

Karaciğer Yetersizliğinde Uygulanan Ekstrakorporeal Destek Sistemlerinin Etkileri

Effects of Extracorporeal Liver Support Systems in Liver Failure

Evren Şentürk¹, Perihan Ergin Özcan¹, Günseli Orhun¹, Binnur Pınarbaşı², Figen Esen¹, Lütfi Telci¹, Nahit Çakar¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Ekstrakorporeal destek sistemleri, karaciğer yetersizliğinde önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, iki farklı destek sistemi ile ilgili deneyimler ışığında bu sistemlerin etkileri araştırılmış ve sistemler, birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Yöntemler: Molekül absorbe edici resirkülasyon sistemi (MARS) (10 hasta) ve plazmadan emilim yoluyla doğrudan adsorpsiyon (FPSA) (28 hasta) sistemlerinin uygulandığı 38 hastada, 114 işlem değerlendirilmiştir. Karaciğer nakli ve sağkalım sıklığı araştırılmış; SOFA ve hepatik ensefalopati skorları, total bilirubin, amonyak, albümin, kan idrar nitrojeni (BUN), kreatinin, laktat düzeyleri, INR ve lökosit ve trombosit sayıları ve ayrıca hemodinamik değişikliklerin sıklığı incelenip karşılaştırılmıştır. Kullanılmış olan antikoagülasyon yöntemi, destek sisteminin kaç kez uygulandığı ve hastanın yoğun bakım kalış süresi kaydedilmiştir.

Bulgular: Her hastaya 3±1,8 (sınır: 1-7) seans uygulanmıştır. Nakil yapılan 7 (MARS: 3; FPSA: 4) hastanın tümü yaşamış; nakil yapılmayan hastaların 12'si (%30,8) yaşamış; genel sağkalım %50 olmuştur. Her iki sistem ile bilirubin, BUN ve kreatinin düzeylerinde düşmeler sağlanmış; FPSA ile bu düşüşler daha belirgin olmuş; ayrıca amonyak düzeyinde de anlamlı azalma görülmüştür. FPSA ile albümin, trombosit ve lökosit sayısı ile INR'de de anlamlı değişiklikler saptanmıştır. MARS ile anlamlı olarak daha az hemodinamik sorun ile karşılaşılmıştır.

Sonuç: İki sistem de, karaciğer nakline kadar vakit kazanılmasında, nakil gerçekleşene kadar hastanın genel durumunun düzeltilmesinde, yaklaşık 1/4 hastada da karaciğer nakli endikasyonunun ortadan kaldırılmasında etkili olabilmektedir. FPSA, detoksifikasyon işleminde daha etkin görünmektedir; buna karşın MARS, bu kritik hasta grubunda, daha istikrarlı bir hemodinami sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer yetersizliği, diyaliz, adsorpsiyon

Objective: Extracorporeal liver support systems represent an important option for the treatment of liver failure. In this retrospective study, effects of two different support systems were examined, and these systems were compared.

Methods: Molecular Absorbent Recirculating System (MARS) (10 patients) and fractionated plasma separation and adsorption (FPSA) (28 patients) were performed 114 times in 38 patients. The frequencies of liver transplantation and survival; SOFA and hepatic encephalopathy scores, levels of total bilirubin, ammonia, albumin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine and lactate, leucocyte and thrombocyte counts, as well as frequency of hemodynamic instability were investigated and compared. The method used for anticoagulation, the number of applications/patients and the length of stay in ICU were also recorded.

Results: There were 3±1.8 (range: 1-7) treatments/patient. All transplanted patients (n=7; MARS: 3, FPSA: 4) and 12 (30.8%) of the remaining patients without transplantation survived, obtaining an overall survival of 50%. There was a decrease in the levels of bilirubin, BUN and creatinine with both systems; the decrease was more pronounced with FPSA. FPSA also achieved a significant decrease in ammonia level. With FPSA, there were also significant changes in albumin, leucocyte and thrombocyte counts and INR. MARS was associated with significantly less hemodynamic instability.

Conclusion: Both systems have been found to be effective as a "bridge therapy" for liver transplantation, in 1/4 of the patients they can even eliminate the indication for liver transplantation. Effects of FPSA on detoxification appeared to be more pronounced, whereas MARS obtained a more stable hemodynamic status during treatment.

Key Words: Liver failure, dialysis, adsorption

Giriş

Karaciğer yetersizliği ensefalopati, sarılık, koagülopati ve bağırsıklık sisteminde bozukluklar ile seyreden ağır bir tablodur (1). Kesin tedavinin karaciğer nakli olması, uygun organın kısa zamanda bulunamaması nedeniyle oluşan uzun bekleme süresi ve diğer organ yetersizliklerinin eklenmesi mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Benzer sorunların yaşandığı kalp, akciğer ve böbrek gibi organ yetersizliklerinde, ekstrakorporeal destek sistemleri ile bu organların işlevleri geçici olarak yerine getirilir ve bu uygulamalar prognozu önemli ölçüde iyileştirebilir. Ancak, karaciğer yetersizliğinde yüksek akımlı diyaliz, plazmaferez gibi yöntemlerle, istenen başarı elde edilememiştir. "Yüksek akımlı (high-flux) diyaliz"de, amonyak ve laktat gibi suda çözülen maddelerin atılımı yeterli ölçüde gerçekleşirken, safra asidi gibi proteine bağlanan maddelerin atılmalarının yetersiz olması nedeniyle; "plazma değişimi" ise büyük hacimlerin değiştirilmesi gerekliliği nedeniyle çok riskli kabul edildiği için, artık pek kullanılmamaktadır (2).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan iki sistem ön plana çıkmıştır. Bunlar; ekstrakorporeal albümin diyalizi (MARS: Molekül absorbe edici resirkülasyon sistemi ["Molecular Absorbent Recirculating System"]) ve plazmadan emilim yoluyla doğrudan adsorpsiyon (FPSA: fraksiyone plazma separasyon ve adsorpsiyonu ["fractionated plasma separation and adsorption"]) yöntemleridir (3). Bu sistemlerin, amonyak, safra asidi ve albümine bağlanan toksinleri de elimine edebildikleri ve böylece karaciğerin kendisini yenileme yeteneğini geri kaza-

nabilmesi için zaman kazandırdıkları; karaciğer nakline bir “köprü” oluşturabildikleri bildirilmiştir (4). Böylece, öncelikli olarak üç avantaj sağlanabilmektedir: a. Karaciğer nakli için uygun verici bulununcaya (veya listede sırası gelinceye) kadar zaman kazanma; b. Karaciğer nakli öncesi hastanın genel durumunu düzelterek ameliyat morbiditesini azaltma; c. Kimi zaman da, karaciğer nakline gerek bırakmayacak şekilde karaciğerin spontan rejenerasyonu için zaman kazanma (5).

Bu retrospektif çalışmada esas amacımız; yoğun bakımdaki akut karaciğer yetersizliği olgularında, FPSA ve MARS sistemlerinin etkilerini araştırmaktır. Ayrıca bu sistemlerin, hasta güvenliğine, toksinlerin temizlenmesine ve karaciğer yetersizliğinde etkisi araştırmıştır. Böylece bu sistemlerin karaciğer nakli endikasyonu olan olgularda sağ kalıma etkileri değerlendirmiş olabilecektir. İkincil olarak, bu iki sistemin birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde, 2003-2009 yılları arasında takip edilen 38 karaciğer yetersizliği vakasında toplam olarak 114 kez uygulanmış olan MARS ve FPSA sistemleri, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Retrospektif dosya taraması için etik kuruldan izin alınmıştır (Dosya numarası 2011/810570).

Destek sistemleri için başlangıç ve tekrarlama endikasyonları, Gastroenteroloji Bilim Dalı ile de konsülte edilerek (B.P.), aşağıdaki özelliklerden iki veya daha fazlasının olmasıyla konulmaktadır:

*Hiperbilirubinemi ($>250 \text{ mmol L}^{-1}$ [$=14,6 \text{ mg dL}^{-1}$])

*Hepatik ensefalopati (2. Evre ve üstü: letarji, orta derece ajitasyon, flapping tremor)

*INR >2 veya PT >50 sn olması

*Karaciğer naklinden sonra greft disfonksiyonu

Tedavinin tekrarlanma endikasyonu konusunda ise, takip eden günlerdeki amonyak, bilirubin değerleri ve hepatik ensefalopatinin düzeyine göre karar verilmiştir. Hemodinamik istikrarsızlık (sistolik arter basıncının <90 mmHg olması ve bu durumun sıvı replasmanına rağmen düzelmemesi); yüksek doz vazopressör desteği (noradrenalin $>1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$), kafa içi kanama veya ciddi beyin ödemi varlığında destek sistemleri uygulanmamıştır.

Destek uygulaması süresince EKG, periferik oksijen satürasyonu, santral ven basıncı ve invazif kan basıncı takibi yapılmıştır. Destek sistemleri için damar yoluna erişim, 11F çift lümenli diyaliz kateteri aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. İşlemler her iki sistemde de seans başına 6 saat sürmüştür. Her iki sistemde de, kan ve diyalizat akımları (sırasıyla 200 mL dak^{-1} ve 300 mL dak^{-1}) olarak ayarlanmış; yalnızca ikincil devrenin akım hızı, üretici önerileri doğrultusunda MARS’da 200 mL dak^{-1} ve FPSA’da 300 mL dak^{-1} olarak belirlenmiştir. Antikoagülasyon FPSA sisteminde sitrat çözeltisi ile yapılırken, MARS sisteminde düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmıştır. FPSA’da sitratın etkisini ortadan kaldırmak için bu gruptaki hastalara intravenöz kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmıştır.

İncelenen dosyalarda işlem öncesi ve sonrası çeşitli biyokimya parametreleri ile SOFA (“Sequential Organ Failure Assessment”) skoru kaydedilmiş; karaciğer nakli olup olmadığı ve nakil sonrası sağ kalımları da araştırılmıştır. Destek sistemlerinin uygulanması-

na kontrendikasyon oluşturacak hemodinamik istikrarsızlık sıklığı karşılaştırılmıştır. Karaciğer fonksiyonları ile ilgili olarak total bilirubin, amonyak ve albümin ile hepatik ensefalopati skoru, böbrek fonksiyonları ile ilgili olarak kan idrar nitrojeni (BUN) ve kreatinin, koagülasyon parametrelerinden uluslararası normleştirilmiş oran (INR), trombosit sayısı ve ayrıca lökosit sayısı değerlendirmeye alınmıştır. Bunun dışında laktat değerleri, sistem için kullanılmış olan antikoagülasyon yöntemi, destek sisteminin kaç kez uygulandığı ve hastanın yoğun bakım kalış süresi kaydedilmiştir.

Hastaların incelenen dosyalarından çalışmaya alınan veriler kaydedilmiş, ortalama ve standart sapmalar ile ortanca ve en küçük-en büyük değerleri hesaplanmıştır. Bulguların parametrik olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınırdıktan sonra, aynı grup içinde işlem öncesi ve sonrası parametrik koşulları sağlayan verilerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi kullanılmış, parametrik olmayan veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasındaki parametrik koşulları sağlayan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t, parametrik olmayan değerler Mann-Whitney-u ile değerlendirilmiştir. Karaciğer yetersizliği nedenleri ve komplikasyon rastlanma sıklıkları, Fisher’in kesin testi ile karşılaştırılmıştır. Bütün incelemeler için p değerinin 0,05’in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

2003-2009 yılları arasında akut karaciğer yetersizliği veya kronik zeminde gelişen akut yetersizlik olgularında gastroenterohepatoloji bilim dalı ile konsülte edilerek nakil endikasyonu konulan hastalara uygulanmış olan karaciğer destek sistemleri incelendiğinde 28 hastaya toplam 90 seans FPSA tedavisi uygulanmış, 10 hastaya da toplam 24 seans MARS tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların 27 tanesi, King’s College kriterlerine göre karaciğer transplantasyonu adayı olarak değerlendirilmiştir; 5 hasta toksik hepatit veya organ nakli sonrası primer yetersizlik nedeniyle kriterleri doldurmasa da nakil adayı iken, 2 hasta malignite nedeniyle, 4 hasta da kriterleri tam doldurmadığından nakil adayı olmamasına rağmen, destek sistemi uygulanma endikasyonu konmuştur.

Karaciğer yetersizliğinin sebepleri incelendiğinde; 11’i (%29) viral hepatit, 11’i (%29) mantar zehirlenmesi, 6’sı (%16) intoksikasyon, 2’si (%5) Wilson sirozu, 2’si (%5) tümör (biri karaciğer metastaz çıkartılması sonrası yetersizlik, diğeri karsinoid tümör), 1’i (%3) gebeliğe bağlı karaciğer yetersizliği, 1’i (%3) nakil sonrası primer greft yetersizliği, 1’i (%3) sitrulinemi, 3’ü de (%8) sebebi bilinmeyen etioloji olarak kayıt edilmiştir. Her iki karaciğer destek sisteminin grup içi etiyojileri ile birlikte dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

Yaş ortalaması $34,2 \pm 18$ olan hastaların %64’ünü kadın hastalar oluşturmaktadır. Ortalama olarak her hastaya $3 \pm 1,8$ (aralık: 1-7) seans destek uygulanmıştır. FPSA ve MARS tedavisi gören hastaların demografik verileri Tablo 2’de izlenmektedir. Demografik veriler, giriş MELD ve hepatik ensefalopati skorları arasında, iki sistem arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Bütün hastalar dikkate alındığında, izlemimiz altında kaldığı süre boyunca 38 hastanın 19’u (%50) vefat etmiş, 7 hastada nakil uygulanmıştır. Nakil yapılan tüm hastalar yaşamıştır. Geriye kalan 12 hastada (%30,8), karaciğer nakli endikasyonu ortadan kalkmış; bu hastalar karaciğer nakli olmadan, ünitemizden taburcu edilmişlerdir. MARS ve FPSA’da mortalite ve nakil verileri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Bilirubin, amonyak, BUN, kreatinin, albümin, SOFA skorları, lökosit, trombosit, laktat ve INR değerleri ile hepatik ensefalopati skorları, Tablo 4'de gösterilmiştir.

Hemodinamik olarak FPSA sisteminde 7 işlemde hipotansiyon izlenmişken MARS sisteminde işlem sırasında hipotansiyon görülmemiştir; bu sıklıklar arasındaki fark, ileri derecede anlamlıdır

	MARS (n=10)	FPSA (n=28)	p
Viral hepatit	%20 (n:2)	%32,1 (n:9)	0,69
Mantar zehirlenmesi	%50 (n:5)	%21,4 (n:6)	0,1161
Toksik nedenler	%10 (n:1)	%17,8 (n:5)	1
Wilson sirozu	%10 (n:1)	%3,5 (n:1)	0,4623
Tümör	0	%5,3 (n:2)	1
Sebebi bilinmeyen	%10 (n:1)	%5,3 (n:2)	1
Diğer	0	% 10,7(n:3) *	0,5519

*Gebeliğe bağlı karaciğer yetersizliği, karaciğer nakli sonrası greft rejeksiyonu, sitrülünemi

	MARS (n=10)	FPSA (n=28)	p
Yaş *	33,3±12,7	34,3±18,2	0,35
Kadın/erkek	6/4	18/10	1,00
% Kadın **	%60	%64	
Destek tedavisi sayısı/hasta sayısı ***	2 [1-5]	3 [1-7]	0,25
Tedavi süresi/hasta sayısı (saat) ***	12 [6-30]	18 [6-42]	0,25
Giriş MELD skorları*	27,9±6,8	29,9±5,3	0,36

*: parametrik koşulları taşıyan veriler: ortalamamız standart sapma olarak verilmiş ve bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılmıştır.
 **: Fisher'in kesin testi ile karşılaştırılmıştır.
 ***: parametrik olmayan veriler: ortanca [en küçük-en büyük] olarak verilmiş ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır

(p<0,001). Hipotansiyon görülen işlemlerin 6'sında, sıvı replasmanı ile düzelmeye elde edilemediğinden vazopressör desteği gerekmiştir.

Koagülasyon sorunları nedeniyle FPSA'da 2 kez filtrede tıkanması yaşanmış, bu nedenle tekrar set kullanılmıştır. MARS sisteminde bu sorun yaşanmamıştır.

FPSA uygulanan hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 8±4,3 gün iken, bu süre MARS uygulanan hastalarda 5,7±2,6 gün olmuştur (p=0,122).

Tartışma

Günümüzde kullanılmakta olan iki ekstrakorporeal karaciğer destek sisteminin etkinliklerinin araştırıldığı bu çalışmada, bu sistemlerin karaciğer yetersizliği olan hastalarda kullanımının karaciğer nakli için organ bulunana kadar bir "köprü" oluşturduğu ve kimi durumda da karaciğere rejenerasyon için zaman kazandırarak nakil gereksinimini ortadan kaldırdığı görülmüştür. Çalışmanın ikincil amacı ile ilgili olarak, FPSA sisteminin detoksifikasyon işlemi daha iyi yaptığı, ancak MARS sisteminin daha az komplikasyona neden olduğu gözlemlenmiştir.

Ekstrakorporeal organ destek sistemleri içinde, karaciğer destek sistemlerinin en komplike ve en az yüz güldürücü olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Gerçekten de, böbrek, kalp ve akciğer destek sistemlerinin aksine, karaciğer destek sistemleri, hem göreceli ola-

	Karaciğer nakilsiz yaşayan	Nakil yapılan*	Ölüm
FPSA hasta sayısı (yüzdesi)	9 (%32,1)	4 (%14,3)	15 (%53,6)
MARS hasta sayısı (yüzdesi)	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)
p	1,00	0,35	0,71

*: Nakil yapılan hastaların hepsi yaşamıştır. Tablodaki p değeri, Fisher'in kesin testi ile, o süntündeki hasta sayısının diğer hastalar ile karşılaştırılmasını ifade etmektedir.

Tablo 4. Değerlendirilen ve karşılaştırılan değişkenlerin iki yöntemin uygulanmasından önceki ve sonraki değerleri

	MARS öncesi	MARS sonrası	p (MARS önce-sonra arası)*	FPSA öncesi	FPSA sonrası	p (FPSA önce-sonra arası)*	p (MARS ve FPSA öncesi değerler arası)**	p (MARS ve FPSA sonrası değerler arası)**
Bilirubin (mg dL ⁻¹)	10,9 [2-31]	9,3 [2-29,4]	0,01	11,2 [0,8-43,0]	7,9 [0,7-35,6]	<0,0001	0,23	0,92
Amonyak (µg dL ⁻¹)	168,5 [27-586]	203 [25-566]	0,49	136 [36-499]	109 [26-408]	<0,001	0,54	0,0001
BUN (mg dL ⁻¹)	7,5 [3-87]	7 [3-63]	0,002	8 [1-86]	4 [1-46]	<0,001	0,43	0,16
Kreatinin (mg dL ⁻¹)	0,6 [0,1-2,8]	0,4 [0,1-2,4]	0,04	0,5 [0,1-2,9]	0,4 [0,1-2,6]	<0,01	0,33	0,6
Albümin (g dL ⁻¹)	3,4 [1,9-4,1]	3,3 [2,2-4,3]	0,11	3,1 [1,8-4,4]	2,8 [1,5-4,2]	<0,0001	0,09	0,001
SOFA	8 [4-17]	7 [4-19]	0,71	8 [1-18]	8 [2-19]	0,93	0,99	0,79
Lökosit (10 ⁹ L ⁻¹)	8,4 [5,2-13,2]	8,2 [4,1-16,3]	0,81	9,2 [2,9-35]	10,7 [3,6-45]	<0,0001	0,11	0,003
Trombosit (10 ⁹ L ⁻¹)	87,5 [11-239]	69,5 [13-218]	0,23	91 [10-435]	76 [12-417]	<0,001	0,54	0,73
Laktat (mg dL ⁻¹)	3,4 [0,9-21]	3,3 [1-27]	0,05	2,7 [0,3-9,9]	2,4 [0,2-10,1]	0,93	0,28	0,06
INR	2,9 [1,1-13,1]	3 [1,1-8]	0,46	2,7 [1-8]	[1-10,2]	<0,001	0,14	0,76
HE skoru	2 [0-4]	2 [0-4]	0,99	3 [1-4]	3 [1-4]	0,73	0,10	0,10

*: Wilcoxon testi ile
 **: Mann-Whitney U testi ile
 İstatistiksel olarak anlamlı olan (p<0,05) karşılaştırmalar, kalın sayılarla gösterilmiştir

rak daha ileri tarihlerde geliştirilebilmiş; hem de klinik verimleri tartışmalı gözükümüştür (6). Burada, proteine bağlanan toksinlerin eliminasyonunun yeterince gerçekleşmemiş olması ve bu nedenle hepatik ensefalopatinin ilerlemesinin önlenememesi en önemli neden olarak ortaya konmuştur (2). Bu nedenle, "karaciğer diyalizi" işlemi, hâlâ deneysel olarak görülebilir (7). Çalışmamızda kullanılmış olan destek sitemlerinin ikisinin de, suda çözünen maddelerin yanı sıra, albümine bağlı toksinleri de elimine ettikleri, amonyak ve bilirubin düzeylerini düşürdükleri (8) bildirilmektedir; ancak amonyak değerlerinde anlamlı düşüş olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (9). Çalışmamızdaki bulgular, bu sistemlerin etkin oldukları yönündeki görüşü kısmen destekler görünmektedir; yaklaşık olarak her üç hastadan birinde karaciğer nakline gereksinim duymadan sağkalım sağlanabilmiştir; ancak her iki grupta da hepatik ensefalopati skorlarında anlamlı bir düşme gözlenmemiştir.

MARS'da, kan, molekül ağırlığı 60 kDa'a kadar olduğu için albümine geçirgen olmayan bir membran boyunca, %20'lik insan serum albüminine karşı diyalize edilir. Bu albümin de, seri şekilde bağlanmış ve birinde aktif kömür, diğerinde anyon değiştirici resin olan iki filtreden geçirilerek devamlı şekilde temizlenir. Amonyak gibi suda çözünen maddeler ise düşük akımlı diyaliz ile elimine edilirler (10).

Diğer sistem olan FPSA'da ise, hastanın plazması molekül ağırlık sınırı yaklaşık 250 kDa olan daha büyük porlu bir membran tarafından ayrıştırılır; ve bu albümin içeren fraksiyon, çeşitli adsorbanları olan iki filtreden geçirilir. Suda çözünen maddeler ise, doğrudan kan dolaşımına bağlanan yüksek akımlı diyaliz ile uzaklaştırılır (11).

Çalışmamızda, hem FPSA, hem de MARS uygulamalarında, bilirubin, BUN ve kreatininin işlem öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu, her iki sistemin de, hem karaciğer hem de böbrek işlevlerini destekleme yeteneği olduğunu düşündürmektedir. Bu bakımdan, bulgular, literatürdeki bazı çalışmalar ile uyum halindedir (12, 13). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde karaciğer nakline gerek kalmaması da, bu sistemlerin kullanımını destekler niteliktedir. Yine de, çalışmamızda hiçbir sistemin uygulanmayıp, konvansiyonel medikal tedavinin uygulandığı bir kontrol grubu olmaması nedeniyle, bu sonuçların, ekstrakorporeal destek sistemi uygulanmayan hastalara göre daha olumlu olduğu ileri sürülemez. Bu sistemlerin medikal tedavi ile karşılaştırıldıkları başka çalışmalara gereksinim vardır; ancak bu cins çalışmalara uluslararası literatürde de pek rastlanmamaktadır. Karaciğer yetersizliğinde konvansiyonel medikal tedavi, çok yüksek mortalite ile seyretmektedir. Çeşitli yayınlarda, nakil uygulanmayan vakalarda konvansiyonel tedavi ile %50-90 (veya %60-70) gibi yüksek oranlar verilmektedir. Bu nedenle, konvansiyonel ve ekstrakorporeal destekleyici tedavilerin karşılaştırılması, etik olarak da zor görünmektedir (14, 15). Çalışmamızda, FPSA ve MARS sistemleri ile literatürde belirtilen oranın altında hastanın kaybedilmiş olması (sırasıyla %53,6 ve %40) dikkat çekicidir ve bu uygulamanın etkili olduğunu düşündürmektedir.

FPSA sisteminin, MARS'dan farklı olarak albümin, INR, lökosit, trombosit ve amonyak değerlerinde de, işlem öncesine göre anlamlı değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde işlem sonrası değerlerde, iki sistem karşılaştırıldığında, albümin, lökosit ve amonyak değerlerinde anlamlı bir fark görülmektedir. Bunlardan amonyak değerindeki düşüş, istenen bir özellik olmasına rağmen, diğer değişiklikler olumsuz kabul edilebilir. Amonyak değerindeki düşüş ile ilgili olarak, FPSA sisteminin, MARS'a göre daha etkin bir

eliminasyon sağladığı yönünde çalışmalara rastlanmaktadır; bulgularımız bu bilgiyi desteklemektedir (13, 16).

Albümindeki anlamlı fark, iki sistemin yapısı ile açıklanabilir: MARS'da diyaliz, %20'lik insan albüminine karşı yapılmakta ve bu nedenle albümin kaybı önlenmektedir.

Lökositlerdeki anlamlı değişiklik, iki sistemin inflamasyon yanıtına etkilerinin farkı olarak yorumlanabilir; bu hastalarda lökosit sayısındaki değişikliği açıklayacak enfeksiyon ile ilgili başka bir bulgu gözlenmemiştir. İki sistem arasında sitokin atılımı bakımından fark olup olmadığı yapılan bir çalışmada incelenmiş ve iki sistem arasında bir fark bulunamamıştır (17). Çalışmamızda sitokin düzeyleri araştırılmamış olmakla birlikte, inflamasyon yanıtının başka çalışmalarda daha kesin sonuçlar elde edilmesi gereken önemli bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

Suda çözünen bir madde olan amonyak, FPSA tarafından anlamlı şekilde daha iyi uzaklaştırılmıştır. Çalışmamızın bu bulgusu, daha önceki çalışmalar ile paralellik göstermemektedir. Krisper'in çalışmasında, (13) FPSA ile MARS arasında, albümine bağlanan maddelerin atılmasında anlamlı farklar olmakla beraber, suda çözünen maddelerin eliminasyonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gerçekten de, her iki sistem için de asıl önemli nokta, suda çözünen toksinlerden ziyade, proteine bağlanan maddelerin eliminasyonundadır; bu bakımdan, amonyak eliminasyonundaki bu fark, sistemlerin devreleri arasındaki fark ile de açıklanamamaktadır. Çalışma yöntemi, bu farka bilimsel bir açıklama getirmeye uygun değildir; ancak suda çözünen maddelerin, MARS'da düşük, FPSA'da ise yüksek akımlı diyaliz ile uzaklaştırıldıkları dikkate alınmalıdır.

MARS ile yapılan destek uygulamalarının hiç birinde, hemodinamik bir sorun ile karşılaşmamıştır; FPSA ile karşılaşılan hipotansiyon sorunu, anlamlı olarak daha belirgindir. Laleman'ın çalışmasında (18) MARS'ın ortalama arter kan basıncı ve sistemik damar direncini yükselttiği, FPSA ile ise bu yükselişin görülmediği bildirilmiştir. MARS ile olan bu artış, plazma renin aktivitesi, aldosteron, noradrenalin, vazopressin ve nitrik oksit düzeylerindeki düşüş ile paralellik göstermiştir. İleri dönem karaciğer yetersizliği hastalarında, hemodinamik sorunların prognozu ciddi olarak etkileyebileceği, hatta ölümcül olabileceği düşünüldüğünde, MARS'ın bu özelliği, önemli bir avantaj olarak kabul edilmelidir.

FPSA uygulanan hastalarda, işlem öncesi ve sonrası farklılık gösteren parametrelerden INR ve trombosit sayısı ile ilgili olarak, iki hastada görülmüş (biri intrakranyal, biri gastrointestinal) olan kanamanın, bu değişiklikler ile ilgili olduğu düşünülmemiştir; çünkü her iki hastada da bu kanama eğiliminin işlem öncesinde de mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, istatistiksel anlamı olan bu değişikliklerin, klinik açıdan da bir önemi olup olmadığı tartışmalıdır.

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, retrospektif yapıda olması ve sistemlerden hangisinin kullanılacağı konusunda bilimsel bir randomizasyon uygulanmamış olmasıdır. İki gruba dahil edilen hasta sayısı da çok farklıdır. Yine de, iki sistemin uygulandığı hastaların demografik özelliklerinin, girişteki MELD ile hepatik ensefalopati skorlarının ve ilk işlem öncesi laboratuvar değerlerinin benzer olması; hasta dağılımının homojen olduğunu düşündürmektedir.

Bir diğer sınırlama, hiçbir sistemin uygulanmadığı ve klasik medikal tedavi ile hasta izlendiği bir kontrol grubunun olmamasıdır. Nakil

yapılan hastalar da hesaba katıldığında, hastalarımızın %50'sinin yaşamaya devam ettiği gözlenmektedir; bu oran, literatürde bulunan konvansiyonel tedavi mortalite oranından düşüktür (14, 15). Bu oran ve yaklaşık 1/3'lük nakil olmadan yaşama oranı, ekstrakorporeal uygulamaların olumlu sonuçları olduğunu düşündürmektedir; FPSA ile ilgili benzer oranlarımızın gerçekten de olumlu kabul edilebileceği daha önceki yayınlımızda kabul görmüş bir düşüncedir (3). Sağlıkım ve morbiditeye etkinin araştırılması için, çok değişkenli analiz yapılması gereklidir. Çalışmamızda, böyle bir analiz yapılması mümkün olmadığı için, sağlıkım ve morbiditeye etki ile ilgili dolaysız bir ifade kullanmak doğru olmayacaktır. Yine de, hastaların, ünitemizde izlem altında oldukları süre boyunca karaciğer nakli endikasyonu da göz önüne alınarak yapılan değerlendirmeleri, hastaların yarısının karaciğer nakli ile veya nakilsiz olarak yaşamaya devam ettiğini, yaklaşık 1/3'ünde ise karaciğer nakline gerek kalmadığını ortaya koymuştur. Yakın zamanda tamamlanmış olan HELİOS isimli çok merkezli bir çalışmada ise, FPSA'nın medikal tedavi uygulanan kontrol grubuna göre, mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (19). Bu bakımdan, karaciğer destek sistemleri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç

Karaciğer nakli endikasyonu olan veya olmasa bile ileri dönem karaciğer yetersizliği tanılı hastalarda, ekstrakorporeal destek sistemleri, etkinliği tartışılabilir olsa da, karaciğer nakline kadar vakit kazanılmasında, nakil gerçekleşene kadar hastanın genel durumunun düzeltilmesinde, yaklaşık 1/3 hastada da karaciğer nakli endikasyonu ortadan kaldırılmasında etkili olabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan iki sistemden, FPSA, detoksifikasyon işlemine daha etkin görünmektedir; buna karşın MARS, bu kritik hasta grubunda, daha stabil bir hemodinami sağlayabilmektedir. İki yöntemin etkinliğinin farklı protokollü çalışmalarda, değişik yönlerden sınanması gerekir; kesin kanıtlar oluşana kadar, ileri dönem karaciğer yetersizliği hastalarında bu sistemlere başvurulabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Rifai K, Tetta C, Ronco C. Liver support with fractionated Plasma separation and adsorption and Prometheus®. In 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by Vincent JL. Springer; 2008: 777-85.
- Stockmann H, Hiemstra CA, Marquet RL, IJzermans JN. Extracorporeal perfusion for the treatment of acute liver failure. *Ann Surg* 2000; 231: 460-70. [\[CrossRef\]](#)
- Şentürk E, Esen F, Özcan PE, Rifai K, Pinarbaşı B, Cakar N, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher* 2010; 25: 195-201. [\[CrossRef\]](#)
- Bacher A. Extracorporeal liver support with multipass albumin dialysis or plasmapheresis and filtering systems in acute liver failure. *Liver International* 2011; 31: 16-8. [\[CrossRef\]](#)
- Şentürk E. Yoğun Bakımda Karaciğer Destek tedavisi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2008; 6: 25-32.
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver Transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 415-25. [\[CrossRef\]](#)
- Krisper P, Staube RE. Technoly insight: artificial extracorporeal liver support- how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 267-76. [\[CrossRef\]](#)
- Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute on chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Current Opinion in Crit Care* 2011; 17: 195-203. [\[CrossRef\]](#)
- Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver International* 2011; 31:5-8. [\[CrossRef\]](#)
- Kramer L, Kodras K. Detoxification as a treatment goal in hepatic failure. *Liver Int* 2011; 31: 1-4. [\[CrossRef\]](#)
- Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif* 2005; 23: 298-302. [\[CrossRef\]](#)
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger EC. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J* 2009; 55: 498-502. [\[CrossRef\]](#)
- Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 2005; 43: 451-7. [\[CrossRef\]](#)
- Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 351-63. [\[CrossRef\]](#)
- Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P, Kotulski M, Zieniewicz K, Michalowicz B, et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplant Proc* 2006; 38: 209-11. [\[CrossRef\]](#)
- Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 2006; 30: 276-84. [\[CrossRef\]](#)
- Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006; 10: 169. [\[CrossRef\]](#)
- Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006; 10: 108. [\[CrossRef\]](#)
- Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, et al. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption in patients with acute -on-chronic liver failure (HELİOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010; 52: 3. [\[CrossRef\]](#)