

Akut Karaciğer Yetmezliği

Tolga DÜZENLİ, Hakan DEMİRCİ

Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); genel olarak akut bir karaciğer disfonksiyonu epizodu yaşayan hastaları tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozuklukla karakterize olup, çoğunlukla diğer organ yetmezlikleri eşlik eder. Genellikle “akut-on-kronik” karaciğer yetmezliklerinde (AoKKY) veya sistemik hastalıkların karaciğer tutulumlarında yanlış olarak AKY terimi kullanılır. AoKKY’yi AKY’den ayırmak aradaki belirgin farklılıklara rağmen kolay olmayabilir, fakat hastanın takip-tedavisi açısından bu ayrımların yapılması gereklidir.

Hepatoloji pratiğinde ise AKY; altta kronik karaciğer hastalığı olmaksızın laboratuvar değerlerinin akut bozukluğu ile karakterize, spesifik ve nadir bir tablodur. Bu tablo; koagülopati ve hepatik ensefalopatiye bağlı belirgin bilinç değişiklikleri ile beraberdir. Koagülopatisi olan fakat bilinç değişiklikleri olmayan hastalar ise akut karaciğer hasarı (AKH) tanımı altına girmektedir.

AKY’li hasta ile karşılaşıldığında; birçok parametrenin ivedi olarak değerlendirilmesi ve hızlı kararlar verilmesi gerekmektedir. Bu derleme ile klinik pratikte AKY’li hastaya yaklaşımı, en güncel kılavuz olan Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017 başta olmak üzere, ilgili diğer literatürler eşliğinde özetlemeyi hedefledik (1).

AKY: KLİNİK

AKY’nin klinik seyri AKH ile başlar. Bu tablo; altta yatan kronik karaciğer hastalığı olmaksızın; karaciğer hasarının göstergesi olarak 2-3 kat transaminaz yüksekliği ve sarılık veya koagülopati gibi bozulmuş karaciğer fonksiyonu ile karakterizedir.

AKY ilk defa 1970’de Trey ve Davidson tarafından tanımlanmıştır. İlk semptomlardan itibaren 8 hafta içinde ensefalopati gelişen, daha önceden bilinen bir karaciğer hastalığının olmadığı, potansiyel olarak geri dönüşlü bir hastalık olarak tanımlanmışlardır (2). 1993’de ise; O’Grady ve arkadaşları tarafından etyoloji, komplikasyonlar ve prognoz da dikkate alınarak tanım tekrar yapılmıştır (Tablo 1) (3). Sarılığın ilk semptom olduğu düşünülürse; sarılığı müteakip 7 gün içinde hepatik ensefalopati (HE) gelişmesi hiperakut karaciğer yetmezliğidir. 8 - 28. günler arasında gelişirse akut; 5-12. haftalar arasında gelişirse subakut karaciğer yetmezliği olarak tanımlanır. 28 haftayı geçen durumlar ise kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanır. 1999’daki ‘The International Association for the Study of the Liver’ raporunda ise hiperakut AKY 10 gün, fulminan AKY 10-30 günler arası, subakut hepatik yetmezliği ise 5-24. haftalar arası olarak tanımlanmıştır (4).

Hiperakut vakalar ciddi koagülopati, belirgin serum transaminaz yüksekliği ve ek olarak bilirübin yüksekliği ile karakterizedir (5). Buna karşılık, subakut/subfulminan vakalarda daha hafif bir transaminaz yüksekliği, belirgin sarılık ve hafif-orta koagülopati gözlenir (6,7). Burada transaminazların tanıda

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojilerine göre klinik seyirleri (1)

Etiyoloji	Örnek	Klinik Seyir
Viral	Hepatit A, E, B (daha nadir CMV, HSV, VZV, Deng ateşi)	Akut/fulminan
İlaç/Toksin	Parasetamol (asetaminofen), fosfor, <i>Amanita phalloides</i> Anti-Tbc, kemoterapi, statin, NSAİ, fenitoin, karbamazepin, ekstazi, floksasilin	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan Akut/fulminan
Vasküler	Budd-Chiari Hipoksik hepatit	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan Akut/fulminan
Gebelik	Pre-eklamptik karaciğer rüptürü, HELLP, gebeliğin yağlı karaciğeri	Akut/fulminan
Diğer	Wilson hastalığı, otoimmün, lenfoma, malignensi, hemofagositik lenfositosis	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan

CMV: Sitomegalovirus. HSV: Herpes simpleks virüsü. VZV: Varicella zoster virüsü. NSAİ: Non-steroid antiinflatuvar. HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelets.

güvenilir bir parametre olmadığına dikkat edilmelidir. Subakut AKY genellikle splenomegali, asit ve küçülen karaciğer hacmi ile birlikte. HE geliştiğinde; artık bu hastaların kendiliğinden düzelmeye şansı çok azdır. Buna karşılık; hiperakut tablodaki hastaların, belirgin ekstrahepatik organ hasarına rağmen daha fazla spontan düzelmeye şansı mevcuttur (8).

Koagülasyon bozukluğunu tanımlarken INR/PTZ'deki (uluslararası normleştirilmiş oran/protrombin zamanı) uzama kullanılmaktadır. Diğer parametreler olan sarılık ve HE ise klinik olarak tanı konulan durumlardır. Mental değişiklikler başlangıçta belirgin olmayabilir; bunların daha erken tespitini sağlayabilmek üzere yoğun çaba devam etmektedir. Minimal HE; sirozlu hastalarda kolayca tanınabilirken, AKY hastalarında durum böyle değildir. Subakut prezentasyonlu AKY hastalarında minimal HE hastanın tedavi planlanmasında önemli olabilirken; hiperakut ve akut karaciğer yetmezliğinde (KY) çok etkili değildir. Subakut KY'nde HE hastalığın ileri aşamasında genellikle enfeksiyon ilişkili olarak gözlenir ve gelişmesi karaciğer nakli için kısa bir süre kaldığına işaret eder.

AKY'nin tanımında diğer bir özellik de öncesinde ciddi bir fibrotik veya sirotik karaciğer hastalığı olmamasıdır. Bunun istisnaları ise otoimmün hepatit ve Budd-Chiari sendromunun de novo prezentasyonları ve alta kronik karaciğer hastalığı olmasına rağmen araya giren viral enfeksiyon ya da tedaviyi bırakma gibi nedenlerde akut bir tablo ile başvurabilen Wilson hastalığıdır.

Avrupa AKY kayıtlarına göre; yapılan karaciğer nakillerinin %8'i AKY'ye bağlıdır. Ayrıntılı analizde ise bu %8'lik kısmın %19'u viral enfeksiyon, %18'i ilaca bağlı karaciğer hasarı, %4'ü toksik madde alımı, %3'ü postoperatif ya da travmatik

olaylara bağlıken %56'sı bilinmeyen ve diğer sebepler olarak belirtilmektedir (9).

BAŞVURUDA HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

AKY'de hızlıca hareket ederek gerekli planlamaları yapmak son derece önemlidir. Hastaya nakil kararı verilmeden üçüncü basamak uygun bir merkeze yönlendirme yapılmalıdır.

Sirozu ve/veya alkole bağlı karaciğer hasarını dışla: AKY, özellikle subakut formu sirozu taklit edebilir. Bu nedenle öyküyü derinleştirmek şarttır. Tercihen transjuguler olmak üzere yapılacak karaciğer biyopsisi endikasyonları ise çok sınırlıdır; siroz, malignite ya da alkole bağlı karaciğer hasarını ayırt etmekte faydalı olabilir. Öte yandan biyopsi prognozu belirleme yönünden çok faydalı olmayabilir (10). Takip ve tedavi süresi uzayan olgularda biyopside saptanacak olan ileri derecede nekroz, olayın irreversible olacağını ve transplantasyondan başka tedavi seçeneği olmadığını göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Etyolojiyi araştır: Etiyoloji; hem prognoz açısından hem de tedavi stratejisini özellikle de transplantasyon ihtiyacını belirleme açısından önemli bir belirteçdir (Tablo 2).

Acil Transplantasyon İhtiyacı Bulunmayan Sebepler

Karaciğerin malign infiltrasyonu: Metastatik meme kanseri ve lenfomalar başta olmak üzere karaciğerin yaygın metastazlarında AKY gözlenebilir. Nakil adayı olmadıkları için bu hastaların ayrımı önemlidir. Akut prezente olan Budd-Chiari'li hastalarda alta yatan maligniteler de akılda tutulmalıdır (11).

Tablo 2. Akut karaciğer yetmezliğinin primer ve sekonder sebepleri ve transplantasyon endikasyonları (1)

Hastalık	Hepatik/Primer AKY (Tx endikasyonu)	Ekstrahepatik/Sekonder KY ve AoKKY (Tx endikasyonu yok)
Akut karaciğer yetmezliği	İlaça bağlı Akut viral hepatitler Toksinlere bağlı AKY Budd-Chiari sendromu Otoimmün Gebelikle ilişkili	İskemik hepatit (hipoksik hepatit) Sistemik hastalıklar: - Hemofagositik sendrom - Metabolik hastalıklar - İnfiltratif hastalıklar - Lenfoma - Enfeksiyonlar (ör. sıtma)
AKY ile prezente olan kronik karaciğer hastalığı	Wilson- fulminan başvuru Otoimmün karaciğer hast. Budd-Chiari HBV reaktivasyonu	Karaciğer rezeksiyonu Alkolik hepatit

AKY: Akut karaciğer yetmezliği. Tx: Transplantasyon. KY: Karaciğer yetmezliği. AoKKY: Akut-on-kronik karaciğer yetmezliği.

Akut iskemik hasar: Özellikle yaşlı, kardiyovasküler hastalığı ve ciddi kalp yetmezliği bulunan hastalar da gözden kaçırılmamalıdır. Hipoksik hepatit, sekonder bir AKY nedenidir. Bu nedenle, altta yatan esas organ yetmezliğinin tedavisi yapılmalı, transplantasyon düşünülmemelidir.

Diğer sistemik hastalıklar: Bunlara hemofagositik lenfositosis, sıtma, riketsiyoz, deng humması gibi enfeksiyöz hastalıklar ve sarı fosfor intoksikasyonunda görülebilen sistemik mitokondriyal hasarlar örnek gösterilebilir.

Acil Transplantasyon Endikasyonu Oluşturabilen Etiyolojiler

İlaça Bağlı Hepatotoksisite

Parasetamol doz aşımı (PDA): İlaça bağlı hepatotoksisite, özellikle de PDA AKY'nin en sık sebebidir. Başvuru anında genellikle negatif sonuçlanmasına rağmen toksikoloji taraması ve parasetamol seviyeleri istenmelidir. PDA-bağlı hepatotoksisitede aşırı transaminaz yüksekliği (>10.000 IU/L) ve normal bilirübin seviyeleri beklenir. Metabolik asidoz, yükselmiş laktat seviyeleri, hipoglisemi ve akut böbrek hasarı erken evrelerde ortaya çıkabilir. Uzun süreli hatalı kullanıma bağlı PDA'da ise transaminaz yüksekliği daha hafifken multipl organ hasarları belirgindir. Hastada koagülopati de gelişebilir. Bu durumlarda hastaya uygun sıvı replasmanları, N-asetilsistein (NAC) tedavisi ve gerekirse renal replasman tedavileri yapılabilir.

Non-parasetamol: Parasetamol dışı ilaçlara bağlı karaciğer toksitesinde AKY gelişme oranı %10'dur; fakat gelişirse has-

aların %80'i nakil ihtiyacı ya da ölümlerle karşılaşır (12). İlaça bağlı AKY genellikle 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda gerçekleşir ve temelde bir dışlama tanısıdır.

Viral Hepatitler

Hepatit B Virüsü: Akut karaciğer hasarı ve yetmezliğinin en sık viral sebebidir. Aşılama programları ile insidansları azalmıştır. Hepatit B Virüsü (HBV)'lilerin ortalama %4'ünde AKY gelişmesine rağmen mortalite hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit E virüsü (HEV)'e göre daha fazladır (13). Tedaviye erken başlama AKY ihtimalini azaltır; ayrıca immünsüpreselerdeki reaktivasyon de novo enfeksiyona göre daha mortaldir. Özellikle ritüksimabda bu reaktivasyon belirgindir.

HAV: Hastaların %1'inden azında AKY gelişir. Genelde hipe-rakut veya akut bir seyir izler. Yaşlı hastalarda AKY hem daha siktir, hem de daha mortal seyredir.

HEV: Enfeksiyon daha çok endemik alanlarda gözlenmekle beraber sporadik vakalar da mevcuttur. Özellikle gebelerde, yaşlılarda ve önceden var olan karaciğer hastalığı zemininde daha sıkıntılı seyredir.

Diğer viral enfeksiyonlar: *Herpes simplex (HSV)* tip 1-2 ve *Varisella zoster*de AKY gelişebilir. AKY etiyojisinin bilinmediği, özellikle immünsüprese hastalarda sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virüsü (EBV)'de araştırılmalıdır.

Otoimmün hepatit: Özellikle otoimmün bozuklukları olanlarda artmış globülin ve otoantikör birlikteliğinde etiyojide akılda tutulmalıdır. Fakat bu özellikler her zaman bulunmayabilir ve karaciğer biyopsisi gerekebilir. Steroidlerle erken

tedavi etkili olmakla beraber ilk 7 günde ilerleme kaydedilemezse vakit kaybetmeden acil nakil planlanmalıdır; steroidler septik komplikasyon ve mortalite riskini arttırabilir.

Daha nadir sebepler: Bu grupta etkili tedaviler başlanabilmekle beraber; çoğu vakada tedaviden beklenen yarar için çok geç kalınmış olmaktadır. Bu sebeple nakil şartlarını sağlayan hastalara geciktirilmeden transplantasyon yapılmalıdır.

Budd-Chiari sendromu: Karın ağrısı, asit ve hepatomegali ile prezente olur. Tanı görüntüleme ile konur. Hiperkoagülabilitate ve altta yatan maligniteler taranmalıdır.

Wilson hastalığı: 20 yaş altı HE, Coombs negatif hemolitik anemi ve yüksek bilirübin/alkalen fosfataz oranı klasik başvuru şeklidir. Vakaların yarısında Kayser-Fleischer halkası mevcuttur. Serum ürik asit seviyeleri düşüktür ve genelde renal disfonksiyon mevcuttur. Seruloplazmin genellikle düşük olmakla beraber normal ve hatta akut vakalarda yüksek olabilir. Serum seruloplazminin diğer AKY sebeplerinin %50'sinde de düşük olabileceği unutulmamalıdır. Serum ve idrar bakır yükselmiştir. Presibite edici bir viral enfeksiyon ya da tedaviye uyumsuzluk da gözden kaçırılmamalıdır.

Mantar zehirlenmesi: Özellikle *Amanita phalloides* tipi olmak üzere mantarlar da AKY'ye neden olabilir. Tanıda rutin laboratuvar testleri yol gösterici değildir. Mantar yenilmesi sonrası oluşan şiddetli kusma ve ishal en önemli belirtçilerdir. Volüm azlığına bağlı gelişen akut renal hasar çoğunlukla AKY'nin önüne geçer.

Gebelikte AKY: Gebeliğin 3. trimestrinde karaciğerle ilişkili iki önemli hastalık vardır: hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük plateletlerle karakterize HELLP [Hemolysis (Hemoliz), ELevated liver enzymes, Low Platelets (Platelet azalması)] sendromu ve yaygın karaciğer yağlanması, karında ağrı ve huzursuzluk ile prezente olan gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK). GAYK'ta transaminazlar görece düşüktür, hipoglisemi, poliüri ve polidipsi ile artmış ürat seviyeleri görülebilir. Pankreatit dahil diğer organlarda etkilenmeler olabilir. Maternal mortalite %20'lerdedir. En başarılı tedavi; acil doğumdur. Ciddi HE ile artmış laktat seviyeleri mortalite açısından en önemli belirteçlerdir. Preeklampsiye bağlı karaciğer yırtıkları ve yaygın subkapsüler hematomlar da iskemi ya da Budd-Chiari benzeri tablolara neden olabilir.

Hemi-hepatektomiye bağlı AKY: Karaciğer parankiminin büyük oranda rezeke edildiği ameliyatlardan sonrası akut karaciğer hasarı tetiklenebilir. Altta yatan kronik hastalık bulunmuyorsa bu süreç genellikle geçicidir. Bu tabloda transplantasyon düşünülmemektedir.

Isı şokuna bağlı hipertermik hasar: Sıcaklığın yüksek olduğu ortamlarda aşırı egzersiz, ekstazi kullanımı durumlarında meydana gelebilir.

Sekonder etiyolojiler: Etiyolojinin ortaya konmadığı durumlarda sepsis, malarya, leptospiroz, riketsiya, tiroid hastalığı, Still hastalığı ve hemofagositik sendrom gibi sekonder etiyolojiler akla getirilmelidir. Bu durumlarda transplantasyon önerilmemektedir, altta yatan nedene yönelik tedavi önceliklidir.

TEDAVİ VE HASTANIN YÖNETİMİ

Klinik Değerlendirme

Detaylı bir değerlendirme ve soygeçmiş de kapsayan derin anamnez etiyoloji, komorbid durumlar, transplantasyon endikasyonu olmayan durumları tespit yönleri ile çok önemlidir. AKY'nin subtipini belirlemede sarılık ile HE'nin ilk bulguları arasındaki zamanın tespiti de faydalıdır.

Laboratuvar Değerlendirme

Başlangıç tetkikleri ile karaciğer hasarının ciddiyeti, etiyolojinin tespiti, acil nakil ihtiyacı aday hastalar başta olmak üzere prognoz değerlendirilmesi, akut pankreatit gibi komplikasyonların dışlanması sağlanmaya çalışılmalıdır (Tablo 3).

Başvuruda İzlenecek Tanısal Prosedürler, Takip ve Standart Bakım

Akciğer grafi, ekokardiyografi ve ultrasonografi ile karaciğer boyut ve durumu, damar yapıları ve akım durumları ve dalak değerlendirilmelidir. Aksiyel bilgisayarlı tomografi (BT) ile de karaciğer ve damar yapıları değerlendirilmeli, pankreatit ekarte edilmeli, siroz belirtileri açısından bakılmalıdır.

Günümüzde AKY'de en sık ölüm sebebi ciddi sepsistir. Bu yüzden enfeksiyonlarla mücadele, organ fonksiyonlarının sıkı takibi önemlidir. HE açısından da uyanık olunmalıdır. Nörolojik belirti durumunda 2-saatlik aralıklarla durum değerlendirilmeli, grade 2 ve daha üzeri HE'de yoğun bakım şartlarında takibe geçilmelidir. Bu hastalarda sedatif ajanlardan kaçınılmalıdır.

Tablo 3. Başvurudaki laboratuvar özellikler (1)

Hastalığın Ciddiyetinin Belirlenmesi PT, INR veya Faktör V ve fibrinojen dahil tüm koagülasyon paneli Karaciğer testleri (LDH, direk/indirek bilirübin ve CK dahil) Renal fonksiyonlar: - İdrar çıkışı: saatlik takip - Düşük üre ciddi karaciğer hastalığı belirteci - Kreatinin (yükselen bilirübinler ile değerlendirme zorlaşır) Arter kan gazı ve laktat Arter amonyağı
Etyolojije Yönelik Toksikolojiye idrar örneği ve serumda parasetamol seviyesi Virüs serolojisi: - HBsAg, anti-HBc IgM (HBV DNA), HBV + ise delta - Anti HAV IgM - Anti-HEV IgM - Anti-HSV IgM, anti VZV IgM, CMV, HSV, EBV, parvovirus ve VZV PCR Otoimmün belirteçler: ANA, ASMA, anti-soluble liver antijen, globülin profili, ANCA, HLA tiplendirmesi
Komplikasyonlara Yönelik Lipaz veya amilaz

PT: Protrombin zamanı. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran. LDH: Laktat dehidrogenaz. CK: Kreatin kinaz. IgM: İmmünglobulin M. HBV: Hepatit B virüsü. HAV: Hepatit A virüsü. HEV: Hepatit E virüsü. HSV: Herpes simplex virüsü. VZV: Varicella zoster virüsü. CMV: Sitomegalovirüs. EBV: Epstein-Barr virüsü. PCR: Polimerize zincir reaksiyonu. ANA: Anti-nükleer antikor. ASMA: Anti-düzkas antikor. ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor. HLA: İnsan lökosit antijeni.

Koagülasyon testlerindeki uzamalar AKY'nin önemli özelliklerinden biri olmasına rağmen kanama çok nadirdir; çok düşük platelet, fibrinojen ve faktör V ile aktive parsiyel protrombin zamanı (APTT), INR'de uzama olması durumunda olabilir. Profilaktik olarak koagülasyon faktörlerinin uygulanması; INR/protrombin zamanı (PT) değiştirerek prognozun belirlenmesini zorlaştıracağından önerilmemektedir.

AKY'li hastalarda oral alımın azalması, kusma ve vazodilatasyona bağlı hipovolemi sık gözlenir. Serum sodyumunu normal aralıkta tutacak şekilde etkili replasman gerekmektedir. HE yoksa oral alım önerilmektedir; HE'de ise entübasyon ihtiyacı nedeniyle parenteral replasman yapılır, bu hastalarda nazogastrik sondada kusma, aspirasyon, nazal travma-kanama vb. riskler mevcuttur.

Stres ülserleri açısından profilaksi de önerilmektedir. NAC ise erken dönemde (PDA < 15 saat) karaciğer yetmezliğine doğru gidişatı geciktirmenin yanında; ilk 48 saatteki kullanımlarında organ hasarlarını da azaltmaktadır. Parasetamol-dışı ilaç toksisitelerinde ise; toplam ömrü etkilemediği fakat hafif HE'li erişkinlerde sonuçlara olumlu etkisinin olduğu göste-

rilmiştir (14). NAC kullanımında antiinflamatuvar etkileri ve buna bağlı nazokomiyal sepsisi kolaylaştırıcı rolü nedeniyle maksimum 5 günle sınırlandırılması önerilmektedir (15,16).

İleri Merkeze Nakil

AKY'nin davranışı özellikle hiperakut vakalarda daha belirgin olmak üzere belirsizdir. Bu hastaların nakil imkanı olan ileri merkezlere sevki, nakil yapılmaya dahi yaşam şansını arttıracaktır. Mental değişiklikler, INR'nin >1,5 olması, hipoglisemi, metabolik asidoz veya renal hasar durumlarında sevki düşünülmelidir. Hastanın hızlıca kötüleşme ihtimali akılda tutularak sevki tam teşekküllü ambulanslarla ve hazırlıklı olarak yapılmalıdır.

ORGAN SPESİFİK YAKLAŞIM

Kardiyovasküler Yaklaşım

AKY hastalarının çoğunda efektif volüm azalmasına bağlı sistemik vazodilatasyon gelişir. Volüm azlığı ile gelişen hiperlaktateminin seviyesi; altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyetini de gösterir. Bu hastalara volüm replasmanı yapılırken kristalloid sıvıların verilmesi önerilmektedir. Başlangıçta normal salin efektif bir tercihtir, müteakiben ringer laktat gibi dengeli solüsyonlarla devam edilebilir. Replasmanların etkinliği; klinik değerlendirme yanında diğer görüntüleme ve invaziv yöntemlerle de takip edilmelidir. Volüm yüklenmesinden de; en az hipovolemi kadar kaçınılmalıdır.

Yeterli volüm replasmanı sağlandıktan sonra devam eden hipotansiyona vazopresörlerle müdahale edilmelidir. Artmış kardiyak output ve azalmış vasküler tonusta AKY'de seçilecek ilk ilaç ise norepinefrindir. Hipoksik hepatit durumlarında ise tedaviye inotropik ajanlar eklenmesi değerlendirilmelidir. Dobutamin, fosfodiesteraz inhibitörlerinden milrinon ve levosimendan uygulanabilir.

Vazopresör dirençli şoklarda fizyolojik dozlarda hidrokortizon verilebilmekle beraber bu konu tartışmalıdır. Hidrokortizon vazopresör ihtiyacını azaltmada etkili olmakla beraber; sepsis ve viral enfeksiyonlardaki (CMV, HSV vs.) risk artışı da beraberinde getirmektedir.

Respiratuvar Yaklaşım

HE'li hastalarda havayolunu sağlamak üzere invaziv mekanik ventilasyon gerekebilmektedir. Bu hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon; uyumsuzluk, aspirasyon riski, nörolojik zaafiyet nedeniyle önerilmemektedir.

Gastrointestinal Yaklaşım

AKY'li hastalarda istirahat enerji tüketimleri arttığı için enteral ya da parenteral beslenme mutlaka yapılmalıdır. Öncelik oral nütrisyonudur; fakat progresif HE'li hastalarda parenteral beslenme yapılabilmektedir, bu hastalarda nazogastrik tüp önerilmemektedir. Enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanması kas kitlesindeki kayıpları ve gastrointestinal hemoraji riskini azaltacaktır.

Hastalarda pankreatit gelişmesi durumunda klasik yoğun bakım takibi yapılır; ciddi pankreatit durumu transplantasyon için rölatif kontrendikasyondur.

Metabolik Yaklaşım

AKY özellikle akut böbrek hasarlı hiperakut AKY'lilerde sıklıkla elektrolit ve metabolik bozukluklarla karşılaşılır. Hipoglisemi; AKY'nin bilinen bir komplikasyonudur. Özellikle böbrek hasarı birlikteliği ve PDA hastalarında tedavi gerektiren hipoglisemiler gözlenir. Hipoglisemi belirtileri bazı vakalarda HE ile de karışabilir; bu yönden de dikkat edilmelidir. Hiponatremi de özellikle hiperakut vakalarda olmak üzere AKY'lilerde yaygındır. Serum sodyum konsantrasyonu intrakranial basınç ile ilişkilidir. Dolaşımda artan laktat ve azalan bikarbonata bağlı asidoz özellikle hiperakut ve akut vakalarda sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Fosfat, magnezyum, iyonize kalsiyum ve potasyum değişiklikleri de sıklıkla görülür; uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Akut Böbrek Hasarı ve Renal Replasman Tedavileri

AKY'li hastaların %40 ile %80'inde mortalite ve hastanede kalış süresini arttıran akut böbrek hasarı bulunur. İleri yaş, PDA'ya bağlı AKY, hipotansiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve enfeksiyonlar riski arttıran etmenlerdir. Engellemek üzere yapılabilecekler ise; hipotansiyonu önlemek, enfeksiyonların hızlı ve etkili tedavisi, nefrotoksik ilaçlardan ve kontrastlı görüntüleme tetkiklerinden sakınmaya çalışmaktır.

Koagülasyon: Takip ve Yönetim

Koagülasyon bozukluğu AKY'nin tanısal bir komponentidir. Fakat INR ve PT uzaması her hastada kanama riskini arttırmaz. Prokoagülan değişiklikler de olduğu için bazı hastalar normal koagülasyon gösterirken bazı vakalarda hiperkoagülabilitate dahi gözlenebilir. Bu nedenle; taze donmuş plazma ve koagülasyon faktörlerinin profilaktik kullanımı terk edilmiştir. Sadece aktif kanamalarda ve intrakranial basınç monitörü

yerleştirilmesi öncesi kullanılması önerilmektedir. Bu durumlarda platelet sayısının $>60.000/\mu\text{l}$ ve plazma fibrinojen seviyelerinin 25-50 mg/kg dozu ile başlanarak 1,5-2 g/L seviyelerine getirilmesi uygun yaklaşım olarak gözükmektedir (17). Transfüzyon açısından hedef hemoglobin değeri 7 g/dl'dir. Venöz tromboz profilaksisine ise; vizitlerdeki değerlendirmeye göre günlük karar verilir.

Sepsis, İnflamasyon ve Anti-İnflamatuvar Yaklaşım

AKY'li hastalar; enfeksiyon, sepsis ve septik şok gelişimi konusunda artmış riske sahiptir. Ayrıca ciddi ve tedavisiz enfeksiyonlar nakil ve nakil sonrası süreci de tehlikeye atar. AKY'li hastaların %60-80'inde bakteriyel enfeksiyonlar raporlanmıştır. Bunların %50'sini pnömoniler, %22'sini üriner sistem enfeksiyonları, %12'sini intravenöz kateter-bağlı bakteriyemiler, %16'sını ise spontan bakteriyemiler oluşturur (18,19). Yoğun bakımda takip edilen bu hastaların üçte birinde fungal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Viral enfeksiyonlarda da CMV reaktivasyonları ön plana çıkmaktadır.

AKY'li hastalarda enfeksiyon tanısı koymak da güçtür. Non-spesifik klinik belirtilerin yanında C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi belirteçlerin de faydası sınırlıdır. Hala tanıdaki en önemli özellik, klinik şüphedir. AKY'li hastalarda düzenli olarak belirli aralıklarla kültürler alınmalı, kan ve idrar takipleri yapılmalıdır. HE'de progresyon, enfeksiyonun klinik belirtileri, refrakter hipotansiyon ya da SIRS'in bulguları gelişmesi halinde vakit kaybetmeden anti-enfektif tedavilere başlanmalıdır.

Nörolojik Manifestasyonlar

HE; AKY'li hastalarda mutlaka görülen özelliklerden biridir. HE'nin prognozu; karaciğerin hasarına ve diğer fonksiyonlarına paralellik gösterir. Düşük grade ensefalopati hastalar; kötüleşme belirtileri açısından sıkı takip edilmelidir. Başta sodyum olmak üzere diğer parametreler de düzenli olarak çalışılmalıdır. Amonyak düşürücü stratejiler faydalı olabilmekle beraber; konvansiyonel HE tedavilerinin (laktüloz ve rifaksim) AKY'de etkinliği çok yüksek değildir. Hatta laktülozun ileus ve barsak dilatasyonlarında risk artışı beraberinde getirdiği ifade edilmektedir.

AKY'nin karakteristik nörolojik bulgusu ise beyin ödemi ve intrakranial hipertansiyondur. Bunlar grade 3-4 HE'ye ilerlemiş hastalarda arteriyel hipertansiyon, bradikardi ve midriyazisin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Grade 3-4 ensefalopati hastalarda aspirasyon riski ve solunum için güvenli bir ortam açısından entübasyon düşünülebilir. Bu hastalara intrakranial hipertansiyon açısından düzenli değerlendirme yapılmalıdır. İntrakranial basınçtaki sürekli dalgalanmalarda; optimal sedasyona ek olarak bolus hipertotik salin ya da i.v. manitol uygulanır.

YAPAY KARACİĞER CİHAZLARI

Yapay karaciğer cihazları son yıllarda özellikle nakile kadar olan süreçte 'köprü' tedavi olarak kullanılmak üzere yoğun ilgi görmüştür.

'The Molecular Absorbent and Recirculating Systems' (MARS): proteine bağlı toksinlerin albümin diyalizatu vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılması üzerine kurulu bir sistemdir (20). Özellikle HE'li AKY hastalarında kullanımı geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Prometheus: AKY ve AoKKY hastalarında gündeme gelen ve plazmayı ayırarak ekstrakorporeal karaciğer destek tedavisi sağlayan bir yöntemdir. Randomize kontrollü çalışmalar; Prometheus'un HE'li hastalarda düzelleme sağlamakla beraber, yaşam süresinde uzama sağlamadığına işaret etmektedir (21,22).

Biyolojik sistemler ise daha komplekstir; toksinlerin klirensi ve metabolizasyonunu sağlamanın yanında hepatosit fonksiyonlarına da destek olmaktadır. Bunlar arasında 'Bioartificial Liver Support' (BAL), 'Extracorporeal Liver Assist Device' (ELAD) örnek gösterilebilir. Hazırda çalışmalar devam etmekle beraber mortalite oranları üzerinde belirgin başarı gösterilebilmiş değildir.

Hepatosit ve kök hücre transplantasyonu ilgi çekici bir alternatiftir; fakat geliştirilmesi için daha kat edilmesi gereken önemli mesafe mevcuttur. Plazma değişiminin ise AKY'li hastalarda; özellikle nakilsiz süreyi uzattığı ve immün disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir; erken tedaviye başlanan ve nakil yapılamayacak hastalarda tercih edilebilmektedir (23).

KARACİĞER NAKLİ

AKY tedavisinde son 40 yıldaki en büyük gelişme karaciğer nakli olmuştur. Elektif nakillere göre daha kötü prognoza sahip olan acil nakillerde bile bir yıllık yaşam süresi %80'ler seviyesine ulaşmıştır.

Karaciğer naklinde; medikal tedavinin yeterli olmayacağı kötü prognozlu potansiyel nakil adaylarının erken tespiti oldukça önemlidir. Prognoz değerlendirmeleri hem nakil merkezinde hem ilk başvuru merkezinde dikkatle yapılmalı; ilk fırsatta nakil gerçekleştirilmelidir.

Kötü Prognozu Gösteren Belirteçler

Hastalığın erken dönemlerinde dahi prognozun kötü olacağı hakkında fikir veren çok önemli klinik bulgular gözlenebilir.

Ensefalopati: HE gelişmesi; ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunun prognozunda anahtar rolü oynar. Subakut prezentasyonlarda hafif ensefalopati dahi kötü prognoza işaret eder.

Ekstrahepatik organ yetmezliği: Karaciğer dışı organlarda -özellikle böbrek- yetmezlik hastalığın ciddiyetini ve mortalitedeki artışı göstermede önemlidir.

Belirsiz etioloji ve kötü prezentasyon: Subakut prezentasyonlar ve indetermine etioloji durumlarında nakil dışı tedavilerin başarısı oldukça düşüktür.

Karaciğer hasarının ciddiyeti: HE olmayan hastalarda hastalığın progresyonu daha çok karaciğer disfonksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir. Koagülasyon parametrelerindeki bozukluk tüm AKY sebeplerinde kötü prognoza işaret ederken; klinik olarak endişe gerektirir seviyeler hastalığın etiyojisine, hastanın yaşına ve performansına göre değişiklik gösterebilir. Örneğin; 2.5 INR değeri subakut AKY için çok kritikken, parasetamol toksisitesi için böyle değildir. Ayrıca biyokimyasal koagülasyon parametrelerindeki tutarsızlıklar da standardizasyonu güçleştirmektedir. Ek olarak etiyojiye göre biyokimyasal belirteçlerin yorumlanmasında da farklılıklar olabilmektedir. Örneğin; bilirübin seviyeleri parasetamol toksisitesinde prognostik değer taşımazken; diğer birçok sebepte, özellikle subakut ve akut prezentasyonlarda önemlidir.

Karaciğer Nakli

Dünya çapında nakil adaylarının seçimindeki prognostik değerlendirmeler farklılıklar gösterebilmektedir (24-26). Fakat detaylar değişmekle beraber; ana hatları aynıdır. HE varlığı ana kriterlerden biridir; bunun yanında hastanın yaşı, koagüloloji varlığı, etiyojisi ve sarılık mevcudiyeti de önemlidir. Genel olarak; tedricen azalan transaminazlar, artan bilirübin ve INR değerleri ve küçülen karaciğer; ileri merkeze sevk için yol göstericidir.

Halihazırda en yaygın olarak kriterler ‘Clichy’ ve ‘Kings Collage’ kriterleridir (24,25). Özellikle parasetamol ve diğer hiperakut etiyojilerde gelişen medikal desteklerle spontan düzelmelerin artması kriterlerde güncelleme ve değişiklikleri gündeme getirmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. King’ s Collage kriterleri (24)

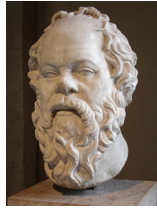
Parasetamol ilişkili AKY
Arterial pH <7.3 (resüsitasyona rağmen ve alımdan 24 saat sonrasında itibaren)
Hepatik ensefalopati >grade 3
Serum kreatinin >3,4 mg/dl.
INR >6.5
Parasetamol ilişkisiz AKY
INR >6.5 veya aşağıdakilerden üçü;
Etyoloji: indetermine hepatit, ilaca bağlı hepatit
Yaş <10 veya >40 olması
Sarılık-HE arası interval >7 gün.
Bilirübin >17,4 mg/dl.
INR >3.5

AYK: Akut karaciğer yetmezliği. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran. HE: Hepatik ensefalopati

KAYNAKLAR

1. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081.
2. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-398.
3. O’Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-275.
4. Tandon BN, Bernauau J, O’Grady J, Gupta SD, Krisch RE, Liaw YF, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403-404.
5. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74-80.
6. Bernauau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-253.
7. Gimson AE, O’Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288-294.
8. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
9. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O’Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288-296.
10. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, Phillips MJ, Cameron R, Roberts EA, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18:1370-1376.
11. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-884.
12. 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.
13. Bianco E, Strofolini T, Spada E, Szkló A, Marzolini F, Ragni P, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995-2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003;35:404-408.
14. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-864.
15. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, Bajaj JS, Mirshahi F, Cheng J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int* 2013;33:1324-1331.
16. Kim do Y, Jun JH, Lee HL, Woo KM, Ryoo HM, Kim GS, et al. N-acetylcysteine prevents LPS-induced pro-inflammatory cytokines and MMP2 production in gingival fibroblasts. *Arch Pharm Res* 2007;30:1283-1292.
17. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.

18. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.
19. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1–9.
20. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007;11:215.
21. Tsiptis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:382–390.
22. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011;98:623–631.
23. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–1691.
24. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–445.
25. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14:49A.
26. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849–861.
27. Park SJ, Lim YS, Hwang S, Heo NY, Lee HC, Suh DJ, et al. Emergency adult-to adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010;51:903–911.



SOKRATES
(MÖ 469-MÖ 399)

Güçlü beyinler fikirleri tartışır, vasat beyinler olayları tartışır, zayıf beyinler insanları.