

Akut Karaciğer Yetmezliği

Bahar ÖRMEN

İzmir Katip Çelebi Üniv.

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

Olgu

- Yaş: 55 ,
- Erkek, evli
- Meslek: Minibüs şöförü
- **Başvuru şikayeti ve öyküsü: 21.01.2013**
Halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı ile semptomları
3 hafta önce başlamış
- 1 hafta önce vücudunda sararma olması üzerine
- Dış merkeze başvurmuş ve hastanemize
yönlendirilmiş

Olgu

- **Özgeçmişi:** apendektomi 1987
Alkol, uyuşturucu madde kullanımı yok
Kronik hastalık öyküsü yok
İlaç kullanım öyküsü yok
- **Soy geçmişi:** ailede hepatit öyküsü ?
- Eşinde KHB mevcut
- Hastanın hepatit serolojisi öncesinde bilinmiyor
- Aşılama öyküsü yok

Fizik bakı

- Ateş: 36.7°C
- Genel durum: halsiz, vital bulgular normal
- Bilinç: açık, oryante, koopere
- Flapping tremor (asteriksis) saptanmadı
- Skleralar ve cilt ikterik
- Solunum sistemi, kardio-vasküler sistem normal
- Hepatosplenomegali saptanmadı
- Diğer sistem bakılarında patolojik bulgu saptanmadı

Laboratuvar bulgular

ALT: 1880U/L

AST: 1267U/L

ALP:260U/L

TBil:11.8 mg/dL

DBil/IBil: 8.8/3.0

Total protein: 8.8
g/dL

Alb:3.7

Globulin: 5.1

AFP: 116 ng/mL

Diğer biyokimyasal

parametreler normal

Protrombin zamanı(PTZ): 11sn
(normal:9.4-12.5 sn)

Hemogram normal

İdrar mikroskopisi :normal

Sedimentasyon hızı : 23/saat

CRP: 2.3 mg/dL

Laboratuvar bulgular

HBs Ag (+)

Anti HBc IGM/IGG: (+/+)

HBe Ag (-), Anti HBe (+)

Delta Ab (-),

HBV DNA: 461 IU/mL



Akut hepatit B

AntiHCV (-)

AntiHIV (-)

AntiHAVIGM/IGG: (-/+)



•HCV ve HIV
infeksiyonu yok
•Hepatit A'ya bağışık

- VCA IGM(-)
- CMV IGM(-)
- HSV IGM (-)
- Tiroid fonksiyon testleri N
- Vit B12 ve folik asit N
- Otoimmün markerleri (-)

ABDOMEN US:

- Karaciğer ; normal büyüklükte
 - parankimi kaba granüle yapıda
 - parankim ekosu grade 2 hepatosteatoz
- Safra kesesi duvar kalınlığı artmış
- Koledok normal
- İntra hepatik safra yolları normal
- Dalak büyüklüğü ve parankim yapısı normal

İzlem 2.hafta

- Oral alımında azalma
- PTZ/INR ↑ (18.5sn)
- ALTve AST ↓ (1438U/L ve 900 U/L)
- Hepatik koma tedavisi başlandı
- Hastanın günlük kalori alımı 2500kcal olacak şekilde düzenledi
- 1000kcal IV olarak(%20dekstroz ve hepatamin), kalanı oral yoldan alması planlandı
- Enteral beslenmede protein kısıtlaması(60gr/gün)
- Laktuloz oral süspansiyon 3x10ml/gün
- Laktuloz lavman 3x1 kez/gün
- Streptomisin ampul po 1x1gr/gün
- H2 bloker tedavi

İzlem 3.hafta

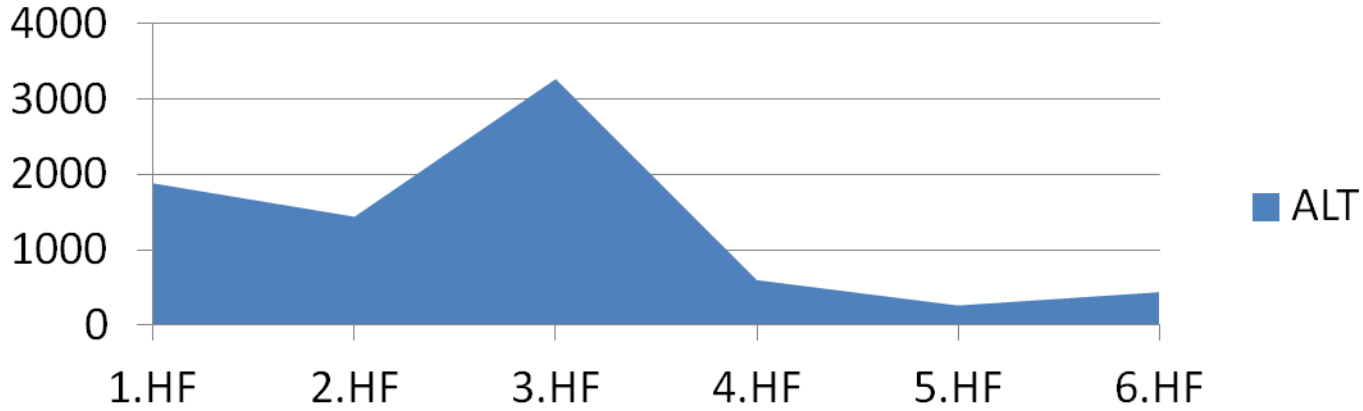
- Algıda küntlük, uykuya meyil, uyanıklıkta azalma !!!
- Serum kan şekeri, elektrolit, BUN, kreatinin normal
- Arteriyel kan gazı **solunumsal alkaloz**
- Enfeksiyon bulgusu yok
- **PTZ : 19sn**
- Nöroloji konsültasyonu:
 - Kranial MR: normal
 - EMG: normal
- Hiponatremisi → fokal nöbet
Metabolik tabloya bağlı geliştiği düşünöldü



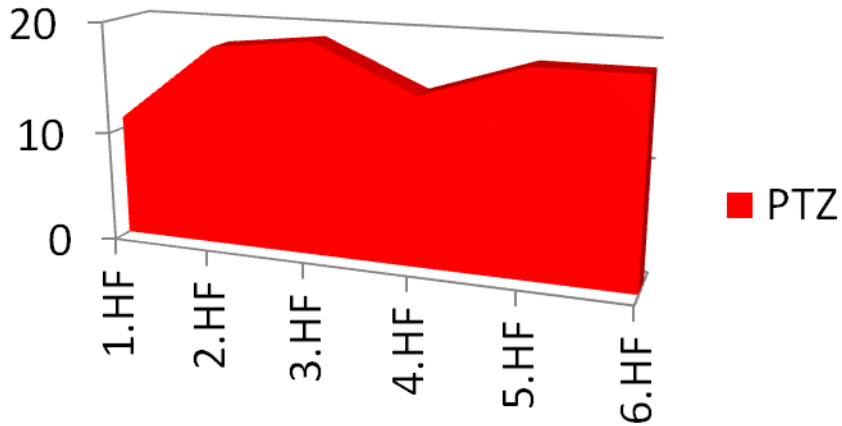
İzlem

	1.hf	2.hf	3.hf	4.hf	5.hf	6.hf
ALT (U/L)	1880	1438	3260	600	264	440
AST (U/L)	1267	900	2513	200	188	352
TBİL/DBİL (mg/dL)	25/14	21/17.3	35/27	34/25	30/25	28/20
PTZ/APTT (sn)	11/33.2	18.5/42.2	19/43	15/32	18/43	18/44
INR	1.05	1.2	1.2	1.02	1.2	1.2
Total protein (g/dL)	8.8	5.2		7		6.3
Alb/Glob (g/dL)	3.7/5.3	2.3/2.9		2.7/4.3		2.8/3.5

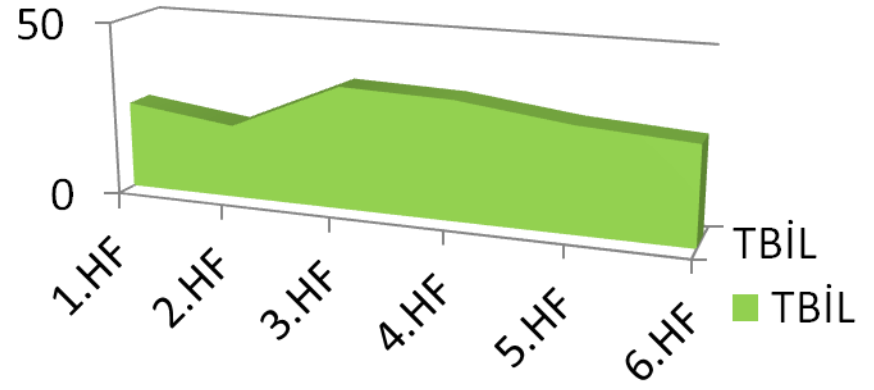
ALT



PTZ



TBİL



- Hastada **evre I hepatik ensefalopati** bulguları gelişmesi üzerine gastroenteroloji ile konsülte edildi
- Karaciğer transplantasyonu yapılan dış merkeze sevk edildi
- Hastanın sevk sonrası alınan bilgiye göre klinik bulgularının düzelme göstermesi üzerine nakil ihtiyacı kalmadığı ve klinik izleme alındığı ve genel durumunun düzelmesi sonrası taburcu edildiği öğrenildi

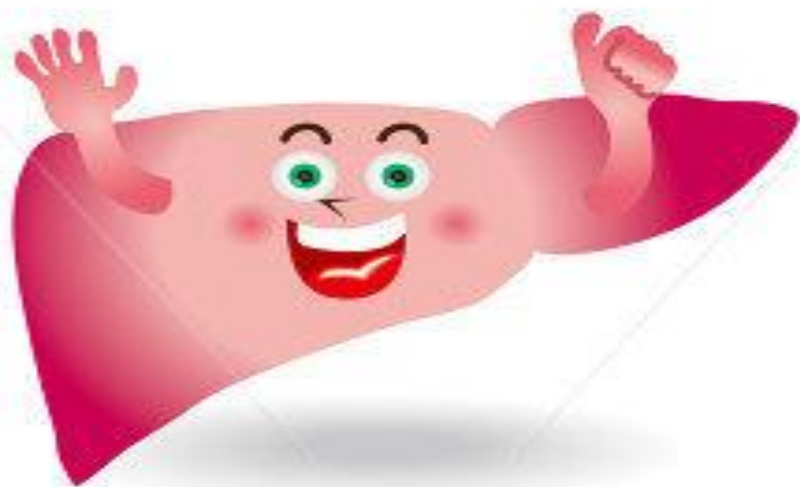
Hastanın hastanemize 2. başvurusu

- Hastane kayıtlarından hastanın tekrar hastanemiz gastro enteroloji polikliniğine başvurduğu görüldü

Karaciğer biyopsisi: 26/03/2013

DUKTAL KOLESTAZ + PERİPORTAL VE KÖPRÜLEŞME
NEKROZU GÖSTEREN **AKUT KOLESTATİK HEPATİT**

	AST	ALT	TBİL /DBİL	APT/AP TT	Alb / Glob	HBV DNA	ALP	HBSAG/ ANTİHBS
NİSAN 2013	128	95	1.4/0.5	11.3/31.3	2.6/3.7		4.9	
HAZİRAN 2013	44	51	0.8/0.4	10.6/26.5		NEGATİF		
AĞUSTOS 2013	29	24	0.3/0.3	11/32.5	4.5/3.5			
KASIM 2013	23	25	-	-	-	NEGATİF	2.6	- / +



shutterstock



AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ (AKY)

Tanım:

- Öncesine bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan bireylerde
- Ani başlangıçlı karaciğer fonksiyonlarının tam yada tama yakın kaybı
- Hepatik ensefalopati
- Geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek olan bir klinik sendromdur

ETYOLOJİ

- İnsidans: 3.5/milyonda
- %60-80 olguda neden saptanabilmekte
- Etiyoloji coğrafik bölgelere göre değişken
- ABD'de asetaminofen (%46),
belirsiz(%14)
idyosenkrezik ilaç reaksiyonu (%5.9)
HAV (%2.6)
- İngiltere'de asetaminofen ve HBV
- **Türkiye'de HBV, HAV**
- Hindistan'da HEV

Etyoloji grubu

Spesifik nedenler

Viral nedenler

HAV, HBV +/-HDV, HEV, HSV1-2, 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, NSAİ, 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

KLİNİK EVRELEME

- **Sarılık** ile **hepatik ensefalopati gelişimi** arasındaki süre:

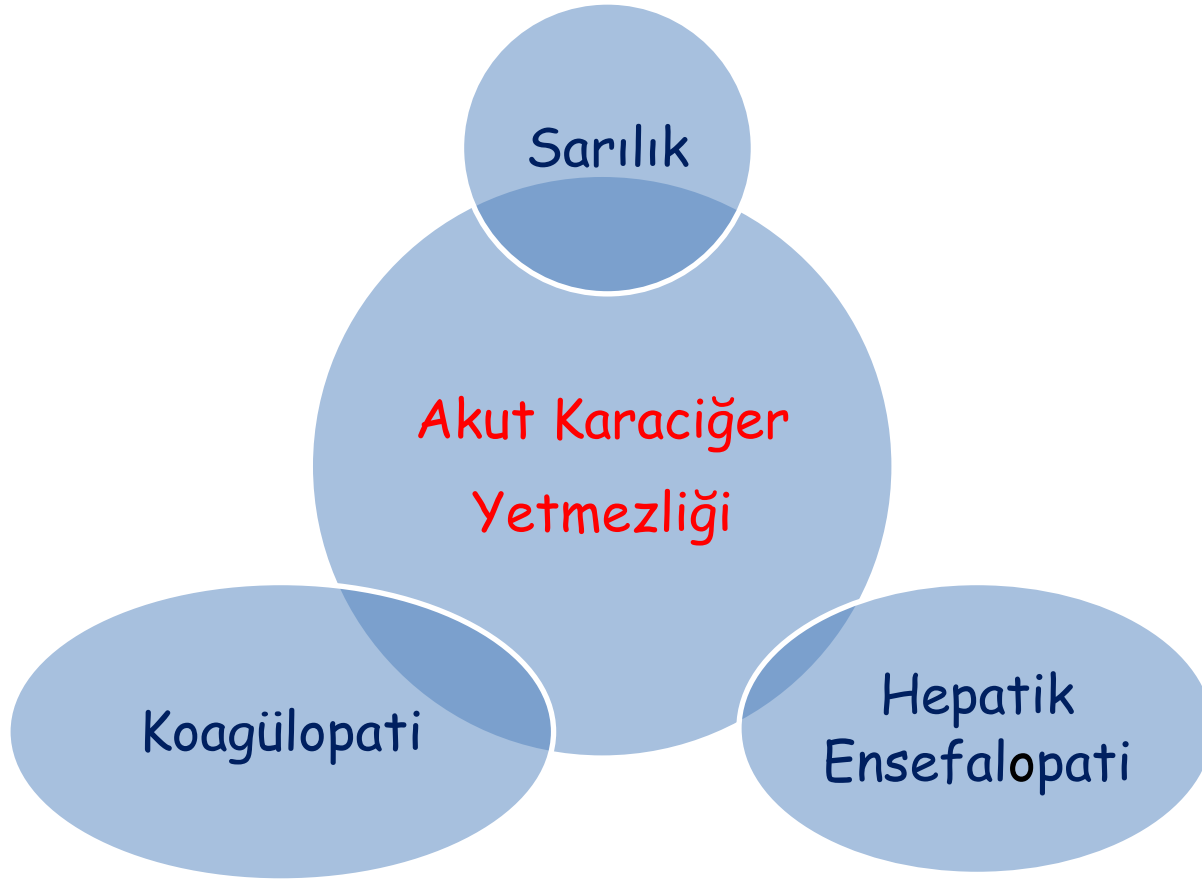
0-7 gün \Rightarrow Hiperakut

8-21 gün \Rightarrow Akut

21gün-26 hafta \Rightarrow Subakut Karaciğer Yetersizliği

Medikal
tedavi
ile
iyileşme

KLİNİK



KLİNİK BULGULAR

- **Başlangıç semptomları** : halsizlik , yorgunluk, bulantı
- **Sarılık** hemen hemen tüm olgularda vardır
- AKY nin erken döneminde karaciğer normal boyutta,
- Bazı olgularda hepatomegali ve buna bağlı sağ hipokondrium da hassasiyet
- İleri dönemde karaciğer boyutunda küçülme
- Mental durum değişiklikleri
- Kanama bulguları

Hepatik Ensefalopati (HE)

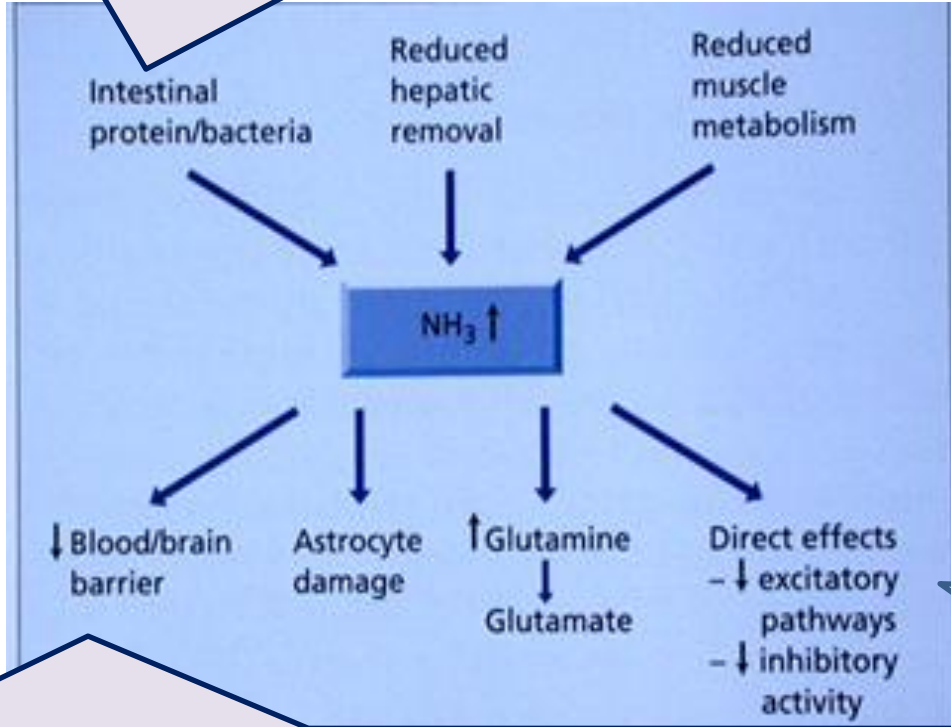
- Metabolik ensefalopati + beyin ödemi + beyin atrofisi

nöropsikiatrik tablo

- **HE:** Amonyak , endojen benzodiazepin agonistlerinin SSS de birikmesi sonucu oluşur
- Tablo sıklıkla geri dönüşümlü
- **Serebral ödem;** sitokin salınımı, hipoksi, nitrik oksit salınımı sonucu oluşan serebral vazodilatasyon
- Normal kafa içi basınç (KİB): <12mmHg,
- **KİB > 25-30 mmHg** → **serebral ödem** bulguları ortaya çıkar
- KİB artması ile serebral perfüzyon basıncı azalma
- İskemik beyin hasarına veya beyin sapı herniyasyonu
- Mortalite

GIS ana kaynak

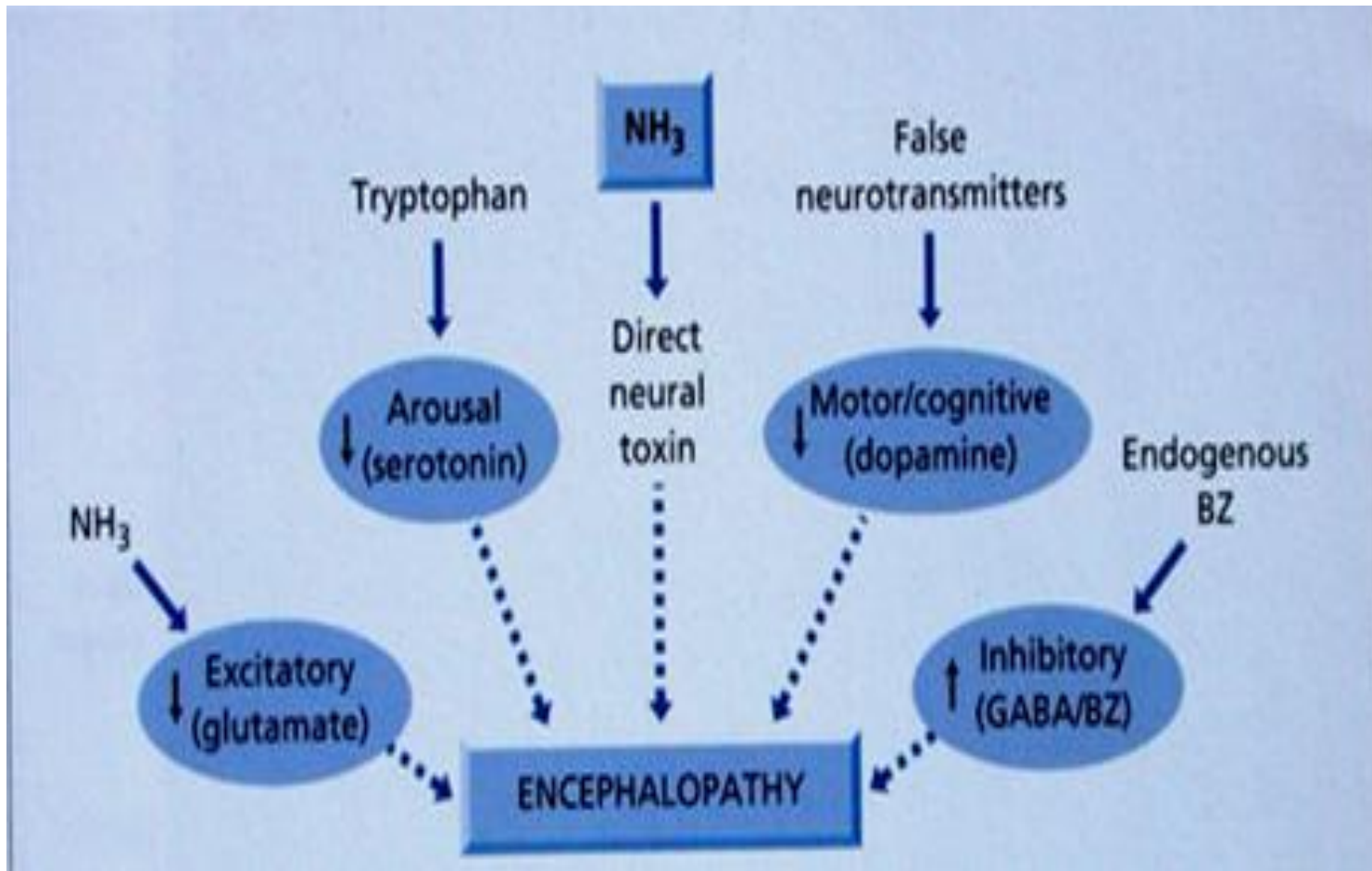
- Enterositlerde glutamin hidrolizi
- Diyetteki aa deaminasyonu
- Ürenin kolon bakterilerince parçalanması
- Helicobacter pylori'nin üreyi parçalaması



Amonyak, nöral elektriksel aktiviteyi etkiler

- Amonyak KBB de L-aa transport sistemini aktive eder
- Nötral aa (**tirozin, fenilalanin, triptofan**) beyne geçişini kolaylaştırır (dopamin, norepinefrin serotonin prekürsörü)
- Glutamat, aspartat, taurin, glisin** aa lerinde geçişi artar

Hepatik ensefalopati



Sağkalım	Evre	Mental Durum	Nörolojik Bulgular
%65-70	I	Öfori, depresyon, psikomotor aktivitede yavaşlama, uyku bozukluğu, konuşma bozukluğu, Yer, kişi, zaman oryantasyon bozukluğu	Hafif asteriksis Normal EEG
%65-70	II	Evre I'deki bulgulara belirginleşme, Uygunsuz davranışlar Sfinkter kontrolünün bozulması	Asteriksis, ataksi, hiperaktif refleksler, Patolojik refleksler(babinski, klonus) EEG: yavaş ritm
%40-50	III	Devamlı uyku hali ancak uyandırılabilir, Belirgin konfüzyon, konuşma anlaşılmaz, Amnezi, letarji,	Asteriksis, Nistagmus, rijidite, EEG:yavaş ritm ve trifazik dalgalar
<%20	IV	Derin uyku hali, ağrılı uyarana yanıtın azalması/yokluğu, Derin koma hali	Normal reflekslerin kaybı, rijidite, deserebre postür, Pupil refleksinin kaybı, beyin sapı refleksleri+, EEG: delta dalgalarının oluşumu

Koagülopati

- PTZ'de (normalin üst sınırına göre) 4-6sn uzama, INR \geq 1.5
- Karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörlerinden Faktör II, V, VII, IX, X sentez ↓ sonucu PTZ, APTT ↑
- Prognozu değerlendirmede PTZ takibi önemli!!!
- Kanama ve invazif işlem gerekliliği dışında taze donmuş plazma replasmanı yapılmamalı!!!
- Trombositopeni; kemik iliği baskılanması ve DIC'e bağlı gelişir
- Gastrointestinal sistem kanaması sık

Renal Yetmezlik

- AKY olgularının %30-50'de ortaya çıkar
- Negatif prognostik kriter
- Na, P, K, Mg ↓

***Fonksiyonel**: hepatorenal sendrom

***Prerenal**: hipovolemi, hipotansiyon, dehidratasyon

* **Renal** (akut tübüler nekroz): ilaç /etyolojik faktör

Pulmoner Komplikasyonlar:

- Olguların %30'unda pulmoner ödem ve enfeksiyon

Kardiyovasküler bozukluklar:

- Hiperdinamik dolaşım
- Sistemik ve pulmoner vasküler direnç ↓
- Kardiyak output ↑
- Hipotansiyon ⇒ doku beslenmesini bozulur

Enfeksiyonlar

- Bakteriyel (evreII' de %80)
- Fungal enfeksiyon (%30)
- En sık stafilokok, streptokok, *E.coli*, kandida
- Nedenler:

Kompleman eksikliği

Opsionizasyonda azalma

Lökosit fonksiyon bozukluğu

Pulmoner enfeksiyon :

%50

Üriner enfeksiyon:

%22

Bakteriyemi:

%6

Metabolik Bozukluklar

Hipoglisemi: %45

insülinin karaciğerde yıkımının azalması,
glikojenoliz, glikoneogenez bozuklukları

Asit - baz denge bozuklukları:

Erken dönemde alkaloz

Tablo ilerledikçe metabolik asidoz gelişir

Serum elektrolit bozuklukları:

hipofosfatemi, hiponatremi, hipomagnezemi

LABORATUVAR



karaciğer yetmezliği için
önemli bir göstergedir!!!

- Koagülopati takibinde PTZ'de uzama: prognozu gösteren kolay ve en sensitif testtir
- Arteriyel amonyak ölçümü ($>200\mu\text{g/dL}$ herniasyon!!!)
- Hipoglisemi, hipofosfatemi, hiponatremi, hipomagnezemi ve asit baz denge bozuklukları

AKY Laboratuvar İzlemi

Glukoz

Elektrolitler

(Na, K, HCO₃, Ca, Mg, P)

BUN, kr

Albumin

Amilaz, Lipaz

ALT, AST, Bilirubin

PTZ/INR

Hemogram

Laktat , amonyak

Arteriyel kan gazı

Kültürler

•Viral seroloji:

anti-HAV IgM

HBs Ag, antiHBc IgM

Anti HEV IgM,

AntiHCV,

Anti HIV

(Delta Ab, antiHSV IgM,

CMV IgM, VZV IgM, VCAI IgM)

•otoimmun markerler:

ANA, ASMA, LKMA

•Seruloplazmin

•Serum serbest Bakır

•Toksik madde analizi

Hepatik ensefalopatide prespitan faktörler

- Gastrointestinal kanama
- İnfeksiyon, sepsis
- Hipoglisemi
- Azotemi,
- Metabolik alkaloz
- İshal, kusma
- Dehidratasyon
- Büyük volümlü parasentez

- Konstipasyon,
- Diyetle aşırı protein alımı
- Benzodiazepinler,
narkotikler
- Cerrahi girişim
- Cerrahi şantlar

Tedavi

Akut karaciğer yetersizliği olgularının ;

- Erken dönemde tanınması
- Yoğun bakım şartlarında izlenmesi
- Karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi gerekir

AKY'de Özgün tedaviler

HBV'de Nükleozid analogları :

- * AKY'de posttransplant HBV rekürrensini önlemek amacıyla düşünülmelidir (AASLD 2012)
- * AntiHBs (+) sonra 3 ay devam
- * AntiHBe(+),AntiHBs (-) ise 12 ay devam (EASL 2012)

- **HSV:** Asiklovir
- **Asetaminofen :** N-asetil sistein infüzyonu
- **Amanita phalloides mantar:** kristalize penisilin, silibin zorunlu diürez, aktif kömür
- **Budd-Chiari sendromu:** porto-sistemik şant, trombolitik tedavi

Presipitan etkenlere yönelik tedaviler

- İshal, kabızlık ve kusma yakınmaları en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır.
- Stres ülser profilaksi: H2 bloker, sukralfat
- GIS kanaması, endoskopi ile kanama kontrol altına alınmalıdır.
- HE adaylarında herhangi bir organ veya sistem enfeksiyonu, uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

Presipitan etkenlere yönelik tedaviler

- Hipokalemi, azotemi, alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir
- Potasyum eksikliği giderilmelidir
- Sirotik hastalar sedatiflere aşırı derecede hassas olduklarından bunların kullanımından kaçınılmalıdır

Amonyak düzeyini azaltmaya yönelik tedaviler

- **Katartikler ve lavmanlar:** hastada ishal yapmayan en yüksek dozda verilir
- **Protein kısıtlaması (60g/gün)**
- **Barsak bakterilerinin supresyonu:** Neomycin, paromomycin, rifaximin gibi absorbe olmayan ve üreolitik bakterilere etkili antibiyotikler kullanılır.
- **Helicobacter pylori eradikasyonu ?**

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.

TDP:

*Kanama

*İnvaziv bir girişim öncesi

*INR>7 (kanama olmaksızın) verilebilir

Trombosit süspansiyonu: trombosit sayısı;

<10.000/ μ L yada

<50.000/ μ L ve invaziv girişim

uygulanacaksa verilmeli

- **Evre II** koma: hava yolunun korunması için mide dekompanzasyonunu sağlamak için nazogastrik tüp,
- **Evre III** koma: entübasyon uygulanmalı
Hastaların sesiz,sakin bir odada başı 30° kaldırılacak şekilde pozisyon verilerek yatırılmalıdır
- **Evre III ve IV** ensefalopatili hastalarda intrakraniyal basınç monitörizasyonu yerleştirilmelidir

Beyin ödemi tedavisinde amaç:

SPB>50mmHg, İKB<20mmHg tutmak

İntrakraniyal hipertansiyon/serebral ödem tedavisinde ;

IV mannitol uygulanması: (0.5-1g/kg)

Hiperventilasyon; PaCO₂'yi yaklaşık 25-30 mmHg vazokonstriksiyon sağlar ve serebral kan akımını düşürür

Hipotermi: (34-35°C),

Hipernatremi: (serum Na: 145-155mmol/L)

Fenitoin

Karaciğer transplantasyonu
karaciğer yetmezliğinin
kesin tedavisidir

AKY, karaciğer transplantasyon nedenlerinin %6'sını oluşturmakta
nakil yapılan hastalarda **sağ kalım %60** ulaşmakta

Prognoz

Etyolojik ajan: prognozu belirleyen en önemli faktör

En düşük mortalite asetaminofen toksisitesi(%30)

mortalite HAV'a bağlı AKY'de %50

HE derecesi: mortaliteyi belirleyen bir faktör

Evre 2: %30, evre 3: %45-50, evre4: %80 mortalite

HE evre3-4 HBV'ye bağlı AKY'de sağkalım %38

Klinik evre: Hiperakut, akut tabloda (%36-34) > subakut(%14) tablo

sağ kalım ve medikal tedavi ile iyileşme

King's Collage kriterleri karaciğer transplantasyonu için hasta seçimi

ve prognozu belirlemede kullanılır

KING'S COLLAGE KRİTERLERİ

Asetaminofen kaynaklı AKY:

*Arteriyel pH <7.3 yada

*Üç kriterin varlığı:

-Evre 3-4 ensefalopati;

-PTZ >100 saniye, INR>6.5

-serum kreatinini >3.4 mg/dL

Asetaminofen dışı nedenler:

*PTZ > 100 sn,(INR>6.5) yada

*aşağıdaki nedenlerden üçü:

- <10yaş, >40 yaş üstü,

- Non A-B hepatiti, halotan hepatiti, idyosenkrazik reaksiyon,

- Sarılık- ensefalopati arası süre >7 gün

- PTZ >50 saniye, (INR>3.5)

- Serum bilirübini >17.6 mg/dl

Hastamız

Yukarıda sunulan hasta prognostik faktörler açısından incelenirse;

Asetaminofen dışı etyolojiye sahipti.

Klinik evre olarak incelendiğinde **akut evre'de** yer almakta idi.

>40 yaş olup **TBİL > 17mg/dL** nin çok üzerindeydi.

Evre I hepatik ensefalopati bulguları olması ve klinik izleminde bulgularda bir düzelme gözlenmemesi nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze sevk edildi.

Takibinde ise medikal tedavi ile tam iyileşme ile sonuçlandı.

SONUÇ: Akut Karaciğer Yetmezliği

- Erken tanı
- Etyolojik faktörün belirlenmesi
- Tedaviye prekoma döneminde erken başlanması
- Presipitan faktörler tedavi edilmesi
- Hastaların karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkezde, yoğun bakım şartlarında izlemi

