

BÖLÜM 11

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Selma DEMİRBAŞ YÜCELDİ¹

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY), altta yatan kronik karaciğer hastalığı ve sistemik hastalık karaciğer tutulumu yokken, akut olarak gelişen karaciğer disfonksiyonudur. Fulminan hepatik yetmezlik, akut hepatik nekroz, fulminat hepatik nekroz ve fulminan hepatit olarak da adlandırılmıştır. Karaciğer kaynaklı koagülopati ve ensefalopati, karaciğer hasarı şiddetini gösteren, 2 kardinal bulgudur; AKY tanısı için her ikisi de olması gerekmektedir. Hepatik ensefalopati yokluğunda gelişen koagülopati, akut karaciğer hasarı, olarak tanımlanmıştır.

Etiyolojisi ilaç ilişkili, viral, immünolojik, iskemik, toksik, veya belirlenememiş olabilir. AKY, Amerika'da, yılda tahmini 3000 vaka ile nadir ve spesifik bir durumdur (1). Bilinen nedenlerin her biri için de risk düşüktür. Hepatit A ve B' li hastalarda risk %1 den az, asetaminofen overdoz alanlarda %0,2 dir (1).

AKY, günler veya haftalar içinde tutulmamış sistem bırakmadan multiorgan yetmezliğe neden olabilir. Tedavi edilmediğinde prognozu kötüdür. En önemli medikal acillerden biridir. Hızlı ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir; bu durumda sağkalım oranı %60 üzerindedir. Erken tanı, gelişmiş yoğun bakım protokolleri ve gereğinde acil karaciğer transplantasyonu ile hastalık gidişatı iyileştiği gözlenmiştir (1-3).

Tanım

Akut karaciğer yetmezliği, altta yatan kronik karaciğer hastalığı olmayan bir hastada, ensefalopati ve bozulmuş karaciğer sentez fonksiyonu (INR \geq 1.5) ile birlikte şiddetli akut karaciğer hasarı gelişimini ifade eder. Akut karaciğer yetmezliğini kronik karaciğer yetmezliğinden ayıran süre, raporlar arasında farklılık gösterse de, yaygın olarak kullanılan bir süre sınırı < 26 haftadır.

AKY, hastalık süresine göre subgruplara ayrılabilir. Çeşitli eşik değerler kullanılmıştır. Sarılık ve ensefalopati gelişimi arasındaki süre 7 günden kısa ise hiperakut, 7 ila 21 gün arası ise akut veya 21 gün ila 26 hafta arası ise subakut olarak sınıflandırılmaktadır (1-3). Hiperakut veya akut karaciğer yetmezliği olan has-

¹ Uzm Dr, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, selmademirbas@yahoo.com

talarda serebral ödem sık görülürken subakut karaciğer yetmezliğinde nadirdir. Diğer taraftan subakut karaciğer yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliği ve portal hipertansiyon daha sık görülmektedir (2). Bu subgruplar prognozla ilişkilendirilmiştir; hiperakut karaciğer yetmezliği olan hastalar, subakut karaciğer yetmezliği olanlardan daha iyi bir prognoza sahip olma eğilimindedir (2)

Etiyoloji

Akut karaciğer yetmezliği, çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (Tablo 1'de). Erişkin dönemde en sık nedenleri viral ve ilaca bağlı hepatitlerdir. Avustralya, Avrupa, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaca bağlı karaciğer hasarı, Asya ve Afrika'da viral hepatit baskındır (1-3). Tüm araştırmalar sonucunda bir grupta etiyoloji saptanamamaktadır. Bu durumda seronegatif hepatit, non A-E hepatit, belirsiz etiyolojili hepatit gibi tanımlar kullanılmaktadır. Bazı bölgelerde, bu oran %32 gibi yüksek oranda olabilmektedir. Orta yaşlı kadın ve subakut hastalık paterni, bu grupta daha sık bulunmaktadır. Tanımlanamamış ilaçlar, toksinler veya otoimmün süreçler altta yatan mekanizmalar olabilir (1).

Viral enfeksiyonlar: AKY'ne neden olduğu saptanan başlıca virüsler hepatit A, B, D ve E virüsleridir. Hepatit C, herpes simplex virüs, varicella zoster virüs, Epstein-Barr virüs, adenovirüs ve sitomegalovirüs de AKY yapabilir. Hospitalize olgularda, bu enfeksiyonların AKY geliştirme riski tahmini olarak %0,1-4' dür. HAV ve HBV ilişkili AKY insidansı, muhtemelen aşı programları ve HBV için etkili antiviral tedavilerin bulunması sonucunda, azalmıştır. King's Kolej hatanesi serilerinde, AKY nonasetaminofen nedenleri arasında hepatit A ve B' li hastaların oranı 1973-1978 yılları arasında %56 iken, 2004-2008 yılları arasında %17 e gerilemiştir (1). Akut hepatit B' ye ek olarak, AKY, spontan olarak veya immunsupresif ilaçlar (hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu sonrası gibi) veya kemoterapi başladıktan sonra gelişen hepatit B reaktivasyonu sonucu da gelişebilir. Risk altındaki hastalarda, uygun antiviral profilaksi ile bu risk elimine edilebilir (1).

Hepatit E, Asya ve Afrika'da yaygın; batı ülkelerinde de, domuz bulaşı ile ilişkili olarak, artarak görülmektedir. Genel mortalite oranı %0,5-3 tür. Ancak gebe kadınlarda mortalite oranı %15-25' e çıkmaktadır (1).

HCV maruziyeti sonrası AKY gelişim riski, tanımlanmış vakalar bildirilse de, çok düşük görünmektedir (1).

AKY, herpes simplex virüs enfeksiyonunun (HSV) nadir bir komplikasyonudur. Heriki HSV-1 ve HSV-2 de etiyolojiden sorumludur. Transplant alıcılar, neonatal, steroid tedavi alanlar, HIV enfekte olanlar, gebeler, kanser veya miyelodisplastik sendromu olanlarda risk artmıştır.

Tablo 1: Akut karaciğer yetmezliği nedenleri

İlaçlar ve toksinler (Asetaminofen (parasetamol), alkol, allopurinol, amiodarone, amoksisilin, aspirin, karbamazepin, karbon tetraklorid, siprofloksasin, kokain, MDMA (Ecstasy), metamfetamin, dapson, didanozin, disülfiram, doksisiklin, efavirenz, gemtuzumab, altın, halotan, izoniyazid, rifampin, itraconazole, ketokonazol, labetalol, monoamine oksidaz inhibitörleri, metildopa, nikotinik asit, nitrofurantoin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, fenitoin, propiltiourasil, pirazinamid, statinler, sülfonamidler, terbinafin, tetrasiklin, trisiklik antidepresanlar, valproik asit, zehirli mantarlar (Amanita phalloides)
Viral (Hepatit A, B, C, D, E, Herpes simplex virüs, citomegalovirus, Ebstein Barr virüs)
Hypoperfüzyon (iskemik hepatit, sinusoidal obstrüksiyon sendromu, sepsis)
Gebelik ilişkili (Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sendromu)
Yağlı infiltrasyon (Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, Reye's sendromu)
Genetik – Wilson hastalığı
Budd Chiari sendromu, Otoimmün hepatit
Tümör infiltrasyonu, hipertermi, hepatektomi, hemofagositik lenfositosis

Epstein-Barr virüs, herhangi organı etkileyebilir; hepatit ve kolestaz yapabilir. Nadir de olsa, fatal hepatit vakaları bildirilmiştir. Adenovirüs gastrointestinal tutulumu daha sıklıkla akut diyare şeklindedir. Ancak hepatit immunsupreselerde gelişebilen bir komplikasyondur.

Karaciğer fonksiyon anormallikleri, semptomatik sitomegalovirüs enfeksiyonunda sıklıkla karşılaşılmaktadır. Subklinik transaminit, immunitesi sağlam olan hastalarda en sık bulgudur, fakat ara sıra, daha önemli laboratuvar anormallikleri veya hepatik disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (1-3).

İlaç ve toksinler: İlaç ilişkili AKY, 3 paternde olabilir; doz ilişkili, idiosinkratik ve hipersensitivite reaksiyonları. Doz ilişkili toksisite yapan ilaca en güzel örnek asetaminofen (parasetamol)dir; kullanılan doz, AKY riskini belirleyenler arasındadır. İdiosinkratik reaksiyonlar, genellikle ilaç ilişkili karaciğer hasarı (drug induced liver injury) (DILI) olarak anılır. 300 DILI vakasının olduğu bir çalışmada, 100 den fazla farklı ajan; bunların %46 sı antimikrobial ve %15 i santral sinir sistemi ajanları olduğu saptanmıştır. Mortalite oranı %3 – 4 idi. Halotan hepatitine 1970-1980' li yıllarda karşılaşılrken günümüzde tarihsel önemi vardır. hepatiti ile reaksiyonuna bir örnektir. Risk, ilk maruziyetde minimal iken, sonraki maruziyetlerde artmaktadır (1-3).

Asetaminofen, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde toksin ilişkili AKY' nin en sık nedenidir (1). Hepatotoksisite doz ilişkilidir ve terapötik

dozlarda (öncesinde karaciğer hastalığı olmayanlarda günde 4 grama kadar) nadiren oluşur. AKY, altta yatan karaciğer hastalığı olan (özellikle, sitokrom P450 sistemini aktive eden alkol kullanımına devam edilmesi) veya antikonvülzanlar gibi sitokrom P450 sistemini (özellikle CYP2E1) indükleyen ilaçları kullanan hastalarda normal terapötik dozlarda da gelişebilir. AKY ile ilişkili diğer toksinler mantar zehirlenmeleri (sıklıkla *Amanita phalloides*) ve karbon tetraklorittir (1-3)

İdiosinkratik ilaç reaksiyonları, doz ilişkili asetaminofen toksisitesinden farklı olarak, doz bağımsızdır. DILI genellikle ilaç başlandıktan sonra 6 ay içinde oluşur (3). DILI yapan ilaçlar sıklıkla antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve antikonvülzanlardır. Bitkisel ilaçlar ve diyet takviyeleri de AKY ilişkili saptanmıştır (1-3).

Diğer: Gebelik ilişkili akut karaciğer yetmezliği, hepatik ven trombozu veya Budd-Chiari sendromu, iskemik hepatit, Ecstasy gibi ilaçlar veya sıcak iklimlerde şiddetli fiziksel efor ile tetiklenebilen hipertermi, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı AKY nadir nedenleridir (1).

Tanı

AKY tanısı kliniklidir ve koagulapati, protrombin zamanında uzama ($INR \geq 1,5$) gelişen, akut karaciğer hasarı olan bir hastada hepatik ensefalopati varlığı ile tanı konmaktadır. Diğer klinik bulgular, sarılık, hepatomegali ve sağ üst kadran gerginliği de olabilir. Ensefalopati genellikle aşikardır; ancak subakut karaciğer yetmezliği olan hastalarda, mental durumdaki minimal değişiklikleri saptamak için psikometrik testler gerekebilir. Hipoglisemi veya üremiye sekonder mental değişiklikler ara sıra ensefalopati şeklinde yanlış yorumlanabilmektedir (1-3).

Standart laboratuvar inceleme, tam kan sayımı, koagulasyon testleri, karaciğer ve renal biyokimyasal testler, serum elektrolitler, serum amilaz, kan glukoz, arteriyel PH ve serum laktat düzeyidir. Etiyolojiyi belirlemek için, başlangıç değerlendirmeye ek olarak yaygın viral ajanlar ve otoantikolar, serum seruloplazmin düzeyi için de tarama yapılmalıdır (1-3).

Ultrason, BT veya MR ile karaciğer görüntülemesi rutin pratikte kullanılmaktadır, fakat sıklıkla az spesifik bilgi vermektedir. Tipik erken bulgular, portal hipertansiyon yokluğunda küçülmüş karaciğerdir. Subakut karaciğer hasarında portal hipertansiyon bulguları görülebilir. Karaciğer büyümesi, AKY'de, Budd Chiari sendromu dışında, olağan dışıdır ve olası tanı olarak malign infiltrasyon veya alkolik hepatit akla gelmelidir. Karaciğer görüntüleme, gebeliğin akut yağlı karaciğeri için karakteristik yağlı infiltrasyon veya preeklampsi için karakteristik anormal doku perfüzyon paterni saptanması, gebe bir hastada tanıda yardımcı olabilmektedir (1).

Karaciğer biyopsisinin, AKY tanı ve tedavisinde rolü sınırlıdır. Karaakteristik bulgular, konfluent nekrozu ve parankimal kollaps nonspesifiktir ve subakut karaciğer yetmezliğinde, rejenerasyon dokusunun bulunduğu alandan yapılan örnekleme, sağlıklı karaciğer dokusunu göstererek, yardımcı olmayabilir. Sonuç olarak AKY olan hastalarda, karaciğer biyopsisi rutin olarak yapılmamaktadır. Biyopside saptanan bulgular, spesifik tanıları destekleyebilir; otoimmün hepatitte karakteristik inflamasyon, valproik asit toksisitesinde mikrovessiküler steatoz, Wilson hastalığında siroz, muhtemel interfaz hepatit, hepatosit balonlaşma, steatoz, gebelik yağlı karaciğerinde yağlı infiltrasyon, preeklampsi veya eklampside fibrin mikrotrombüs ve nekroz ve Budd Chiari sendromunda venöz konjesyon, sinüzoidal dilatasyon gibi. Karaciğer biyopsisi için en güçlü endikasyon, hepatomegalisi olan hastalarda, özellikle nakil düşünülüyor ise, malign infiltrasyon veya alkolik hepatit dışlamak içindir.

Klinik Özellikler

AKY, katastrofik multiorgan yetmezliğini tetikleyebilir. Sarılık, beklenen bulgudur ancak hiperakut karaciğer yetmezliğinde, özellikle asetaminofen ilişkili hastalarda belirgin olmayabilir. Assit, Wilson hastalığı ve Budd-Chiari sendromunun karakteristiğidir ve alta yatan etiolojisinden bağımsız olarak, subakut karaciğer yetmezliği olan hastaların çoğunda görülür.

Ensefalopati: Ensefalopati varlığı, AKY tanısı için zorunludur. Klasik olarak 1'den 4'e kadar bir ölçekte derecelendirilir. 1. veya 2. derece ensefalopatisi olan hastalar, farklı derecelerde uyuşukluk veya oryantasyon bozukluğu gösterirler; ancak uyandırılabilirler ve sesli uyarana uygun yanıt verebilirler. 3. derece ensefalopatiye ilerleme ile, aşırı ajitasyon ve sonrasında konfüzyon gelişir; hasta sadece basit komutlara cevap verebilir. 4. derece ensefalopatide, derin koma gelişir ve hasta sadece ağırlı uyarılara yanıt verebilir. Ensefalopatinin başlangıç noktası ve ilerleme hızı değişkendir ve öncesinde belirtildiği gibi, AKY subklasifikasyonu için temel oluşturur.

Intrakranial Hipertansiyon ve Serebral Ödem: Serebral ödem, AKY'nin belirleyici bir komplikasyonu; majör ölüm nedeni ve başarılı nakil için bir tehdittir. Erken klinik çalışmalarda, serebral ödemin, grade 3-4 ensefalopatisi olan hastaların %80' inde geliştiği, ayrıca, King's Kolej hastanesinden yapılan geniş tek merkez bir derlemede, intrakranial hipertansiyon sıklığında dramatik bir azalma olduğu, 1984-1988 yıllarında %76 iken, 2004-2008 yıllarında %20' ye gerilediği gözlenmiştir (1).

Serebral ödem klinik bulguları, sistemik hipertansiyon, deserebre postür, hiperventilasyon, anormal pupil refleksleri, son olarak beyin sapı refleksleri ve

fonksiyonlarının bozulması şeklindedir. Papilödem nadiren gözlenir. Medikal tedaviye yanıt, birkaç tane sağ kalan hastada rezidü nörolojik defisit tanımlanmış olsa da, genellikle ya tam iyileşme ya da ölüm şeklindedir. Beyin BT, karakteristik değişiklikler gösterir, fakat sonucu öngerebilir. Sonuç, direk intraserebral basınç monitorizasyonu ile daha doğru değerlendirilir (1-3).

Hemodinamik değişiklikler ve Dolaşım Yetmezliği: AKY' deki hemodinamik değişiklikler, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya septik şokta gözlenenlere benzerdir. İlk olarak hiperdinamik sirkülasyon, artmış kardiyak output ve azalmış sistemik periferel vasküler rezistans gelişir. Progresif hastalık, kardiyak outputta azalma veya yeterli ortalama arteriyel basıncı idame etmede başarısızlığın bir sonucu olarak, dolaşım yetmezliğine neden olur. Bu da AKY' inde ölümün yaygın bir nedenidir ve başarılı nakile bir engeldir. Kardiyak aritmiler gelişebilir ve hipo-hiperkalemi, asidoz, hipoksi veya santral venöz kataterin kardiyak iritasyonu gibi presipitan bir olaya bağlı olabilir (1-3).

Enfeksiyon: AKY olan hastalar, defektif nötrofil fonksiyonları da içeren immunsupresyon nedeni ile, enfeksiyona eğilimlidir. Risk karaciğer hastalığı olanlara göre 2 kat daha fazladır (1). Enfeksiyon, bağımsız olarak veya sikülatuvar ve multisistem yetmezliğin bir komponenti olarak, ölümün yaygın nedenidir. Erken klinik çalışmalar da, grade 2 veya daha yüksek derece ensefalopati hastalarda, bakteriyel enfeksiyon %80'inde, fungal enfeksiyon %32' sinde saptanmıştır (1). Pozitif kültür kaynakları, kan, idrar, balgam ve vasküler kanüller olduğu saptanmıştır. Predominant bakteri Staphylococcus aureus, Streptococci ve coliform bakteri iken, Candida türlerinin, fungal enfeksiyonların çoğunluğundan sorumlu olduğu görülmüştür. Fungal enfeksiyonların özellikle tanısı zordur ve olguların sadece %50 sinde, antemortem saptanmışlardır (1). Heriki bakteriyel ve fungal sepsis için risk faktörleri, beraberinde olan renal yetmezlik, kolestaz, barbitürat ile tedavi ve karaciğer naklidir (1-3).

Renal yetmezlik: Erken çalışmalar, asetaminofen overdoz sonrası gelişen AKY hastaların %75' inde ve diğer etiyolojilere bağlı AKY hastaların %30' unda renal yetmezlik olduğunu göstermiştir (1). Asetaminofen ilişkili ve diğer etiyolojiler arasında temel farklıklar mevcuttur. Asetaminofen overdoz sonrası renal yetmezlik, direk renal toksisite sonucudur ve karaciğer hasarı ile paralel, hastalık erken döneminde, gelişir. Erken renal disfonksiyon, Wilson hastalığı, mantar intoksikasyonu ve gebelik ilişkili sendromlarda da görülebilir. Birçok nonasetaminofen ilişkili olguda, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliğinin bir sonucu olarak, hastalık geç döneminde gelişir. Fonksiyonel veya prerenal yetmezlik (üriner sodyum <10 mmol/L, idrar/plasma osmolarite oranı >1,1) şeklinde başlayıp, akut tübüler nekroza doğru ilerleme gösterir. Üre sentezi AKY'inde bozulmuştur ve renal fonksiyon monitorizasyonunda serum kreatinin düzeyleri tercih edilmektedir (1-3).

Hematolojik anormallikler: Karaciğer, koagülasyon faktörlerinin çoğunun, endotelial hücreler tarafından sentezlenen factor VIII dışındaki tüm koagülasyon faktörlerinin, ayrıca bazı koagülasyon ve fibrinoliz inhibitörlerinin de, sentezinden sorumludur. Akut karaciğer hasarından sonra, fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, IX ve X dolaşımdaki düzeyleri azalır. Protrombin zamanı ve INR gibi fonksiyonel parametreler, faktör 5 gibi bireysel faktör seviyeleri, karaciğer hasarı şiddetinin göstergesi olarak yaygın kullanılmaktadır. Karaciğer tarafından koagülasyon faktörleri sentezinin azalmasına ek olarak, periferik tüketim de artmaktadır. Aşkar DİK ara sıra, özellikle gebelik ilişkili sendromlarda, gözlenmektedir (1-3).

Protein C, S gibi antikoagulan proteinler ve antitrombin sentezi de azalır ve sıklıkla koagülasyon faktörleri düzeyi ile fizyolojik dengede kalır. Bu bulgu, şiddetli koagülopati laboratuvar bulguları olan hastaların neden çok az klinik kanama gösterdiklerini muhtemelen açıklar. Aslında, kanama riski trombosit sayısıyla çok daha yakından bağlantılıdır; AKY'nde trombosit fonksiyonunda hem kantitatif hem kalitatif kusurlar iyi tanımlanmıştır. 100.000/mm³ altı trombosit sayıları hastaların %70 inde görülmektedir; trombosit agregasyonu da bozulmaktadır. Ayrıca, dolaşımda artmış von Willebrand faktör düzeyine bağlı olabilecek, trombosit adhesivitesinde de artış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (1-3).

Coombs negatif hemolitik anemi, Wilson hastalığı için karakteristiktir ve otoimmün hepatit ilişkili AKY'nde de görülebilir. Aplastik anemi, daha genç hastalarda seronegatif hepatit ile ilişkilidir ve parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı olabilir. Eritrohemofagositoz, AKY'nde giderek daha fazla karşılaşılmaktadır ve kötü prognoz göstergesidir.

Tedavi Yaklaşımı

AKY'nde hayatta kalma oranları önemli ölçüde iyileşmiştir. Hastaların %60'ından fazlasının hastalıktan kurtulması beklenebilir. King's Kolej hastanesinin 1973 den 2008 e kadar olan tecrübesi, hasta bakımı ve transplantasyondaki gelişmelerin, bağımsız olarak, toplam sağkalımda %16,7'den %62,2'ye artışa katkı sağladığı gösterilmiştir (1). Zaman esastır; önemli fayda, AKY'nin erken tanınması ve uzman merkeze erken transferi, yakın monitorizasyon, komplikasyonların yönetimi ve uygun olgularda acil karaciğer naklinin değerlendirilmesi ile elde edilir (1-3).

Genel önlemler

Yüksek grade, grade 3-4 ensefalopati hastalarda, öncelikli olarak yeterli sıvı resüstasyonu sağlanmalı ve havayolu korunmalıdır. Asetaminofen ilişkili akut karaciğer hasarında, agresif sıvı resüstasyonu önemlidir. Metabolik asidoz, ciddi toksisitenin bir göstergesidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bununla birlikte, asi-

doz erken sıvı resüsitasyonuna yanıt verdiğinde hayatta kalma beklentileri önemli ölçüde iyileşmiştir. Mantar ilişkili AKY de sıvı resüstasyonundan benzer ölçüde fayda görür. Parenteral vitamin K uygulaması yaygın bir uygulamadır; fakat başvurudan önce uzun süreli sarılık dönemleri olan hastaların küçük bir kısmında etkisi olmaktadır (1-3).

N-asetilsistein, asetaminofen overdoz tedavisinde iyi tanımlanmıştır ve asetaminofen alımının ilk 15 saati içinde uygulandığında karaciğer hasarını önlemede etkilidir. Nonasetaminofen nedenlerle gelişen AKY hastalarında da, Amerika'da yapılan bir çalışmada tüm sağkalımda fark olmasa da nakilsiz sağkalım, grade 1-2 ensefalopatisi olan hastalarda, N-asetilsistein alanlarda daha iyi olduğu görülmüştür (1-3).

HBV' ye karşı hızlı etkili antiviral ilaçlar, yüksek viremi düzeyleri olan reaktif HBV enfeksiyonunda ve şiddetli seyreden akut HBV enfeksiyonunda (INR >1,5 olması veya 4 haftadan uzun süreli sarılık olması) endikedir (1).

Penisilin ve muhtemelen silmarin, Amanita phalloides toksisitesinde, özellikle mantar yenmesinden kısa süre sonra uygulanırsa, etkili olabilir (1).

D-penisilamin, Wilson hastalığında ensefalopati geliştiği zaman etkili değildir, fakat ensefalopati yokluğunda, akut presentasyonla gelen hastada akılda tutulmalıdır. Benzer şekilde, otoimmün hepatitte, glukokortikoid tedavi, AKY gelişmiş hastayı nadiren kurtarır ve enfeksiyona eğilim yaparak süreci komplike edebilir (1-3).

Prognoz

AKY olan hastalarda prognozu belirlemek, optimal bir yönetim planı sağlamak, özellikle, nakil ihtiyacı ve uzman bir merkeze sevk ihtiyacını belirlemek için çok önemlidir (1-3).

AKY prognozunu belirleyen en önemli 3 faktör, altta yatan etiyoloji, hastanın yaşı ve ensefalopati derecesidir. Spontan iyileşme, transplantasyonsuz sağkalım oranı, düşük grade ensefalopatilerde; 10-40 yaş aralığında ve asetaminofen, hepatitis A, iskemi, veya gebelik ilişkili yetmezliği olanlarda; hepatitis B, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu, kanser, veya indetermine nedene bağlı yetmezliği olanlara göre, daha yüksektir. Bir diğer erken belirlenebilen kötü prognoz göstergesi, ensefalopati başlamadan önce, 7 günden daha uzun süreli sarılık öyküsüdür; spontan sağ kalanların çoğu, hiperakut AKY kategorisinde saptanmıştır (1).

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda sonucu tahmin etmek, karaciğer transplantasyonundan fayda görmesi muhtemel hastaları belirleyebilmek için

çeşitli modeller geliştirilmiştir (4-9). King's Koleji kriterleri, karaciğer transplan-tasyon için hasta seçiminde en yaygın kullanılan modeldir (10). Ayrıca, kronik karaciğer hastalığı olanlarda mortaliteyi belirlemede kullanılan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru, akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda da uygulanmıştır (4,5) . Akut karaciğer yetmezliğinde mortaliteyi tahmin edebilen di-ğer skorlamalar, SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) skoru, Clichy skoru ve ALFSG (Acute Liver Failure Study Group) indeksidir (6-9).

King's Kolej Kriterleri: 1989 yılında yayınlanmış ilk prognostik modellerden-dir. (10). Asetaminofen ilişkili ve diğer nedenlere bağlı AKY için farklı modeller tanımlanmıştır (Tablo 2'de).

King's Kolej Kriterlerinin doğruluğu çeşitli çalışmalarda ve sistematik incele-melerde değerlendirilmiştir (11,12). Sistemik derlemelerde, asetaminofen ilişkili AKY olan hastalarda mortaliteyi öngörmeye sensitivite %58, spesifitesi %95; ase-taminofen dışı nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda, mortaliteyi öngörmeye sensitivitesi %68, spesifitesi %82 saptanmıştır (11,12).

Tablo 2: Akut karaciğer yetmezliğinde King's Kolej Hastanesi nakil kriterleri

Asetaminofen-ilişkili hastalık
Arteryal pH <7,3; Yeterli sıvı resüstasyonu sonrası ve ilaç alımından >24 saat sonra
Laktat >3 mmol/L
Veya
Grade III veya IV ensefalopati VE
Protrombin zamanı >100 saniye veya INR>6,5 VE
Serum kreatinin >3.4mg/dL (301 µmol/L)
Akut karaciğer yetmezliğinin tüm diğer nedenleri
Protrombin zamanı >100 saniye veya INR>6,7
Veya
Aşağıdaki değişkenlerden herhangi üçünün olması
1. Yaş <10 yaş veya >40 yaş
2. Etiyoloji: non-A, non-B hepatit, halothane hepatit, idiosinkratik ilaç reaksiyonları
3. Ensefalopati başlangıcından önceki sarılık süresi >7 gün
4. Protrombin zamanı >50 saniye veya INR>3,5
5. Serum bilirubin >18 mg/dL (300 µmol/L)

MELD skoru: Hastanın serum bilirubin, serum kreatinin ve INR laboratuvar değerlerini kullanarak ölçüm yapan, prospektik olarak geliştirilmiş ve onaylanmış

bir kronik karaciğer hastalığı şiddeti skorlama sistemidir. Başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesini takiben sağkalımı tahmin etmek için geliştirilmiştir, ancak aynı zamanda akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağkalımı tahmin etmek için de kullanılmıştır(13). Asetaminofen ile ilişkili olmayan akut karaciğer yetmezliğinde MELD skoru, King's Kolej kriterleri ile karşılaştırılmış; mortaliteyi tahmin etmek için 32 veya daha yüksek bir MELD skoru kullanıldığında da benzer sonuçlar elde edildiği saptanmıştır (4-5).

Karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu kararı, spontan hepatik iyileşme olasılığına bağlıdır. Amaç, karaciğer transplantasyonundan fayda görme olasılığı olan hastaları spontan iyileşme olasılığı olan hastalardan ayırt etmektir. Karaciğer transplantasyonundan fayda görmesi muhtemel hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, organ teminini optimize etmenin yanı sıra, transplantasyon olmadan iyileşebilecek hastalarda yaşam boyu immünosupresyonu önler. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de , transplantasyon gerektiren akut karaciğer yetmezliği olan hastalara, transplantasyon listesinde en yüksek öncelik verilmektedir. Organ nakli yapılanların karaciğer naklini takiben bir yıllık sağ kalım oranları %80'den fazladır (1).

Hastanın karaciğer transplantasyonuna engel, kontrendike bir durumu olup olmadığı da belirlenmelidir. Ciddi kardiyopulmoner hastalık veya karaciğer dışında malignite gibi transplantasyon için kontrendikasyonları olup olmadığını belirlemek önemlidir. Ayrıca, suisid amaçlı doz aşımı durumlarında, hastanın gelecekte kendine zarar verme davranışı için yüksek risk altında olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

Komplikasyonların tedavisi

Nörolojik komplikasyonlar: Ensefalopati, AKY' nin belirleyici özelliklerindedir. AKY' nde hepatik ensefalopati için, kronik karaciğer hastalığında kullanılan hiçbir spesifik tedavinin genel sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir. İstisnai olarak subakut karaciğer yetmezliğinde bu spesifik tedaviler etkili olabilir. Akut karaciğer hastalarında ciddi protein kısıtlamaları protein katabolizmasını tetikler ve bundan kaçınılmalıdır. Laktuloz ve emilmeyen oral antibiyotiklerin de akut karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide etkinliği gösterilmemiştir. Laktuloz kullanımıyla ilgili bir endişe, karaciğer nakli sırasında teknik zorluklarla sonuçlanabilecek bağırsak şişkinliğine yol açabilmesidir (3); akut karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopatide rutin olarak kullanılmamaktadırlar. Ensefalopati derinleştikçe, hastanın havayolu korunması önemlidir. Grade 3 ensefalopati gelişmesi durumunda endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekmektedir.

Bu durumda yeterli analjezi ve sedasyon da sağlanmalıdır; propofol ve fentanil kombinasyonu önerilmiştir. Ayrıca, taktik uyarı ve hareketin en aza indirilmesi, başın %20-30 elevasyonu, boyun rotasyonundan kaçınılması şeklinde serebral ödem riskini azaltmaya yönelik önlemler de alınmalıdır (1).

Tedaviye uygun ana nörolojik komplikasyon serebral ödemdir. Mannitol ana tedavi seçeneği iken hipertonic salin de alterantif birinci basamak tedavi olabilir. Hipertonic salin, kan basıncını artırma avantajı da vardır. Hipernatremi (serum soyumu 145-155 mmol/L) indüksiyonu, intrakranial basıncı azalttığı saptanmıştır (1,2). Osmotik yaklaşımın, intrakranial basıncı kontrol etmedeki etkisi yetersiz olursa, nakile köprü olarak, hiperventilasyon, hipotermi (vücut ısısını 32-33 dereceye düşürülmesi), fenobarbital, İV indometazin gibi ikinci basamak tedavi yaklaşımları tanımlanmıştır.

Enfeksiyon: Akut karaciğer yetmezliğinde gelişen immunsupresyon sonucunda, bakteriyel ve fungal enfeksiyon sıklığı artmıştır ve sıklıkla progresif multi-organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır. Klasik enfeksiyon bulguları, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile görülebilir. Enfeksiyonun zamanında saptanması, yoğun, günlük surveyans ile sağlanır. Proflaktik antibiyoterapi klinik çalışmaları, sistemik antibiyotiklerin kültür pozitif bakteriyel enfeksiyon sıklığını %50 azalttığı ancak dirençli organizma saptanma sıklığının arttığı; ayrıca enfeksiyon oranlarındaki düşüşün, mortalite ve karaciğer transplantasyonu dahil, majör klinik sonuçları; hastane, yoğun bakım yatış sürelerini değiştirmedeği saptanmıştır (1-3).

Standart enfeksiyon önlemleri, AKY olan hastalarda da uygulanır. Enfeksiyon bölgesi ve sorumlu organizmalar, diğer kritik hastalara benzerdir. Proflaktik sistemik antifungal tedavi, renal yetmezlik, şiddetli kolestaz, barbitürat kullanımı, karaciğer nakli gibi risk faktörü olanlarda düşünölmelidir. Bu öneri için gerekçe, sistemik fungal sepsisi saptamadaki zorluk ve tanı konusunda karaciğer transplantasyon adayları için olumsuz etkileri olmasıdır. Enfeksiyona yatkınlık nakil sonrası da devam etmektedir; tedavi-takip bu aşamada da devam etmelidir (1,2).

Hemodinamik instabilite ve hipoksemi: AKY olan hastalarda invaziv hemodinamik monitorizasyon rutin olarak yapılmaktadır. Hipovolemi saptanırsa, kolloid, kristaloid sıvılar ve kan ürünleri uygulanmalıdır. Yeterli intraavasköler volöme rağmen hipotansiyon devam ederse, noepinefrin, epinefrin gibi vazopressor ajanlar kullanılır. Vazopressor ajanlar hipoksiye neden olabilir veya şiddetlendirebilir; epoprostenol (prostosiklin) ve N-asetilsisteinin oksijenasyonu düzelttikleri saptanmıştır. İnotropik ajanlara dirençli hipotansiyonu olan hastalarda adrenal

yetersizlik olduğu ve hidrokortizona yanıt verdikleri gösterilmiştir. Subnormal cosintropin stimülasyon testi veya kısa tetracosactide testi, 1 hafta kadar süre ile günlük 200-300 mg hidrokortizon ihtiyacını göstermektedir.

Entübasyon ve kontrollü mekanik ventilasyonun en sık endikasyonu havayolu korunması ihtiyacıdır. Grade 3 ensefalopati gelişmesi durumunda hasta entübe edilmez. Atektazi, infeksiyon, sıvı yüklenmesi, hemoraji gibi nedenlere bağlı olarak hipoksemi gelişmesi, akut respiratuar distres sendromu, plevral efüzyon, artmış intraabdominal basıncın pulmoner fonksiyonları baskılaması da solunum yetmezliğine neden olabilir.

Böbrek yetmezliği: Erken sıvı replasmanı, oligüri veya biyokimyasal renal disfonksiyon varlığında uygulanır. Geçmişte kullanılan dopamin, günümüzde, AKY erken döneminde saptanan vasodilatasyonu daha da artırdığı için artık kullanılmamaktadır. Terlipressin, asetaminofen ilişkili AKY'nde, renal hasar paterni akut tubuler nekroz olduğu için, kullanılmamaktadır. Renal replasman desteği, asetaminofen ilişkili AKY olan hastalarda %75, grade 3-4 ensefalopati gelişmiş, diğer nedenlere bağlı AKY olan hastalarda %30 oranında gerekmiştir. Standart endikasyonlardan farklı olarak, karaciğer ve renal yetmezliğin metabolik karmaşıklığı nedeni ile hemodiyalize erken başlanması akılda tutulmalıdır. Sürekli filtrasyon veya hemodiyaliz programları, aralıklı diyaliz programlarına tercih edilmektedir; daha az hemodinamik instabilite ve latent ve saptanmış serebral ödemde daha az kötüleşme olur.

AKY koagulopatisi yeterli antikoagulan sağlamadığı için renal replasman tedavisi sırasında heparin veya alternatif antikoagulanlar hala kullanılmaktadır.

Koagulopati: Taze donmuş plazma ile profilaktik koagülasyon faktör replasmanı, hayatiyeti artırmada etkisi olmadığı ve tüketim koagülasyonu olan azınlık bir grupta zararlı olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca hastalık progresyonu ve prognozunu belirlemede, koagülasyon testlerinin kullanımını olumsuz etkiler; sıvı yüklenmesi ve hipervizkoziteye de neden olabilir. Profilaktik taze donmuş plazma, katater yerleşimi veya intrakranial basınç monitorizasyonu gibi invaziv işlemler veya karaciğer nakli öncesinde; ayrıca aktif kanaması olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durumlarda hemoraji riskini azaltmak için ayrıca replasman ile trombosit sayısı 50.000-60.000 üzerinde; fibrinojen düzeyi 1,5-2 g/L seviyesinde tutulması önerilmektedir (1,2).

Metabolik bozukluklar: Hipoglisemi, yaygındır ve ensefalopati başlangıcı şeklinde yanlış algılanabilir. Semptom ve bulguları sıklıkla maskelenebilir; regüler kan şekeri takibi ve gereğinde glukoz uygulaması yapılmalıdır. Metabolik asidoz, asetaminofen ilişkili AKY hastalarının %30' unda mevcuttur ve arteri-

yel PH, ikinci gün ve sonraki günlerde, 7,30 altında olduğunda mortalite %90 üzerine çıkmaktadır (1,2). Sıvı resütasyonu ilk basamak tedavidir. Devam eden asidoz, hemodiyaliz, filtrasyon başlanması için bir endikasyon olabilir. Metabolik asidoz, diğer nedenlere bağlı AKY hastalarının %5' inde, hastalığın daha geç dönemlerinde saptanmıştır ve yine kötü prognoz ile ilişkilidir. Artmış laktat düzeyleri, metabolik asidozlu hastalarda saptanmıştır ve ortalama arteriyel basınç, sistemik vasküler rezistans ve oksijen ekstraksiyonları ile ters ilişkilidir. Hiperlaktatemi, doku hipoksisini gösterebilir. AKY birçok etitolojisinde alkaloz, dominant asid baz bozukluğudur ve hipokalemi ile ilişkili olabilir. Hiponatremi, kusması olan hastalarda sodyum depleksiyonunu gösterebilir; bu durumda intravenöz salin uygulamasına yanıt verir veya aşırı antidiüretik hormon salınımına bağlı olarak dilüsyonel olabilir veya intraselüler sodyum şiftine bağlı olabilir. Hipofosfatemi, en sık asetaminofen ilişkili AKY'nde, renal fonksiyonlar korunduğu zaman görülür ve iyi prognozu gösterir. Replasman tedavisi, hipokalemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemide uygundur.

Nutrisyonel Eksiklik: AKY olan hastalar başlangıçta beslenmeleri iyi olsa da katabolik süreç belirgin olabilir; sepsis ve nakil olan hastalarda daha da hızlanabilir. Beslenme önemlidir. Öncelikle enteral nutrisyon tercih edilmektedir; intestinal mukozal bütünlüğün idamesini sağlamaktadır. Gastrik rezidü ve diyare gelişimi göz önüne alınarak dozu titre edilmelidir. Pratikte, yoğun bakım ünitesine başvurudan sonra 24 saat içinde, 25-30 kcal/kg/gün hedefi ile beslenme başlanmaktadır. Öncelikle nazogastrik tüp ile enteral beslenme yapılmaya çalışılmalıdır. İkinci aşamada, enteral beslenemeyenlerde, parenteral beslenme düşünülmelidir. Pankreatit ihtimali, özellikle asetaminofen ilişkili akut karaciğer yetmezliğinde, akılda tutulmalıdır. Gastrik mukoza bir protom pompa inhibitörü veya H2 reseptör antagonisti ile korunmalıdır.

Ekstrakorporeal karaciğer desteği:

Molekular Absorbent and Recirculating System (MARS), domuz hepatositleri ve kömür adsorbanları (BAL), Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) sistemi gibi biyolojik veya adsorban karaciğer destek sistemleri, nakile kadar köprü tedavi olması veya karaciğer fonksiyonlarını iyileştirerek nakil ihtiyacını azaltması umudu ile çalışılmış ancak etkili olmadığı, mortaliteyi değiştirmediği saptanmıştır (2).

Randomize kontrollü çalışmalarda, plazma değişiminin AKY olan hastalarda nakilsiz sağkalımı iyileştirdiği ve immün disfonksiyonu modüle ettiği gösterilmiştir. Plazma değişimi ile mediatörler erken temizlenmekte; plazma derive faktörlerin replasmanı ve monosit immunfonksiyonlarının modülasyonu sağlanmaktadır. Erken tedavi edilenlerde, daha fazla yarar sağlayabilir ve sonuçta hasta nakile gitmeyebilir (2).

SONUÇ

AKY, hızla multiorgan yetmezliğe neden olabilen en önemli medikal acilerden birisidir. Tedavi edilmediğinde prognozu kötüdür. Hızlı ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Erken tanı, gelişmiş yoğun bakım protokolleri, komplikasyonların yönetimi ve gereğinde acil karaciğer transplantasyonu ile hastalık gidişatı iyileştiği gözlenmiştir. Plazma değişiminin, nakilsiz sağkalımı iyileştirdiği ve immün disfonksiyonu modüle ettiği gösterilmiş; ancak yapay ve biyoyapay karaciğer destek cihazlarının faydası kanıtlanmamıştır (1,2,3). Mümkün oldukça, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar bir karaciğer transplantasyon merkezindeki yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. O'Grady J. Acute Liver Failure. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal and liver disease, pathophysiology, diagnosis, management. Volum 2, section IX. 10th ed. Philadelphia. Saunders 2015; 1591-1601.
2. 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.
3. AASLD. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011.(Online).<http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> (Accessed: 08th August 2012).
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. Gut 2012; 61:1068.
9. 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.
10. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439.
11. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:1064.
12. 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.
13. Parkash O, Mumtaz K, Hamid S, et al. MELD score: utility and comparison with King's College criteria in non-acetaminophen acute liver failure. J Coll Physicians Surg Pak 2012; 22:492.