

FULMİNAN HEPATİT

Yrd. Doç. Dr. Mehtap Aydın

FULMİNAN HEPATİT

- Bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın
- Karaciğer fonksiyonlarının aniden kaybı
- Hepatik ensefalopati
- Geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek olan bir klinik sendromdur

FULMİNAN HEPATİT

- Geri dönüşümlü olabilen,
- Mortalitesi yüksek
- Ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmadığı zaman %15 iken transplantasyon yapıldığında ise %65

FULMİNAN HEPATİT

- Karaciğer hastalığına ait semptomlar ile hepatik ensefalopati arasındaki süre
- <8 gün **hiperakut**,
- 8 - 28 gün **akut**,
- 29-72 gün **subakut**
karaciğer yetmezliği

Etyoloji

- Hepatit virüsleri,
- Sitomegalovirus, herpes simpleks, Epstein-Barr ve Varisella Zoster
- Toksinler (ekstazi, kokain, mantar)
- İlaçlar (asetaminofen, halotan, antitüberküloz)

Etyoloji

- Acetaminophen
- Alcohol
- Antidepressants: amitriptyline, nortriptyline
- Oral hypoglycemics: roglitazone, troglitazone
- Antiepileptics: phenytoin, valproate
- Antibiotics: tetracycline, amox/clav, cipro, doxy, erythromycin, isoniazid, nitrofurantoin
- Anesthetic agents: halothane
- Statins
- Immunosuppressants: cyclophosphamide, methotrexate
- Salicylates: Reye syndrome
- Gold
- Disulfiram
- Propylthiouracil

Etyoloji

- *Bacillus cereus* toxin
- Cyanobacteria toxin
- Organic solvents (eg, carbon tetrachloride)
- Yellow phosphorus (fireworks)
- *Amanita phalloides* mushroom toxin
- *Galerina* mushrooms

- Ecstasy
- Cocaine

- Ginseng
- Pennyroyal oil
- *Teucrium polium*
- Chaparral or germander tea
- Kava Kava (kawa kawa)

Epidemiology

- Kafkaslar (72%) > İspanyol > Afrikalı Americalı > Asya
- Toxin nedenli (US)
 - Acetaminophen 42%
 - Idiosyncratic drug rxn 12%
 - Hepatitis B
 - Autoimmune hepatitis
 - Wilson's disease
 - Fatty liver dz of pregnancy, HELLP
- Dünya genelinde
 - HBV +/- HDV
 - HEV (particularly in pregnant women in Mexico, Central America, India, SE Asia)
 - Acetaminophen in Europe, Great Britain

Klinik

- Sarılık,
- Koagülasyon bozukluğu,
- Ensefalopati,
- Serebral ödem,
- Enfeksiyonlar,
- Gastrointestinal kanama,
- Renal, pulmoner, kardiyovasküler yetmezlik
- Metabolik komplikasyonlar

Klinik

- Uyku düzeninde bozulma
- Fetor hepaticus
- Kişilik değişikliği, konuşmada bozulma
- Nöromusküler anormallikler (asteriks, hipertoni, hiperrefleksi, sensör semptomlar, halüsinasyonlar ve nöbetler)
- En karakteristik nörolojik anormallik flapping tremordur (asteriksiz).

Klinik

- 2.evrede birinci evredeki belirtiler belirginleşir, uykuya meyil ve inkontinans ortaya çıkar.
- 3. evrede sürekli uyur fakat uyandırılabilir, konuşmaları anlaşılmaz.
- Evre 4 ise koma evresidir. Ağrılı uyarana yanıt alınmaz.
- İlerlemiş hepatik ensefalopatide hiperventilasyon gözlenebilir

Klinik

- İntrakranial basıncın artması ile serebral perfüzyon basıncı azalma
- İskemik beyin hasarına veya beyin sapı herniyasyonu
- Mortalite

Hepatik ensefalopatinin evreleri

Evre	Mental Durum	EEG
1	Uyku düzeninde bozulma, öfori, konuşmada bozulma, konfüzyon, hafif tremor	Normal
2	Hipersomnia, insomnia, irritabilite, inkontinans, belirgin tremor	Generalize yavaşlama
3	Letarji, bilinç bozukluğu, konuşmalar anlaşılamaz, belirgin tremor	Anormal EEG değişiklikleri
4	Somlonens, ağır konfüzyon, ağırlı uyarana yanıt alınamaz	Anormal EEG değişiklikleri

Patogeneze

- Hepatositlerde sitotoksik veya sitopatik hasar
- Viral etyolojide panlobüler nekroz saptanır.
- Hepatosit apoptozu, inflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu hasar ve koagülasyon, hızlı hepatosit kaybına ve fulminan hepatit gelişimine yol açmaktadır.

Patogeneze

- Hepatosellüler yetmezlik ve/veya şantlar nedeniyle barsak kaynaklı bazı maddelerin (özellikle amonyak) **hepatik klirensinin yetersizliği** ve beraberinde **aminoasit metabolizmasındaki bozukluk** sonucunda **serebral nörotransmisyonda bir takım değişiklikler**

Patogeneze

- Hepatik ensefalopatili hastalarda
- Beyin kan akımı azalmış,
- Glukoz ve oksijen tüketimi düşmüştür

4) Beyindeki nörotransmisyonunda deęisiklikler

Eksitator

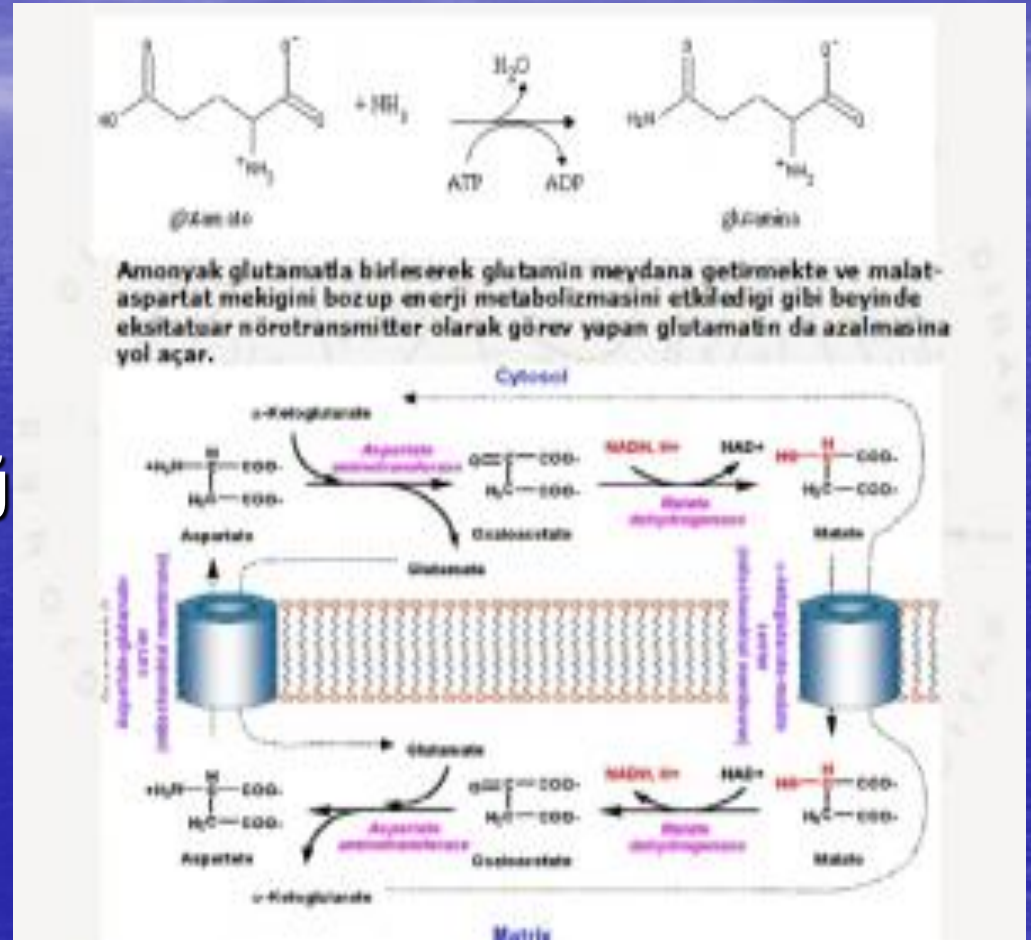
Inhibitör

Nörotransmisyon



Beynin optimum alışması

- Amonyak glutamatla birleşerek glutamin meydana getirmekte ve malat-aspartat mekiğini bozup enerji metabolizmasını etkilediği gibi beyinde eksitatuvar nörotransmitter olarak görev yapan glutamatın da azalmasına yol açmaktadır



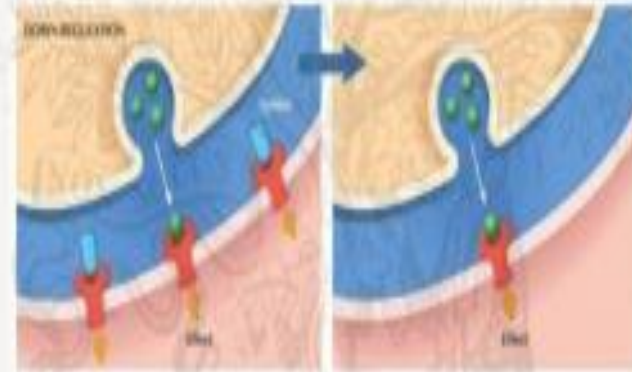
- Sonuç olarak nöroeksitasyon azalmıştır

Glutamat beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir.

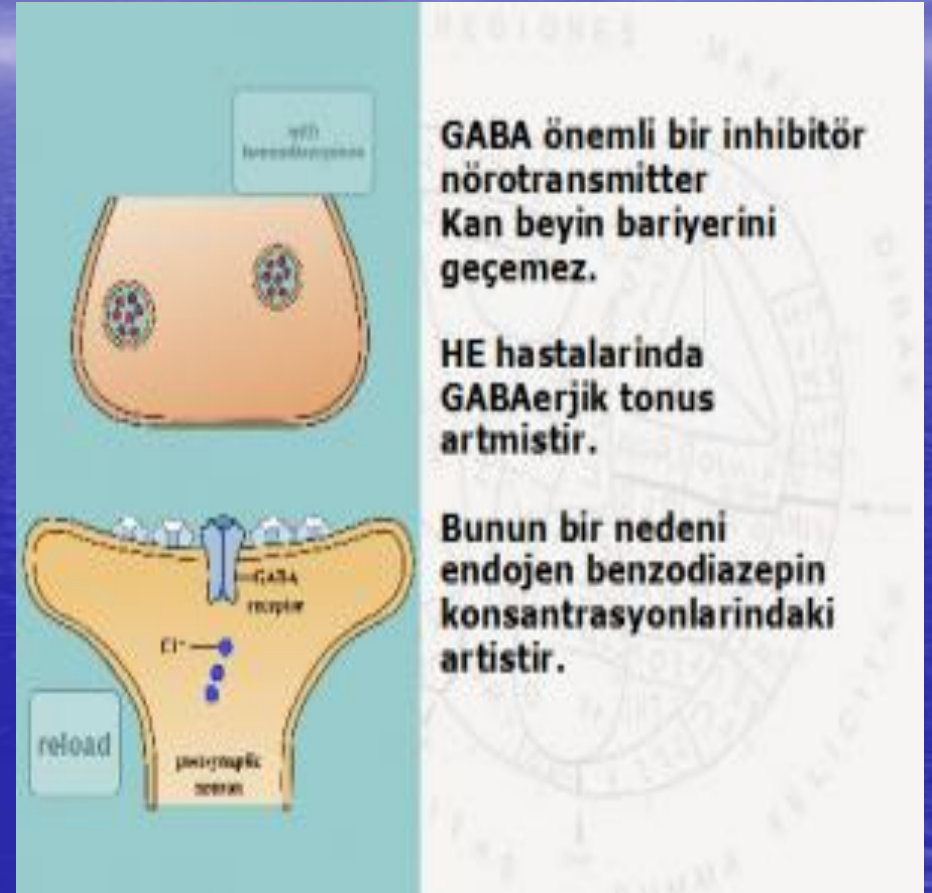
HE hastalarında beyinde glutamat ↓

Glutamat geri alım mekanizması bozulmuş,

postsinaptik nöronlardaki glutamat bağlama bölgelerinde "down regulation" gelismistir.



- Gama amino bütirik asit (GABA) önemli bir inhibitör nörotransmitterdir
- Kan beyin bariyerini geçemez.
- Genelde presinaptik sinirlerde glutamattan sentez edilir
- Postsinaptik membranda spesifik bir GABA reseptörüne bağlanır.
- Hepatik ensefalopatili hastalarda GABAerjik tonus artmıştır



Patogeneze

- Hepatik ensefalopatide dopamin-2 reseptörlerinde 'downregülasyon' gösterilmiştir
- Hastalardaki psikomotor fonksiyon bozukluğunun sebeplerinden olabilir

Patogeneze

- Serotonin (5-hidroksitriptamin) kortikal uyanmanın kontrolünde yer alarak şuur durumu ve uyku/uyanıklık siklusunda rol oynar.
- Prekürsörü olan triptofan, karaciğer hastalıklarında plazmada artar.

Hepatik ensefalopatide presipitan faktörler

- Gastrointestinal kanama
- İnfeksiyon, sepsis
- Azotemi, metabolik alkaloz
- Dehidratasyon
- Konstipasyon, ishal, kusma
- Benzodiazepinler, narkotikler
- Diyetle aşırı protein alımı
- Büyük volümlü parasentez
- Cerrahi girişim
- Cerrahi şantlar
- Hipoglisemi

- Gastrointestinal kanama:
- Kan içeriğinin barsakta yıkılması sonucu amonyak yapımını da arttıran bir nitrojen yükü ortaya çıkmaktadır.
- Kanama sonucu gelişen hipovolemi hepatik perfüzyonu, anemiye bağlı hipoksemi hepatik oksijenasyonu bozarak karaciğer fonksiyonlarını etkilemektedir.

- İnfeksiyon, sepsis:
- Protein katabolizmasını arttırarak etki eder.
- Azotemiye
- Pek çok organın fonksiyonunu beraberce bozan dolaşım bozukluğuna sebep olabilmektedir.

- Dehidratasyon:
- Tedavide kullanılan diüretikler, katartikler ya da parasentez nedeniyle gelişebilir;
- Hepatik hipoperfüzyona yol açar.

Tanı

- Mental durum değişikliğine yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir

Tanı

- Arteriyel amonyak ölçümü
- Koagülopati; PT/INR prognozu gösteren kolay ve en sensitif testtir
- Aminotransferazların düzelmesi ile birlikte bilirubin ve PT/INR değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir.
- Hipoglisemi, hipofosfatem, hiponatremi, hipomagnezemi ve asit baz denge bozuklukları

Laboratuvar

- Glukoz
- Amonyak
- Elektrolitler
- Albumin
- Lipaz
- Koag (INR >1.5)
- Hemogram
- Laktat
- Acetaminophen & salicylate
- Viral seroloji: anti-
 - HAV IgM
 - HBV surf ag/ab, core IgM
 - HEV
- ANA, ASMA, LKMA,
- Seruloplazmin
- Serum serbest Bakır
- HIV
- Kan kültürü

Tanı

- EEG:
- HE'li hastalarda dalga frekansının bilateral senkron yavaşlamasıyla birlikte dalga amplitüdünde artış görülür.
- EEG değişiklikleri, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklerden de önce ortaya çıkar.
- Üremi, karbondioksit retansiyonu, vitamin B12 eksikliği veya hipoglisemi gibi durumlarda da görülebildiğinden nonspesifiktir.

Tanı

- Uyarılmış (evoked) potansiyeller:
- Klinik ve subklinik ensefalopatide anormallikler bulunur. Hastanın kooperasyonu gereklidir
- Etkinliği evre 0-2 ensefalopati ile sınırlıdır.

Tanı

- MRG, BT:
- Karaciğer yetmeliğindeki beyin ödeminin tanısında MRG, BT'ye üstündür. Fakat HE'nin tanısı için tek başına yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir.

Tanı

- Psikometrik testler:
- Minimal HE'li hastalardaki mental fonksiyon bozukluklarını ölçmek için bir çok psikometrik test geliştirilmiştir.
- En sık kullanılan test sayı bağlantı testidir

Tedavi

- Akut karaciğer yetersizliği olgularının erken dönemde tanınması yoğun bakım şartlarında izlenmesi ve zaman kaybedilmeden karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi gerekmektedir

Presipitan etkenlerin tespiti ve ortadan kaldırılmasına yönelik tedaviler

- İshal, kabızlık ve kusma yakınmaları en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır.
- GİS kanaması, endoskopi ile kanama kontrol altına alınmalıdır.
- HE adaylarında herhangi bir organ veya sistem enfeksiyonu, uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.
- Hipokalemi ve alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir.

Presipitan etkenlerin tespiti ve ortadan kaldırılmasına yönelik tedaviler

- Potasyum eksikliği giderilmelidir.
- Azotemi varsa diüretikler kesilmeli,
- Nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı,
- İntravasküler volüm ayarlanmalı, gerekirse diyaliz uygulanmalıdır.
- Sirotik hastalar sedatiflere aşırı derecede hassas olduklarından bunların kullanımından kaçınılmalıdır.

Amonyağı düşürmeye yönelik tedaviler

- Katartikler ve lavmanlarla hastada ishal yapmayan en yüksek dozda katartik verilir
- Protein alımı kısıtlanır
- Barsak bakterilerinin supresyonu:
Neomycin, paromomycin, rifaximin gibi absorbe olmayan ve üreolitik bakterilere etkili antibiyotikler kullanılır.
- Helicobacter pylori eradikasyonu

Amonyağı düşürmeye yönelik tedaviler

- Nonabsorbabl disakkaridler:
- En sık kullanılanları laktülozdur.
- Barsak klirensini arttırarak toksik maddelerin atımını kolaylaştırır
- Barsak içeriğini asitleştirerek amonyağın emilimini azaltır, barsaktan atılmasını kolaylaştırır

Amonyanın biyokimyasal nötralizasyonu:

- *L-ornitin aspartat*: Üre sentezinin bir substratıdır ve üre sentezini hızlandırır. Amonyak düzeylerini düşürmede laktüloz kadar etkili bulunmuştur.
- *Sodyum benzoat*: Laktüloz kadar etkili, ondan daha ucuz ancak sodyum yükünü arttıran bir maddedir. Presipitan faktörün ishal olduğu hepatik ensefalopatili hastalarda kullanılabilir.
- *Aminoasitlerin alfa-keto analogları*: Amin grubu içermeyen aminoasit türevleridirler. Amonyak ile birleşerek aminoasitlerine dönüşürler.

Nörotransmitter değiştirici tedaviler

- Dallı zincirli aminositler
- Dopamin agonistleri (Bromokriptin)
- Benzodiazepin antagonistleri (flumazenil)
- Çinko replasmanı

- **TDP:** Kanama yoksa verilmesine gerek yoktur. Gereksiz TDP hastalarda karaciğer fonksiyonlarını, serebral ödemi de olumsuz etkiler.
- İnvaziv bir girişim gerektiğinde ya da $INR > 7$ olduğunda TDP kanama olmaksızın verilebilir.
- **Trombosit süspansiyonu:** 10.000/ μ L nin altına sayı düşmedikçe ya da platelet sayısı 50.000/ μ L den az olup invaziv girişim uygulanmadıkça verilmemelidir.
- **H2 reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörü** ya da **sukrolfat** strese bağlı gastrointestinal kanamayı önlemek amacıyla verilmelidir

Tedavi

- Fulminan hepatitte hasta derin komaya girer
- Hava yolunun korunması için evre II koma halindeki bir hastada mide dekompanzasyonunu sağlamak için nazogastrik tüp,
- Evre III koma geliştiğinde entübasyon uygulanmalıdır. Hastaların başı 30° kaldırılacak şekilde pozisyon verilerek yatırılmalıdır

Tedavi

- Grade III ve IV ensefalopatili hastalarda intrakraniyal basınç monitörizasyonu yerleştirilmelidir
- Nörolojik bütünlüğü sürdürmek ve uygun organ donörü bulunana kadar yaşamı idame ettirmek veya hepatositlerin kalan bölümüne ait fonksiyonları korumaktır.

Tedavi

- Akut karaciğer yetmezlikli bir hastada yeterli intravasküler vomüm sağlanmalıdır
- Hastalar sıvı-elektrolit replasmanı sırasında monitörize edilmelidir.
- Akut fulminan yetmezlikde intrakraniyal hipertansiyon için IV mannitol uygulanır
- Mannitol kullanan ve renal yetmezliği bulunan hastalarda volüm yüklenmesi diyaliz gerektiebilir

Tedavi

- İntrakraniyal hipertansiyon için
- Hiperventilasyon; PaCO₂'yi yaklaşık 25-30 mmHg azaltarak vazokonstriksiyon sağlar ve serebral kan akımını düşürür
- Hipernatremi

Tedavi

- Kortikosteroid akut karaciğer yetmezlikli hastalarda intrakraniyal basınç artışını kontrol etmek amacıyla kullanılmamalıdır.

Tedavi

- Hemodiyaliz, hemofiltrasyon, kömür hemoperfüzyonu, plazmaferez ve Exchange transfüzyon gibi biyolojik olmayan destek sistemleri
- Albumin diyalizini kullanan “Molecular Adsorbent Recirculation System” (MARS)

Tedavi

- Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezliğinin kesin tedavisidir

Prognoz

- Kronik hastalar (yaygın kollateral dolaşımı olup karaciğer fonksiyonları nispeten iyi) en iyi prognoza sahipken
- En kötü prognoz akut hepatitli hastalarda görülür.
- Sirozlu hastada asit, sarılık ve hipoalbüminemi mevcutsa seyir iyi değildir.

Prognoz

- Presipitan faktörler tedavi edilebilirse prognoz daha iyidir.
- Eğer tedaviye prekoma döneminde erken başlanırsa başarı şansı yüksektir.
- Zeminde serebro-vasküler hastalık varlığı ayrıca bir dezavantajdır.

- Teşekkürler