

Fulminan Karaciğer Yetmezliği -II (Prognoz ve Tedavi Seçenekleri)

Yard. Doç. Dr. Fatih Yüksel IŞIKSAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana



Yard. Doç. Dr. Fatih Yüksel IŞIKSAL

PROGNOZ

Geçmiş yıllarda % 5-10 arasında yaşam şansına sahip olan bu vakalarda kısa sürede letiyolojik tanı konulup etkin tedaviye başlanması ve zamanında karaciğer transplantasyonu uygulanması ile yaşam oranları % 50'leri bulmuştur.

FKY klinik olarak iki şekilde seyrederek Ya hasta iyileşir ve karaciğerde bir sekel kalmadan normale döner. Veya kısa sürede ölür. Vakaların çoğu ikinci şekilde seyrederek. Son zamanlarda yoğun bir destek tedavisi ve zamanında uygulanan "orthotopic" karaciğer transplantasyonu (OLT) ile yaşam oranını artırarak %60'ların üstüne çıkmıştır (1).

Transplantasyona karar vermeden önce üç konu göz önüne alınmalıdır; 1. Hastanın spontan iyileşmesi mümkün mü? 2. Transplantasyon yapma imkanı var mı? 3. Geriye dönüşü olmayan komplikasyonlar gelişmiş mi? Spontan iyileşme şüphesiz ki tercih edilen sonuçtur. Çünkü tıbbi destek tedavisine cevap veren vakalar sekel kalmadan iyileşmektedir. Bu sağlanacak olursa ekonomik açıdan büyük bir külfet olan ömür boyu immünespresif tedavi gerektiren OLT' den kaçınılmış olur. Fakat bazı hastalar için zamanında yapılan OLT tek tedavi seçeneğidir. Uygulamada gecikme hayatı tehdit eden enfeksiyonların veya beyinde kalıcı hasarların gelişmesi ile sonlanır. Bu nedenle prognozu önceden saptamak gereklidir. Prognozun tayini için geniş serilerin analizleri yapılmıştır (2). Karaciğer yetmezliğinde prognozu etkileyen iki tip değişkenin varlığı dikkati çekmiştir. Bunlar statik ve dinamik değişkenlerdir. Statik değişkenler kişi hastaneye baş vurduğunda var olan yaş, ırk, cins ve hastalığın sebebi gibi faktörlerdir. Dinamik değişkenler koma derecesi, serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı gibi hastalığın seyri esnasında değişen bulgulardır (3).

FKY prognozunu tayinde tek bir spesifik ve sensitif gösterge yoktur. Değişik gruplar tarafından yapı-

lan multivariate analizler sonucu prognoz tayininde birçok değişkenin kullanılması önerilmektedir. Bunların arasında Londra'dan "King's College" grubunun kriterleri en çok kabul görmektedir (4).

Genellikle 40 yaşın üstü ve 10 yaşın altında olanlarda prognoz daha kötüdür. İntravenöz ilaç kullananlar, homoseksüel erkekler, alkolikler ve kronik karaciğer hastalığı olanlar ağır FKY için adaydırlar (5). Asetaminofen toksisitesine bağlı olanlarda ve A hepatiti olanlarda yaşam şansı fazladır. En ciddi seyir kriptojenik FKY'nde gelişir. Dinamik değişkenlerden olan hepatik ensefalopati (HE) de prognoza etkilidir. Evre-2 HE' de spontan iyileşme %65-70, evre-4 HE' de ise %20'nin altındadır. Faktör V ve alfa-fetoprotein düzeyi düşük, HBsAg (+) olan olgularda prognoz daha kötüdür (6).

Asetaminofen toksisitesi dışındaki sebeplerle gelişen FKY'lerde, hastalığın etiyolojisi, hastanın yaşı, HE evresi, sarılığın süresi, bilirubin düzeyi ve protrombin düzeyi önemlidir (7).

Bilgisayarlı batın tomografisinde, karaciğer hacminin 1000 ml'den az olmasının ve/veya parankimal nekrozun %50'den fazla olmasının kötü prognozu gösterdiğini bildirmiştir (8). Yine doppler USG ile ölçülen hepatik arteriyel rezistansın yüksek oluşunun da kötü prognoz işareti olduğunu gösterilmiştir (9).

Bunların dışında histolojide hepatosit nekrozunun derecesi, devamlı hipotansiyon, böbrek yetmezliği, ARDS, enfeksiyöz komplikasyonların da prognozu etkilediği bilinmektedir. Rezidüel karaciğer fonksiyon kapasitesini gösteren, arteriyel kanda asetoasetat/ β hidroksibutirat (*arteriel ketone body*) oranı, galaktoz eliminasyon, lidokain metabolizmasına dayanan Meg-X testi, asiyaloglikoprotein reseptör sintigrafisinin de FKY vakalarının takibinde değerli testler olduğu bildirilmiştir (10).

Yine, çeşitli çalışmalarda yüksek serum hyaluronat seviyelerinin, yüksek TNF-alfa ve IL-10 seviyelerinin ve yüksek "soluble TNF-reseptör-1" düzeyinin kötü prognoz göstergesi olabileceğini bildirilmiştir (11). Vitamin D-bağlayıcı protein olan *Gc-globulin*'in serum seviyelerinin de prognostik önemi olduğu bulunmuştur (11).

TEDAVİ

Son yıllarda gösterilen büyük çabalara rağmen FKY'nde kullanılacak etkin bir tedavi modeli bulunamamıştır. Karaciğer transplantasyonunun bir tedavi modeli olarak kabulünden sonra yoğun ba-

kım ünitelerindeki yaklaşımlar buna göre düzenlenmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır. Transplantasyonun bir sorun olduğu ülkemizde ise tedavideki esas amaç yetmezlik gelişen organ ve sistemlere destek sağlayarak karaciğerin rejenere olması için zaman sağlama çalışmasıdır.

Spesifik Tedavi

Bazı FKY vakaları için spesifik modelleri vardır. Bunlar; gebeliğin yağlı karaciğerinde gebeliği sonlandırma, şok karaciğerinde hemodinamik dengeyi sağlama gibi yöntemlerdir. En başarılı sonuçlar ise mantar ve parasetamol zehirlenmelerinde kullanılan tedavilerle alınmaktadır.

Parasetamol intoksikasyonunda karaciğer hasarı N-asetil sistein (NAS) gibi glutatyon öncüllerinin verilmesi ile önlenir. İlk 24 saat içinde verirse ölüme neden olan komplikasyonlara engel olunabilir. İlaç nazogastrik sonda ile ya da intravenöz yoldan verilebilir (12).

Mantar zehirlenmeleri ülkemizde sık görülür. Hastalar genellikle hastaneye geç başvurlar. Toplam amantininin %60-80'i ilk 2 saat içinde itrah edilir. Bu nedenle diürez artırılmalıdır. Diyare varsa IV mayi verilmelidir. Spesifik tedavi *silibinin* ve penisilin G ile yapılır. Silibinin antioksidandır ve ayrıca amantininin hepatositler tarafından tutulmasını önler (13).

Vaka sayısı oldukça az olmakla birlikte birkaç çalışmada HBV kaynaklı FKY'nde lamivudin ve gansiklovirin oldukça iyi sonuçlar verdiğine dair bilgiler sunulmaktadır (14).

Genel Önlemler

Hastalar derhal yoğun bakım ünitesine yatırılıp bu konuda uzmanlaşmış bir ekip tarafından izlenmelidir. Hastalara tanıyı koymak, prognozu ve uygulanan tedaviyi belirlemek amacı ile dikkatli bir ilk değerlendirme yapılmalıdır.

Septik Komplikasyonların Tedavisi

Hastaya yapılacak her müdahale aseptik şartlarda olmalıdır. En az gūnaşın idrar ve kan kültürleri alınmalıdır. Çoğu merkez, profilaktik antibiyotik kullanılmasını tavsiye etmektedir. Parenteral yolla verilen geniş spektrumlu antibiyotiklere ek olarak, intestinal translokasyonu engellemek amacıyla ile barsak bakterilerini baskılayan norfloksasin, amfoterisin B ve clotrimazol'un oral yolla verilmesi ile enfeksiyon insidansı %20'lere düşürülebilir. Enfeksiyon bulguları ortaya çıkarsa üçüncü kuşak sefalosporinler ve vankomisin başlanmalıdır, daha son-

ra kültür sonuçlarına göre gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Cevap alınamayan vakalarda nötrofil fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla "*granülosit koloni stimüle edici faktör*" (GcSF) kullanılabilir (15).

Gastrointestinal Komplikasyonların Tedavisi

Takılacak bir nazogastrik sonda ile hem ilaçlar verilebilir hem de mümkün olduğunca erken enteral beslenmeye geçilmiş olur. Mide asiditesini azaltıcı ilaçlar kullanılabilir. Gastrointestinal kanama sık görülen bir komplikasyon olduğu için H2 reseptör antagonistleri veya omeprazol türü mide asiditesini azaltan ilaçlar kullanılmalıdır. Son yıllarda bunların yerine sukralfat gibi mukoza koruyucuların kullanımının daha doğru olacağı fikri savunulmaktadır (16).

Metabolik Komplikasyonların Tedavisi

Kan şekeri seviyesi 2 saatte bir veya en azından 4 saatte bir takip edilmelidir. Damar yolu ile %10 Dekstroz saatte 80-100 ml hızla verilerek kalori dengesi sağlanmalıdır. Kan şekeri çok düşecek olursa bolus şeklinde glukoz verilebilirse de bunun ardından hiperinsülineminin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Yaklaşık 300 gr glukoz protein katabolizmasını önlemek için oral yolla verilmelidir.

FKY'nde protein-kalori malnutrisyonu sıktır. Hiperkatabolizma nedeni ile idrar yolu ile masif bir şekilde aminoasit kaybı vardır. Enerji ihtiyacı 35-50 kcal/kg/gün olacak şekilde parenteral dekstroz ve lipit solüsyonları ile karşılanmalıdır. Günlük 1 gram/kg protein verilmelidir. Lehlerinde çok fazla destekleyici veri olmamakla beraber proteinler daili zincirli aminoasit solüsyonları ile karşılanmalıdır. Enteral proteinler toksik olabilir. Ayrıca enterik beslenmenin solunum yoluna aspirasyonlara ve gelişmesi muhtemel ileusa neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmacılar ise enteral beslenmenin faydası üzerinde durmaktadır.

Serum elektrolitleri her gün tayin edilmeli, uygun elektrolit solüsyonları ile sıvı elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Başlangıçta respiratuar ve metabolik bir alkaloz, geç dönemde ise sepsis, böbrek yetmezliği ve laktik asit birikmesi sonucu asidoz gelişir. Metabolik asidoz parasetamol intoksikasyonunda en barizdir. Hiponatremi aşın volüm yüklenmesi sonucu olabilir. Sodyum verilerek düzeltilmeye çalışılmamalıdır. Böbrekler Na yüklemesine cevap vermez. Bu durumu taze donmuş plazma vererek düzeltmeye çalışmalıdır (17).

Renal Komplikasyonların Tedavisi

Prerenal azotemi, hepatorenal sendrom, akut tübüler nekroz ve ilaçların etkisi ile gelişen nefrotoksisite FKY'nde gelişebilecek renal komplikasyonlardır. Tedavi sebebe yönelik olmalıdır. Derhal intravasküler yatak kolloidlerle doldurulmalıdır. Buna cevap vermeyen olgularda renal perfüzyonu devam ettirmek amacıyla düşük dozlarda (2-4 µg/kg/saat) dopamin infüzyonu yapılabilir. Prostaglandin infüzyonları da faydalı olabilir. Hepatorenal sendrom gelişenlerde ciddi hiperpotasemi ve asidoz varlığında hemodiyaliz faydalı olabilir. Bu durumda "devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH) tercih edilmelidir. Ayrıca, son yıllarda böbrek fonksiyonlarını düzeltmek amacı ile vazopressin-1 reseptör antagonisti omipressin infüzyonu ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (18).

Kardiyovasküler Komplikasyonların Tedavisi

Gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların başında aritmiler gelir. Elektrolit değişikliklerinden kaynaklanabilecekleri için bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Hipotansiyon sık görülen bir komplikasyondur. Sebbral perfüzyon basıncını 50 mmHg üzerinde tutmak amaçtır. Hipotansiyon verilen mayilerle düzelmezse dopamin infüzyonuna başlanır. Yine düzelmez ve ortalama arteriyel basınç<60 mmHg olursa epinefrin veya norepinefrin gibi daha kuvvetli inotrop ajanlar kullanılabilir. Parasetamole bağlı FKY'lerde N-asetilsistein infüzyonu sistemik hemodinamik stabiliteyi düzelterip multiorgan yetmezliğini azaltarak geç başvuran hastalarda dahi sağkalım oranlarını artırabilir (11).

N-asetilsistein infüzyonlarının oksijen salınımı ve global doku oksijen alımını 30 dakika içinde, parasetamol toksisitesinde %46, diğer etiyolojilere bağlı FKY'lerde ise %29 oranında artırdığı gösterilmiştir. Prostatiklin infüzyonları ile de benzer sonuçlar elde edilmektedir. İki ilacın birlikte verilmesi ile ise, oksijen salınımı belirgin şekilde artmakta ancak doku oksijen alımında sadece N-asetilsistein infüzyonu ile elde edilen değerlerden daha fazla artış elde edilememektedir (12).

Pulmoner Komplikasyonların Tedavisi

FKY'li hastalarda aspirasyon pnömonileri, atelektazi, enfeksiyon ve hipoventilasyon sonucu gelişen hipokseminin tedavisinde başlangıçta maske ile verilen oksijenin faydası olabilir. Yetersiz kalırsa endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon endikedir. Nonhipoksik vakalarda intrakranial hi-

pertansiyon ve ajitasyon olduğu için elektif entübasyon gerekebilir. Zira, intrakranial hipertansiyon hiperventilasyona o da hipokapni ve respiratuar alkalozaya yol açabilir. Sonunda solunum depresyonu gelişir. Ayrıca, uzamış hiperventilasyon hastalarda solunum kasları aracılığı ile laktat artımına ve hepatik kan akımında azalmaya neden olabilir.

ARDS gelişen vakalarda prostaglandinlerin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tür vakaların %100 O₂ ile dahi tedavi etmek zordur. "Positive end expiratory pressure" (PEEP)'e ihtiyaç duyulabilir. Fakat bu yöntemin de hepatik arteriyel akımı azaltabileceği, hemodinamik dengeyi bozabileceği ve serebral ödemi artırabileceği unutulmamalıdır (18).

Hematolojik Komplikasyonların Tedavisi

Koagülasyon bozuklukları taze donmuş plazma ve taze kan transfüzyonları ile düzeltilmeye çalışılmalıdır. Protrombin zamanı önemli bir prognostik göstergesi olduğu için taze donmuş plazma infüzyonu sadece kanaması olan veya invazif girişim yapılacak hastalara verilmelidir. Bu durumlarda taze donmuş plazma 4-6 saatlik aralarla tekrarlanabilir. K vitamini enjeksiyonlarının subkutan olması hematoma oluşmasını engellemek için tercih edilmelidir. Trombosit sayısı invazif girişimlerden önce >50 000, diğer durumlarda ise >20 000 olacak şekilde profilaktik trombosit transfüzyonları yapılmalıdır.

Serebral Komplikasyonların Tedavisi

HE'nin erken dönemde saptanması önemlidir. Zira kronik HE'ye benzemez, ilerleyicidir. En kısa zamanda uygulanacak tedavi ile olguların geri dönmesi sağlanabilir.

Laktuloz kullanılması tavsiye edilmemektedir. Mental durumu düzeltilmediği gibi hipernatremiyi artırabilir. İleusa kadar giden barsak atonisine neden olabilir (19).

HE' de görülen ajitasyonlar için sedatif kullanılmamalıdır. Evre-3 ensefalopatide intrakranial basınç yükselmesine sebep olan ajitasyonların küçük dozda ve kısa etkili benzodiyazepinler (midazolam, lorazepam) ile engellenmesini önerenler olduğu gibi karşı çıkanlar da vardır. Tiopental ya da pentobarbital önce bolus sonra infüzyon şeklinde verilebilir. Hipotansiyon yapabilecekleri unutulmamalıdır. Bazı araştırmacılar ise küçük dozlarda morfin tercih etmektedir. Bu vakalar özellikle başlangıç döneminde çok ajitedirler. Bu dönemde sedasyon yapılmalıdır. Ancak sedasyon yaparken çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü hastalığın iyileşmesi veya progresyonu nörolojik bulgularla değerlendirilmektedir (20).

FKY'nde ölümün en önemli nedeni beyin ödemi- dir. Otopsilerde vakaların %58'inde tespit edilmiştir. Evre-3 ve -4 HE'li hastalarda intrakranial basınç ani yükselmesi beyin herniasyonu ile ölüme neden olur. İntrakranial basınç ateş, ajitasyon, arteriyel hipertansiyon, öksürme, öğürme, kusma, solunum yollarına aspirasyon ve ani baş hareketleri ile artabilir. Onun için bu gibi olaylardan kaçınılmalı, hastanın bakımı sessiz ve sakin bir odada yapılmalıdır (21).

İntrakranial basınç artmasını engellemek için alınacak önlemler arasında tartışılan bir konu başın yükseltilip yükseltilmeyeceğidir. Prospektif çalışmalarda 20 derece üzerinde yükselmenin intrakranial basınçta yükselme ve serebral perfüzyon basıncında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın başı 20 dereceden daha fazla yükseltilmemelidir.

Orta derecede hiperventilasyon (PCO₂ 25-35 mmHg arasında kalacak şekilde) intrakranial basınçta geçici düşmeye neden olur. FKY'nde spontan hiperventilasyon vardır. Ayrıca forse edilen hiperventilasyonun serebral kan akımını azaltabileceği unutulmamalıdır. PCO₂ 24 mmHg'nin altına düşmemelidir (22).

İntrakranial hipertansiyonun tedavisinde ozmotik ajan olarak mannitol ve loop diüretikler kullanılır. Diüretiklerin pek faydası yoktur. Mannitol 0,5-1 g/kg dozda 5 dakika içinde verilmesi ilk yaklaşım olmalıdır. Doz gerekli olduğu zaman tekrarlanabilir. Serum ozmolaritesinin 310 mOsm/L' de tutulması gereklidir. Mannitol oksijen alımını artırır ve anaerobik metabolizmayı azaltır (19).

Serebral kan akımını ve oksijen tüketimini düzenlemek amacı ile prostaglandin I₂ (prostasiklin), intravenöz N-asetil sistein kullanılabilir. N-asetil sistein serebral oksijen alımını artırır ve anaerobik metabolizmayı azaltır (23).

Kortikosteroid tedavisinin faydası yoktur. İntrakranial basınç monitörizasyonu intrakranial hipertansiyonu saptamada direk yol olup tedaviye yön vermesi açısından önemlidir. İntrakranial basınç <20 mmHg, serebral perfüzyon basıncı >50 mmHg tutulmalıdır. Juguler venöz oksijen saturasyonu %55-%75 arasında tutulmalı, arterio-juguler venöz laktat farkı <35 mmol/L olmalıdır. Serebral perfüzyon basıncı <40 mmHg olunca ölüm ve ciddi komplikasyonlar gelişir. Monitörizasyon komplikasyonu olabilen invazif bir yöntemdir. Bu nedenle her vakada yapılmaz. İntrakranial basınç artığını gösteren pupil refleksi, hiperventilasyon, sis-

temik kan basıncında artma, intrakranial basınç artması ile birlikte olan ilk belirtilerdir. Myoklonus, adale tonusunda artma, dekortike postür daha sonra ortaya çıkar. İntrakranial basınç 30 mmHg'nın üstüne çıkınca klinik bulgular görülmeye başlar. Fakat klinik bulgular ile intrakranial basınç arasında paralellik yoktur. Bilgisayarlı tomografi beyin ödemi göstermede yetersizdir, ayrıca tanıda kullanılır (24).

İntrakranial basınç monitörizasyonunda üç tip monitör vardır. Bunlar epidural, subdural ve parankimaldir. Epidural olanlar daha az invaziftir ve daha a komplikasyona neden olurlar. Her üç monitörizasyonda da kanama ve enfeksiyon olabilir. Bu komplikasyonlar epidural monitörizasyonda yaklaşık %1, diğerlerinde ise %4-5 civarındadır (25).

Subklinik epilepsinin alevlenmesini önlemek için profilaktik olarak fenitoin verilebilir. İntrakraniyal serebral hipertansiyon için tiopental ve indometazin verilebilir (20).

Karaciğer Transplantasyonu

Ülkemiz için halen bir sorun olan karaciğer transplantasyonu dünyada bir çok merkezde FKY için standart tedavi olmuştur. 1987-1993 yılları arasında yayınlanan vaka serilerinde postoperatif bir yıllık yaşam oranı %65 iken daha sonraları daha seçici davranılarak yapılan transplantasyonlarda bu oran %75-90'lara kadar çıkmıştır (25).

Karaciğer transplantasyonu kontrol edilemeyen intrakranial hipertansiyon, kontrol edilemeyen sistemik hipertansiyon, sepsis, ARDS olgularında düşünülerek yapılmalı veya hiç yapılmamalıdır (26, 27). Ayrıca psikolojik ve sosyal problemler de göz önüne alınmalıdır. Son yıllarda gerek dikkatli hasta seçimi ve gerek destek tedavisindeki gerekse transplantasyon tekniğindeki gelişmeler sayesinde OLT başarı oranları sağkalım süreleri artmaktadır (28).

Canlı vericiden karaciğer transplantasyonu yapmaya başlanması ile tüm dünyada yaygın olarak yaşanan uygun karaciğer bulma sıkıntısında önemli ölçüde azalma olmuştur (29).

Destek Karaciğer Transplantasyonu

"Auxillary liver transplantation" karaciğer transplantasyonunun değişik bir uygulama şeklidir. Amaç kişiyi ömür boyu immünespresif tedaviye maruz bırakmamaktır. İki şekilde yapılır; "heterotopik" ve "ortotopik". Heterotopik olanda "graft" karaciğer kişinin kendi karaciğeri çıkarılmadan sağ üst

kadrana yerleştirilir. Ortotopik olanda ise bir kısım hasta karaciğer çıkarılır, onun yanına hacmi küçültülmüş graft yerleştirilir. En önemli sakınca kişinin kendi karaciğeri ile graft arasında portal sistemden kan çekmede bir yavaş olması ve bunun sonucunda gelişen venöz konjesyondur. Aylar geçip kişinin kendi karaciğeri tekrar fonksiyon kazanınca graft çıkarılır ve immünespresif tedavi bırakılır. Bu şekilde yapılan vakalarda sonuçlar oldukça iyidir (25, 30).

Vücut Dışı Karaciğer Desteği (Extracorporeal Liver Support)

Bu yöntemle hasta sirkülasyonu vücut dışındaki bir karaciğer ile ilişkilidir. Çapraz sirkülasyonda kullanılan organ insan veya başka türden (primat, dana, domuz) olabilir. Akut yaşam %35'tir. Son zamanlarda OLT yapıncaya kadar geçiş döneminde başka türler kullanılarak izole vakalar yapılmaktadır (31).

Değişik Tür Transplantasyonu (Xenotransplantation)

Yeni bir yöntemdir. 1992'den önce bir çok diğer organ için denenmiştir. İmmünespresif tedavideki gelişmeler, FK 506'nın geliştirilmesi, bu yöntemin düşünülmesinde etkili olmuştur (32). Donör olarak domuz ve "baboon"lar xenograft donörü olarak düşünülmüştür. Akut rejeksiyon ve immünespresif tedaviye bağlı gelişen sepsis en önemli komplikasyondur. Umut verici bir tedavi yöntemi olmakla beraber halen yetersizdir (33, 34).

Yapay Karaciğer Desteği

Son yıllarda bu konu üzerine ilgi artmıştır. Hasta karaciğer iyileşinceye kadar veya uygun bir donör bulununcaya kadar karaciğer desteğinin sağlanması esasına dayanır. Yeni bir fikir değildir. Önceleri çeşitli hemoperfüzyon formları düşünülmüştür. Ancak FKY'li vakanın yaşaması için sadece detoksifikasyon değil aynı zamanda karaciğer sentez fonksiyonları da gereklidir. Bu amaçla değişik kaynaklı hepatositlerin bir yerde çoğaltılıp bu işi yapabileceği görüşünden yola çıkılarak "extracorporeal liver assist device" (ELAD) ortaya çıkmıştır. İdeal hepatosit insan orijinli olmalı, her zaman elde bulunmalı, kültürde hızla çoğalmalı, iyi diferansiyasyonunda günler ve haftalar boyu stabil kalabilmelidir. Halen olgun hepatositlerin tüm fonksiyonlarını gerçekleştirebilen hepatosit yapılmamıştır (35).

İnsan hepatositlerine değişik alternatifler sunulmuştur. Son zamanlarda insan hepatoblastoma hücre kültürlerinden (C3A hücreleri) elde edilen

hücreleri kullanarak bir ELAD sistemi geliştirilmiştir. Sonuçlar cesaret vericidir. Watanabe ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları bir yayında 18 vakalık bir FKY serisinde köprü döneminde uygulanmış, 16 vakaya başarılı bir şekilde OLT yapılmış, bir vaka transplantasyona gitmeden iyileşmiş, bir vaka ise ölmüştür (36).

Hepatosit Transplantasyonu

Son yıllarda FKY tedavisinde hepatosit transplantasyonu alternatif bir görüş olarak ortaya atılmıştır. Faydası tüm organın takılması yerine hepatositlerin kullanılmasıdır. Teknik basittir. Hepatosit infüzyonu intraportal, intrasplenik veya intraperitoneal yapılabilir. Allogeneic hepatositler kullanılmaz ise immünosupresyona ihtiyaç vardır (37). Hayvan ve sınırlı sayıdaki insan denemelerinin sonuçları en azından OLT'ye köprü olabilmesi açısından ümit vericidir (38).

Prostaglandin Tedavisi

FKY'nde karaciğer hücre hasarını sınırlamaya, hücre korunmasına ve rejenerasyonu stimüle etmeye yönelik tedaviler üzerinde de durulmaktadır. FKY'nde prostaglandin E2, tromboxan A2 ve prostasiklin seviyeleri artmıştır. Bir grup poliansatüre yağ asidi olan prostasiklin'in düz kas üzerine vazodilatasyon, kan akımında artma, hipotansiyon,

kalp debisinde artma, bronkodilatasyon, intestinal hipermotilite ve uterusu kontraksiyon yapma özelliği vardır. Eksojen verilen prostaglandinler çeşitli hasarlara karşı karaciğer hücrelerini korurlar. Bu nedenle FKY tedavisinde denemiştir. İlk çalışma ve Sinclair arkadaşları tarafından Toronto'da yapılmış, 17 vakalık bir seride 12 hasta transplantasyon yapılmadan iyileşmiştir (39). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu kadar iyi sonuçlar elde edilememiştir (18).

DeneySEL Tedaviler

Insulin-like growth factor (IGF), glukagon, transforming growth factor-alfa (TGF-alfa), hepatocyte growth faktör (HGF) ve "augmenter of liver regeneration" (ALR) gibi stimulator faktörlerle tedaviler denenmektedir.

SONUÇ

Çeşitli yeni tedavi modelleri olmasına karşın FKY halen ciddiyetini koruyan bir sendrom olma özelliğini taşımaktadır. Transplantasyon dışında çok iyi bir yoğun bakım desteği sağlanırsa spontan yaşama şansı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Grady, J. G., Alexander, G. J. M., Hayllar, K. M., et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*1989; 97: 439-451.
2. Lake, J. R., and Sussman, N. L. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: When you absolutely, positively have to know the answer. *Hepatology*1995; 21: 879-888.
3. Takahashi, Y., Kumada, H., Shimizu, M., et al. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: Early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19: 1065-1078.
4. Lee, W. M., Galbraith, R. M., Watt, G. H., et al. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology*1995; 21: 101-118.
5. O'Grady, J. G., Alexander, G. J. M., Thick, M., et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure. *Q. J. Med.* 1988; 69: 817-829.
6. Riordan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl.* 2000; 6 (2): 170-173.
7. Bismuth, H., Samuel, D., Gugenheim, J., et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 337-350.
8. Sekiyama, K., Yoshida, M., Inoue, K., et al. Prognostic value of hepatic volumetry in fulminant hepatic failure. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 240-251.
9. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al: Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg*1999; 5: 29-34.
10. Munoz, S. J., Moritz, M. J., Martin, P., et al. Liver transplantation for fulminant hepatocellular failure. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1773-1781.
11. Sussman NL. Fulminant hepatic failure. In: *Hepatology, a textbook of liver disease.* Vol: 1. Eds: Zakim D, Boyer TD. Wb Saunders Company, pp: 618-650.
12. Harrison, P. M., Wendon, J. A., Gimson, A. E. S., et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1852-1865.
13. Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon* 1993; 31 (12): 1513-1528.

-
14. Al-Taie OH, Mork H, Gassel AM, Wilhelm M, Weissbrich B, Scheurlen M. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 1999; 78 (5): 247-249.
 15. Rolando, N., Gimson, A., Wade, J., et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17: 196-201.
 16. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13 (4): 395-405.
 17. Kramer DJ, Aggarwal S, Martin M, et al. Management options in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1993; 25 (2): 1776-1781.
 18. Sheiner, P., Sinclair, S., Greig, P., et al. Randomized controlled trial of prostaglandin E1 in the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992; 16: 88A.
 19. Canalese, J., Gimson, A. E. S., Davis, C., et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 625-636.
 20. Forbes, A., Alexander, G. J. M., O'Grady, J. G., et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1989; 10: 306-314.
 21. Blei, A. T., Olafsson, S., Webster, S., et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341: 157-162.
 22. Munoz, S. J., Moritz, M. J., Martin, P., et al. Relationship between cerebral perfusion pressure and systemic hemodynamics in fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1776-1783.
 23. Wendon, J. A., Harrison, P. M., Keays, R., et al. Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992; 15: 1067-1077.
 24. Riordan SM, Williams R. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15 Suppl: G17-25.
 25. Rakela, J., Perkins, J. D., Gross, J. B., et al. Acute hepatic failure: The emerging role of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 424-433.
 26. Emond, J. C., Aran, P. P., Whittington, P. F., et al. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583-1591.
 27. Ejlersen, E., Larsen, F. S., Pott, F., et al. Hepatectomy corrects cerebral hyperperfusion in fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 1794-1801.
 28. Gallinger, S., Greig, P. D., Levy, G., et al. Liver transplantation for acute and subacute fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.* 1989; 21: 2435-2444.
 29. Vickers, C., Neuberger, J., Buckels, J., et al. Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure. *J. Hepatol.* 1988; 7: 143-150.
 30. Detre, K., Belle, S., Beringer, K., et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the United States: October 1987 through December 1991. *Clin. Transplant.* 1994; 8: 274-282.
 31. Ellis, A. J., Hughes, R. D., Wendon, J. A., et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-1455.
 32. Starzl, T. E., Tzakis, A., Fung, J. J., et al. Prospects of clinical xenotransplantation. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 1082-1094.
 33. Chari, R. S., Collins, B. H., Magee, J. C., et al. Brief report: Treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 234-245.
 34. Makowka, L., Cramer, D. V., Hoffman, A., et al. The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995; 59: 1654-1661.
 35. Demetriou, A. A., Watanabe, F., and Rozga, J. Artificial hepatic support systems. In: Boyer, J. L., and Ockner, R. K. editors. *Progress in Liver Diseases*, vol. 13. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995, p. 331.
 36. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, et al: Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure: A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997; 225: 484-493.
 37. Mito, M., Kusano, M., and Kawaura, Y. Hepatocyte transplantation in man. *Transplant. Proc.* 1992; 24: 3052-3062.
 38. Habibullah, C. M., Syed, I. H., Qamar, A., et al. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1994; 58: 951-960.
 39. Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36 (6): 791-800.