

Karaciğer Destek Sistemleri

Murat KORKMAZ¹, Haldun SELÇUK², Hakan ÜNAL³, Uğur YILMAZ⁴

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Uygulama Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, ^{2,4}Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Diyarbakır Askeri Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Karaciğer yetmezliğinde mevcut tedavi yaklaşımları; olayı tetikleyen faktörlerin ortadan kaldırılması, mevcut yada olası metabolik, hemodinamik komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Bu müdahaleler ile karaciğer eski haline dönebilir fakat bu arada geçen süreyi en kısa ve hasarsız bir şekilde atlatmak yada yapılması zorunlu hale gelmiş karaciğer transplantasyonu işlemine hastayı ulaştırıp en uygun şartlarda cerrahiye almak hasta sağ kalımı açısından hayati önem taşır. Ekstrakorporyal karaciğer destek sistemleri, bu kritik dönemde karaciğer fonksiyonlarını mümkün olduğunca sürdürebilmek amacıyla güden, bu amaçla oluşturulmuş yaşam destek üniteleridir. Karaciğer yetmezliğinde kullanılan destek sistemleri üzerindeki çalışmalar son 30 yıldır devam etmektedir. Yapısal özelliklerine göre bu sistemler iki ana başlıkta incelenebilir:

YAPISINDA CANLI HÜCRELER TAŞIMAYAN SİSTEMLER

Bunlarda temel öngörü karaciğerin detoksifikasyon özelliğinin sürdürülmesini sağlamaktır. Karaciğer yetmezliğinde kanda biriken safra asitleri, konjuge bilirubin, aromatik aminoasitler ve metabolitleri, orta zincirli yağ asitleri, merkaptan, değişik sitokinler beyin, böbrek, makrofaj fonksiyonlarını, vasküler tonusu bozar (1). Bu maddeleri kandan uzaklaştırmak için tarihsel sırayla önce hemodiyaliz, plazmaferez, aktif karbon içeren hemadsorpsiyon (2) kullanılmıştır. Hepatorenal sendrom (HRS) gelişen siroz hastalarında diyaliz tedavisi

30 yıldır tartışılmaktadır. İlk sonuçlar mortalitenin çok yüksek olduğu ve diyalizin etkisiz olduğunu bildirmiş fakat daha yeni çalışmalarda hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile sağ kalım avantajının sağlandığı gösterilmiştir (3-5). Sonra da daha yeni olarak albumin bazlı ekstrakorporyal adsorpsiyon sistemleri (6-9) kullanıma girdi. HemoTherapies Liver Dialysis Unit,™ ABD'de ilaç intoksikasyonu ve karaciğer yetmezliğinde FDA onayı almış ve 18'den fazla merkezde halen kullanılmakta olan bir sistemdir. Molecular adsorbents recirculation system (MARS, Gambro Inc.), aynı zamanda ECAD (extracorporeal albumin dialysis) olarak da bilinmekte ve karaciğer artı böbrek diyaliz makinası prensibinde çalışan ve Avrupa'da 40'dan fazla merkezde kullanılan bir sistemdir. MARS da hepatik ensefalopati gibi komplikasyonların düzelmesinin nedeni patogeneizde rol oynayan amonyak, orta zincirli yağ asitleri, triptofan ve metabolitleri gibi albumine bağlı lipofilik maddelerin albumin diyalizi ile kandan uzaklaştırılmasıdır. Fonksiyonel kan-beyin bariyerini etkileyen sitokinlerin uzaklaştırılmasının da ilave katkıları olduğu düşünülmektedir (11). MARS ile yapılan çalışmalarda bilirubin düzeyleri, ensefalopati düzeyi, Child-Pugh skoru, serebral kan akımı ve basıncı gibi ölçülebilir bazı parametrelerde düzelmeler gösterilmiş hatta bazı çalışmalarda sağ kalım üzerinde de anlamlı katkılar yaptığı gösterilmiştir. Fakat hasta seçim kriterleri, yetersiz hasta sayıları, çalışma dizaynlarının ideal olmaması bu çalışmaların bilimsel gücünün sorgulanmasına yol açmıştır (12-14). Ayrıca MARS ile serum TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinde

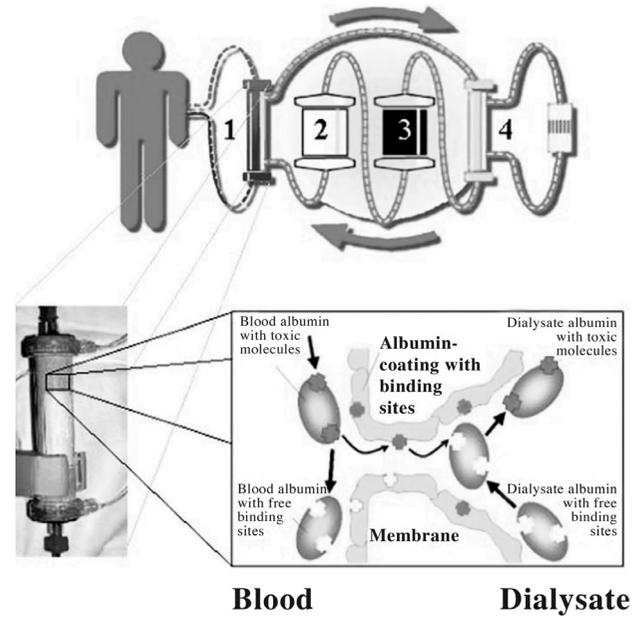
azalma olduğu ve tip I hepatorenal sendromda (HRS) sağ kalımın arttığı gösterilmiştir (15,14). MARS ile yapılan bir çalışmada hepatik ensefalopatisi olan 70 hasta randomize olarak standart tedavi ve buna ilaveten MARS desteğini 5 gün süre ile aldığı anda ensefalopatiden daha hızlı ve fazla sayıda (%34-%19) hastanın çıkmasının sağlandığı bildirilmiş fakat kısa süreli olduğu için sağ kalım üzerine bir katkı olup olmadığı hakkında bir yorum yapılamamıştır (16). HRS'lu toplam 13 hasta prospektif randomize bir çalışmada, 8 tanesi MARS ve HRS tedavisi, 5 tanesi sadece HRS tedavisi aldığı anda, MARS grubunda bilirubin ve kreatinin değerlerinin daha iyi düzeldiği fakat sağ kalımda istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (14). Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut karaciğer yetmezliği bulunan 24 hastanın katıldığı kontrollü bir çalışmada ise 30 günlük sağ kalım oranlarının MARS grubunda daha iyi olduğu, 12 hastanın 11'i sağ kalırken kontrol grubunda 11 hastanın sadece altısının sağ kaldığı gösterilmiştir (11). Bunlara alternatif olarak SEPET™ (Selective Plasma Exchange Therapy (Arbios Systems, Inc.)de de ensefalopati de klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmış, artık karaciğer yetmezliği çalışmalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Fakat genel olarak bu sistemlerde biyokimyasal parametrelerde düzelmeler sağlanmasına rağmen maalesef bunların hiçbirinde sağ kalım üzerine kesin olumlu katkıları gösterilememiştir.

YAPISINDA CANLI HÜCRELER (HEPATOSİT YA DA KARACİĞER DOKUSU) BULUNDURAN SİSTEMLER

Zaman içinde hepatik sentez fonksiyonlarının da desteklenip sağ kalım üzerine katkı sağlayacağı düşünülen, domuz yada insan kaynaklı hepatositlerin sisteme entegre edildiği biyoartifiyel karaciğer destek sistemleri geliştirildi. Extracorporeal liver assist device (ELAD), the Bioartificial Extracorporeal Liver Support system (BELS), ve HepatAssist™ Liver Support System (HepaLife Technologies Inc.) bu amaçla halen geliştirilmekte olan ve klinik çalışmalarda sınırlı da olsa kullanılan sistemlerdir (17, 18) İnsan hepatositleri kullanan tek sistem olan ELAD'da hepatoblastoma HepG2 kökenli C3A altklonu kökenli hepatositler kullanılır. Normal hepatositlerin saflaştırılıp sisteme entegre hale gelebilecek şekile geldikten sonraki yaşam süresi saatlerle ifade edildiğinden kullanımları etkili olmamış ve bu yüzden yaşam süreleri daha uzun olan tümöral kökenli hepatositler kullanılmıştır. Fakat bunların da dezavantajı bazı

normal hepatosit fonksiyonlarını yapamamasıdır (19). BELS sisteminde domuz hepatositleri kullanılır. Asetaminofen zehirlenmesine bağlı gelişen fulminan hepatitli 8 olgunun tamamında BELS destek tedavisi ile hastalar eski hallerine dönmüş yada karaciğer transplantasyonu için gereken zaman kazanımı sağlanmıştır (20).

Fulminan karaciğer yetmezliğinde ELAD kullanımının sağ kalım üzerine olumlu yada etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (18, 21). Domuz kökenli hepatositler kullanıldığında oluşabilecek bir istenmeyen durum da PERV (porcine endogenous retrovirus) gibi hayvansal kökenli infeksiyöz ajanlarla kontaminasyondur (22). HepatAssit sisteminde de domuz hepatositleri kullanılmaktadır. Bir çalışmada 171 ciddi karaciğer yetmezliği olan hasta randomize olarak standart tedavi ya da ilaveten HepatAssit tedavisi almış fakat sonuçta sağ kalım üzerine anlamlı fark olmadığı görülmüştür (23). Kon-



Şekil 1. Ekstrakorporal albumin dializinin şematik görünümü. Bu sistemde hastanın kanı albumine karşı geçirgen olmayan bir dializ membranından geçirilir (I). Dializatta 15 gr/dl albumin bulunur albumine bağlanan moleküller membran deliklerinden difüzyonla geçerler. Albumine bağlı moleküller karbon içeren (3) ve anyon değişimi sağlayan (2) kolonlardan geçerek kandan uzaklaştırılırlar. Bu teknik MARS (Molecular Adsorption in a Recycling System) olarak adlandırılır. Albumin solusyonu düşük molekül ağırlıklı iyonları diyalizle kandan uzaklaştırılabilmek için aynı zamanda konvansiyonel diyaliz işleminden (4) de geçer. Kan ve albumin akım hızı 150 to 250 mL/dakika ve diyaliz akım hızı 500 ml/dakikadır (II).

trollü bir diğer çalışmada ise 126 karaciğer yetmezliği bulunan hastanın yarısına klasik destek tedavisine ilaveten canlı domuz hepatositlerinin kullanıldığı hemoperfüzyon sistemi de kullanıldığında bu hastalarda sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür (%63-%41) (24). Fakat çalışmanın eleştirilerinde hasta seçim kriterlerinde yanlı bir tavır olduğu belirtilmiş, bu yüzden de sonuçlar şüphe ile karşılanmıştır.

Tüm ekstrakorporyal destek sistemlerinde antikoagülasyon kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık heparin ve sitrat kullanılır. Bu hastaların hali hazırda karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan koagülasyon sorunları da olduğu için kanama ihtimaline karşı uyanık olunmalıdır. Volum azalma-artması, hemodinamik instabilite, kafa içi basıncın artması, elektrolit dengesizlikleri, kateter ile ilişkili sorunlar diğer olası komplikasyonlar arasında sayılabilir. Zaten kritik durumdaki hastanın dengesi kolaylıkla bozulabileceğinden dikkatli ve deneyimli, bilgili bir ekiple tedavi sürdürülmelidir.

Bahsedilen tüm bu sistemlerin güvenilirliği ve etkinliği hakkındaki klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Çalışma-

ların bilimsel gücünü kısıtlayan bazı etkenler vardır. Bunlar; genel olarak kısıtlı sayıda hasta alımı, randomizasyon ve kontrol grubunun tam olamaması, hasta grubunun heterojen, çok ağır olması, her yerde bu sistemlerin olmaması, oldukça pahalı olması gibi nedenlerden dolayı bu konuda tatmin edici, sağlıklı sonuçlara henüz ulaşamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği akut ve kronik zeminde gelişen akut yetmezlik şeklinde oluşabilir. Ciddiyet ve süresi farklı gelişse de sonuçta ensefalopati, ilerleyici sarılık, hepatorenal sendrom ve hemodinamik değişiklikler gibi ortak klinik sonuçlar doğurur. Bu son organ disfonksiyonlarının fizyopatolojik temelleri benzerdir ve karaciğerin burada merkezi bir rolü vardır. Bozuklukların geri dönüşümlü olması yada karaciğer nakli gerektirmesi bu kritik süreç farklı özellikteki karaciğer destek sistemleri ile aşıldığında hasta sağ kalımını doğrudan etkileyecek bir öneme ulaştırır. Bu amaçla kullanılan karaciğer destek sistemleri çaresiz kaldığımız bir süreçte bir umut ışığı olabilecek potansiyeli taşımakla beraber mevcut bilimsel veriler çok umutlu ve olumlu konuşabilmemiz için henüz yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80
2. De Silvestro, G, Marson, P, Brandolese, R, et al. A single institution's experience (1982-1999) with plasma-exchange therapy in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 2000;23:454-61.
3. Parsons V, Wilkinson SP, Weston MJ. Use of dialysis in the treatment of renal failure in liver disease. *Postgrad Med J* 1975;51:515-20.
4. Ring-Larsen H, Clausen E, Ranek L. Peritoneal dialysis in hyponatremia due to liver failure. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:33-40.
5. Silk DB, Trewby PN, Chase RA, et al. Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis. *Lancet* 1977;2:1-3.
6. McGuire BM, Sielaff TD, Nyberg SL, et al. Review of support systems used in the management of fulminant hepatic failure. *Dig Dis* 1995; 13:379-88.
7. Soeda K, Odaka M, Tabata Y, et al. Efficacy and limitations of plasma exchange in patients with acute hepatic failure; comparing with hemo-adsorption and with impaired regeneration syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:203-11.
8. Yamazaki Z, Kanai F, Idezuki Y, et al. Extracorporeal methods of liver failure treatment. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1987-1988;15:667-75.
9. Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, et al. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 1996;20:1169-72.
10. Doria C, Mandala L, Scott VL, et al. Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006; 51:47-53.
11. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study, *hepatology*. 2002;36:949-58.
12. Stange J, Mitzner SR, Risler T, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): Clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999;23:319-30.
13. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5:417-22.
14. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
15. Awad SS, Sawada S, Soldes OS, et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIOJ* 1999;45:47-9.
16. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-62.
17. Li AP, Barker G, Beck D, et al. Culturing of primary hepatocytes as entrapped aggregates in a packed bed bioreactor: A potential bioartificial liver. *In Vitro Cell Dev Biol* 1993;29A:249-54.
18. Sussman NL, Gislason GT, Conlin CA, et al. The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 1994;18:390-6.

19. Wang L, Sun J, Li L, et al. Comparison of porcine hepatocytes with human hepatoma (C3A) cells for use in a bioartificial liver support system. *Cell Transplant* 1998; 7:459-68.
20. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, et al. Clinical use of a bioartificial liver in the treatment of acetaminophen- induced fulminant hepatic failure. *Am Surg* 1999;65:934-8.
21. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24:1446-51.
22. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997;3:282-6.
23. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239:660-7.
24. Margulis MS, Erukhimov EA, Andreiman LA, et al. Temporary organ substitution by hemoperfusion through suspension of active donor hepatocytes in a total complex of intensive therapy in patients with acute hepatic insufficiency. *Resuscitation* 1989;18:85-94.



ONSEKİZİNCİ YÜZYIL

Albrecht Von Haller'in 'Memoires sur la Nature Sensible et Irritable des Parties des Corps Animals' (1756) adlı eserinden bir tasvir. Zirvedeki figür Haller, sinir sisteminin fizyolojisini aydınlatarak, sinirlerin fonksiyonunu ve beyinle olan bağlantılarını netleştirdi.

National Library of Medicine, Bethesda