

BÖLÜM 10

İSKEMİK HEPATİT

Ramazan YOLAÇAN¹

GİRİŞ

Şok karaciğeri veya hipoksik hepatit olarak da bilinen iskemik hepatit, kalp, dolaşım veya solunum yetmezliğinin bir sonucu olarak sentrilobüler karaciğer hücre nekrozu ve serum aminotransferazlarında ani artış olmasıdır. Bu, akut karaciğer hasarının en yaygın nedenidir. Bilinen herhangi bir akut hepatit nedeni olmaksızın karaciğer hücre hasarını ifade eden bu tabloda karaciğer enzimleri ani ve belirgin olarak yükselmekte ve sonrasında hızla düşmektedir. Genellikle 7-10 gün içinde gerileyen, subklinik seyirli bir tablodur. Çok nadiren fulminan seyredebilir⁽¹⁾. Sistemik hipotansiyon, akut ve kronik kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kardiyopulmoner kollaps, aritmi, pulmoner emboli, ciddi travma, yanık ve sepsis gibi hastalıkların seyrinde görülebilir.

Etyopatogenez

Karaciğer hipoksik strese karşı iyi korunmaktadır. Hepatik kan akımı 800-1200 ml/dk olup kardiyak debinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Karaciğer, oksijen sunumundaki bozulmaya karşı vasküler savunma mekanizmaları tarafından korunur. Birinci mekanizma, portal ven ve hepatic arter tarafından çift kan verilmesidir. Kardiyak kan akışında dolayısıyla portal kan akışında azalmaya neden olan herhangi bir durumda koruyucu bir mekanizma olarak hepatic arter kan akışı artacaktır^(2,3). İkinci savunma mekanizması, karaciğer sinüzoidlerinin anatomik özellikleridir. Sinüzoidler, kan ve karaciğer hücreleri arasındaki alışverişini destekleyen özel kılcak damarlardır. Sinüzoidlerin yüksek geçirgenlik özelliği sayesinde herhangi bir hipoksi durumunda oksijenin karaciğer hücrelerine difüzyonu kolaylaşır⁽²⁾.

İskemik hepatit gelişimine çeşitli faktörler katkıda bulunur. Hastaların çoğunda multifaktöriyel etyoloji bulunmaktadır. Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve septik şok, iskemik hepatit olgularının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır olup her biri çeşitli mekanizmalar ile karaciğer hipoksisine neden olmaktadır. Kalp yetmezliği, iskemik hepatitin alta yatan temel nedenidir ve vakalarının %39-

¹ Uzm. Dr. Dicle üniversitesi tıp fakültesi, dryolacan@gmail.com

70'ini oluşturur. İskemik hepatit ayrıca pulmoner emboli, kardiyak tamponad ve miyokard infarktüsü gibi akut kardiyak durumlarda da görülebilir(4,5). Kalp yetmezliğine bağlı iskemik hepatitte karaciğer iskemisi olayda çok önemli rol oynar. Bu iskemik hepatit için tek hemodinamik faktör değildir. Bir diğer hemodinamik faktör ise oksijen difüzyonunu bozan sağ kalp yetmezliğine sekonder karaciğerin pasif konjesyonudur. Uzun süreli pasif konjesyon sinüzoidlerde ödem ve fibroze neden olur. Bunun sonucunda oksijen ve beslenme ürünlerinin difüzyonu bozulur ve zon 3 hepatositlerde hipoksik hasar riski artar(6).

İskemik hepatit vakalarının % 15'inin nedeni solunum yetmezliğidir. Solunum yetmezliğindeki hipoksemi iskemik hepatitin oluşumunda ana hemodinamik faktördür. Septik şok, iskemik hepatit vakalarının % 15-30'unu oluşturur. Septik şoka bağlı iskemik hepatitte, kardiyak ve hepatik kan akışındaki artışın artan oksijen talebini ve karaciğer hücrelerinin oksijeni kullanma yeteneğindeki azalmayı dengelemek için yeterli olmaması ile ortaya çıkar. Oksijen dağıtımını ile tüketimi arasındaki bu dengesizliğin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler karaciğer mikro sirkülasyonunun akışkanlığını ve solunum fonksiyonlarını bozarak iskemik hepatitte önemli rol oynarlar(7).

Ayrıca hipertermi vakalarında oksijen tüketiminde artma ve hemorajik şoka bağlı hipovolemi de iskemik hepatit oluşumuna katkıda bulunabilir(4,5,8).

Sıklık

İskemik hepatit tanısının ilk konulduğu yıllarda çok az sayıda vakanın yayınlanması bu durumun çok nadir görüldüğü düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur. Aslında, iskemik hepatit nadir görülen bir durum değildir. Hatta serum aminotransferaz yüksekliğini ele alan çoğu çalışmada enzim yüksekliğinin ana nedeni olarak kabul edilmektedir(9-12). İskemik hepatitin insidansı altta yatan nedene bağlı olarak değişir. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda iskemik hepatit sıklığının herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalar arasında %0.3, yoğun bakım ünitelerindeki hastalar arasında %1-2, kardiyoloji ünitelerinde %3 ve kardiyak output düşüklüğü ile giden hastaların bulunduğu kardiyoloji ünitelerinde %22 olduğu gösterilmiştir. Son veriler bu oranların yaşlı hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir(4,11,12). İskemik hepatitin gerçek sıklığının küçümsenmesinin en büyük sebebi bu tür hastaların gastroenteroloji veya dahiliye kliniklerinde takip edilmemesidir.

Klinik özellikler

İskemik hepatit hastaları genelde yaşlı ve erkek hastalar olup yaş ortalaması yaklaşık olarak 70'dir(4,5,8). Hastaların çoğunda akut bir olay sonucunda klinik oluş-

maktadır. Bu duruma neden olan akut olaylar arasında akut pulmoner ödem, solunum sıkıntısı, miyokard infarktüsü, aritmi ve sepsis yer alır. Başvuru sırasında hastaların durumu krtitik olup vakaların %50'sinde şok durumu bulunmaktadır(4,8). Hastalarda fizik muayene bulgusu yoktur ve karaciğer hasarının tipik klinik belirtileri nadirdir. Sarılık hastalığın seyrinde geç ortaya çıkar ve tüm hastaların %10-15'inde bulunur(4,5). Hepatomegali %50 hastada görülürken, splenomegali ve varis nadiren görülür(4). Bununla birlikte hastaların çoğunda iskemik hepatitin ana nedeni olan kalp yetmezliğinin belirtileri mevcuttur(4,5,8). Hepatomegali ve hepatik konjesyon sonucunda sağ üst kadran ağrısı, hepatojuguler reflü, nefes darlığı, halsizlik ve ayak bileği ödemi görülebilir(4,5). Ensefalopati, genelde iskemik hepatite neden olan durumlarda (örn. şoka bağlı serebral perfüzyon bozukluğu, kardiyopulmoner resisütasyon sonrası hipoksik beyin hasarı) ve hepatik ensefalopatinin kendisine bağlı olarak nedeni bilinmeyen bir şekilde meydana gelmektedir(13).

Laboratuvar bulguları

İskemik hepatitin başlangıcında aspartat aminotransferaz (AST) , alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) hızlıca yükselir. İskemik hepatite neden olan durumun stabilizasyonu ve ortadan kaldırılmasından sonra aminotransferazlar hızlıca düşer. İlk 3 gün içinde AST ve ALT seviyelerinde %50'den daha fazla düşüş olur. 7-10 gün içinde enzimler normale döner. AST'deki normale dönüş yarılanma ömrü nedeniyle ALT'den daha hızlıdır (14). ALT/LDH oranı akut hepatitin diğer nedenlerinden farklı olarak iskemik hepatitte 1.5'in altındadır. Viral hepatit, toksik hepatit veya iskemik hepatite bağlı gelişen hepatosellüler hasarda AST ve ALT düzeyleri artabilir, fakat LDH düzeyi bu durumlar içinde sadece iskemik hepatitte çok yüksek düzeylere ulaşır. Total bilirubin düzeyi genelde ılımlı bir yükseliş gösterir ve üst sınırın 4 katını geçmez. Aminotransferazlar ve LDH düşmeye başladıktan sonra bilirubin seviyesi pik yapar. Alkalen fosfataz düzeyi genelde normal olup ılımlı bir yükseliş gösterebilir. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) > 1.5 olması akut karaciğer yetmezliğinde tanı kriteri olarak kullanılmaktadır(15). İskemik hepatit hastalarında INR karaciğer sentez fonksiyon derecesini göstermede prognostik öneme sahiptir. INR> 2 olması bu hastalarda genel mortalitede bağımsız bir risk faktörüdür(8). Hemodinamik başarısızlığın bir sonucu olarak çoğu olguda kreatinin düzeyi yükselecektir. 34 iskemik hepatitli olgunun olduğu bir çalışmada, olguların %90'ından fazlasında renal yetmezlik bildirilmiştir(16). Viral veya ilaca bağlı hepatitte böbrek yetmezliği olağandışı olduğu için ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bazı araştırmacılar tarafından özellikle çocuk hastalarda hipogliseminin iskemik hepatitin bir özelliği olabileceği savunulmuştur(17,18).

Görüntüleme yöntemleri

İskemik hepatitli hastalarda tipik sonografik bulgular, düşük kardiyak debi nedeniyle karaciğerde pasif konjesyon ve bunun sonucunda hepatik venlerde genişlemedir. Ultrasonun iskemik hepatitin tanı ve tedavisinde kullanılması konusunda yeterli çalışma yoktur. Fakat yoğun bakım ünitesinde hasta başında kolayca uygulanabilme avantajı vardır. Ayrıca bazı durumlarda hepatik venler ve vena kava inferioradaki genişlemeyi göstermesi tanıda yardımcı olabilir(19,20). Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme tanı ve tedavide gerekli değildir. Ancak belirli durumlarda yardımcı bilgiler sağlayabilir(21).

Patoloji

İskemik hepatitte karaciğer biyopsisinde tipik histolojik lezyon, sentrilobüler karaciğer hücre nekrozudur(22,23). Ayrıca sinüzoidal konjesyon bulgusu mevcuttur. Fibrozis, altta yatan bir karaciğer hastalığı veya uzun süreli konjestif hepatopati yok ise görülmez. Hastaların çoğunda iskemik hasar paterni, spontan olarak hepatositlerin rejenerasyonu ile normal histolojik yapıya geri döner(6,24). Ancak iskemik hepatitin tanısı için karaciğer biyopsisi genellikle gerekli değildir. Tanı klinik ve tablo 1'de tanımlanan kriterlerin varlığına göre konur(25).

Tablo 1: İskemik hepatit için tanı kriterleri

1. Akut kardiyak, dolaşım veya solunum yetmezliği kliniği
2. Serum aminotransferaz aktivitesinde geçici hızlı artış (normal değerlerin üst sınırının en az 20 katına ulaşan)
3. Karaciğer hücre nekrozunun olası diğer nedenlerinin dışlanması

Hastalardan ayrıntılı bir anamnez alınmalı, iskemik hepatit düşünülmesi halinde öncelikle akut hepatitin diğer yaygın ve tedavi edilebilir nedenleri göz önünde bulundurulmalı ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır. İskemik hepatit diğer serum aminotransferaz yüksekliği yapan nedenlerden şekil 1'de gösterildiği gibi ayırt edilebilir(25).

Tedavi

İskemik hepatit için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin temeli altta yatan durumun düzeltilmesidir. Doğru tanının erken konulması ve yeterli tedavinin verilmesi ana prognostik noktadır. Arteriyel oksijen içeriğinin ve kan basıncının optimize edilmesi, yeterli vasküler dolumu sağlamak ve kalp debisini artırmak ana tedavi hedefleridir. Böylece karaciğer hücrelerine oksijen temini artırılarak karaciğer hücreleri ile kan arasında oksijen alışverişi kolaylaştırılır.

Prognoz

İskemik hepatitin prognozu kötüdür. Hastaların çoğu yaşlı olup yaşam beklentisi düşüktür. Hastaların yarısından daha fazlası aynı yatıştan kısa bir süre sonra veya yoğun bakımda kaldıkları sürede ölmektedir(8). 2003 yılından sonra yayınlanan 5 büyük çalışmada toplam hastane içi ölüm oranı %56 iken 1 yıllık sağ kalım yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir(4,5). Bu hastaların sadece çok az bir kısmı karaciğer yetmezliğinden ölmektedir. Fakat karaciğer hasarının mortalite üzerinde büyük etkisi vardır. Uzamış INR, karaciğer hasarının ciddiyetinin iskemik hepatitin ölümlünde önemli rol oynadığını göstermektedir. INR>2 olması bu hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Ölümün önde gelen nedeni septik ve kardiyojenik şok gibi altta yatan hastalıklardır. Bütün ölümlerin yaklaşık %80'inin nedeni septik şok, kardiyojenik şok veya kardiyak arresttir. Prognozu belirleyen ana koşul altta yatan hastalığın şiddetidir. Serum aminotransferaz seviyelerinde 24 saatten daha fazla progresif artış olan hastalarda mortalite oranı daha fazladır. Uzun süreli karaciğer hasarı olan hastalardaki mortalitenin daha fazla olmasının sebebi karaciğerin stabilize edilememesi olabilir. Vazopressör tedavi alan hastalarda mortalite daha yüksektir(8).

Sonuç olarak, serum transaminaz değerlerinde büyük bir artışın sadece viral veya toksik hepatitten kaynaklanmayacağı, aynı zamanda iskemik hepatitten de kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Prognozu kötü olan bu tabloda hastaların yarısı birkaç gün veya hafta içinde ölmektedir. Mortalite, esas altta yatan durumun ciddiyeti ile ilişkilidir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Altta yatan durumun hızlıca tanınması ve yeterli tedavinin verilmesi prognoz için çok önemlidir.

Serum aminotransferaz seviyelerinde belirgin artış



Akut kardiyak, dolaşım veya solunum yetmezliği kliniği
Ayrıntılı anamnez ile diğer olası nedenlerin dışlanması

Evet

Hayır

İskemik hepatit

⊕

*Belirsiz hastalarda ek testler gerekir.

İlaç veya toksin kaynaklı toksisite
Viral hepatit
Otoimmün hepatitin akut alevlenmesi
Akut Budd-Chiari sendromu
Veno-oklüziv hastalık
Hepatik enfarktüs
Biliyer anormallik
Malign infiltrasyon
HELP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı
Metabolik ve genetik hastalıklar

Şekil 1: Belirgin serum aminotransferaz yüksekliliğine yaklaşım. *Belirsiz vakalarda, görüntüleme teknikleri, laboratuvar değerlendirmesi (hepatit serolojisi, otoimmün belirteçler, ilaç doz seviyeleri örn. asetaminofen), hepatik hemodinaminin invaziv değerlendirmesi veya karaciğer biyopsisi.

KAYNAKLAR

1. Schafer DF, Sorrel MF. Vascular disease of the liver. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Eds Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 2002; 70: 1364-70.
2. Laut WW. Hepatic vasculature: a conceptual review. *Gastroenterology* 1981; 81: 159- 73.
3. Laut WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: G549- 56.
4. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82: 392- 406.
5. Birrer R, Takudan Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007; 46: 1063- 70.
6. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*

2002;6:947-67

7. Zhang H, Vincent J-L. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993; 40: 168- 76.
8. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al (2009) Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35: 1397-405
9. Johnson RD, O'connor ML, Kerr RM. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1244- 5.
10. Whitehead HW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999; 45: 129- 33.
11. Bruguera M, Barrera JM, Corradi F, Mas A. Hipertransaminemia superior a 400 U/L en adultos atendidos en un hospital terciario. Estudio propectivo de su etiologia. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 15- 9.
12. Hickman PE, Potter JM. Mortality associated with ischaemic hepatitis. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 32- 4.
13. Fuhrmann V, Drolz A, Kneidinger N, et al (2009) Hyperammonemia in patients with hypoxic hepatitis. *Gut* 58[Suppl 2]: P0450
14. Dufour R, Lott J, Nolte F, et al (2000) Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 46: 2027-49
15. Stravitz R, Kramer A, Davern T, et al (2007) Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 35: 2498-508
16. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, et al. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:183-6.
17. Garland JS, Werlin SL, Rice TB. Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 1988; 16: 1209- 12.
18. Jacqmin E, Saliba E, Blond MH, Chautepie A, Laugier J. Liver dysfunction and acute cardiocirculatory failure in children. *Eur J Pediat* 1992; 151: 731- 4.
19. Gore RM, Mathieu DG, White EM, et al. Passive hepatic congestion: cross-sectional imaging features. *A J R* 1994; 162: 71- 5.
20. Henriksson L, Hedman A, Johansson R, Lindstrom K. Ultrasound assessment of liver veins in congestive heart failure. *Acta Radiol* 1982; 23: 361- 3.
21. Kahn J, Haker KM, Petrovic LM, et al (2000) Radiographic findings of ischemic hepatitis in a cirrhotic patient. *J Comput Assist Tomogr* 24: 887-9
22. Bynum T, Boitnott JK, Maddrey WC (1979) Ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 24: 129-35 36.
23. Arcidi J, Moore GW, Hutchins GM (1981) Hepatic morphology in cardiac dysfunction. A clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol* 104: 159-66
24. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000;109:109-13
25. Valentin F, Bernhard J , Anna Z , Andreas D. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* (2010) 122: 129-139.