

Fulminant Karaciğer Yetmezliği ve Tedavisi

Dr. Levent FİLİK, Dr. Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara



Dr. Levent FİLİK

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY); günümüzde kabul gören anlamda Trey ve Davidson tarafından 1970 'te tanımlanmıştır. Bu tanıma göre FKY, daha önce normal karaciğer fonksiyonları olan olguda akut karaciğer yetmezliği gelişmesi, ayrıca hepatik ensefalopati ve koagülopatinin hastalığın ilk belirtilerinin görüldüğü tarihten itibaren ilk 8 haftada oluşmasıdır. Günümüzde FKY, ensefalopati ve koagülopati oluşum süresine göre üç grupta incelenmektedir (Tablo 1) (1, 2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2.000 yeni FKY olgusu görülmektedir. Ayrıca FKY'ne bağlı ölümler karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %6' sından sorumludur (3).

Tablo 1. Fulminan karaciğer yetmezliğinin sürelerle gruplandırılması

	Ensefalopati ve Koagülopatinin görülme zamanı
Hiperakut FKY	7 gün
Akut FKY	8 gün ve 28 gün arası
Subakut FKY	28 günden sonra

FKY, gastroenterolojik aciller arasında çok önemli bir yer tutar. FKY olgusu ile karşılaşan hekimin yapması gerekenler Tablo 2'de özetlenmektedir. Erken tanı, yoğun bakım desteği ve karaciğer transplantasyonu gerektiren olguların süratle seçilmesi FKY' de hayat kurtarıcı temel prensiplerdir. Ancak, FKY ciddi hepatosit nekrozu ile gitmekte ve günümüzdeki etkili yoğun bakım desteğine rağmen %40-80 oranında mortal seyretmektedir (4).

Prognozun etyolojiye göre değişmesi, tedavide olguya özgü bireyselleştirmeyi gerektirir. Karaciğer transplantasyonu, uygulanan hastada %60-80 sağkalımla sonuçlanan umut verici bir tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık %7'si FKY de yapılmaktadır. Karaciğer destek sistemleri, ekstrakorporeal karaciğer desteği, yardımcı karaciğer transplantasyonu ve ksenotransplantasyon umut vadeden tedavi alternatifleridir (3).

Tablo 2. Fulminan karaciğer yetmezliğinde klinisyenin temel görevleri

- Hastanın prognozunun en kısa süre ve en doğru şekilde belirlenmesi
- FKY komplikasyonlarının (enfeksiyon, beyin ödemi gibi) önlenmesi ve tedavisi
- Yoğun bakım desteğinin sağlanması
- Transplantasyon merkezi ile en kısa sürede bağlantı kurulması

Tablo 3. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinin nedenleri (1,5).

İnfeksiyonlar
Virial hepatitler; Hepatit A, B, D, E, Diğer virial nedenler; CMV, EBV, HSV, Paramiksovirus
Metabolik nedenler
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Reye' s Sendromu
İlaç ve Kimyasal madde maruziyeti
Karbontetraklorür Amanita phalloides mantar zehirlenmesi Asetaminofen dozaşımı Tetrasiklin Halotan Sodyum valproat İzoniazid Metildopa MAO inhibitörleri Nonsteroidal antiinflammatuar ilaçlar
İskemik-Hipoksik
Hepatik arteriyel veya venöz tıkanma Şok Hipotermi
Histolojik kronik karaciğer hastalığı özelliği gösteren Fulminan hepatik yetmezlikler
Wilson hastalığı Otoimmün kronik aktif hepatit Eritropoietik protoporfi
Diğer nedenler
Karaciğerin masif tümöral infiltrasyonu Jejunoleal bypass sonrası karaciğer yetmezliği

Etyoloji: FKY'nin çeşitli nedenleri Tablo 3'te özetlenmektedir. Bu gruplandırma, infeksiyöz, metabolik, ilaç ve kimyasal maruziyeti, iskemik-hipoksik ve diğer nedenlere dayandırılmıştır. Virial hepatitler, ilaç ve toksin maruziyeti en sık görülen nedenlerdir (1, 5).

Patofizyoloji: Virial etkenlerde immünolojik mekanizmalar, ilaç maruziyetinde doğrudan sitotoksik mekanizma sözkonusudur. Ancak, sonucunda masif hepatosellüler nekrozun olduğu hızlı gelişen bu tabloda eşzamanlı olarak iki mekanizmanın da etkisi olabilmektedir (1, 5).

Histopatoloji: FHY'de karaciğer dokusunda temel olarak iki histolojik yapı görülür (5):

1. Masif hepatosellüler nekroz ve retikülin yapının tama yakın bozulması (virial etkenler, ilaçlar, toksinler)
2. Mikroveziküler steatoz (Reye's sendromu, tetrasiklin, valproik asit, akut alkolik hepatit)

Tanı: Daha önce normal karaciğer fonksiyonları olan olguda akut karaciğer yetmezliği gelişmesi, ayrıca hepatik ensefalopati ve koagülopatinin hastalığın ilk belirtilerinin görüldüğü tarihten itibaren ilk 8 haftada oluşması tanı koydurucudur. Belirgin kan transaminaz yüksekliği bu tanıyı destekleyicidir (1, 2, 5).

Prognoz: Tanı konulduktan sonra, prognozun belirlenmesi uygun tedavi alternatifinin seçilmesi açısından gereklidir. Çünkü, transplantasyon gereken olgunun süratle transplantasyon merkezine yönlendirilmesi gerekir (2, 5, 6).

Prognoz büyük oranda altta yatan nedene ve Tablo 4'te özetlenen parametrelere bağlıdır. Ayrıca, sarılığın başlangıcı ile ensefalopati arasındaki sürenin 7 günden daha az olması sağkalımı olumlu etkiler. Hipotansiyon gelişimi, renal yetmezlik, ARDS gelişimi, infeksiyon varlığı, patolojik incelemede şiddetli hepatosit kaybı kötü prognoza işaret eder. HBV ye bağlı FKY'de serolojik olarak HBs Ag'nin varlığı olumlu bir prognostik göstergedir (5).

Anand ve ark.ları, protrombin zamanı serum kreatinin, lökosit sayısı ve potasyum değerlerinde bozulmanın asetaminofene bağlı FKY'lerde bağımsız risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, asetaminofen dışı FKY'lerde ise protrombin zamanı tek bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (6).

Tablo 4'te görülen parametreler, statik kriterler (etyoloji, yaş, ensefalopati öncesi sarılığın süresi) ve dinamik kriterler (protrombin zamanı ve bilirubin) olarak gruplandırılabilir. Üç ve daha fazla kriterin varlığı kötü prognoza işaret eder ve bu olgular transplantasyona adaydırlar. İki ve daha az kriter varlığında medikal tedavi çoğunlukla yeterlidir (1, 5).

Tablo 4. FKY'de karaciğer transplantasyon kriterleri (1,5).

Asetaminofen nedenli FKY olguları
pH <7.30 (ensefalopati derecesinden bağımsız) veya evre 3 veya 4 ensefalopati varlığında INR >6.5 ve serum kreatinin >3.4 mg/dl
Diğer nedenlere bağlı FKY olguları
INR >6.5 (ensefalopati derecesinden bağımsız) Veya (ensefalopati derecesinden bağımsız) aşağıdaki kriterlerin üçünün varlığı Yaş <10 veya > 40 yıl Halotan hepatiti, idiyosinkratik ilaç reaksiyonu Ensefalopati öncesi sarılığın süresi > 7 gün INR >3.5 Serum Bilirubin > 17.5 mg/dl

Tablo 5. FKY komplikasyonlarının tedavisi

Hipoglisemi	%10 dekstroz devamlı infüzyon, gerekirse puşe
Ensefalopati	Laktuloz lavman, neomisin/metron idazol Tetikleyici nedenleri tanısı ve tedavisi
Serebral ödem	Sıvı kısıtlaması, manitol, İKB moni torizasyonu
Renal yetmezlik	Hipovoleminin önlenmesi, hemodiyaliz
Hipotansiyon	Kanamaya, sepsis, hipovolemiyi gözönünde bulundur Kalp dolun basınçlarını takip et (CVP, PWP)
Hipoksi	Endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon
Sepsis	Geniş spektrum antibiyotik uygu la, Fungal sepsisi gözönünde bulundur

Komplikasyonlar ve Tedavi: Tedavi esas olarak izlemde gelişebilecek komplikasyonlara yöneliktir (Tablo 5). FKY' li olgu yoğun bakımda izlenmelidir. Santral venöz basınç takibi, arteriyel yol açılması, üriner kateter ve mide pH takibi için gerekirse nazogastrik sonda takılması gereklidir (5).

Hipoglisemi, FKY de %40 olguda görülür. Hepatik glukoneogenezin bozulması, kan insülin düzeylerinde artış ve karaciğerden glikoz salınımının azalmasının bir sonucudur. FKY tanısı konulduktan sonra %10' luk dekstroz infüzyonu sürekli olarak verilmelidir. Kan şekeri takibi bilinci açık hastada 4 saatlik aralarla, komadaki olguda saatlik olarak yapılmalı gerekirse infüzyon hızı artırılmalı veya %30 luk dekstrozlu mayı puşesi yapılmalıdır (1).

Gastrointestinal sistem kanaması, FKY'de koagülopatiye bağlı olarak diğer yoğun bakım hastalarından daha sık ve ciddi tabloda görülür. Bu nedenle, proton pompa inhibitörleri iv olarak verilmelidir (1).

Nutrisyon desteği, mevcut dekstroz infüzyonuna ek olarak enteral ve parenteral yollarla sağlanmalıdır (5).

Hepatik Ensefalopati (HE) ve beyin ödemi, FKY'de görülen nörolojik komplikasyonlardır. Bu iki tablo birbirine çoğunlukla eşlik eder. Aslında, beyin ödemi olan tüm olgularda değişik derecelerde ensefalopati vardır. Ama, ensefalopatili olgularda her zaman beyin ödemi olmayabilir (1, 5).

Tanımlama gereği tüm FKY olgularında HE vardır. Kronik karaciğer hastalığındaki HE'den farklı ola-

rak temel nedeni portosistemik şantlar değildir. Ancak, false nörotransmitterlerin önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. FKY'li hastayı izleyen hekimin yapması gereken, HE'ye neden olabilecek ama önlenilecek koşulların (hipoglisemi, hipoksemi, gastrointestinal kanama, asit- baz ve elektrolit bozuklukları sepsis, sedasyona neden olan ilaçlar) tanısı ve zamanında tedavisidir. Laktuloz, rutin olarak önerilmez. Çünkü, etkisi FKY'li olgularda kanıtlanamamıştır (5).

Beyin ödemi, beyin sapı herniasyonuna yol açarak FKY'de %80 mortaliteye yol açar. Beyin ödeminin mekanizması vazojenik (özellikle beyaz cevheri etkiler) veya sitotoksik (hem beyaz cevher hem de gri cevher etkilenir) mekanizmayla olabilir. Beyin ödemi patofizyolojisini Blei, kombine ozmolar-hemodinamik bozulma hipotezi ile açıklamaktadır. Bu mekanizmada, serebral hipereminin önlenmesi için gereken hafif hipoterminin beyin ödemi önleyeceği ileri sürülmüşse de henüz insanlar üzerindeki etkisi konusunda yeterli veri yoktur (7).

İntrakraniyal basınç (İKB) 30 mmHg geçince klinik bulgular aşikar olur. En erken klinik bulgu, sistemik hipertansiyon, artmış kas tonusudur. İleri evrede, deserebre postür, hiperventilasyon, dilate pupiller, myoclonus, fokal ve yaygın konvülsiyonlar, trismus, opistotonus hali izlenir. Bulgular nöromüsküler blokaj uygulanarak yapılan ventilasyon desteği ile maskelenebilir (5).

Beyin ödeminin tedavisinde, baş ve göğüsün 40 derecelik açı ile elevasyonu, gereksiz baş hareketlerinin önlenmesi önerilir. İKB artmasından şüphelendiğinde İKB monitorizasyonu önerilir. Ancak, İKB monitorü transplant merkezlerinde ve deneyimli beyin cerrahları tarafından takılmalıdır. Kranial BT beyin ödemi tespit etmede yetersiz kalabilir ancak diğer İKB nedenlerini elemeye yardımcıdır. İKB'nin 25 mmHg 'ın altında tutulması önemlidir. Ancak, daha önemli olan serebral perüzyon basıncının ayarlanmasıdır. Bu basınç, ortalama arteriyel basınçtan, İKB çıkarıldığında bulunan değerdir ve bu değer 50 mmHg nın üzerinde olmalıdır. Beyin ödemi tedavisinde, manitol %20 lik solüsyon 1 gr/kg dozunda hızlı infüzyon uygulaması ve gerektiğinde tekrar önerilir. Renal yetmezliği olan olguda manitol uygulaması sonrası, ultrafiltrasyon uygulanmalıdır. Ayrıca, serum osmolalitesi 310 mOsm'ü geçtiğinde manitol edavisi tekrarlanmamalıdır. Hiperventilasyon ve steroid tedavisi uygulanabilir ancak etkileri tartışmalıdır (1, 5).

Koagülopati ve kanama, FKY'de sık olarak görülür. Karaciğerin pıhtılaşma faktörlerinin sentezindeki azalma, kemik iliğinin trombosit üretiminde azalma, retiküloendotelial sistemdeki yetersizliğe bağlı trombositlerde yapısal ve fonksiyonel bozulma koagülopatiyeye neden olur. Protrombin zamanı, aPTT, fibrin yıkım ürünleri, fibrinojen ve trombosit sayımı takiplerinin yapılması gerekir. Vitamin K verilebilir ancak etkinliği sınırlıdır. Taze donmuş plazmanın (TDP) profilaktik kullanımı yararlı bulunmadığı gibi hipernatremiyi artırabilir. Aktif kanamalar için trombosit, TDP desteği invazif işlemler öncesi uygulanmalıdır. Trombosit sayısı 50.000/µl üzerinde tutulmalıdır. Konsantr pıhtılaşma faktörleri DİK tablosunu artırabileceği için önerilmemektedir (1,5).

İnfeksiyonların önlenmesi için kateterlerin uygun zamanlarda değiştirilmesi, femoral kateterlerin infeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemesi gerekir. İnfeksiyon şüphesi olduğunda süratle geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı, kültür sonuçlarına göre tedavi rasyonalize edilmelidir. FKY'li olgularda antibiyotik seçiminde gram negatif bakteriler ve S. aureus gözönünde bulundurulmalıdır. Parenteral nutrisyon desteği alan olgularda fungal infeksiyonlar akla gelmelidir (5).

Renal yetmezlik, FKY'li hastaların %30-70'inde görülmektedir. Genellikle fonksiyonel (hepatorenal sendrom) olmakla birlikte hipotansiyon, sepsis ve kanama sonucunda akut tübüler nekrozda görülmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu direkt nefrotoksisiteye bağlı olarak, özellikle asetaminofene bağlı FKY olgularında yaygındır. Kan üre nitrojen (BUN) değerleri bu olgularda uygun bir takip parametresi değildir. Çünkü, hepatik yetmezliğe bağlı üre sentezi bozulmuş olabildiği gibi kanamaya bağlı olarak üre değerleri gerçek renal fonksiyonu yansıtmayabilir (1, 5).

Pulmoner komplikasyonlar arasında, aspirasyon, atelektazi, infeksiyon ve hipoventilasyon sayılabilir. Bunların sonucunda hipoksemi görülür. Non kardiyojenik pulmoner ödem gelişimi FKY'de %30 oranında izlenir. Sepsis, bu hastalarda Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na neden olan en önemli etkidir. Kardiyovasküler komplikasyonlar, aritmiler, EKG değişiklikler, hipotansiyon şeklinde özetlenebilir. Tüm bu komplikasyonlarda etkene yönelik tedavi gerekir (1).

8. Asetaminofene bağlı FKY ve tedavisi: Dünyada yaklaşık 1000 adet ilacın normal doz aralığında, önceden tahmin edilemeyen aşırı hepatotoksisi-

teye neden olduğu bilinmektedir. Sıklığı, latent dönemi, patogenetik mekanizmaları değişken olmakla birlikte, ilaca bağlı hepatotoksistide en önemli yaklaşım erken tanı ve ilacın süratle kesilmesidir.

Spesifik tedavi uygulamalarının etkisinin kanıtlandığı tek ilaç asetaminofendir. Asetaminofen dışı ilaçlara bağlı hepatotoksistelerde iyileşme süresi daha uzundur, bu olgularda ursodeoksikolik asit ve steroid tedavisi denenebilir, ancak FKY tablosu geliştiğinde karaciğer transplantasyonu yapılması tercih edilmesi gereken tedavi alternatifidir (8).

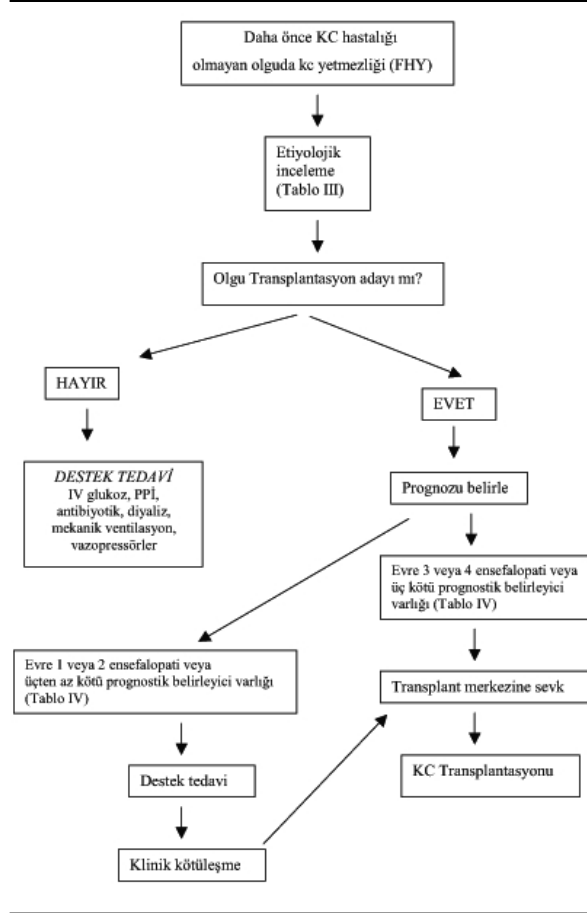
Asetaminofen için letal doz 10-20 gramdır ve esas etkisini glutatyon depolarını boşaltarak gösterir. Asetaminofene bağlı FKY'de protrombin zamanı 3-4. günlerde tepe yapar, serebral ödem en belirgin 4-5. günlerde izlenir. Serum bilirubini genellikle 2 haftada en üst noktaya varır. Alkol ve barbitürat kullanımında daha düşük parasetamol dozları benzer tablo oluşturur (1).

Asetaminofen toksisitesinde, aktif kömür kullanımı, mide lavajı, ipeka emilimi azaltır. N-asetilsistein uygulaması ile karaciğer glutatyon depolan yerine konur (1).

Hastanın asetaminofen alımından 14 saat sonra hastaneye ulaştığı durumlarda N-asetilsistein uygulamasının etkinliği tartışmalıdır ve bu hastalarda mortalite %10 un üzerindedir. Hastane başvurusu gecikmiş bu olgularda ekstrakorporeyal detoksifikasyonun yeri konusunda henüz kesin bir kanı yoktur. Ancak, Ash ve ark. lannın 10 hastalık serilerinde bildirdiğine göre iki seans 6-8 saatlik karaciğer diyaliz sistemi (Hemocleanse Inc, W. Lafayette, IN) uygulaması sonrası karaciğer fonksiyonları ve genel sağlık durumları düzelmiştir. Bu hastalarda 24 saat sonrasında karaciğer enzimleri normalleşmeye başlamış ve hiçbir olguda transplantasyon ihtiyacı doğmamıştır. Bu hastalar dozaşımı sonrası 3-7 günlerde hastaneden taburcu edilmişlerdir. Bu deneyim öncesi, asetaminofen toksisitesi olan vakalarda karaciğer diyalizi uygulanan 40 olgu daha mevcuttur. Ekstrakorporeyal kan tedavisi sistemi uygulanmadan da hastaların iyileşebildiği bilinmekte olduğundan, bu tedavinin yeri konusunda yeni kanıtlara ihtiyaç olduğu açıktır (9).

9. FKY'de Karaciğer Transplantasyonu ve Yeni Tedaviler: Günümüzde fulminan karaciğer yetmezliğinin en başarılı tedavisi ortotopik karaciğer transplantasyonudur (OLT) ve sağkalım %70-80 civarındadır. Transplantasyon uygulamasında izlenmesi gereken yol Tablo 6 'da özetlenmektedir (5).

Tablo 6. FKY'li olguya yaklaşım



Ancak kısıtlı organ kaynağı olması nedeniyle FKY olgularında mortalite halen çok yüksektir. Bu nedenle organ beklerken veya karaciğer fonksiyonlarının toparlanması için beklenen süre içinde uygulanması gereken tedavi yollarına ihtiyaç vardır. Günümüzdeki bilgiler ışığında karaciğer fonksiyonları ancak insan veya ksenogeneik kaynaklı biyolojik substratlarla sağlanabilir. Bu uygulamalarda potansiyel en büyük sorunlar graft versus host reaksiyonu veya daha sonraki allogeneik transplantasyona duyarlılık gelişmesidir. Ayrıca bu nakillerde domuz genomundan insana geçerek aktive olan bir endojen retrovirüs gösterilmiştir. Bu sorunlar ex-vivo sistemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bunlar arasında, immortalize insan hücre kaynakları, insan fetal hepatositleri, kök hücreler mevcuttur (10).

Karaciğer transplantasyonuna giden süre içinde kullanılacak çeşitli mekanik destek sistemleri geliştirilmiştir. Ekstrakorporel karaciğer destek sistemleri, hemodiyaliz, hemadsorbsiyon bunlardan birkaçıdır ancak etkinlikleri yeterli görülmemiştir. Demetriou sistemi, Sussman sistemi ve Gerlach sistemi üzerinde klinik deneyimler mevcuttur. Ancak, gelecekte geliştirilmesi umudunu taşıdığımız ideal karaciğer destek sistemi metabolik olarak etkin, kullanımı kolay, ulaşılabilir, biyokompatibil, ekonomik, viral enfeksiyonlar konusunda güvenli olmalıdır (11). Günümüzdeki sistemler henüz tüm bu kriterleri karşılamaktan uzaktır.

KAYNAKLAR

1. Fingerote RJ, Bain VG. Fulminant Hepatic Failure. Am J Gastroenterol 1993;88(7): 1000-1010.
2. Poniachik J, Quera R, Lui A. Fulminant hepatic failure. Rev Med Chil 2002; 130 (6): 691-8.
3. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant Hepatic Failure: summary of workshop. Hepatology 1995; 21 (1): 240-52.
4. Gill RQ, Sterling RK. Acute Liver Failure. J Clin Gastroenterol 2001; 33 (3): 191-8.
5. Riegler, Lake JR. Fulminant hepatic failure. Med Clin North Am 1993; 5: 1057-81.
6. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in Fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. J Hepatol 1997; 26 (1): 62-8.
7. Blei AT. Pathophysiology of brain edema in fulminant hepatic failure, revisited Metab Brain Dis 2001; 16(1-2): 85-94.
8. Teschke R. Drug-induced liver diseases. Z Gastroenterol 2002;40 (5):305-26.
9. Ash SR, Caldwell CA, Singer GG, Lowell JA, Howard TK, Rustgi VK. Treatment of acetaminophen-induced hepatitis and fulminant hepatic failure with extracorporeal sorbent-based devices. Adv Ren Replace Ther 2002; 9 (1): 42-53.
10. Stockmann HB, IJzermans JN. Prospects for the temporary treatment of acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14 (2): 195-203.
11. Sugimachi K, Shimada M, Sugimachi K. An ideal liver support system and xenotransplantation. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2002; 103 (3): 294-9.