



Yoğun Bakımda Karaciğer Destek Tedavisi

Dr. Evren ŞENTÜRK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Karaciğer yetersizliği hepatik ensefalopati, sarılık ve koagülopati ile karakterizedir; hızlı çoğul organ yetersizliği ve ölüme doğru ilerler. Temel olarak akut karaciğer yetersizliği (AKY) ve kronik karaciğer yetersizliği zemininde akut yetersizlik olmak üzere iki hastalık tablosu oluşturur. Kronik karaciğer yetersizliğinde hepatosit fonksiyonları yıllar içinde bozulurken, akut veya fulminan hepatitte eşlik eden birçok klinik bulgu ile 8 (bazı tanımlara göre 4) hafta içinde karaciğer yetersizliği gelişir. Fulminan hepatitlerde acil karaciğer transplantasyonu tek yaşam şansı olarak görülmektedir. Burada geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşmadan erken tanı ve transplantasyon kararı verilmelidir. Hasta seçimi, transplantasyon için uygun zamanlama, organ yetersizliği, verici donör adaylarını kısa sürede hazırlamanın zorluğu ve postoperatif bakım, karaciğer yetersizliği olan hastaların tedavisini özel kılmaktadır. Ekstrakorporeal destek sistemleri bu hastaların nâkile kadar olan sürelerini uzatarak zaman kazandırmaktadır. Ancak halen birçok hasta donör listesini beklerken kaybedilmektedir.

Kronik karaciğer yetersizliği zemininde gelişen akut karaciğer yetersizliği ise daha önce kompanse durumda olan karaciğer fonksiyonlarının; sepsis ya da gastrointestinal sistem kanaması gibi nedenler ile akut bir şekilde bozulmasıdır. En sık bulgular, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopatidir; multiorgan yetersizliği ile seyreden durumlarda mortalite daha da yükselir. Tedavide amaç presipite eden faktörü düzelterek destek tedavisi ile karaciğer fonksiyonlarının önceki haline dönmesini sağlamaktır.

Anahtar kelime: Karaciğer yetersizliği, Yoğun Bakım, Destek tedavi

SUMMARY

Liver failure is characterized by the development of hepatic encephalopathy, jaundice and coagulopathy, and may rapidly progress to multiorgan failure and death. It is broadly divided into two syndromes: Acute liver failure (ALF) and acute-on-chronic liver failure (AOCLF). Although in chronic liver failure hepatocyte insult develops after years, acute or fulminant hepatic failure is a devastating

condition in which the liver fails within 8 (or 4, in some other reviews) weeks of time. Emergency liver transplantation continues to offer the only chance of survival for patients with ALF. Liver transplantation should be offered early enough in such patients before severe, irreversible brain damage has ensued. The selection of patients, appropriate timing of the transplant, shortfalls of organs, difficulty of making donor livers available within a short period of time and postoperative course of these sick patients make the transplantation for ALF patients a very challenging field. Extracorporeal support systems may support the patient and prolong the time period for liver transplantation. However, a large number of patients still die waiting for a donor organ to become available.

AOCLF refers to an acute deterioration in liver function in a patient with previously well compensated chronic liver disease caused by the effects of a precipitating event such as sepsis or upper gastrointestinal bleeding. The most common clinical findings are hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy. If combined with multiorgan failure, it is associated with a high mortality. Management is focused at supportive therapy aimed at the failing organs in the hope that the liver will recover if the patient can be supported through this acute deterioration.

Key words: Liver failure, Intensive Care, Supportive Therapy

Karaciğer yetersizliği yoğun bakıma yatış endikasyonlarında sıklıkla karşılaşılan bir nedendir. Yoğun Bakım bilgi ve deneyimlerinde kazanılan tüm gelişmelere rağmen yoğun bakıma alınan sirotik hastalarda mortalite halen %40 lardadır (1). Patofizyolojileri büyük ölçüde farklı olduğundan akut ve kronik karaciğer yetersizliği olarak sınıflamak daha doğru olacaktır (2).

Karaciğer yetersizliği hepatik fonksiyonların akut ya da kronik bir seyirde progressif olarak bozulmasıyla karakterizedir. Akut ya da fulminan hepatit, karaciğerin çok kısa bir zaman periyodunda klinik belirtileri ile birlikte yetersizlik bulgularının ortaya çıkması ile karakterizedir. Sıklığı Amerika'da yıllık 2000 hasta olarak bildirilmiştir. Hızlı değerlendirme, dinamik tedavi ve karaciğer nakli fulminan hepatitlerin yoğun bakım tedavisindeki ana basamaklardır.



Kronik karaciğer yetersizliği ise son dönem karaciğer hastalarının hepatosit yetersizliğinde ortaya çıkan bir durumdur.

Bu bölümde akut ve kronik karaciğer yetersizliğinin tanımlamaları, kısaca etiyolojisi, klinik bulguları ve tedavi yöntemleri, karaciğer nakli öncesi yapılan ekstrakorporeal destek tedavi modellerinin uygulamadaki yeri anlatılacaktır.

Akut Karaciğer Yetersizliği

Hepatik ensefalopati ve karaciğerin sentez fonksiyonlarında 8 hafta içinde oluşan yetersizlik ile karakterizedir. Bazı kaynaklar, bu süreyi 4 hafta olarak belirleyerek, fulminan hepatitleri sınıflandırırken <7 gün olanları hiperakut, 7–28 gün arası akut, >28 gün olanları subakut olarak belirlemiştir.

Tipik laboratuvar bulguları bilirubin değerinde artış, protrombin zamanında uzama ile seyreden koagülopati, hipoglisemi ve eşlik eden renal yetersizliktir. Tablo 1 de en sık görülen karaciğer yetersizliği nedenleri belirtilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer Yetersizlik Nedenleri;

Parasetamol toksisitesi	% 39
İdiosenkronik ilaç reaksiyonları	% 13
Hepatit A veya B	% 12
Bilinmeyen etiyoloji	% 17

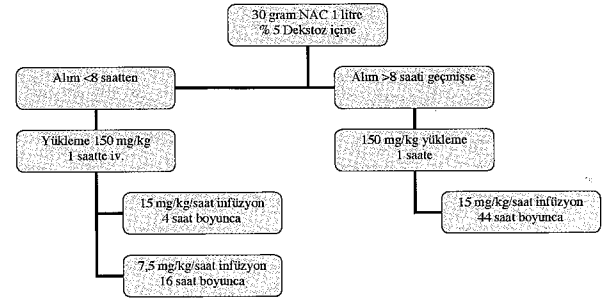
Önceki dönemlerde transplantasyon yapılmadan %97 mortalite belirlenen fulminan karaciğer yetersizliği ABD’de destek sistemlerinin gelişmesiyle nakil yapılmadan %43 değerlerine çekilebilmiştir (3).

Fulminan hepatitlerde etiyolojiyi açığa çıkarmak önemlidir. Anamnez ile yeterli bilgi alınamıyorsa idrar, serum toksikolojisi ve hepatit serolojisi incelenmelidir (4). Seruloplasmin, antinükleer antibodiler, düz kas antibodileri, serum protein elektroforezi, CMV ve Epstein Bar virüs antibodileri incelenmelidir. Etiyolojisi belirli bazı akut karaciğer yetersizlikleri için özellikli antidot tedavileri vardır. Örneğin; Asetaminofen zehirlenmesinde N-asetil sistein(NAC), Amanita mantar zehirlenmesinde penisilin, otoimmün hepatitlerde immün supresif, Wilson sirozunda bakıra yönelik tedavi, Herpes simplex virusunda antiviral tedavi uygulanması önerilir.

Asetaminofen 5 ila 210 gram arasında genellikle 15 gramın üzerindeki dozlarda akut karaciğer yetersizliğine neden olur. Asetaminofen zehirlenmesinde üç faz izlenir. İlk bir kaç saatte gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma ve karın ağrısı) görülürken takip eden ikinci dönemde göreceli olarak asemptomatiktir; ancak karaciğer testlerinde anormallikler izlenir. 12 ila 48 saatte aspartat aminotransferazın (AST) alanin aminotransferaza (ALT) oranı artar. Son döneminde

karaciğer yetersizliği bulguları, sarılık ve ensefalopati izlenir. Ciddi asidoz, koagülopati, böbrek yetersizliği, mental durum değişikliği ve serebral ödem varlığı prognozun kötü olduğunu gösterir. Eğer asetaminofen zehirlenmesi şüphesi varsa erken dönemde (NAC) başlanması prognozu olumlu yönden etkiler. Genellikle 140 mg/kg oral yolla başlanır ve idame olarak 70 mg/kg dört saat aralıklar ile 72 saat boyunca verilir (5). Aşağıdaki algoritmada 8–10 saat içinde asetaminofen intoksikasyonu ve bu süreyi geçen hastalardaki tedavi şeması şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1 İntravenöz NAC uygulaması



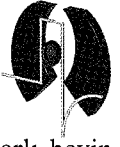
NAC glutasyon eksikliğini, doku hipoksisi ile iskemik hasarı önler.

Erken destek tedavisinde; sık nörolojik muayene ile serebral ensefalopatiyi ve ödemi değerlendirmek, glukoneogenez olmadığından hipoglisemiden korunmak için intravenöz glikoz verilmesi ve koagülopatiye kontrol altına almak önemlidir. Elektrolit imbalansına dikkat edilmelidir: hipokalemi, hipofosfatemi, hiponatremi sıktır. Hepatik fonksiyonları görüntülemek amacıyla protrombin zamanını ve bilirubin değerlerinin görüntülenmesi gerekir. Bakteriyel enfeksiyonlara hastaların yarısında rastlanmaktadır. Profilaktik geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını destekleyen çalışmalar vardır (6).

Hasta fulminan hepatit tanısını alır almaz karaciğer nakli yapılan bir merkeze transport edilmeli yoğun bakım şartlarında destekleyici tedavi verilirken yakın nörolojik değerlendirme ve glikoz takibi yapılmalıdır (4). Transplantasyon için özel bir merkeze transport kriterleri parasetamol ve parasetamol olmayan zehirlenmeler için farklı sınıflandırılmıştır. (Tablo 2 ve 3)

Tablo 2. Özel bir üniteye transfer kriterleri

Parasetamol için		
2.Gün	3.Gün	4.Gün
Arterial pH <7,30	Arterial pH <7,30	INR>6 veya PT>100
INR>3,0 veya PT>50 saniye	INR>4,5 veya PT>75 sn	PT de hızlı artış
Oligüri	Oligüri	Oligüri
Kreatinin>200 milimol/L	Kreatinin>200 milimol/L	Kreatinin>300 milimol/L
Hipoglisemi	Ensefalopati	Ensefalopati
	Ciddi trombositopeni	Ciddi trombositopeni

**Tablo 3 Parasetamol dışı etiyolojilerde nakil yapılabilen bir merkeze transfer kriterleri**

Parasetamol dışı etiyolojilerde nakil yapılabilen bir merkeze transfer kriterleri		
Hiperakut	Akut	Subakut
Ensefalopati	Ensefalopati	Ensefalopati
Hipoglisemi	Hipoglisemi	Hipoglisemi
PT>30 saniye	PT>30 saniye	PT>20 saniye
INR>2.0	INR>2.0	NR>1,5
Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği
Ateş		Na<130 milimol/L
		Karaciğerin küçülmesi

Akut karaciğer yetersizliğinin bulguları ve tedavisi:

Fulminan hepatit gelişen hastalarda çoğul organ yetersizliği gelişebilir. Hepatik ensefalopati ve serebral ödem hastaları değişik derecelerde etkiler. Koagülopati ve sarılık sıklıkla ciddi ensefalopati gelişmeden önce oluşur. Bulgular tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Bulgular (Akut karaciğer yetersizliği)

Ensefalopati, Serebral Ödem
Kardiorespiratuar etkiler
Koagülopati
Böbrek yetersizliği
Metabolik bozukluklar
Sepsis

Ensefalopati ve serebral ödem

Kronik karaciğer yetersizliğinde serebral ödem nadiren izlenirken akut fulminan hepatit olgularında %38 ila 81 düzeyinde izlenir. Azalmış serebral kan akımı ve bozulmuş otoregülasyon serebral ödemin gelişmesinde önemli rol oynar. Serebral ödem intrakranyal hipertansiyona, iskemik hasara, unkal herniasyona ve ölüme yol açabilir. Hepatik ensefalopati, sıfırdan dörde kadar derecelendirilir (7). (Tablo 5).

Tablo 5: Mental durum ve Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi Modifiye Parson-Smith skalası hepatic ensefalopati için.

Grade	Bilinç Düzeyi	Asteriks	EEG
0 Subklinik	Normal. GKS 15	Yok	Genelde normal
1	Kişilik değişiklikleri, gündüz gece karışıklığı, bozulmuş uyku düzeni, dikkat eksikliği. GKS 15	Var/yok	Anormal
2	Letarji, oryantasyon kaybı, uygunsuz davranışlar, konuşma bozukluğu. GKS 11-15	Var	Anormal
3	Uykulu ancak uyandırılabilir, uyanırken konfüze. GKS 8-11	Var	Anormal
4	Komada, uyandırılmaz. GKS <8	Yok	Anormal

Hastalar grade 1 den 4'e 24 saat içinde ilerleyebilirler. Ensefalopatinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte amonyak düzeyi ile ilişkisi dikkati çekmektedir. Hepatik ensefalopatiyi veya serebral ödemi bir hastayı değerlendirirken sık nörolojik muayene, monitorizasyon, uygun medikal tedavi ve karaciğer nakli için değerlendirmek

önemlidir. Erken dönemde yapılan bilgisayarlı beyin tomografisi intrakranyal kanamayı ekarte etmek açısından önemlidir. Sık yapılan nörolojik muayenede hepatic ensefalopatinin ilerlediği gözleniyorsa güvenli hava yolu ve korunması için entübasyon gereklidir. Serebral ödemin klinik bulgularından deserebre postür, sistemik hipertansiyon ve pupiller anormalliklere güvenilmemelidir, klinik değerlendirmede yanıltıcı olabilir: Metabolik nedenlere bağlı olan bu bulgular transplantasyon sonrası gerileyebilir. Sadece geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişmesi nakil için kontrendikasyon oluşturur. Bu sırada intrakranyal basınç (İKB) monitorizasyonunun ekstradural yerleşim ile uygulanması birçok merkezde tedaviye yön verirken; koagülopati nedeniyle cerrahi birimi bu işleme razı etmek oldukça güçtür. İntrakranyal basınç monitorizasyonu yapılırken koagülopatiyi geçici olarak düzeltmek için faktör VIIa'nın taze donmuş plazmaya üstünlüğü bildiren çalışmalar vardır (8). Çalışmalar sonucu nörolojik fonksiyonların korunması için hedef serebral perfüzyon basıncının: (Ortalama Arter Basıncı - İKB) >60 mmHg dan büyük olmasını hedeflenmiştir (9).

Konservatif yaklaşımlar; başın 30 derece elevasyonu ve uyarıları minimize etmektir. İKB monitorizasyonu yapılan hastalarda endotrakeal aspirasyon, ventilatör uyumsuzluğu ve hastaya pozisyon verilmesi ile intrakranyal basınç değişikliklerinin ne kadar yükseldiği daha çok dikkati çeker. Farmakolojik tedavide kısa etkili benzodiazepinler ve mannitol kullanılabilir. Mannitol 0,3-0,4 mg/kg dozunda intravenöz bolus olarak 6-8 saatte bir uygulanabilir (10). Serebral perfüzyon basıncını arttırmak için diğer bir strateji de vazopressör kullanmak olabilir, ancak akut fulminan hepatit vakalarında bu metodun güvenilirliği tam değerlendirilmemiştir. Akut fulminan hepatit olgularında yapılan bir çalışmada standart tedaviye dirençli intrakranyal hipertansiyon olgularında hipotermi uygulanmış, hastaları 32-33⁰'ye kadar soğutulması 14 hastanın 13'ünde intrakranyal basıncı ortalama 20 mmHg'ya düşürerek organ nakli sonrası tam nörolojik iyileşmeyi sağlamıştır (11). Amonyak düzeyini düşürmek için kronik karaciğer yetersizliğindeki kadar yarar sağlamasa da laktuloz uygulanabilir.

Kardiorespiratuar (etkiler/komplikasyonlar)

Fulminan hepatitli hastalarda, artmış kardiyak debi (hiperdinamik dolaşım), azalmış sistemik vasküler direnç izlenebilir. Bu hemodinamik değişiklikler, ölen hepatositlerden salınan vazoaaktif mediyatörlerin neden olduğu sepsise benzer bir klinik tablo nedeniyle oluşur. Splanknik ve periferel vazodilatasyon sistemik hipotansiyona neden olur (12). Hipotansiyon volüm replasmanına cevap verir, ancak bir çok hasta invazif hemodinamik monitorizasyon ile yönlendirilen vazopressör tedaviye



ihtiyaç gösterir. Entübasyon sıklıkla hava yolu proteksiyonu için ensefalopati artan hastalarda gereklidir. Hipoksemi; kardiyojenik ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme, pnömoniye, intraalveolar kanamaya, plevral effüzyona, atelektaziye veya intrapulmoner vasküler şanta (hepatopulmoner sendrom) bağlı olabilir. Entübasyon, mekanik ventilasyon desteği gerektirir.

Koagülopati

Koagülopati; Faktör II, V, VII ve IX' un karaciğerde sentez kusuruna bağlı olarak protrombin zamanı uzaması ile karakterizedir. Malnutrisyonu olan hastada K vitamini uygulanması kural gibidir, ancak genelde etkili değildir.⁽¹⁾ INR değerini düzeltmek amacıyla verilen taze donmuş plazma; klinik olarak kanama bulgusu olduğunda ve/ veya invazif bir işlem uygulanacağıda verilmelidir. Rekombinant faktör VIIa uygulanması fulminan karaciğer yetersizliği olgularında özellikle ekstradural ICP monitorizasyonu öncesinde koagülopatiyi düzeltmede etkili ve güvenilir bulunmuştur (6). 4 ünite taze donmuş plazmanın ardından 80µg/kg faktör VII uygulanması protokolü, protrombin zamanını 6 saat kadar normalize edebilir (6).

Böbrek yetersizliği

Renal yetersizliğin etyolojisi fonksiyonel, hepatorenal yetersizlik veya akut tübül nekroz; ya da bunların hepsinin birden karışımı olabilir. Renal yetersizlik daha çok parasetamol intoksikasyonunda renal tübüllere olan direkt etki nedeniyle olmaktadır. Yeterli volüm replasmanı ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak alınması gereken temel önlemlerdir. İntra-abdominal basınç yüksekliği renal perfüzyonu azaltmaktadır, bu nedenle seçilmiş vakalarda intraabdominal basınç monitorizasyonu değerli bir bilgi verebilir. Erken renal destek sistemleri böbrek yetersizliği geliştiğinde önerilir. Sürekli renal replasman tedavisi; hemodinamik ve serebral dalgalanmaları minimize etmek için diyalize tercih edilir. Karaciğer laktat ve asetat solüsyonlarını metabolize edemeyeceğinden bikarbonatlı solüsyon kullanmak asit baz kontrolünü daha iyi yapabilmeye olanağı sağlar. Antikogülasyon ciddi koagülopati olmasına rağmen trombosit kaybını önlemek ve filtre tıkanmasını önlemek için gerekmektedir. Klinik koagülopatisi olan hastalarda sitrat, rejonel heparin ve epoprosteronol kullanılabilir (13).

Metabolik bozukluklar

Hipotansiyon nedeniyle gelişen doku hipoksisi, hepatik disfonksiyon nedeniyle laktat alımı ve metabolizmasının bozukluğu laktat düzeyinin artmasına neden olabilir.

Hipoglisemi fulminan karaciğer yetersizliğinin sık bir bulgusudur. Karaciğerin primer görevi glikojen depolanması ve glukoneogenezdir. Ancak masif karaciğer nekrozunda serum glikoz değerleri nörolojik ve hücre fonksiyonlarını

bozacak kadar düşük düzeylere çekebilir. Sık kan şekeri takibi ve glikoz infüzyonu gereklidir. Genellikle % 10 dekstroz santral kateterden verilebilir (10).

Tablo 6. Akut karaciğer yetersizliğinde renal yetersizlikten bağımsız metabolik değişiklikler

*hipoglisemi
*hiponatremi
*hipofosfatemi
*hipokalemi
*Metabolik alkaloz

Sepsis

Fulminan hepatitlerde ölüm nedeni % 44 -80 bakteriyel enfeksiyonlardır (14). Klinik enfeksiyon şüphesi varsa geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması gereklidir. Fungal enfeksiyonlar da %32 oranında bildirilmiştir. Bu hastalar fonksiyonel olarak; bozulmuş hücresel kaynaklı immüniteleri, kompleman seviyeleri ve fagositoz aktiviteleri nedeniyle immunsupresiflerdir. Nozokomiyal enfeksiyonlardan koruyucu genel önlemler alınmalıdır.

Beslenme

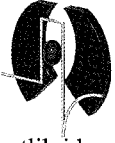
Fulminan hepatik yetersizliği olan hastalar hipermetabolik konumdadırlar. Kontraendikasyon yok ise enteral yolla; gastrik ya da post pilorik beslenme temeldir. Prokinetik ajanlar eritromisin ve metklorpropamid mide boşalması bozulmuş hastalarda kullanılabilir. Hepatik ve periferik insülin rezistansı söz konusudur.

Kronik Karaciğer yetersizliği

Kronik inflamasyon ve hasar ile birlikte karaciğer rejenerasyonu, karaciğerde nodüler lezyonlara ve fibroze neden olur. Karaciğer; protein sentezi, enerji depolanması ve üretimi, toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması, kolesterol sentezi ilaçların metabolizması ve safra üretiminde rol alır. Siroz geliştiğinde karaciğer fonksiyonları bozulduğundan akut karaciğer yetersizliğinde olduğu gibi hepatik ensefalopati, koagülopati ve sarılık olabilir. Portal hipertansiyon ile birlikte gastroözofajiyal varisler ve asit oluşabilir. Karaciğerin rezervleri hakkında bilgi vermek üzere Child tarafından bir skorlama ortaya konmuş; bu klasik skor, daha sonra modifiye edilmiştir. Child-Turcot-Pugh skorlama sistemi Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: Child-Turcot-Pugh skorlama sistemi (Child A: 5-6 puan; B: 7-9 puan; C: 10-15 puan). İlk Child sınıflamasına göre mortalite beklentileri, Child A'da % 2-5; B'de %10 ve C'de %50 kabul edilmektedir).

Klinik ve biyokimyasal değerler	1 puan	2 puan	3 puan
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Bilirubin (mg/dL) [kolestatik hastalıklarda]	<4	4-10	>10
Protrombin zamanındaki uzama(sn)	1-4	<1.7	4-6
[veya: INR]	1.7-2.3	>6	>2.3
Asit	Yok	Hafif	Orta derecede
Ensefalopati	Yok	1-2	2-3



Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon; portal ven dallarındaki basıncın yüksekliği ile karakterizedir. Pre-hepatik, hepatik ve post-hepatik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Artmış intrahepatik vasküler tonusun sebebi nitrik oksit(NO) sentezinin azalması ve NO'ya olan duyarlılığın azalmasıdır. Artmış splanknik kan akımı azalmış sistemik vasküler direnç kardiyak debiyi arttırır ve sepsise benzer bir tablo oluşur. Bu hiperdinamik dolaşım renin anjiotensin sistemi üzerinden sodyum retansiyonuna ve asit oluşumuna neden olur.

Asit

Asit; peritoneal kavitede sıvı birikiminin tedavisi yoğun bakım içinde dengelenmesi güç bir sıvı rejimidir. Serum asit albümin gradyenti(SAAG); serum albümininden asit sıvısının albümin içeriğini çıkartılması ile hesaplanır. Portal hipertansif ve portal hipertansif olmayan asit etiolojisini araştırmak için kullanılır. Siroz, kardiyak hastalıklar, portal ven trombozu, miks ödem ya da karaciğer metastazında SAAG >1,1 yani portal hipertansiyon kaynaklıdır. Malignite, pankreas hastalıkları, safra kaçağı, enfeksiyon ya da nefrotik sendromda portal hipertansiyon dışı etkenler söz konusudur ve SAAG<1.1dir. Tedavide etiyojiye yönelik strateji geliştirilir. En sık nedeni sirozdur ve ayakta hasta grubunda sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavi hedeflenirken, hepatorenal sendroma neden olunabilir. Büyük miktarda parasentez, 5 litreten fazla asit boşaltılması güvenli ve etkili bir çözüm yöntemidir. Ancak işlem sırasında oluşabilecek hemodinamik instabiliteyi önlemek için her bir litre için 6-8 gram albümin infüzyonu gereklidir.

Hepatorenal Sendrom

Splanknik dolaşımdaki arteryel vazodilatasyon sirozu olan hastalarda sistemik vasküler direnci düşürerek, sodyum retansiyonuna neden olur. Splanknik alanda artan kapiller filtrasyon basıncı da peritoneal alanda sınırlandırılmış asit oluşumuna, renal vazokonstriksiyona ve hepatorenal sendroma sebep olur. Yüksek mortalite taşıdığından erken tanı önemlidir. Son dönem karaciğer yetersizliğinde % 7-15 oranında izlenir.

Uluslararası Asit Klubünün 1996'da yaptığı açıklamaya göre;

Tablo 8. Hepatorenal sendrom tanısı

Hepato-renal sendrom tanısı;
—Kreatinin>1,5mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40ml/dakika.
—Aktif bakteriyel enfeksiyon, şok, sıvı kaybı ya da nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması.
—Parenkimal ya da tkayıcı böbrek hasarının olmaması.
—Proteinüri<500mg/gün.
—1,5 litre kristaloid veya kolloidler ile yapılan volüm uygulamasına, diüretik kullanılmamasına rağmen renal fonksiyonlarda düzelme olmaması.

Hepatorenal sendromu (HRS) olan hastalarda saatlik idrar çıkışı, hastanın kilosu, hemodinamik monitorizasyon, elektrolit replasmanı ve sıvı dengesinin takibi önemlidir. Diüretik tedavinin kesilmesi, intravenöz sıvı replasmanı HRS'a gidişi önler. Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller basınç hastanın volüm durumunu değerlendirmede yardımcı olabilir. Acil diyaliz uygulaması gerekli olabilir. Bu durumdaki hastalarda eğer nakil listesinde değil iseler bu açıdan tekrar değerlendirilmelidirler, çünkü karaciğer nakli en uygun tedavi metodudur, dolaşım ve renal problemlerin çözülmesini sağlayabilir. Transplantasyon sonrası 5 yıllık yaşam şansı % 70'lerde olabilir. Ülkemiz için ise fulminan karaciğer yetersizliğinde dahi uygun aday bulunması zaman almaktadır. Organ ihtiyacı için olan uzun liste, az miktarda olan organ donörü havuzu HRS'lu hastaların ihtiyacını karşılamamaktadır.

HRS'lu olan hastalarda transjugüler intrahepatik porta sistemik şunt (TIPS) uygulanabilmekte bu renal fonksiyonu olumlu yönde etkilerken karaciğer fonksiyonlarını bozarak hepatik ensefalopati gelişmesine neden olabilir. Hemodiyaliz karaciğer transplantasyonu öncesi bir köprü tedavisi olabilir. Hemodiyaliz gibi moleküler absorban resirkülasyon sistemi ya da albümin diyalizi (MARS) ve fraksiyone plazma seperasyon absorpsiyon sistemi(FPSA)'de karaciğer yetersizliği olan hastalarda karaciğerde elimine olan toksinleri temizleyerek nakil öncesi bir köprü tedavisi olarak yaşam şansını uzatmaktadır.

Spontan Bakteriyel Peritonit

Asit sıvı örneklemede >250 nötrofil/mm³ ise ya da lökosit sayısı >500mm³ ise spontan bakteriyel peritonit tanısını alır ve ampirik antibiyoterapi derhal başlanmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir (15,16). Nötrofil sayısı 250mm³ ün altında da olsa klinik şüphe varlığında antibiyoterapi önerilmektedir. Mowat C. ve ark. yaptığı randomize klinik bir çalışmada tanı konduğunda 1,5 gr/kg albümin verilmesi ve takip eden 3 gün boyunca 1 gr/kg doz ile devam edilmesinin hepatorenal sendromu önleyebileceğini göstermişlerdir (15). Gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon ile oluştuğundan en sık gram- negatif enterik basiller; Escherichia coli %46 ve Klebsiella %10 oranında etkindir. Asit sıvı örneğini, kan kültür kabına alınması üreme şansını arttırır. Karışık bir üreme izlendiğinde barsak perforasyonu akla gelmelidir. Eğer polimorfonükleer sayısında % 50 azalma izlenmez ise 48 saat içinde antibiyotik spektrumu genişletilmelidir.

Hepatik Ensefalopati

Kronik hepatik ensefalopati de, akut ensefalopati ile aynı şekilde evrelendirilir. Yüksek proteinli diyetler, konstipasyon, gastrointestinal kanama, enfeksiyon gibi katabolik durumlar, hepatoselüler karsinom ve medikasyona uyumsuzluk hepatik ensefalopatiji kötüleştirir.



Hepatik ensefalopatili hastalarda ensefalopati derecesi, amonyak düzeyi ile ilişkilidir. Gamma aminobütirik asit (GABA) memelilerde temel inhibitör nörotransmitterdir ve uyarılması ile klor kanalları açılır. Amonyak direkt ve indirekt olarak yüksek GABA-erjik nörotransmisyonuna neden olur. Tedavi; diyet ile protein alımını kısıtlamak, negatif nitrojen balansı ve amonyak üretimini azaltmaktır. Gastrointestinal amonyak üretimini azaltmak amacıyla laktuloz (B-galaktosido-fruktoz) absorbe olmayan sentetik bir disakkarit kullanılır. Laktobasiller laktulozu laktik asit, asetik asit ve formik asite metabolize ederler. Osmotik diyare ve barsak lümeninin asidifikasyonunu sağlar. Amonyak, amonyum olarak lümeninde kalır ve emilimi önlenir. Antibiyotiklerden neomisin, metronidazol de, üre siklusünde barsaklarda yer alan bakterileri E.koli ve B. fragilis etkileyerek etki eder.

Flumazenil; hepatic ensefalopatide endojen benzodiazepinlerin rol oynadığı hipotezinden yola çıkarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmaların meta-analizlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında hepatic ensefalopatide katkı sağladığı ancak bu düzelmenin kısa süreli olduğu, olumlu sonuç beklenen hastalarda özellikle yanıt alındığı izlenmiştir.

Varis kanaması

Portal venöz sistem superior mezenterik ven ve dalak veninin birleşmesiyle oluşur. Normalde portal ven hepatic sinüzoidlerden geçerek hepatic vene oradan da inferior vena cava' ya akar. Portal hipertansiyon porto-sistemik şantların oluşumuna neden olur ve karaciğeri bypass geçerek kalbe dönüş yapar. Bu kollateraller umbilikal vende, rektal bölgede ve özefajiyal varisler olarak yer alırlar. Portal basınç 12 mmHg' nin üzerine çıktığında kanama riski artar. Sıklıkla %60 hasta 48 saat içinde yeniden kanayabilir. Yoğun bakımda ilk önlemler olarak, yeterli damar yolu ve volüm sağlanması, eritrosit süspansiyonu ile hemoglobini 9 gr/dl civarında tutmak hedeflenir. Sirotik hastaların hipotansif olduğu, gereksiz vazopressör tedavinin son organ hasarını arttıracığı dikkate alınmalıdır. Trombosit replasmanında hedef 50000/mm³ üstüne çıkarmaktır; koagülopati tedavisinde ise taze donmuş plazma kullanılır. Antibiyotik profilaksisinin aktif varis kanamalı hastalarda bakteriyel enfeksiyonlardan koruduğu gösterilmiştir; en sık olarak intravenöz flourokinolon veya üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır.

Vazopressin direkt olarak splanknik vazokonstriksiyona yol açar ve portal basınçları düşürür; ancak, son-organ iskemisi de dâhil olmak üzere anlamlı yan etkileri de vardır. Terlipressin' in daha etkili ve yan etkileri de daha azdır. Okreotid, somatostatinin uzun etkili bir analogudur; glukagon ve VIP gibi vazodilatör hormonların sekresyonunu inhibe ederek portal basınçları düşürür. 48 saat boyunca 250 mikrogram / saat dozu ile uygulanan okreotid veya somatostatin kanama kontrolünde vazopressin kadar etkilidir

ve yan etkileri de azdır. Bu nedenle, okreotid tercih edilen vazokonstriktif ajandır.

Somatostatin ve endoskopik tedavinin kombine edilmesi, bu yöntemlerin tek başına uygulanmasına tercih edilir. Endoskopik tedaviden önce, hastayı, havayolu kontrolü için entübe etmek ve girişim öncesi yeterli sıvı resüsitasyonu yapmak gereklidir. Endoskopik band ligasyonu % 90 vakada hemostaz sağlar ve daha az yan etkisi olması nedeniyle de skleroterapiye tercih edilir. Ancak aşırı kanamalar, ligasyonu imkânsız hale getirebilir, bu durumda skleroterapi daha verimli olabilir. Her durumda, hastaneden çıkacak kadar yaşayan hastalar, daha sonra sekonder profilaksi için gastroenteroloji kontrolüne girerler; bu vakalarda seri bantlama ve non-selektif beta blokerler uygulanır.

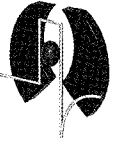
Refrakter veya kanayan varisi olan hastalarda, Transjuguler intrahepatik portasistemik şant(TIPS) tedavinin önemli bir aşamasıdır. TIPS öncesi doppler ile portal ven trombozu aranmalıdır; sirozlu hastalarda sık görülen bu bulgu, işlemin başarısını önleyebilir. Geniş hacimli asit varsa, parasentez ile boşaltılmalıdır. Ciddi hepatic fonksiyon bozukluğu veya hastanın tedaviden önce yetersiz kontrol edilmiş hepatic ensefalopatisi olması TIPS için rölatif kontrendikasyon kabul edilir; ancak her durumda kar-zarar hesaplaması yapılmalıdır. Son olarak, TIPS sistemik venöz dönüšte artmaya yol açacağı için, kardiyak fonksiyonları ciddi olarak bozulmuş hastalarda uygulanmamalıdır. Özenle seçilmiş vakalarda, TIPS' in başarılı hemostaz oranı % 90 civarındadır.

Hastaların yaklaşık % 10'unda, farmakolojik ve endoskopik tedavilere rağmen kanama durdurulamaz. Bu hastalarda, son çare olarak balon tamponadlarına (Sengstaken-Blackmore, Minnesota veya Linton-Nachlas gibi) başvurulabilir. Ancak yerleştirme tecrübeli uzmanlar tarafından yapılmalı; gastrik balon şişirilmeden yerleşimi mutlaka radyolojik olarak kontrol edilmeli; özofajiyal balon genelde şişirilmemelidir.

Ekstrakorporeal karaciğer destek tedavileri

Kalp ve akciğerin fonksiyonlarının geçici olarak replase edilmesi ile kardiyak cerrahide önemli adımlar atılmıştır. Aynı şekilde akut ve kronik renal yetersizlikte diyaliz uygulaması prognozu önemli ölçüde geliştirmiştir. Ancak fatal karaciğer yetersizliğinde canlı karaciğer destek sistemleri benzer sonuçları sağlayamamıştır (18). 1950' lilerde hemodiyaliz renal yetersizlikte diffüzyon ile üremik toksinleri temizlemek üzere uygulanmaktayken, 1958'de karaciğer yetersizliğinde oluşan hepatic ensefalopatinin toksinlerini temizlemek için kullanılmış, uzun dönemde fayda sağlanmamıştır.

Karaciğer yetersizliğinde hücresel ve hücresel olmayan olmak üzere iki temel destek tedavisi vardır. Ekstrakorporeal albümin diyalizi MARS ve plazma seperasyon



adzorpsiyon (FPSA) yöntemi hücresel olmayan sisteme örnektir. Diğerleri hücresel karaciğer desteği uygulamasıdır ki henüz çalışma aşamasındadır. Porsin hücreleri, kök hücre, donörden alınmış karaciğer hücreleri veya domuz karaciğer hücreleri ile yapılabilir. Akut ve kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetersizliklerinde uygulanan karaciğer destek tedavileri, karaciğer nakline bir köprü oluşturur.

- Ekstrakorporeal karaciğer destek sistemlerinin amacı; detoksifikasyon görevini üstlenerek kendisini yenileme yeteneğini geri kazandırmaktır. Detoksifikasyon aşağıdaki sistemler ile yapılabilir.

- Detoksifikasyon:

High-flux diyaliz (tek başına etkili değil)

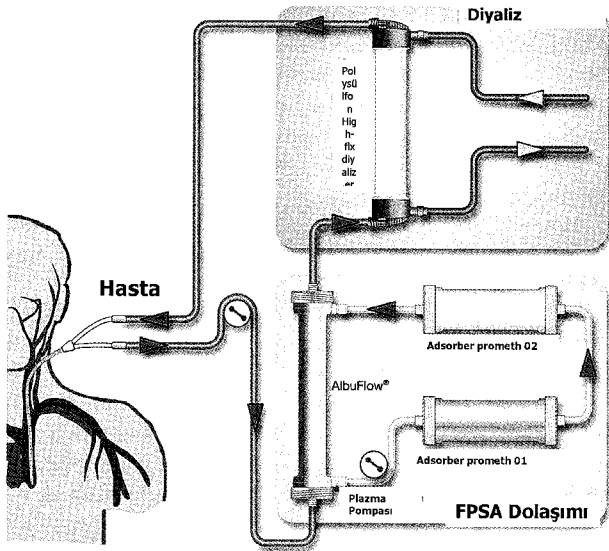
Plazma değişimi (yüksek volümde, riskli)

Albümin diyalizi (MARS-Molecular Adsorbent Recirculating System)

Emilim yoluyla doğrudan adzorsiyon (Prometheus®)

- 'FPSA Fraksiyone Plasma seperasyon ve adzorsiyon)

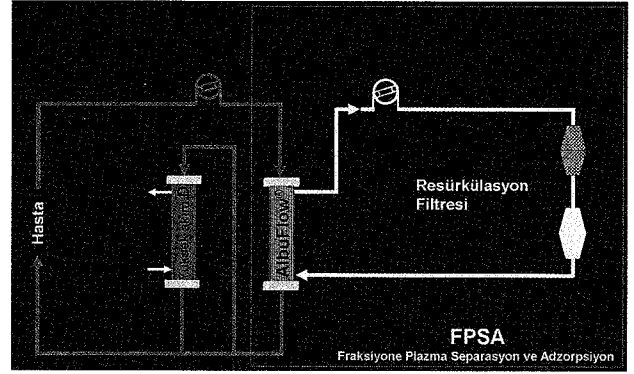
Şekil 2



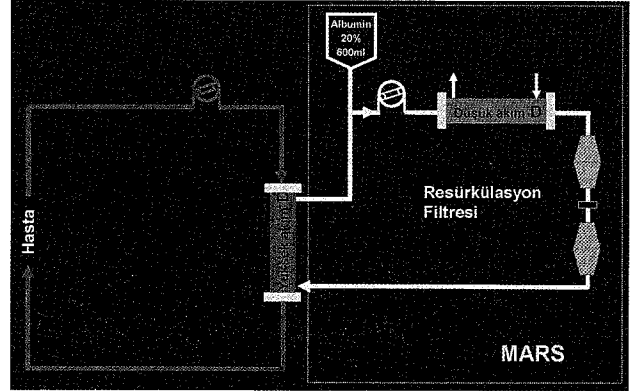
Ekstrakorporeal Destek Sistemlerinin Endikasyonları

- * Kronik karaciğer rahatsızlığına bağlı akut karaciğer yetmezliği
- * İntoksikasyon (mantar zehirlenmeleri, ilaç zehirlenmeleri)
- * Karaciğer transplantasyonu öncesinde ve sonrasında
- * Hepatorenal sendrom
- * Hepatik enselopatiyeye bağlı akut karaciğer yetmezliği (bilirubin >10 mg/dl)
- * Karaciğer rezeksiyonu sonrasında (bilirubin >10 mg/dl)

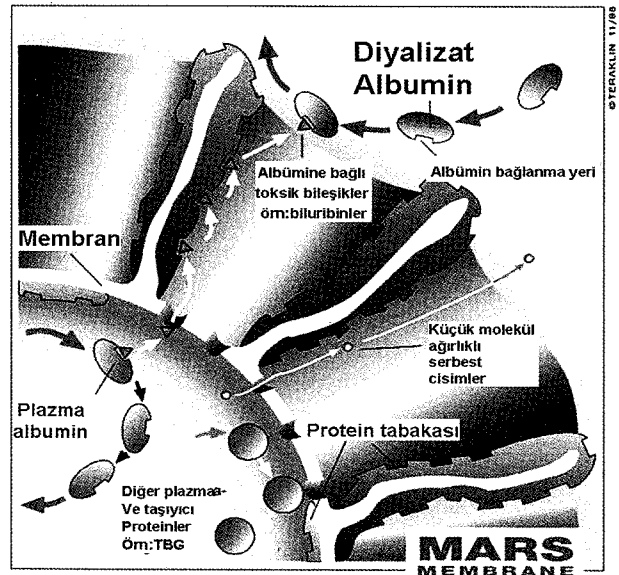
Şekil 3



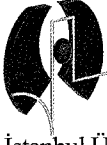
FPSA sistemi ile hastanın plazması ayrılarak resin içeren Adzorber 1 ve 2 den geçerek hemofiltrasyon filtresinden hastaya geri döner. Böylece albümine bağlı olan toksinler yani bilirubinler resin filtrelerinde elimine edilirken suda çözünen toksinler hemofiltrasyon filtresinden elimine edilir. (Şekil 3) Şekil 4



MARS'da ise hastanın kanı direkt olarak albümin ile diyaliz yapılarak, albümine bağlı toksinler uzaklaştırılır. Hemofiltrasyon ile albümine bağlı olmayan amonyak gibi toksinler elimine edilir. (Şekil 4-5) Şekil 5



© TERAKLİN 11/08



İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde 2003 yılından bu yana uyguladığımız FPSA sistemi ile 3 hasta karaciğer nakli oldu ve bunlardan iki tanesi yaşadı, bir tanesi trans sonrası primer karaciğer yetersizliği ile kaybedildi. 12 hastaya karaciğer nakli yapılamadı ve bu işlem uygulanmasına rağmen kaybedildi. Bu vakaların 2'si mantar zehirlenmesi, 4 tanesi viral hepatit, 1 tanesi parasetamol zehirlenmesi, 3 tanesinin etiyojisi bilinmiyor, biri Wilson sirozu diğeri karsinoid tümördü. Transplantasyon yapılmadan sadece FPSA destek sistemi ile yaşayan 9 vakamız oldu. Bunlardan 3'ü mantar zehirlenmesi, 3'ü viral hepatit, 3'ü diğeri nedenlendirdi. Yani toplam 26 hastanın üç tanesi hariç 9'u karaciğer nakli olmadan yaşayabildi.

SONUÇ

Karaciğer yetersizliği düşünülen hastalar, özellikle fulminan hepatiti olan olguların erken dönemde nakil yapılabilen bir merkeze nakil edilmeleri, prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

Etiyojinin belirlenmesi ve nedene yönelik tedavinin erken başlanması prognozu etkileyen diğeri bir faktördür. Nakil öncesi ve sonrası gastroenteroloji, anestezi, cerrahi ve yoğun bakım ekibinin koordine çalışması gerekir. Karaciğer destek sistemleri karaciğer yetersizliğindeki hastalarda nakil için bir hazırlık aşaması organ desteğinin sağlanması özellikli vakalarda nakil olmadan bir kür sebebi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffmann-Hogg L, Arroliga AC. (2001) Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest*;119:1498-97.
2. Volk ML, Marrero JA (2006) Advances in critical care hepatology. *Minerva Anesthesiol* 72: 269-281
3. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH et al (2002). Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*;137:947-54.

4. Han KM, Hyzy R (2006) Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34: S225-S231
5. Zimmerman JL (2003) Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 31: 2794-801
6. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R (1993) Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 17: 196-201
7. Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P, Westerberg S, Northrup B, Bell R et al (1993) Relationship between cerebral perfusion pressure and systematic hemodynamics in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 25: 1776-1778
8. Kalicinski P, Kaminski A, Drewniak T, et al (1999) Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplant Proc* 31: 378-379
9. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washinton DE, Read EA, Wright TL et al (1992) Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 16: 1-7
10. Shakil AO, Mazariegos GV, Kramer DJ (1999) Liver transplantation: Current management, fulminant hepatic failure. *Surg Clin North Am* 7:77-108
11. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al (2003). Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 75; 2034-9
12. White HM, Caldwell CA (1999) Evaluation and management of liver failure. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds) *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine* 4th ed. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, New York, pp 1216-1225
13. O'Grady JG (2005) Acute liver failure. *Postgrad Med J* 81: 148-154
14. Fontana RJ, Quallich L (2001) Acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* ;17; 291-298.
15. Mowat C, Stanley AJ (2001) Spontaneous bacterial peritonitis: diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1815-1859
16. Soares-Weiser K, Paul M, Brezis M, et al (2002) Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *BMJ* 324: 100-103
17. Sort P, Navasa M, Arroyo V (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J. Med* 341;403-409
18. Katsutoshi N, Wei T, Masatoshi M (2007) Artificial and bioartificial liver support: A review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *March* 14;13 (10):1516-1521.