden sonra az sayıda büyük randomize çalışmalar yürütülmüş ve karışık sonuçlar bulunmuştur.

Ekstrakorporal karaciğer destek cihazı (ELAD) sistemi C3a hepatositleri örnek alır ve 17 sinin iyileşebilir olduğu düşünülen AKY li 24 hastada yapılan değerlendirilmede, survey oranları ELAD ile tedavi edilenlerde %78, edilmeyenlerde %75 bulunmuştur (57). Daha sonra bu cihazın gelişmiş versiyonu üretilmiş ancak spesifik olarak AKY dedeğerlendirilmemiştir.

Domuz hepatositlerinden üretilen yapay karaciğer (biyoartifisyel karaciğer, BAL) AKY li 147 hasta ve LT sonrası grefti çalışmayan 27 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmiş, 30 günlük surveyde BAL ile tedavi alan ve almayanlar arasında sırasıyla %71 ve %62 olan survey oranları arasında genel fark bulunamamıştır (58). Ama AKY hastalarının etiyolojik olarak tanımlanan altgruplarında ( Asetaminofen, virus, başka ilaç, toksin) belirgin fayda bulunmuştur. LT yapılan hastalarda BAL grubunda %89, kontrol grubunda ise %80, LT yapılmayanlarda ise BAL grubunda %50, kontrol grubunda %38 30 günlük survey oranları bulunmuştur. Bu farklar istatistik olarak anlamlı değildir (58). Seçilmiş altgruplarda cesaret verici sonuçlara karşın, bu çalışma olumsuz olarak değerlendirilmiştir.

Filtrasyon teknikleri, albumin dializi (örn. Moleküler adsorbent resirkulasyon sistemi [MARS], tek-geçiş albumin dializi [SPAD]), kömür veya resin hemofiltrasyonu ve plazmaferez gibi biyolojik komponentleri kullanmayan karaciğer destek sistemleri bulunmaktadır. Kömür hemoperfüzyonunun kullanıldığı 1980 lerde yürütülen büyük bir kontrollü çalışmada genel olarak survey faydası göste-

rilememiştir (59). Grade 3 ensefalopatisi olan 75 hasta 5 veya 10 saatlik hemoperfüzyon grubuna randomize edilmiş ve survey oranları sırasıyla %51.3 ve %47.2 olarak bulunmuştur. Grade 4 62 hasta ise 10 saatlik tedavi ve kontrol grubuna randomize edilmiş ve sırasıyla %39.3 ve %31 survey oranları görülmüştür. bundan sonra kömür hemoperfüzyon çalışması yapılmamış olup, ileriki dönemlerde hibrid cihazların içerisine dahil edilmişlerdir.

En yaygın kullanılan karaciğer destek cihazı olmasına karşın MARS ın AKY de ki verileri başlangıçta sınırlıydı. Hiperakut karaciğer yetmezliği olan hastaların olduğu küçük bir çalışmada tedavi ile bazı hemodinamik faydalar görülmüştür (60). Ayrıca Fransada yürütülen büyük bir randomize kontrollü çalışmada 110 hasta 3 yıldan uzun bir süre boyunca izlenmiştir. MARS grubundaki 6. aydaki survey oranı %85, kontrol grubunda ise %76 bulunmuştur (61). Asetaminofene bağlı AKY hastalarında ise fark daha geniş olup %85 e %69 dur ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı değildir. Hastaların büyük çoğunluğu medyan 16 saat gecikme ile LT listesine alınmakta, ve değerlendirmeye alınan vakaların %68 i LT olmaktadır. Çalışma olumsuz olmasına karşın, MARS tan elde edilecek muhtemel fayda, çalışma dizaynı ve hastaların LT olması nedeniyle küçümsenmemelidir.

Yüksek volümlü plazma değişimi ile ilgili yapılan çalışmalar ümit verici olup, transplantasyonsuz yaşama katkı sağladığı ve immun disfonksiyonu hafiflettiği saptanmıştır. Plazma değişiminden en çok faydayı, erken tedavi edilen ve karaciğer nakline gitmeyen hastaların göreceği düşünülmektedir(22,23).

## **KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ**

### **Nörolojik Komplikasyonlar**

Hepatik ensefalopati, akut karaciğer yetmezliğinin belirleyici özelliklerinden biridir, ancak kesin mekanizma belirsizliğini korumaktadır(62). En yaygın olarak kabul edilen teori, bağırsak lümeni içindeki azotlu maddelerden artan amonyak üretimi ile ilgilidir. Hepatik ensefalopati için hiçbir spesifik tedavinin genel sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir. Dalı zincirli amino asitler, benzodiazepin antagonisti flumazenil ve ekstrakorporal karaciğer desteği cihazlarının kullanıldığı deneysel yaklaşımlar sağ kalım faydası sağlamamıştır ve yaygın olarak kullanılmazlar. Bu yüzden, ensefalopatinin tedavisi büyük oranda altta yatan karaciğer hastalığının tedavisidir. Ensefalopati ilerledikçe hastanın havayolunun korunması önemlidir ve grade 3 ensefalopati geliştiğinde endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon endikedir. Bu noktada, yeterli analjezi ve sedasyon gerekli olup, propofol ve fentanil uygun kombinasyon olarak önerilmektedir (27). Ayrıca, propofol bu hastalarda sıklıkla fark edilemeyen nöbet aktivitesi riskini azaltır (63). Bu

noktada, beyin ödemi riskini azaltmak için taktik uyarıların ve hareketin en aza indirilmesi, yatak başının %20-30 yükseltilmesi ve boyun rotasyonundan kaçınma dahil ek önlemler alınmalıdır(6).

Serebral ödem, grade 1 veya 2 ensefalopatisi olan hastalarda nadirdir, ancak grade 3 ensefalopatisi olanların yüzde 25 ila 35'inde ve grade 4 ensefalopatisi olanların yaklaşık yüzde 75'inde mevcuttur (64,65). Serebral ödemin sonuçları, akut karaciğer yetmezliğinde en yaygın ölüm nedenleri olan intrakraniyal basınç (ICP) yükselmesi, beyin iskemisi ve hipoksisi ve beyin sapı herniasyonunu içerir (65-67). ICP yükselmesinin klasik belirtileri arasında sistemik hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum (Cushing triadı olarak adlandırılır) bulunur. Nörolojik belirtiler, artmış kas tonusu, hiperrefleksi ve değişen pupiller tepkileri içerebilir.

Mannitol artan intrakraniyal basıncın tedavisinin ana unsurudur ama günümüzde hipertonic salin alternatif ilk sıra tedavi olarak değerlendirilmektedir. Bu çözeltiler kan ozmolaritesini arttırıp, beyinde astrosit şişmesini azaltarak etki gösterir. Maksimum diüretik etki elde etmek için 0,25-0,5 mg/kg bolusun hızla verilmesi önerilir. Bu süreç serum ozmolaritesi 320 mOsm değerini geçene dek klinik relaps paterni ile belirlenen şekilde tekrarlanır (68). Hipertonik serum, mannitole karşı kan basıncını artırma avantajını taşır. Randomize-kontrollü bir çalışmada, hipernatreminin indüklenmesinin (serum sodyum: 145-155 mmol/l) intrakraniyal basıncı azalttığı gösterilmiştir (69).

Ozmotik yaklaşım intrakraniyal basıncı kontrolde etkisiz kaldığında ikinci sıra tedavi girişimleri tanımlanmıştır. Bu girişimlerin bağımsız olarak sağ kalımı iyileştirdiğine ilişkin çok az kanıt olmakla birlikte bu yaklaşımlar LT ye nakil için etkin olabilir. Hiperventilasyon serebral kan akımını azaltma pahasına intrakraniyal basınç dalgalanmalarını azaltabilir ve sadece refrakter olgularda acil önlem olarak kullanılmalıdır (68,70). AKY'de Hipotermi (vücut ısısının 32-33 dereceye düşürülmesi) intrakraniyal basıncı düşürür ve serebral kan akımını artırır ama enfeksiyon riskinde artış ve koagülopatinin şiddetlenmesi kaygılarını beraberinde getirir (68,71). Diğer önlemler arasında fenobarbital (veya sodyum tiopental) ve İV indometazin sayılabilir (72,73). Hepatektomi bazı durumlarda son çare olarak değerlendirilir çünkü tahminen 18-24 saat süren bir düzelleme dönemi sağlar. Bu strateji genellikle nakil için potansiyel bir organ belirlendiğinde zaman kazanmak için uygulanır (74).

Bu nörolojik komplikasyonların ilerleyen evrelerinde, tedavinin odağı, serebral perfüzyonun korunmasına, beyine artan oksijen sunumuna ve serebral oksijen ekstrasyonunu teşvik etmek için nöronal mikro-dolaşımın manipülasyonuna yönelir. Hastanın gövdesi artık yatay düzleme 0-10 derece olarak şekilde yatırılır.

Bu düzenlemeler mümkünse serebral perfüzyon basıncını 50 mmHg değerinin üzerinde tutmak için yapılır(6).

İntrakranyal basıncın direk monitorizasyonu tartışmalıdır ve henüz klinik çalışmalarda denenmemiştir. İntrakranyal basınç artışlarının erken saptanmasının ve tedavi girişimlerini optimize etmeyi kolaylaştırmasının avantajları beyin ödemi sıklığının %70'e ulaştığı ve ilişkili mortalitenin yüksek olduğu zamanlarda önemli oldupu düşünülmektedir. Bu bakış açısı serebral ödemin sıklığındaki dramatik azalma ile birlikte ölüme olan sınırlı katkısı ile değişmiştir. İntrakranyal kanama riski ve daha iyi sağ kalıma ilişkin kanıt olmaması direkt intrakranyal basınç izleminin rutin kullanımı karşısında yer alan iki sorundur. Bir ABD çalışması daha önceki bir çalışmaya göre kanama komplikasyonu oranının %10 azaldığını ama kanamaların yarısının klinik sekelle birlikte olduğunu göstermiştir (75,76). King's College Hastanesi verilerinden AKY hastalarının yaklaşık %30'unda direkt intrakranyal basınç monitorizasyonu uygulandığını görülmektedir[65]. O günden bu zamana bazı iyileştirmeler serebral ödeme duyarlı hastalara ve LT için değerlendirilmekte olan hastalara odaklanmıştır. Monitorizasyon LT sonrası 24 saat sürdürülmelidir ve erken greft fonksiyonu bozulmuşsa daha uzun süreyle yapılmalıdır. Direkt basınç monitorizasyonunun transkraniyal Doppler izlemi gibi alternatifleri tatmin edici bulunmamıştır (68,77).

## **Enfeksiyon**

AKY de immünsupresyonun sonucunda sıklıkla bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara bağlı ilerleyici çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülmektedir (78). SIRS ile birlikte görülen enfeksiyonun klasik klinik göstergeleri görülebilir ve enfeksiyonun saptanması günlük yapılan dikkatli izlemlere bağlıdır. Profilaktik antibiyotiklere ilişkin klinik çalışmalar sistemik antibiyotiklerin kültür pozitif bakteriyel enfeksiyonu %50 azalttığını ama bunu hastaların %10'unda oldukça dirençli organizmaların saptanmasında artış pahasına gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur(6).

Enfeksiyon bölgesi ve neden olan organizmalar diğer kritik hastalardakine benzerdir ve antibiyotik seçimi hastanın hastalık nedeninden ziyade kurumun antibiyotik politikasını yansıtmalıdır. Profilaktik sistemik antifungal tedavi kullanımı resmen incelenmemiştir ama bilinen risk faktörüne (böbrek yetmezliği, şiddetli kolestaz, eski veya eş zamanlı barbitürat tedavisi, LT) sahip hastalarda düşünülebilir. Bu önerinin gerekçesi sistemik fungal sepsisin saptanmasındaki güçlük ve sistemik fungal enfeksiyonu tanısı durumunda LT adaylığı üzerindeki olumsuz etkileridir. Yine, antifungal rejimin özellikleri kritik hastalardaki ile aynıdır(6).

## Koagülopati

Kanama olmadıkça koagülopatinin taze donmuş plazma veya trombosit süspansiyonu ile tedavisi önerilmez(20). Kanama riskini azaltmanın potansiyel avantajları klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Taze donmuş plazma kullanılan bir kontrollü çalışma sağ kalımda iyileşme göstermemiştir ve tüketim koagülopatisi bulunan az sayıda hastada zararlı olduğu düşünülmektedir. Agresif yerine koyma tedavisinin diğer olası dezavantajları sıvı aşırı yüklemesi ve hiperviskozite sendromudur. Profilaktik taze donmuş plazma daha sık olarak invazif girişim (kanül takılması veya intrakranyal basınç monitörü yerleştirilmesi gibi) veya LT beklentisi varsa kullanılır. Taze donmuş plazma uygulaması kanaması olan hastalarda endikedir. Tedavinin detaylarının tromboelastografide gözlenen kalıplar tarafından yönlendirilmesi gerekir (27). AKY'de rekombinant faktör VIIa kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Trombositopeni kanama için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve platelet sayısının 50,000-70,000'in üzerinde tutulması önerilir(6).

## Hemodinamik İnstabilite ve Hipoksemi

İnvazif hemodinamik monitorizasyon AKY hastalarında rutin olarak başlatılır ve güncel uygulamada volumetrik indeksler, basınç-türevli değişkenlere tercih edilir (68). Kardiyovasküler sistemin dolumunda eksiklik saptandığında kolloid, kristaloid sıvılar ve kan ürünlerinin uygun kombinasyonu uygulanmalıdır. Yeterli intravasküler hacme rağmen gelişen hipotansiyon eğer kardiyak indeks  $4,5 \text{ l/dk/m}^2$  ye ulaşması hedefleniyorsa norepinefrin ve kardiyak outputun bu eşğin üzerine çıkarılması gerekiyorsa epinefrin gibi vazopresör ajanlar ile tedavi edilir. Ortalama arter basıncını 60 mm/Hg değerinin üzerinde tutabilecek başlangıç stabilizasyon dozu norepinefrin için 0,2-2 mcg/kg/dk ve epinefrin için 0,2-1,8 mcg/kg/dakikadır. Vazopresör ajanlar hipoksiye neden olabilir veya var olanı şiddetlendirebilir ve 5 ng/kg/dk hızında epoprostenol (prostasiklin) infüzyonunun hem epinefrin hem de norepinefrinle birlikte kullanıldığında oksijen metabolizması parametrelerini (sunum, tüketim ve ekstraksiyon oranı) iyileştirdiği gösterilmiştir. 15 dakika süre ile 10 mg/kg ve takiben 4 saat süre ile 0,2 mg/kg/dk N-asetilsistein infüzyonu epoprostenoldan daha az vazodilatasyona yol açar, ortalama arter basıncını bağımsız olarak artırır ve oksijen metabolizmasını iyileştirmekte epoprostenol kadar etkilidir. Epoprostenol ile N-asetil sistein kombinasyonu oksijen metabolizmasında her iki ilacın tek başına sağladığından daha fazla yarar sağlar. İnotropik ajanlara dirençli hale gelen bazı hastaların hidrokortizona yanıt veren hipo-adrenal profile sahip oldukları gösterilmiştir. Subnormal cosyntropin stimülasyon testi veya kısa tetracosactide testi 1 hafta süre ile günlük 200-300 mg hidrokortizon gereksinimine işaret eder (79).



Havayolunun korunma gereksinimi entübasyon ve kontrollü mekanik ventilasyonun başlatılması için olağan endikasyondur. Sonrasında atelettazi, infeksiyon, aşırı sıvı yüklenmesi, kanama veya bunların herhangi bir kombinasyonuna bağılı olarak hipoksemi ve artan oksijen gereksinimi ortaya çıkabilir. Erken ARDS özellikle asetaminofen ilişkili AKY'de görülür ve sıklıkla SIRS, pankreatit veya beyin ödemi ile ilişkilidir. Plevral effüzyon daha tipik olarak subakut karaciğer yetmezliğinde gözlenir. AKY'de artan intra-abdominal basıncın sıklıkla pulmoner fonksiyonu bozduğu ve rutin olarak izlenmesi gerektiği öne sürülmektedir (68).

Pulmoner komplikasyonun optimal yönetimi ile intrakranyal basınç ve beyin ödeminin kontrolü arasında bir dizi potansiyel uyumsuzluk söz konusudur. Trakeal aspirasyon intrakranyal basınç artışını uyarabilen güçlü bir taktik uyarandır ama havayolu temizliği akciğerlerin enfeksiyondan korunmasında öncelikli olup etkin sedasyonla uygulanmalıdır. PEEP beyinden venöz drenajı geciktirebilir ancak pratikte beyin ödemi olan hastalarda iyi tolere edildiği görülmektedir(6).

### **Metabolik Bozukluklar**

Akut karaciğer yetmezliğinde yaygın metabolik bozukluklar, asit-baz ve elektrolit bozukluklarını içerir. Hipoglisemi siktir ve ileri ensefalopati başlangıcı olarak yanlış değerlendirilebilir. Hipogliseminin belirti ve bulguları sıklıkla maskelenmiştir. Asetaminofen aşırı dozuna bağılı AKY gelişen hastaların %30'unda metabolik asidoz vardır ve aşırı dozun 2.günü veya sonrasında günlerde arteriyel pH değeri 7,30'un altında ise en az %90 mortalite ile birlikte (28). Sıvı resüstasyonu ilk basamak tedavidir ama asidozun devam etmesi filtrasyon tedavisine başlama endikasyonu olabilir. Diğer etiyojilere bağılı AKY bulunan hastaların %5'inde metabolik asidoz bulunur ve bu durum hastalık sürecinin ilerleyen döneminde oluşur ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Metabolik asidozlu hastalarda serum laktat düzeylerinde artış saptanmıştır ve ortalama arter basıncı, sistemik damar direnci ve oksijen ekstraksiyon oranları ile ters yönde korelasyona sahiptir. Hiperlaktatemi kanın aktif respirasyon yapan dokularından kanın uzaklaşacağı şekilde mikrovasküler şant gelişiminden kaynaklanan bozuk oksijen ekstraksiyonuna bağılı doku hipoksisini yansıtabilir. AKY ye neden olan birçok durumda alkaloz baskın asit-baz anormallığıdır ve hipokalemi ile birlikte olabilir. Hiponatremi, kusan hastalarda sodyum düşüklüğüne işaret edebilir ve bu yüzden IV salin uygulanmasına yanıt verebilir veya aşırı anti-diüretik hormon salgısına bağılı olarak dilüsyonel veya intraselüler sodyum kaymalarına bağılı olabilir. Hipofosfatemi en sık asetaminofen ilişkili AKY'de, böbrek fonksiyonlarının korunduğu durumlarda görülür. Replasman tedavisi ile hipokalemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi uygun şekilde yönetim sağlanır(6).

## Böbrek Yetmezliği

Oligoüri veya böbrek disfonksiyonunun biyokimyasal kanıtları bulunan hastalarda erken sıvı yüklenmesi endikedir. Ekstrakorporal renal destek üç veya dördüncü derece ensfalopatiye ilerleyen asetaminofen-ilişkili AKY olgularının %75'inde ve diğer nedenlere bağlı AKY olgularının %30'unda gerekli olmaktadır (59). Kombine karaciğer ve böbrek yetmezliğinin metabolik karmaşıklığı standart endikasyonlardan önce, hemodiyalizle erken girişimin düşünölmeye değer olduğuna işaret eder. (metabolik durum o kadar kompleksidir ki, standart endikasyonları beklemenize değmez) Sürekli filtrasyon veya diyaliz sistemleri net bir şekilde aralıklı diyalize tercih edilir çünkü daha az hemodinamik instabiliteye ve gizli veya açık beyin ödeminin şiddetlenmesi için daha düşük riske neden olur (80,81). Yerleşik böbrek yetmezliği genellikle LT sonrasında devam eder ve asetaminofen dışı AKY etiyolojilerinde tipik olarak daha erken düzelir.

AKY görölen koagülopati yeterli klinik antikoagölasyon sağlamaz. Renal replasman tedavisindeki hastalarda yine de heparin veya alternatif antikoagölanlara gereksinim duyulur. Pıhtılaşmayı ve platelet sayısındaki azalmayı önleyecek heparin dozları dikkate değer farklılıklar gösterir ve aktive pıhtılaşma zamanı gibi fonksiyonel testler ile izlenmelidir. Hemodiyaliz öncesi 3000 ünite antitrombin desteği heparin gereksinimini azaltır. 2-5 ng/kg/dk epoprostenol infüzyonunun filtrelerin fonksiyonel süresi ve oluşan hemorajik komplikasyonlarda, sürekli sistemlerde heparin antikoagölasyonundan üstün olduğu gösterilmiştir(6).

## KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, J, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66:1047.
2. 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* 2012; 55:965
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342:273-5.
4. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United kingdom. *Semin Liver Dis* 2003; 23:227-37.
5. Sjogren M. Immunization and the decline of viral hepatitis as a cause of acute liver failure. *Hepatology* 2003; 38:554-6
6. O'Grady J. Acute Liver Failure. In :Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Eds: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol. 2, 10th ed. United States:Elsevier, 2016: 1591-1602
7. O'Grady JG. Acute liver failure. In: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2005. pp 517-36.
8. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59:74-80.
9. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135:1924-34, 1934 e1-4.

10. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:191.
11. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23:217-26.
12. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109:1907-16.
13. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42:1364-72
14. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
15. Taylor RM, Davern T, Munoz S, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006; 44:1589-97.
16. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, et al. A 20-year singlecenter experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008; 48:1577-85.
17. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340:1723-31.
18. Düzenli T, Demirci H. Akut Karaciğer Yetmezliği. *Güncel gastroenteroloji* 21/3
19. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:191.
20. Yurdaydın C. Fulminan Karaciğer Yetmezliği. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds.) *İç Hastalıkları* içinde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. P. 1528-1535.
21. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32:734-9.
22. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL Governing Board representative EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66((5)):1047-81.
23. Sarı S, Dal HC, Turan SK. Akut Hepatik Yetmezlik ve Koma. Şenoğlu N. (ed) *Olgularla Yoğun-bakım Protokolleri* içinde. Ankara: Yayın Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2019. P.675-684.
24. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: An analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11:49-53.
25. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6:97-106.
26. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13:395.
27. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:542-53.
28. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45.
29. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002; 359:558-63
30. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepatol* 2006; 13:256-63.
31. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning—From diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3195-8.
32. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13:996-1003
33. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007; 13:814.
34. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007; 13:822.
35. Craig DG, Zafar S, Reid TW, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1408.

36. Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:705.
37. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53:492-9.
38. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, et al. Systematic review: Prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1064-76
39. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6:648-51.
40. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's College and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007; 13:822-8.
41. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007; 45:789-96.
42. Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38:2097-8.
43. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007; 13:814-21
44. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:339-45.
45. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012; 143:1237-43.
46. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134:1092-102.
47. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006; 34:337-43.
48. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
49. Tan KC, Mondragon RS, Vougas V, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure and late-onset hepatic failure in children. *Br J Surg* 1992; 79:1192-4.
50. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993; 218:3-9.
51. Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P, et al. Liver transplantation for fulminant hepatocellular failure. *Transplant Proc* 1993; 25:1773-5.
52. Rakela J, Perkins JD, Gross JB Jr, et al. Acute hepatic failure: The emerging role of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:424-8.
53. Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP, et al. Fulminant hepatic failure: The role of liver transplantation as primary therapy. *Am J Surg* 1987; 154:137-41.
54. Freeman RB Jr, Steffick DE, Guidinger MK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8:958-76.
55. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57:288-96.
56. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, et al. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004; 240:216-30.
57. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24:1446-51.
58. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttill RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239:660-70.
59. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94:1186-92

60. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, et al. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003; 9:290-7.
61. Saliba F. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 2008; 48:377A.
62. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337:473.
63. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: A controlled clinical trial. *Hepatology* 2000; 32:536-41.
64. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862.
65. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13:395.
66. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61:877.
67. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134:1092.
68. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:179-88.
69. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39:464-70
70. Strauss G, Hansen BA, Knudsen GM, et al. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1998; 28:199-203
71. Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999; 354:1164-8
72. Forbes A, Alexander GJ, O'Grady JG, et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1989; 10:306-10.
73. Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:798-804
74. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993; 218:3-9
75. Blei AT, Olafsson S, Webster S, et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341:157-8.
76. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11:1581-9
77. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial Doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008; 14:1048-57.
78. Antoniadis CG, Berry PA, Wendon JA, et al. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008; 49:845-61.
79. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36:395-402.
80. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Continuous vs. intermittent forms of haemofiltration and/or dialysis in the management of acute renal failure in patients with defective cerebral autoregulation at risk of cerebral oedema. *Contrib Nephrol* 1991; 93:225-33.
81. Davenport A. The management of renal failure in patients at risk of cerebral edema/hypoxia. *New Horiz* 1995; 3:717-24