

Şencan ACAR<sup>1</sup> - Nilay DANIŞ<sup>2</sup>

DOI: 10.37609/akya.3785.c406

## GİRİŞ

Akut üzerine kronik karaciğer yetmezliği (ACLF), çoğunlukla bilinen bir kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda tetikleyici bir faktör aracılığıyla gelişen bir klinik tablodur. Bu sendromu akut dekompanzasyondan (AD) ayıran en belirgin patofizyolojik mekanizma daha yoğun sistemik inflamasyon (SI) varlığıdır. Farklı konsensusların farklı hasta grubunu içeren farklı tanımlamaları mevcuttur. Asian Pacific Association for the Study (APASL) ve World Gastroenterology Organisation (WGO), tanımlamada önceden teşhis edilmiş veya edilmemiş kronik karaciğer hastalarını dikkate alırken; EASL sadece akut dekompanse hastaları, The North American Consortium for the study of End-Stage Liver Disease (NACSELD) ise tanımlamada enfeksiyonu olan ve hospitalizasyon gerektiren siroz hastalarını dikkate almıştır.

**APASL-ACLF**; tanı almış ya da henüz tanı almamış kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda, total bilirubin bilirubin  $\geq 5$  mg/dL, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)  $\geq 1.5$  veya PT aktivitesi  $<40$ , 4 hafta içerisinde ortaya çıkan asit ve/veya hepatik ensefalopati (HE) ile komplike olan karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki konsorsiyumlarda 28 günlük

mortalite vurgulanmış ve presipitan faktör olarak bakteriyel enfeksiyon ve portal ven trombozu gibi vasküler karaciğer hastalıkları da eklenmiştir (1). APASL kılavuzu, tek organ yetmezliğini karaciğer yetmezliği olarak kabul etmektedir. Lakin, koagülopati EASL kılavuzunda belirtildiği şekilde ayrı bir organ yetmezliği (OF) olarak kabul edilirse, aslında 2 organ yetmezliğinin var olduğu şekilde de düşünülebilir. Ayrıca APASL tanımlamasında gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, asit, sepsis, HE veya hepatorenal sendrom (HRS) gibi komplikasyonlarla başvuran sirozlu hastalar kriterleri karşılamadığı müddetçe AD olarak kabul edilmektedir.

APASL destekli bir ACLF çalışmasında hastaların %15,9'unun önceden en az bir kez dekompanzasyon atağı geçirdiğinin belirlenmiş olması dikkat çekicidir (2). CANONIC çalışmasına göre de ACLF bulunan hastaların %23'ünde önceden bilinen dekompanzasyon öyküsü mevcuttur (3). ACLF gelişirken mutlak sirozun mevcut olmasının gerekmediği, karaciğer biyopsi çalışmalarına dayanan APASL-ACLF research consortium (AARC) verileri ile ACLF'li hastaların büyük bir kısmının aslında siroz tanısına sahip olmadığı ve 28-günlük mortalitenin %33'ün üzerinde belirlenmiştir (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, sencanacar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8086-0956

<sup>2</sup> Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., nilaydanis17@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3939-3089

dikalleri temizleme, mitokondriyal disfonksiyon engelleme ve hepatositlerin onarımını destekleme özellikleri bulunur. HBV-ACLF'te intrahepatik kolestazi, pıhtılaşma fonksiyonunu ve karaciğer biyokimyasını iyileştirdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (24).

## SAĞKALIM

NACSELD-ACLF değerlendirmesinin ileri evrelerdeki hastaları ACLF olarak kabul etmiş olduğu düşünülürse yapılan çalışmalarda bu sınıflama baz alındığında hastanede yatan sirozlu ACLF tablosundaki hastalarda 28 günlük sağ kalımın %3 kadar düşük bir değer olduğu bildirilmektedir (55). Başvuru sırasında veya 3. günde EASL-ACLF skorunun >70 olması, 90 günlük mortalitenin yaklaşık %90 olması ile ilişkilendirilmiştir (56). Yoğun bakım desteğinin ilk haftasından sonra persistan ACLF-3 bulunan hastalardaki mortalite oranı, potansiyel olarak sınırlı rejeneratif kapasite olması nedeniyle çok yüksektir (7). LT ile sağkalımın belirgin yükseldiği bilinen hastalarda, nakilsiz 90 günlük sağkalım sağlandığı takdirde hastaların yaklaşık %70'inde ACLF sendromunun tersine döndüğü bilinmektedir. Ancak, bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde 1 yıl içerisinde tekrar ACLF kliniği tekrar etmektedir. Daha yüksek trombosit sayısı, daha düşük WBC sayısı ve HE olmaması ACLF kliniğinin ortadan kalmasının ek bağımsız belirleyicileridir. Başvuru AARC derecesi, ya da başvuru veya takipte geçici elastografinin değerlendirilmesi gerileme olasılığı olan hastaları belirleyebilir (1). HE tüm şiddet derecelerinde ve diğer OF'lerinden bağımsız olarak artan mortaliteyle ilişkilidir ve ACLF hastalarının yaklaşık üçte birinde mevcuttur. Mortalite HE derecesi arttıkça yükselir (1).

ACLF'li hastalarda prognoz ICU kabulünü takip eden 3-7 günlük tam organ desteğinden sonra belirlenmelidir. LT seçeneği olmayan ACLF-3 hastalarında tanıdan sonraki 3-7. günlerde halen  $\geq 4$  OF olan veya EASL-ACLF skoru >70 olan hastaların 28 ve 90 günlük mortalitesinin sırasıyla %90 ve %100 olduğunu gösterilmiştir (10,57). Bu hasta-

larda bakımın bırakılabileceğine yönelik görüşler mevcuttur. Bakımın yararsızlığına ilişkin kararlar LT uygulanabilirliğine ve ACLF'nin potansiyel geri döndürülebilirliğine dayanmalıdır (6,8,10,58).

## SONUÇ

ACLF şiddeti, sadece sistemik inflamasyonun derecesi ile değil, disfonksiyone organ sayısı ile tanımlanır. Tetikleyen faktörlerin belirlenmesi ve tedavi edilmesi önlemedeki en önemli aşamadır. Altta yatan kronik karaciğer hastalığının türü de muhtemelen ekstrahepatik faktörlere bağlı olarak mortaliteyi etkileyebilir. Tedavi yaklaşımında sadece mevcut kliniğe yönelik agresif tedavi yapılmasının kararı söz konusudur. Gelecekte erken tanı, olası tetikleyici faktörler ve inflamatuvar belirteçlerin belirlenerek organ yetmezliğini tersine çevirecek tedavi planlamaları geliştirilmesi beklenmektedir. Erken teşhis ve tedavi hayatta kalmanın anahtarıdır. Yönetim şu anda büyük ölçüde erken teşhise ve karaciğer naklinin sağlanmasına dayanmaktadır. Hangi hastalarda ACLF'e gidiş olasılığının yüksek olduğunun belirlenebilmesi mevcut "tanımlama çorbası"nın sadeleştirilmesine olanak sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13(4):353-90.
2. Wang H, Tong J, Xu X, et al. Reversibility of acute-on-chronic liver failure syndrome in hepatitis B virus-infected patients with and without prior decompensation. *J Viral Hepat.* 2022;29(10):890-8.
3. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37.
4. Zaccherini G. Clinical and pathophysiological characterization of patients with acutely decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. Thesis, Università di Bologna, 2022. Available from: <http://amsdottorato.unibo.it/10083/1/Zaccherini%20-%20Tesi%20PhD.pdf>
5. Kumar V, Sarin SK. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(3):670-89.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79(2):461-91.
7. Hernaez R, Li H, Moreau R, et al. Definition, diagnosis and epidemiology of acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2023, [online ahead of print]. doi: 10.1111/liv.15670.
8. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(2):225-52.
9. O'Leary JG, Reddy KR, Tsao GG, et al. NACSELD Acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2018;67(6):2367-374.
10. Karvellas CJ, Bajaj JS, Kamath PS, et al. AASLD practice guidance on acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2023. [online ahead of print] doi: 10.1097/HEP.0000000000000671.
11. Engelmann and Berg. Management of infectious complications associated with acute-on-chronic liver failure. *Visc Med.* 2019;34(4):261-8.
12. Ferstl P, Trebicka J. Acute decompensation and acute-on-chronic liver failure. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):419-30.
13. Torre A, Garza LEC, Barradas MC, et al. Consensus document on acute-on-chronic liver failure (ACLF) established by the Mexican Association of Hepatology. *Ann Hepatol.* 2023. [online ahead of print] doi: 10.1016/j.aohep.2023.101140.
14. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968-74.
15. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2137-45.
16. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64(4):1249-64.
17. Yang P, Formanek P, Scaglione S, et al. Risk factors and outcomes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology Res.* 2019;49(3):335-43.
18. Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int.* 2019;39(4):694-704.
19. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038-47.
20. Kumar R, Mehta G, Jalan J. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Med* 2020;20(5):501-4.
21. Lin SH, Chen WT, Tsai MH, et al. A novel prognostic model to predict mortality in patients with acute-chronic liver failure in intensive care unit. [preprint]. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-2873310/v1/d17a8377-7587-40f0-96ab-8397594d7a9e.pdf?c=1686580875>
22. Li H, Chen LY, Zhang NN, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B. *Sci Rep.* 2016;6:25487.
23. Choudhury A, Kumar M, Sharma BC, et al. Systemic inflammatory response syndrome in acute on-chronic liver failure: Relevance of 'golden window': A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(12):1989-97.
24. Abbas N, Rajoriya N, Elsharkawy AM, et al. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) in 2022: have novel treatment paradigms already arrived? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(7):639-52.
25. Hoshi H, Chu PS, Yoshida A, et al. Vulnerability to recurrent episodes of acute decompensation/acute-on-chronic liver failure characterizes those triggered by indeterminate precipitants in patients with liver cirrhosis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250062.
26. Wong F, Piano S, Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2021;74(2):330-9.
27. Li H, Wieser A, Zhang J, et al. Patients with cirrhosis and SBP: Increase in multidrug-resistant organisms and complications. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(2):e13198.
28. Su H, Tong J, Liu X, et al. Characteristics and outcome of nosocomial bloodstream infection in patients with acute-on chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1):83-8.
29. Bajaj JS, Reddy RK, Tandon P, et al. Prediction of Fungal Infection Development and Their Impact on Survival Using the NACSELD Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):556-63.
30. Sundaram V, Jalan R, Ahn JC, et al. Class III obesity is a risk factor for the development of acute-on-chronic liver failure in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(3):617-25.
31. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 2018;67(10):1870-80.
32. Wang T, Tan W, Wang X, et al. Role of precipitants in transition of acute decompensation to acute-on-chronic liver failure in patients with HBV-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 2022;4(10):100529.
33. Tang X, Qi T, Li B, et al. Pre-acute-on-chronic liver failure in hepatitis B-related patients. *J Hepatol.* 2021;74(2):479-80.
34. Farias AQ, Vilalta AC, Zitelli PM, et al. Genetic Ancestry, Race, and Severity of Acutely Decompensated Cirrhosis in Latin America. *Gastroenterology.* 2023;165(3):696-716.
35. Engelmann C, Zhang IV, Clària J. Mechanisms of immunity in acutely decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2023. [online ahead of print] doi: 10.1111/liv.15644.
36. Schierwagen R, Gu W, Brieger A, Breune B, et al. Pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches of acute-to-chronic liver failure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;325(1):129-140.
37. Weiss E, Grange P, Defaye M, et al. Characterization of blood immune cells in patients with decompensated cirrhosis including ACLF. *Front Immunol.* 2021. Doi:10.3389/fimmu.2020.619039.
38. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT iden-

- tifies precipitating events associated with clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(5):1097-108.
39. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235-44.
  40. Li B, Gao Y, Wang X, et al. Clinical features and outcomes of bacterascites in cirrhotic patients: A retrospective, multicentre study. *Liver Int*. 2020;40(6):1447-56.
  41. Gonwa TA, Wadei HM. The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):144-8.
  42. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-35.
  43. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1600-12.
  44. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):825-73.
  45. Fernandez J, Claria J, Amoros A, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):149-62.
  46. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):1063-143.
  47. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0129305.
  48. Kim G, Huh JH, Lee KJ, et al. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):1067-79.
  49. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(18):1971-7.
  50. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44(5):1288-95.
  51. Jentzer JC, Mathier MA. Pulmonary Hypertension in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31(6):369-85.
  52. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52.
  53. Abdallah MA, Waleed M, Bell MG, et al. Systematic review with meta-analysis: liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):222-32.
  54. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1790-800.
  55. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Targets to improve quality of care for patients with hepatic encephalopathy: data from a multi-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1518-27.
  56. Karvellas CJ, Garcia-Lopez E, Fernandez J, et al. Dynamic Prognostication in Critically Ill Cirrhotic Patients With Multiorgan Failure in ICUs in Europe and North America: A Multicenter Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1783-91.
  57. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243-52.
  58. Kumar V, Choudhury AK, Maiwall R, et al. Degree of hemodynamic derangements correlate with poor outcomes in acute on chronic liver failure (ACLF) patients. *Hepatology*. 2018;68(1 Suppl):Abstract no. 2354.