

Akut Karaciğer Yetmezliği

Yeter BAYRAM¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan bireylerde ani başlangıçlı hiperbilirubini, hepatik ensefalopati (HE) ve koagülopati ile karakterize yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinik bir sendromdur (1). Ancak kronik karaciğer hastalığı tanısıyla takip edilen hastalarda da kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği tablosu ile karşılaşılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) AKY her yıl yaklaşık 2000-2800 bireyi etkilemektedir ve karaciğer transplantasyon nedenlerinin %5-6'lık kısmını oluşturmaktadır (2). AKY kliniği oldukça değişken, heterojen bir durumdur. Tanıda öncelikle klinik gidiş ve prognoz için altta yatan etyolojik neden, hastanın yaşı ve hastalığın gelişme süresi önemlidir. AKY için bir çok sınıflama yapılmıştır fakat en çok kabul gören O'Grady ve ark'nın sarılık ile ensefalopati gelişim süresini temel alarak yaptıkları sınıflandırmadır (3). Buna göre; hiperakut (0-7 gün), akut (8-28 gün), subakut (29-84 gün) karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır. AKY'de hastalığın başlangıç hızı ne kadar yüksek ise; yani ensefalopati gelişme süresi ne kadar kısa ise hastaların kendiliğinden iyileşebilme şansı da o kadar fazla olabilmektedir. Hastaların surveyi karaciğer nakli yapılmaksızın %10-90 arasında değişmektedir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT); en son faydası kanıtlanmış tedavi modalitesidir. Yapılan çalışmalarda hastaların bir yıllık surveyinin %50'den %75'e çıktığı görülmüştür (4, 5). Ancak, karaciğer nakli yüksek maliyet, uzun süre immünsupresif tedavi alma ve uygun donör bulamama gibi olumsuzluklar nedeniyle sınırlı yapılabilmektedir. Neyse ki, günümüzde AKY'li hastala-

rın büyük bir kısmı yoğun bakım tedavileri ve yapay karaciğer desteği ile spontan iyileşebilmektedir, böylece gereksiz karaciğer nakli ve yüksek mortalite ile seyreden komplikasyonlar da önlenmektedir.

ETYOLOJİ

Etyolojik faktörler coğrafik yerleşim ve ülkelerin sosyoekonomik durumlarına göre değişmektedir. Virüsler ve ilaçlar etyolojik faktörlerin büyük bir kısmını oluştururken, %19 oranında da hastalarda herhangi bir neden saptanamamaktadır. Hepatit virüsleri genellikle gelişmekte olan ülkelerde AKY'ne neden olurken, ABD ve Avrupa'da ise çoğunlukla ilaçlar AKY'ne neden olmaktadır. Ülkemizde ise ilk sırada hepatit virüsleri, ikinci sırada ise toksinler ve ilaçlar yer almaktadır. AKY neden olan faktörler Tablo 1'de görülmektedir (1).

Viral nedenler

Akut karaciğer yetmezliği, viral hepatitlerin yaygın olmayan bir komplikasyonudur ve altta yatan etyolojiye göre vakaların %0,2-0,4'ünde görülmektedir (6). Risk en az HAV enfeksiyonundadır fakat virüsle karşılaşma yaşı arttıkça risk de artmaktadır. HBV enfeksiyonu AKY'ne neden olan viral etkenlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ko-enfeksiyon ya da süperenfeksiyon gibi akut delta hepatitinde AKY riski artmaktadır. Ancak günümüzde bağışıklamanın artması ile birlikte HAV, HBV enfeksiyonlarının ve antiviral ilaçların kullanılmasıyla HBV replikasyonunun azalacağı düşünülmektedir. HCV nadiren AKY'ne neden olur. Hepatit E Asya ve Afrika kökenli

Tablo I. Akut karaciğer yetmezliği etyolojik faktörler

Etyoloji grubu	Spesifik nedenler
Viral nedenler	HAV, HBV +/-HDV, HEV, HSVI-2, HPV6, CMV, EBV, VZV, Parvovirüs B19
İlaç/toksin nedenli hepatotoksisite	Asetaminofen, amanita zehirlenmesi, tetrasiklin, Basillus cereus, CCl4
İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları	Halotan, anti-tüberküloz ilaçlar, sülfonamidler, amoksisilin klavunat, makrolidler, valproat, NSAİİ, disülfiram, thalidomid, β-interferon, ektazi, kokain, herbal ilaçlar, anti-retroviral ilaçlar
Vasküler nedenler	İskemik hepatit, Budd-Chiari, sağ kalp yetmezliği, venö-okluziv hastalıklar
Metabolik nedenler	Wilson hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELPP sendromu
Diğer nedenler	Otoimmün hepatit, malign infiltrasyon, sepsis, sıcak çarpması, kriptojenik

HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HDV, hepatitis delta virus; HEV, hepatitis E virus; HSV, herpes simplex virus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; VZV, Varicella zoster virus; HELLP (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet düşüklüğü)

ülkelerde daha sık görülür ve özellikle 3. trimesterdeki gebelerde %20 oranında AKY'ne neden olabilmektedir. Daha az sıklıkla da HSV-1, HSV-2, VZV, EBV ve CMV gibi non-hepatotropik virüslerde AKY'ne neden olabilmektedir.

İlaçlar ve toksinler

Hepatotoksisiteye en çok ilaçlar ve bitkisel ürünler neden olmaktadır. Asetaminofen en yaygın karaciğer hasarına neden olan ajandır. ABD'de asetaminofen toksisitesi olguların yaklaşık %40'ında görülmektedir. Genellikle intihar amaçlı kullanılmakta fakat %8-30 vakada ise terapötik kullanıma bağlı da olabilmektedir. Asetaminofen 7-10 gr/gün üzerindeki dozlarda doğrudan hepatotoksik etkiyle ölümcül karaciğer nekrozuna yol açabilmektedir. Alkol kullanan ve malnütrisyonu olan bireylerde tedavi dozlarında asetaminofen miktarı bile asemptomatik transferaz yüksekliğine ya da hepatotoksisiteye neden olabilir. Asetaminofen toksisitesi karaciğer detoksifikasyon mekanizmasını bozar. İlaç aşırı dozda alındığında glutasyon depoları yetersiz kalır ve ilacın toksik metaboliti "*N-acetyl-p-benzoquinone*" (NAPQI) sitoplazmik proteinlerle bağlanarak hepatosellüler nekroza neden olur.

Fenitoin, amoksisilin-klavulonat, eritromisin, sulfonamidler, halotan, dapson, diklofenak, karbamazepin ve sulindak gibi bir çok ilaçlar da immün aracılıklı karaciğer hasarına neden olabilir. Ayrıca izoniazid, ketokonazol, disülfiram, valproik asit ve amiodaron gibi bazı ajanlar da ilacın bırakılmasından haftalar sonrasında dahi idiosenkrazik ilaç reaksiyonlarına yol açabilir.

Amanita mantar zehirlenmesinin mortalitesi yaklaşık %10-30 arasında değişmektedir (7). Amanitin toksini enterohepatik resirkülasyona girer, hepatosit mRNA sentezini bozar ve doz

bağımlı olarak hepatotoksisiteye neden olur.

Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve HELP sendromu gebelikte görülen ve AKY ile sonuçlanan karaciğer hastalıklarıdır. Genellikle üçüncü trimesterde görülür fakat nadiren daha erken ya da postpartum dönemde karşımıza çıkabilir. Fetusda "3-hidroxyacyl-coenzym-A dehydrogenase" enzim eksikliği sonucunda orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin annede birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi (hipertansiyon ve proteinüri) görülebilir. Semptomların başlangıcından 1-2 hafta ya da sarılık gelişiminden sonra günler içerisinde hastalarda AKY semptomları gelişebilir. Maternal mortalite yaklaşık %50'dir, bu oran erken müdahale ile %15'lere düşürülebilir. Fetal mortalite ise %42-49 arasındadır, yine bu da erken müdahale ile %36'lara çekilebilir. Hasta acil olarak yoğun bakım ünitesine alınmalı, stabilizasyon sağlanmalı ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Hastalar yapılan müdahalelere genellikle geç yanıt verirler, ancak tam yanıt sağlanırsa karaciğerin hasarsız bir şekilde iyileştiği görülebilir. Yanıt alınmayan hastalarda postpartum dönemde acil OKT gerekli olabilir (8).

Diğer nedenler

Fark edilmemiş ya da tanı almamış akut otoimmün hepatit vakalarında da AKY görülebilir. Tanı için diğer nedenler dışlanmalıdır. Serumda antikorlar saptanamayabilir, bu durumda karaciğer biyopsisi tanı için yardımcı olur.

Wilson hastalığı otozomal resesif geçişli bakır metabolizma hastalığıdır ve hastaların küçük bir kısmı AKY şeklinde seyredebilir. Wilson hastalığında AKY'ni tanımak oldukça önemlidir, çünkü karaciğer transplantasyonu yapılmazsa hastalığın

%100 mortal olduğu rapor edilmektedir. Kayser-Fleischer halkası %50 hastada görülmeyebilir. Artmış idrar bakır ve değişken serum bakır düzeyleri AKY'de saptanabilir. Serum seruloplazmin düzeyleri %15 hastada normal olabilir ve AKY'de düşük seruloplazmin düzeyleri görülebilir. Ayrıca Wilson hastalığına bağlı AKY'ne sıklıkla coombs-negatif hemolitik anemi, ciddi hiperbilirubinemi, orta derecede transferaz yüksekliği, yüksek serum ve idrar bakır konsantrasyonları eşlik edebilir.

İskemik karaciğer hasarı ("shock liver"); sistemik hipotansiyon epizodlarından sonra ya da düşük kan akımının olduğu durumlarda görülür.

Vasküler obstrüksiyon yapan Budd-Chiari sendromu gibi ya da, sinüzoidal obstrüksiyon yapan veno-oklüziv hastalıklar da AKY'ne neden olabilirler.

TANI

Akut karaciğer yetmezliğinden şüphelenildiğinde hızlı bir şekilde tedaviye başlanması için spesifik neden acil olarak saptanmalıdır. Orta-ağır hepatit durumunda dikkatli bir mental durum değerlendirmesi ve protrombin zamanı (PT)/INR ölçümü yapılmalıdır. Mental durum değişikliği ve uzamış PT (>4-6 s), INR (>1,5) değerleri mevcut ise hospitalizasyon gereklidir. Kan amonyak düzeyi prognostik önem taşır, arteriyel kan gazı değerlendirmesinde laktat düzeyi hastalığın ciddiyeti hakkında önemli bilgi sağlamaktadır. Başta asetaminofen toksisitesi olmak üzere diğer AKY durumlarında arteriyel kan gazı pH < 7,3 ise kötü pronoz göstergesidir ve hastanın zaman kaybedilmeden yoğun bakım ya da transplantasyon ünitesinin olduğu bir merkeze sevki uygun olacaktır. Perkütan karaciğer biyopsisi genellikle kanama bozuklukları nedeniyle önerilmez. Transjuguler biyopsi ise rutinde çok kullanılan bir yöntem değildir. Biyopsi, saptanan histolojik bulgular tedavinin seyrini çok değiştirmeyeceği için genellikle çok nadir başvurulan bir yöntemdir.

KLİNİK

Erken dönemde AKY'de klinik bulgular nonspesifiktir. Serum aminotrasferaz yüksekliğinin derecesi ve iyileşme hızı prognoz için bir gösterge değildir. Aminotrasferazların düzelmesi ile birlikte bilirubin ve PT/INR değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir. Ani ciddi hepatosit kaybı, multiorgan yetmezliği ve komplikasyonlarına bağlı ölüm görülebilir.

Hepatik ensefalopati ve beyin ödemi

Ensefalopati gelişimine neden olan faktörler henüz tam anlamıyla net olmamakla birlikte üretilen toksinlere (amonyak, merkaptanlar, GABA, endojen benzodiyazepinler, serotonin/triptofan), yalancı nörotransmitterlere, değişen reseptör aktivasyonlarına (NMDA) ve GABAerjik uyurama bağlı olabileceği düşünülmektedir. Beyinde toksin yapımında, özellikle amonyak mekanizmasının daha baskın olduğuna inanılmaktadır (9). Kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı toksinler rahat bir şekilde beyin omurilik sıvısına geçerler. Amonyakın detoksifikasyonu beyinde astrositlerde yapılır, amonyak glutamine dönüştürülür. Bu da laktat birikimine neden olur, trikarboksilik asit siklus aktivitesi azalır, fosfat bileşiklerinin üretimi sonunda enerji üretimi azalır ve ani olarak astrositler şişer sonuçta beyin ödemi gelişir. Serbest oksijen radikalleri astrosit mitokondrilerinde hücrel disfonksiyona neden olur. Periferik kan basıncındaki değişiklikler nedeniyle serebral otonöregülasyon kaybolur ve serebral perfüzyon bozulur (9). Bunlara ek olarak, AKY'de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişmesi ile HE'ye ilerlediği görülür. İnflamatuvar sitokinler bozulmuş olan kan-beyin bariyerinden geçerek durumu daha da ağırlaştırır. Arteriyel amonyak düzeyinin > 200 µg/dl olmasının serebral herniasyon ve ölümlerle sıkı ilişkili olduğu görülmüştür (10). Hepatik ensefalopatinin evresi arttıkça sonuçlar da giderek daha olumsuz olmaktadır, evre 4 hepatik ensefalopatili hastaların yaklaşık %80'inde beyin ödemi de görülür. İntrakranial basıncın (ICP) artması serebral perfüzyon basıncının (CPP) azalmasına ve iskemik beyin hasarına ya da beyin sapı herniasyonuna neden olur. Bu da AKY'deki mortalitenin yarısını açıklar.

Hastalara basit terapötik yöntemler uygulanarak yatak başı 30 derece kaldırılmalı ve hasta sessiz, sakin bir odaya alınmalıdır. Mekanik ventilator desteğine ihtiyaç duyan hastalarda kafa içi basıncın azaltılması amacı ile hiperventilasyon (PCO₂; 25-30 mmHg) uygulanmalıdır. Hiperventilasyon serebral ödem epizodlarını azaltır ancak herniasyon gelişimini geciktirmez. Aynı şekilde, laktulozun AKY'nin sürveyini iyileştirdiği görülmemiştir ancak, evre 1-2 HE'de sürveyi uzatmada yardımcı olduğu gösterilmiştir (11).

CPP 50 mmHg ve ICP ise 20 mmHg'nin altında tutulmalıdır. Eğer değerler 2 saat boyunca bu sınırların üzerinde seyrederse geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişir. Mannitol, sürveyi olumlu etkileyen yerleşmiş bir osmotik ajandır fakat böbrek

yetmezliğinde kullanımı sınırlıdır (12). Diğer mevcut tedavi modaliteleri ise, tiopental, fenitoin, fenobarbitaldir. Kortikosteroidlerin bu durumda rollerinin olmadığı düşünülmektedir.

Koagülopati ve trombositopeni

Spontan hemorajiler AKY'de nadir olmakla birlikte koagülopati genellikle karaciğerden sentezlenen faktör 2, 5, 7 ve 10'nun eksikliğini takiben gelişmektedir. K vitamini bağımlı olan bu faktörlerin takviyesi yapılmalıdır. Koagülopati protein C, S ve anti-trombin III faktörlerin az üretilmesine bağlı da oluşabilir (13). Hipofibrinojenemi genellikle karaciğerden az sentezlenme ve katabolizmasının artması nedeniyle görülmektedir. 100 mg/dl'nin altındaki değerlerde kanamalarla karşılaşılabilir, genellikle kriyopresipitat desteği ile bu durum önlenir. PT/INR hastalık esnasında prognozu gösteren, kolay ve en sensitif testtir. Aktif kanama varlığında ya da invaziv işlem planlanacak ise taze donmuş plazma (TDP) verilebilir. Profilaktik TDP verilmesi; volüm yüklenmesine neden olabileceği ve prognostik değerlendirmeyi engelleyeceği için önerilmez. Rekombine faktör VII preparatları etyolojisi bilinmeyen durumlarda, invaziv işlemlerden önce kullanılabilir. Trombosit sayısı hastaların yaklaşık %70'inde 100.000'nin altındadır, fakat nadiren 25.000'nin altına da düşebilir.

Pulmoner komplikasyonlar

Sepsis, kanama, plevral effüzyon, ateletazi ve akciğer içi şantlar solunum güçlüğüne neden olabilir. Akut akciğer hasarı hastaların %40'ında görülür ve önemli bir şekilde morbidite ve mortaliteye neden olur. Pulmoner vasküler permeabilitenin artması ile birlikte pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler görülür. Erişkin respiratuar distres sendrom (ARDS) tedavisi için uygulanan koruyucu ventilatör stratejileri beyin ödemi kötüleştirir (1).

Renal bozukluklar

Böbrek yetmezliği hastaların %70'inde görülebilir ve nedeni multifaktöriyeldir. Dehidratasyon, asetaminofen ve non steroid antiinflatuar ilaçların direk toksisitesi, hipotansiyon, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati gibi nedenlere bağlı böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilir. SIRS asetaminofen ilişkili olmayan AKY'de renal fonksiyon bozukluğunu tetikler (14). Prerenal azotemide uygun intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır. Renal fonksiyonların devamı için nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Böbrek yetmezliği yer-

leşmişse erken dönemde diyaliz yapılması tavsiye edilmektedir.

Hemodinamik bozukluklar

Akut karaciğer yetmezliğinde hiperdinamik dolaşım yaygındır. Sistemik ve pulmoner vasküler direnç düşer, kardiyak output artar ve sonunda hipotansiyon görülür. Bu durum genellikle dolaşan endotoksinlere, tümör nekrozis faktöre ve sıklıkla oral alımın azlığına ve dehidratasyona bağlı görülebilir. Bunun genellikle sepsisten ayırıcı tanısının yapılması oldukça güçtür. Perifere oksijen taşınmasının ve kullanımının bozulması sonucunda asidoz gelişir. Hipovolemi kolloid sıvılarla düzeltilmeli ve gerekirse vazopressör ilaçlar kullanılmaktadır (11). Norepinefrin sıklıkla tavsiye edilen vazopressör ajan olmakla birlikte, dopaminin de periferik dokulara oksijen sunumunu artırarak oldukça faydalı etkileri olmaktadır (11).

Enfeksiyon ve sepsis

Opsonizasyon defekti, kompleman eksikliği, immünsüpresyon nedeniyle AKY'de doğal immün sistem bozulur. Subakut AKY'de enfeksiyon riski en fazladır ve bu risk yoğun bakım ünitesinde kalma süresine göre de artmaktadır. Enfeksiyon hastaların %37'sinde ölüme neden olmaktadır. Klinik ya da kültür sonuçlarına göre hastalarda %80-90 oranında bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir; bunların da %47'sini akciğer, %26'sını kan ve %23'ünü de üriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır. Genellikle kültürlerde gram negatif bakterilerden E.coli, gram pozitif bakterilerden de stafilokok ve streptokok gibi mikroorganizmalar üretilmektedir. Mantar enfeksiyonları, özellikle candida enfeksiyonları hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir. Genellikle antibiyotik kullanımından sonra ve bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonlar hepatik ensefalopatiyi ve beyin ödemi kötüleştirir.

Elektrolit ve asit-baz bozukluğu

Akut karaciğer yetmezliği seyrinde serum elektrolit bozuklukları görülebilir. Serbest su klirensinin azalması ile birlikte renal sodyum reabsorpsiyonu azalır ve hiponatremi görülür. Serum potasyum düzeyi düşer. Hipofosfatemi genellikle böbrekten kayıp sonucunda görülür. Sürekli serum fosfat yüksekliği asetaminofen toksisitesinin indüklediği AKY'de kötü prognozla ilişkili olabilir. Asit-baz bozuklukları ile yaygın olarak karşılaşılabilir.

Hipoglisemi

Hipoglisemi AKY'li hastaların %45'inde görülmektedir. Genellikle insülinin karaciğerde yıkımının azalması, glikojen depolarının mobilizasyonu ve glukoneogenezdeki bozukluklar nedeniyle olmaktadır. Kan glukoz değerleri yakından takip edilmelidir ve normoglisemi sağlanana kadar intravenöz dekstroz verilmelidir.

Gastrointestinal kanama

AKY'de gastrointestinal sistem kanama riski artmıştır. Profilaktik tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir; bu nedenle standart tedavide göz önünde bulundurulmalıdır (4, 11).

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE SPESİFİK TEDAVİLER

N-Asetil sistein

Asetaminofen toksisitesinde erken dönemde antidot olarak N-Asetil Sistein (NAS) kullanılır ise, efektif bir şekilde azalmış olan glutatyon depolarını doldurarak asetaminofenin toksik metaboliti olan NAPQI'nın yaptığı hepatotoksisiteyi ve AKY'ni önler (15). NAS bir glutatyon prekürsörüdür, glutatyon depolarını ve sülfat konjugasyonunu artırır ve glutatyon gibi etki edererek toksik metabolit olan NAPQI'ya bağlanır. Asetaminofen toksisitesini takiben 8-10 saat içerisinde uygulanırsa ciddi hepatotoksisite önlenir. Eğer hastalarda AKY gelişmişse, komplikasyon ve ölüm riski %30'lara kadar ulaşmaktadır (16). Böylece bu hastalara erken dönemde NAS tedavisi uygulanarak mortalite oranı %1'in altına çekilebilir. King's College Hospital'da yapılmış retrospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada; hepatotoksisiteli ya da AKY'li hastalarda NAS tedavisinin oksijen sunumunu ve dağıtımını iyileştirdiği savunulmuş, fakat bunu izleyen zamanda bu görüş değiştirilmiştir (17). Ayrıca, NAS'ın optimal tedavi süresi de tam olarak bilinmemektedir. Murinlerde yapılan bir çalışmada, uzamış NAS tedavisinin karaciğer rejenerasyonunu bozduğu ve asetaminofen toksisitesini ise kötüleştirdiği görülmüştür (18). Asetaminofen ilişkili olmayan AKY'de NAS tedavisinin faydası henüz tam olarak bilinmese de çocuklarda faydalı olduğu görülmektedir. Yine yakın zamanda yapılmış çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada; bir grup evre 1-2 HE'li erişkin hastada surveyi iyileştirdiği görülmüştür (19).

Penisilin ve silibinin

Mantar zehirlenmesi medikal acil bir durumdur ve günümüzde randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hastalık sırasında erken dönemde penisilin G 250 mg/kg/gün ve silibinin 20–50 mg / kg / gün kullanılmasının etkin olduğu görülmektedir, fakat yine de ciddi vakalarda acil OKT gerekli olabilir.

Nükleozid analogları

Hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı gelişen AKY'de antiviral ilaçların faydası henüz kesinleşmemiştir ancak, randomize kontrollü bir çalışmada, lamivudin kullanan, 3'ü HE'li olmak üzere 71 akut HBV'li hastada önemli klinik fayda sağlanmıştır (20). Yine yapılan başka bir çalışmada ise; HBV ilişkili AKY gelişen 6 hastada entekavir kullanımının iyi tolere edildiği ve hastalık seyrini olumlu etkilediği bildirilmiştir. (21) Diğer potent antiviral ajanların da hastalığın kontrol edilmesinde önemli etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Asiklovir

Herpes simplex virüsü (HSV)'nin indüklediği AKY tanısı sıklıkla karakteristik veziküler lezyonlar olmadığı için geç konur. Eğer HSV'den şüpheleniliyorsa i.v. asiklovir hem iyi tolere edilebilir hem de faydalı bir tedavi yöntemidir.

Plazmaferez ve D-penisilamin

Akut karaciğer yetmezliğine ilerlemiş Wilson hastalığında D-penisilamin, trientin ve çinko kullanımının çok fazla bir yararı yoktur. Hastalar OKT yapılacak süreye kadar plazmaferezden fayda görebilirler fakat bu tedavi yönteminin de süreye olumlu bir katkısının olmadığı görülmüştür (22). Hastalarda mortalite %100'lere ulaşmaktadır, bu nedenle zaman kaybedilmeden bu hastaların transplantasyon için listeye alınmaları gerekmektedir.

Diğer tedaviler

Prostaglandin E2, insülin/glukagon ve kortikosteroid tedavilerinin AKY tedavisinde önemli faydalı etkileri gösterilemediği için kullanılmaları tavsiye edilmemektedir (17). Yine yakın zamanda yapılmış, randomize kontrollü bir çalışmada; ağırlıklı olarak akut viral hepatite bağlı AKY'li hastalarda L-ornithine-L-aspartate (LOLA) kullanımının amonyak düzeyini ya da mortalite hızını azaltmada etkili olmadığı ve nöbet sıklığını arttırmaya eğilimli olduğu görülmüştür (23). Acharya ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada ise; LOLA infüzyonunun

amonyak düzeyini düşürmediği ve surveye olumlu katkısının olmadığı bildirilmiştir (23).

Karaciğer destek sistemleri

Karaciğer destek sistemlerine son yıllarda daha fazla ilgi duyulmaya başlanmıştır. Karaciğer destek sistemleri karaciğer fonksiyonları düzelene kadar ya da karaciğer trasplantasyonu yapılacak süreye kadar destek amacıyla kullanılan sistemlerdir. Karaciğer destek sistemleri non-biyolojik, biyolojik ve biyo-artifisiyel (hibrid) yöntemler olarak 3 gruba ayrılmaktadır (24). Non-biyolojik destek sistemleri toksinleri hemodiyaliz aracılığıyla filtre etme temeline dayanmaktadır. Ancak, bu yöntemin AKY'de surveye üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir. Biyolojik destek sistemlerinde ise çeşitli hücre (hepatosit) kültürlerinden faydalanılarak doğal karaciğer dokusuna yakın bir detoksifikasyon ortamı oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu yöntem oldukça pahalı ve hepatositlerin uzun süre canlılıklarını sürdürmedeki teknik olumsuzluklar nedeniyle hem ülkemizde hem de Avrupa ülkelerinde çok fazla tercih edilmemektedir. Bu nedenle non-biyolojik karaciğer destek sistemleri daha çok kullanılmaktadır. Bu destek sistemleri başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır; sürekli renal replasman tedavileri (sürekli veno-venöz hemodiyaliz, sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon, sürekli yavaş ultrafiltrasyon, sürekli yüksek değişimli diyaliz, sürekli plazmafiltrasyon adsorbsiyon), plazmaferez ve plazma değişimleri, hemoperfüzyon, karaciğer replasman tedavisi (MARS ve PROMETHEUS) dir (24). MARS (Molecular Absorbent and Recirculating System) albümine bağlı toksinleri dialize eden bir cihazdır. Bu sistem suda eriyen bileşiklere (amonyak, laktat, kreatinin, üre) ve yağda eriyen bileşiklere (safra asitleri, aromatik aminoasitler, bilirubin, kısa ve orta zincirli yağ asitleri) etkili şekilde dolaşımdan alır (25). AKY'li ve kronik zeminde gelişmiş AKY'li HE'li hastalarda hem sistemik hem serebral hemodinamik parametrelerin iyileştiği görülmüştür (26). Yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonucunda; non-biyolojik sistemlerin AKY'de HE'yi iyileştirdiği fakat mortalite üzerine faydalarının olmadığı gözlenmiş olup, kronik zeminde gelişmiş AKY'nde ise sonuçları olumlu etki ledikleri bulunmuştur (27).

Karaciğer trasplantasyonu

Karaciğer trasplantasyonu AKY'de etkinliği kanıtlanmış en önemli ve modern tedavi yöntemidir. Yoğun bakım koşullarının ve karaciğer destek sistemlerinin gelişmesi ile birlikte

AKY'deki spontan surveye %15'lerden %40'lara ulaşmıştır. Bu ilerlemeler sonucunda OKT yapılan hastalarda surveye oldukça iyileşmiş ve %60'lara çıkmıştır. ABD'de AKY trasplantasyon nedenlerinin %5-6'sını oluşturur. Kontrol edilemeyen sepsis, ciddi respiratuar yetmezlik, fazla miktarda inotropik ajan gerekliliği, metastatik kanser, aktif alkolizm, ilaç bağımlılığı ve psikososyal nedenler trasplantasyon için kontrendike durumlardır (28). Karaciğer nakli yapılmış hastalarda evre 1 HE'de surveye %90, evre 2'de %77, evre 3'de %79, evre 4'de %54 olarak saptanmıştır.

PROGNOZ

Akut karaciğer yetmezliğine neden olan etken prognozu belirleyen en önemli faktördür. En düşük mortalite oranı ise asetaminofen toksisitesinde (%30) ve HAV'na bağlı AKY'de (%50) görülmektedir. HE'nin derecesi mortalite hakkında fikir vermektedir. Evre 2 HE %30, evre 3 %45-50, evre 4 %80 mortalite oranlarına sahiptir. Hızlı HE gelişen hastaların iyileşme şansları daha uzun sürede ensefalopati gelişen hastalara göre daha fazladır, ayrıca bu hastaların surveyeleri OKT gereksinimi olmadan daha uzun olduğu görülmüştür. Spontan surveyeyi belirlemek için bir çok prognostik sistemler yapılmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise King's College kriterleridir (Tablo-2) (3). Kriterler göreceli olarak ölüm riski ve trasplantasyon gerekliliği hakkında tahmini bilgiler vermektedir.

Sonuç olarak; AKY ilerleyici sarılık, HE, koagülopati ve multiorgan yetmezliği ile seyredabilen mortalitesi oldukça yüksek klinik bir sendromdur. Etyolojik nedenler arasında en sık hepatit virüsleri, ilaçlar ve toksinler yer almaktadır. AKY'den şüphelenildiğinde hızlı bir şekilde tedaviye başlanması için spesifik neden acil olarak saptanmalıdır. Hastaların büyük bir

Tablo 2. King's College kriterleri

Asetaminofen ilişkili AKY

Arteriyel pH < 7,3 (HE'den bağımsız)
PT>100 sn, INR>6,5
Serum kreatinin >3,4 mg/dl
Grade III-IV HE

Asetaminofen ilişkisiz AKY

PT>100 sn, INR>6,5 (HE'den bağımsız) (OKT listesi için)
Yaş <10 veya >40
Serum bilirubin >17,4 mg/dl
Etyoloji (non-A, non-B hepatiti, ilaç reaksiyonu)
PT>50 sn, INR>3,5
Sarılık ile HE arası >7 gün

kısmı yoğun bakım ve destek tedavilerine rağmen beyin ödem ve enfeksiyonlar nedeniyle hızla multiorgan yetmezliği tablosuna girmekte ve karaciğer nakli yapılmadığı takdirde ise kaybedilmektedir. AKY transplantasyon nedenlerinin %5-6 kısmını oluşturmakta ve nakil yapılan hastalarda sağ kalım %60'lara ulaşmaktadır. Bu nedenle mortalitesi oldukça yüksek olan bu hastalığın erken saptanması ve hastanın zaman

kaybedilmeden yoğun bakım ve transplantasyon ünitesinin olduğu bir merkeze nakli gerekmektedir. Günümüzde yeni tedavi rejimlerine, laboratuvar ve yoğun bakım alanındaki gelişmelere rağmen AKY ciddiyetini koruyan ve henüz bir çok yönü açıklığa kavuşturulamamış klinik bir sendromdur. Gelecekte bu konuya ışık tutacak yeni çalışmalara, destek ve tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005; 11: 594-605.
2. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 66-73.
3. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
4. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
5. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16:415-25.
6. O'Grady J. Acute liver failure. In: O'Grady J, Lake J, Howdle P, eds. *Comprehensive clinical hepatology*. 1st ed. London: Mosby, 2000:30.1-20.
7. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Reassessment of predictors of fatal outcome in amatoxin poisoning: some critical comments. *J Hepatol* 2007; 47: 424-5; author reply 425-6.
8. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 : 897-906.
9. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-52.
10. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648-53.
11. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498-508.
12. Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 625-9.
13. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24: 250-8.
14. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009; 58: 443-9.
15. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008; 359: 285-92.
16. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
17. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
18. Yang R, Miki K, He X, et al. Prolonged treatment with N-acetylcysteine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. *Crit Care* 2009; 13: R55.
19. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008; 14: 25-30.
20. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97-101.
21. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009; 80: 235-40.
22. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, et al. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1217-23.
23. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2159-68.
24. Topaloğlu S, Yankol Y, Küçükkartallar T, et al. Karaciğer yetmezliği tedavisinde non-biyolojik destek sistemlerinin yeri. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 1: 14-20.
25. Kapoor D, Williams R, Jalan R. MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system. *Gastroenterology* 2000; 119: 1799-800.
26. Ben Abraham R, Szold O, Merhav H, et al. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 2001; 33: 2897-9.
27. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217-22.
28. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009; 15: 600-9.