

Akut Karaciğer Yetmezlikli Hasta Yönetimi: Cerrahi tedavi: Ne zaman ve nasıl?

Prof. Dr. Cihan Yurdaydin
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

XVIII. Türk KLIMIK Kongresi
22-26 Mart 2017, Antalya

FKY- ENSİDANS

Amerika'da yılda 2000 vaka

Fransa'da yılda 150 vaka

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY)

Tanım: Akut hepatit + hepatik ensefalopati (HE)

Takip ve tedavi: Transplantasyon (Tx) ünitesi olan bir merkezde

Neden ? Tx'suz yüksek mortalite ($\geq$ %70)

Problem: Hastalar tx merkezlerine geç ulaşıyorlar

İdeal: Ağır akut hepatitli hastaların Tx merkezlerine sevki,
yani: FKY gelişmeden önce

Erken sevk neden önemli?

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde AKY nedeni ile ağırlı uyaranlara cevap vermeyen ileri evre koması olan hastaya KC nakli yapıldı

TX sonrası ALT, AST, bilirubin düştü, protrombin zamanı düzeldi

HASTA UYANMADI

AKY ve KC Tx'unda katastrofik senaryo

Hastaya gereksiz KC Tx'u

Hasta uyanmadi

Hasta KC nakli için çok hasta

Bunun önüne geçmek için en iyi çare
hastanın tx merkezine erken sevki

AKY gelişmeden- Ağır akut KC hasarlı hasta
sevk edilmeli

Ağır KC hasarı

HE yok, ama

Protrombin zamanı oranı $\leq$ %50

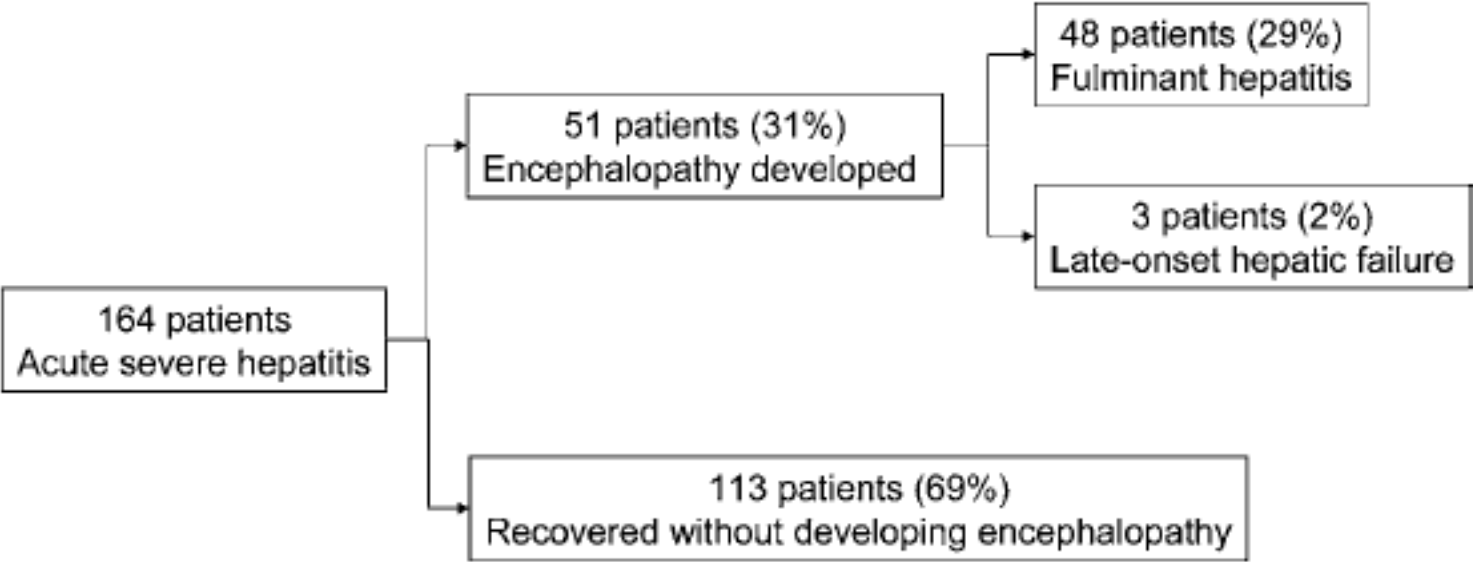
veya

INR $\geq$ 1.5

Prediction of Hepatic Encephalopathy Development in Patients With Severe Acute Hepatitis

YAS

UJIWARA, MD,†
APAN



<i>Variants</i>	<i>Correlation Coefficient</i>	<i>Standard Error</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% CI)</i>
Age (y)	0.084	0.029	.004	1.088 (1.028–1.151)
Total bilirubin (mg/dL)	0.129	0.046	.005	1.131 (1.041–1.244)
Prothrombin time (%)	−0.158	0.053	.003	0.854 (0.770–0.948)
Constant	−2.434	—	—	—

$$\text{Logit}(p) = 0.084 \times \text{yas (yil)} + 0.129 \times \text{serum TB (mg/dL)} - 0.158 \times \text{PZ (\% aktivite)} - 2.343$$

Ciddi Akut Karaciğer Hasarında Transplantasyon Merkezine Nakil için Önerilen Kriterler

PT ratio (% of control)	Additional characteristics of inpatients with non-P ALD
50–30	One of the following variables (1–8) is required for immediate transfer to a liver unit: (1) Children (<15 years)^a (2) Adults >40 years^a and unfavourable etiology^b (3) Non-P ALD with fever >38 °C or uncommon etiology^c (4) Post-operative ALD^d (5) Pregnancy (6) ALD superimposed on chronic liver disease^e (especially when the latter was previously stable and well compensated) (7) Comorbidity at special risk: diabetes mellitus, human immunodeficiency virus infection, previously cured cancer, malaria, severe acute renal failure (8) Hyperbilirubinemia >250 µmol/L [5,10]
<30	(1) Any non-P ALD patient^f (especially patients^f of age >40 years^a or unfavourable etiology^b)

Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients

William Bernal^{1,*}, Anna Hyrylainen¹, Amit Gera¹, Vinod K. Audimoolam¹, Mark J.W. McPhail¹, Georg Auzinger¹, Mohammed Rela², Nigel Heaton², John G. O'Grady², Julia Wendon¹, Roger Williams³

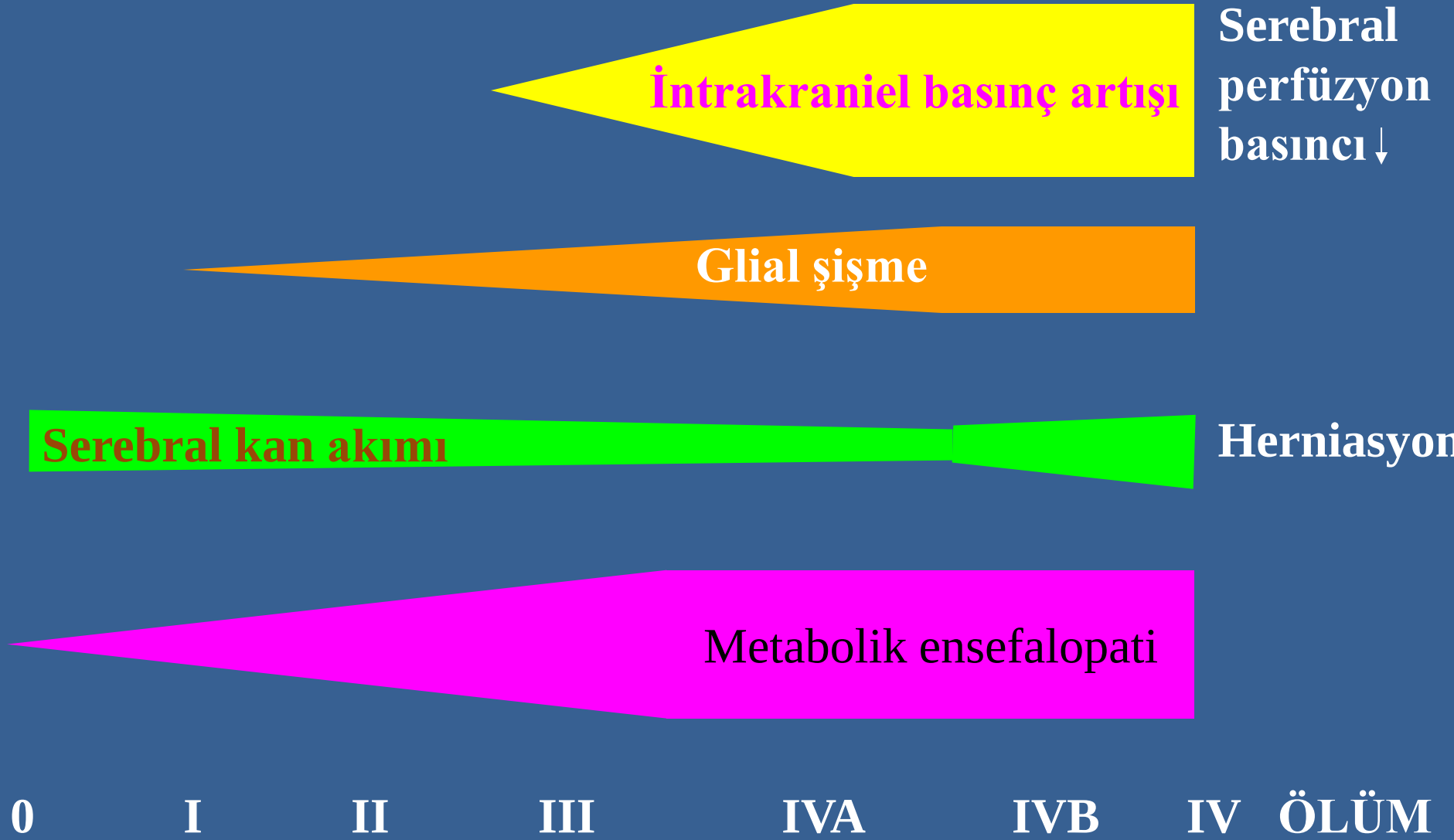
¹Liver Intensive Therapy Unit, Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, London, United Kingdom; ²Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, London, United Kingdom; ³Institute of Hepatology and Foundation for Liver Research, London, United Kingdom

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Year	0.93	(0.91-0.96)	<0.001	0.91	(0.90-0.93)	<0.001
Age	0.96	(0.95-0.97)	<0.001	0.97	(0.96-0.98)	<0.001
Sex (female)	1.47	(1.20-1.82)	<0.001	1.48	(1.12-1.95)	0.006
Paracetamol	1.35	(1.10-1.66)	0.005	1.40	(0.98-1.99)	
INR	1.09	(1.06-1.12)	<0.001	1.07	(1.03-1.11)	<0.001
Bilirubin	1.00	(0.99-1.01)	0.730	0.99	(0.99-1.00)	
Creatinine	1.00	(1.00-1.01)	0.398	1.01	(1.00-1.01)	0.046
Sodium	0.98	(0.96-0.99)	0.001	1.01	(0.99-1.03)	

INR >2.0 veya PZ >30 ise sevk et

Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB)

- = Ortalama kan basıncı- intrakraniyel basınç (IKB)
- $IKB < 20\text{mm Hg}$
- $SPB > 60\text{ mmHg}$
- Düşük SPB KC Tx'u için relatif kontrendikasyon
- IKB monitorizasyon cihazları kullanımı tartışmalı- subdural (intraparankimal) yerleştirilir- kanama, enfeksiyon



HE EVRESİ

Ferenci et al, J Hepatol 1994

2015 AASLD/EASL KILAVUZU

ISHEN Tanimi (klinik pratikte kullanmak için)	WCOG2002 Tanimi (Arastirma amaclı)
NORMAL	NORMAL
GIZLI (COVERT) HE	Minimal HE
	HE Evre 1 (West Haven Kriterleri)
ACIK (OVERT) HE	HE Evre 2 (West Haven Kriterleri)
	HE Evre 3 (West Haven Kriterleri)
KOMA	HE Evre 4 (West Haven Kriterleri)

HE evrelerinin ayırımında West Haven kriterleri

HE Evresi Klinik bulgular

- | | |
|---|---|
| 0 | Anomali yok |
| 1 | Hafif ofori, anksiyete; dikkat süresinde kısalma; aritmetikte zorluk |
| 2 | Letarji; zamana karşı disoryantasyon; personalite değişikliği;
o kişi için karakteristik olmayan veya uygunsuz davranışlar |
| 3 | Somnolans, semistupor fakat uyarana cevap var; geniş anlamda disoryantasyon |
| 4 | Koma |

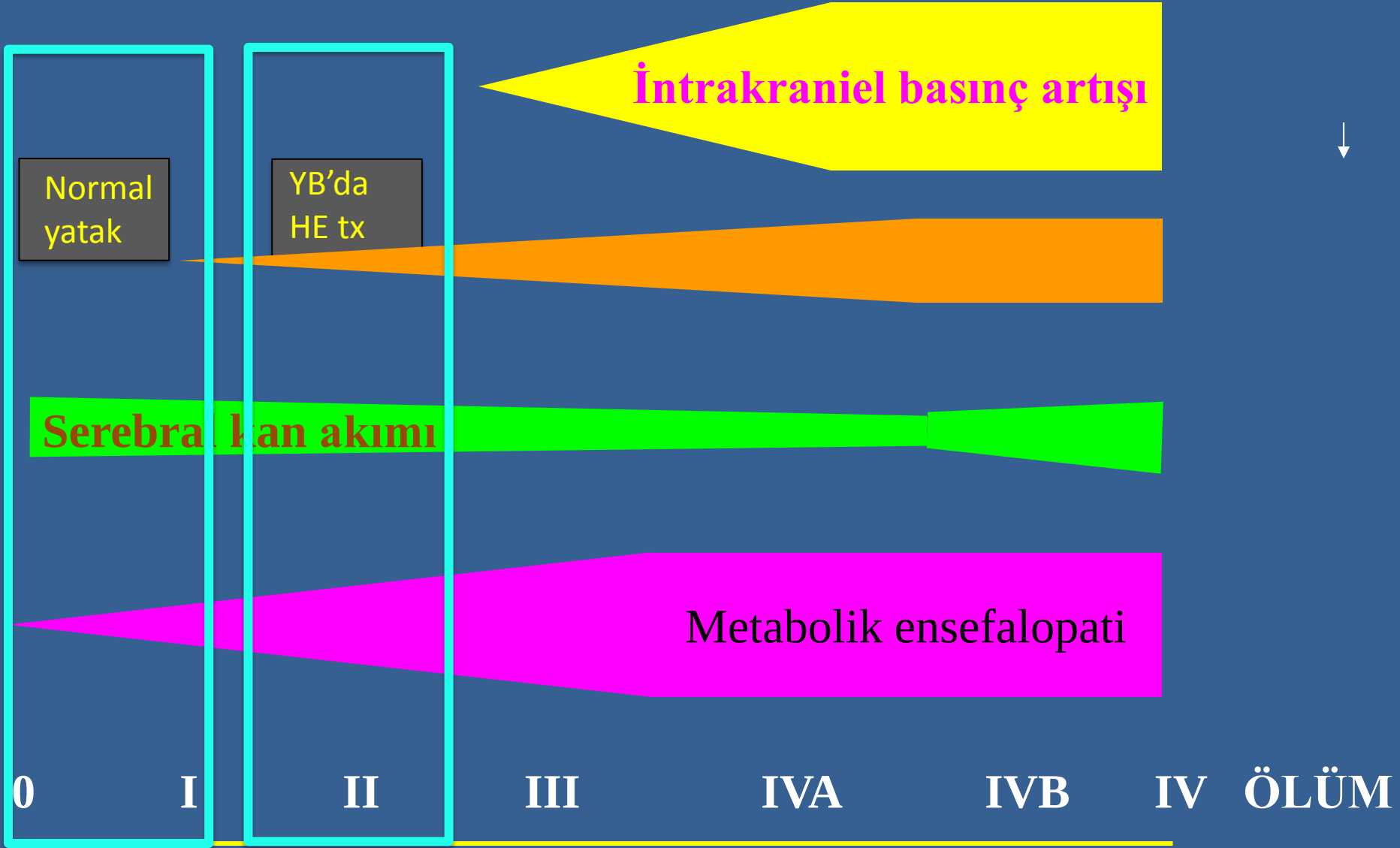
(Aşıkâr) HE evresinin belirlenmesi

Altın standart West Haven kriterleri, ama sübjektif

Evre 1 HE'de 'inter-observer' güvenirlik iyi değil

Buna karşılık disoryantasyon ve asteriksde 'inter-observer' güvenirlik iyi, bu nedenle aşikâr HE'nin belirleyici semptomları kabul edilmiştir

Bilinç değişikliğinin derecelendirilmesinde Glasgow Koma Skalası kullanılır- güvenir, ama HE için valide edilmedi

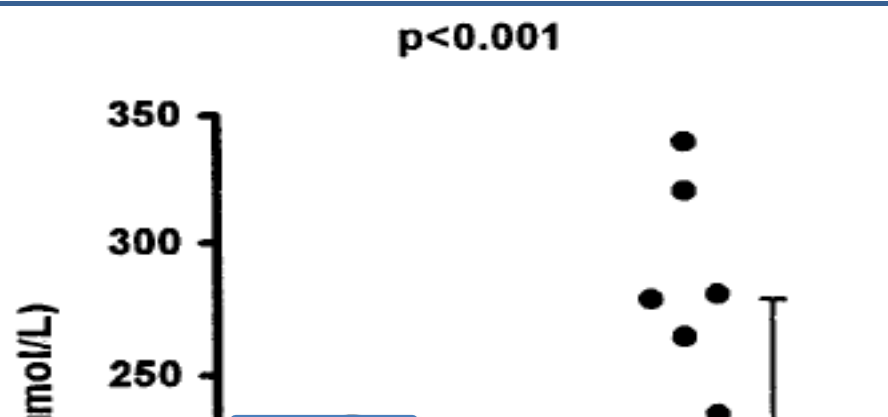


HE EVRESİ

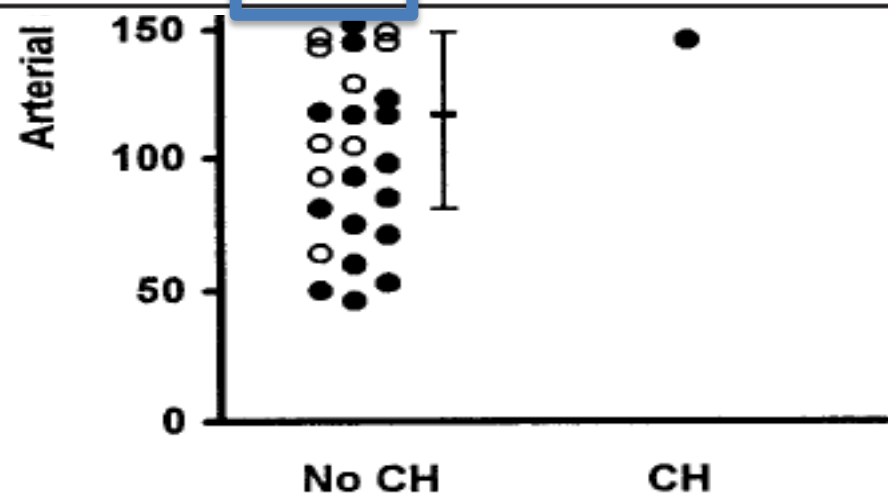
Ferenci et al, J Hepatol 1994

Cerebral Herniation in Patients With Acute Liver Failure Is Correlated With Arterial Ammonia Concentration

JENS OTTO CLEMMESSEN, FIN STOLZE LARSEN, JENS KONDRUP, BENT ADEL HANSEN, AND PETER OTT



	Age (yr)	Etiology (Par/Non Par)	Ammonia (μmol/L)	GEC (μmol · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	Bilirubin (μmol/L)	Creatinine (μmol/L)	PT (s)
CH (n = 14)	37 ± 16	5/9	230 ± 58	12.1 ± 2.4†	276 ± 208	216 ± 188†	100 ± 41
No CH (n = 30)	40 ± 11	21/9	118 ± 48*	12.3 ± 2.0	218 ± 180	304 ± 184	97 ± 30



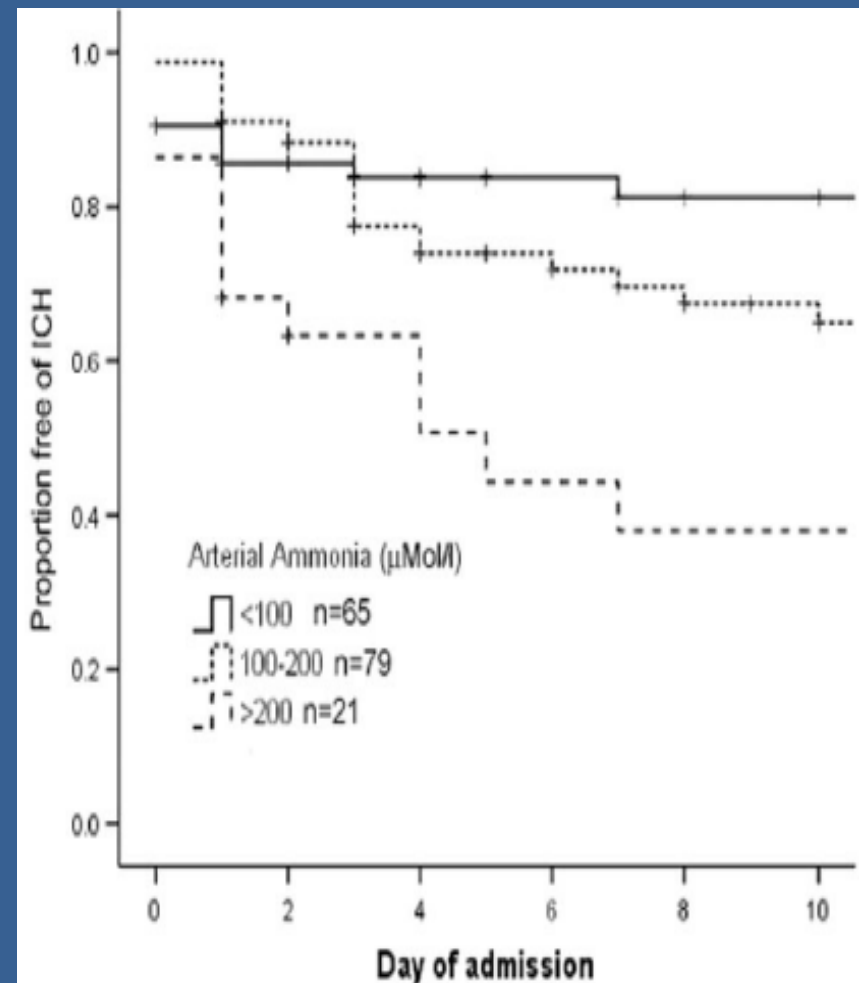
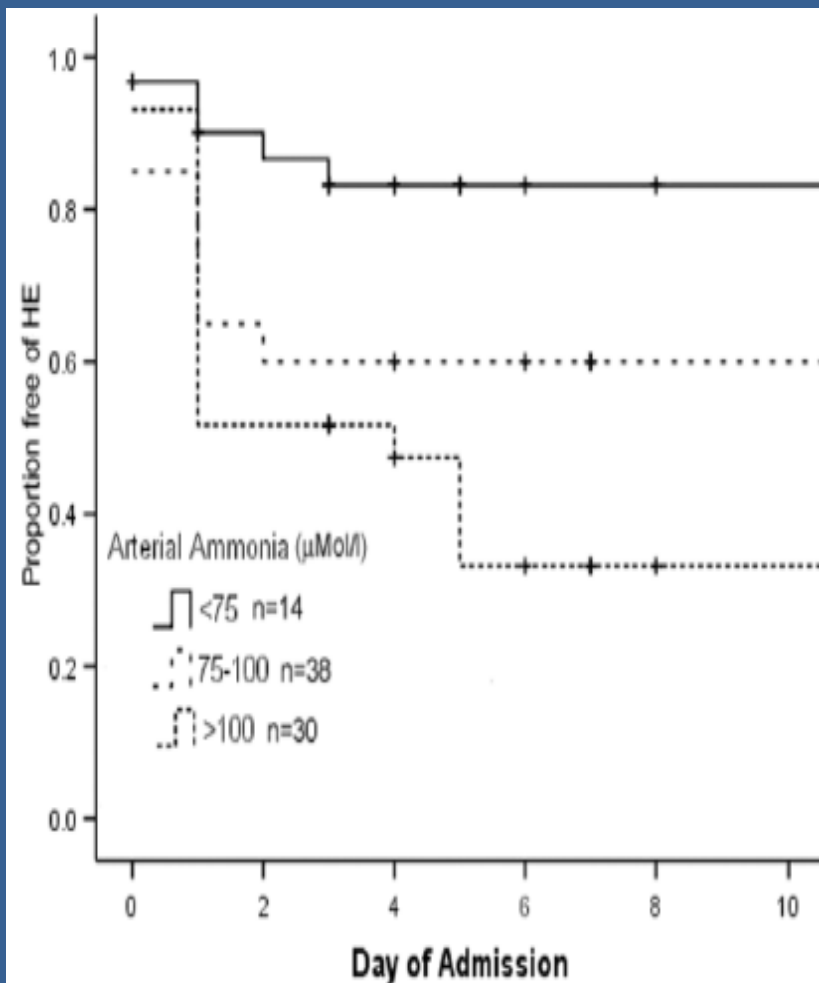
Arterial Ammonia and Clinical Risk Factors for Encephalopathy and Intracranial Hypertension in Acute Liver Failure

William Bernal, Catherine Hall, Constantine J. Karvellas, Georg Auzinger, Elizabeth Sizer, and Julia Wendon

	Progression			No Progression			P
Variable	Univariate			Multivariate			P
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	
Age	1.02	0.99-1.04	0.24				
Female Sex	0.78	0.38-1.58	0.49				
Acetaminophen etiology	1.20	0.58-2.47	0.62				
Ammonia (μmol/L)	1.01	1.01-1.02	<0.01	1.008	1.003-1.013	0.001	
INR	1.11	1.03-1.20	<0.01				
Lactate (mmol/L)	1.25	1.06-1.49	<0.01				
Bilirubin (μmol/L)	1.00	1.01-1.01	<0.01				
pH	0.02	0-1.44	0.73				
HCO ₃ (mmol/L)	1.02	0.94-1.1	0.66				
Sodium (mmol/L)	0.99	0.92-1.07	0.88				
Creatinine (μmol/L)	1.00	0.99-1.01	0.85				
Urine output (mL/24 hours)	0.99	0.99-1.01	0.70				
MELD	1.08	1.03-1.12	<0.01	1.06	1.01-1.11	0.01	
SIRS components	1.69	0.77-3.67	0.18				
Vasopressors	3.39	0.80-14.4	0.10				
CVVHF	2.12	1.04-4.30	0.04				
SIRS present	25 (64%)			25 (64%)			
SIRS components	2 (1-3)			2 (1-2)			0.12
Vasopressors	2 (6%)			1 (2%)			0.33
CVVHF	17 (53%)			16 (32%)			0.07

Arterial Ammonia and Clinical Risk Factors for Encephalopathy and Intracranial Hypertension in Acute Liver Failure

William Bernal, Catherine Hall, Constantine J. Karvellas, Georg Auzinger, Elizabeth Sizer, and Julia Wendon

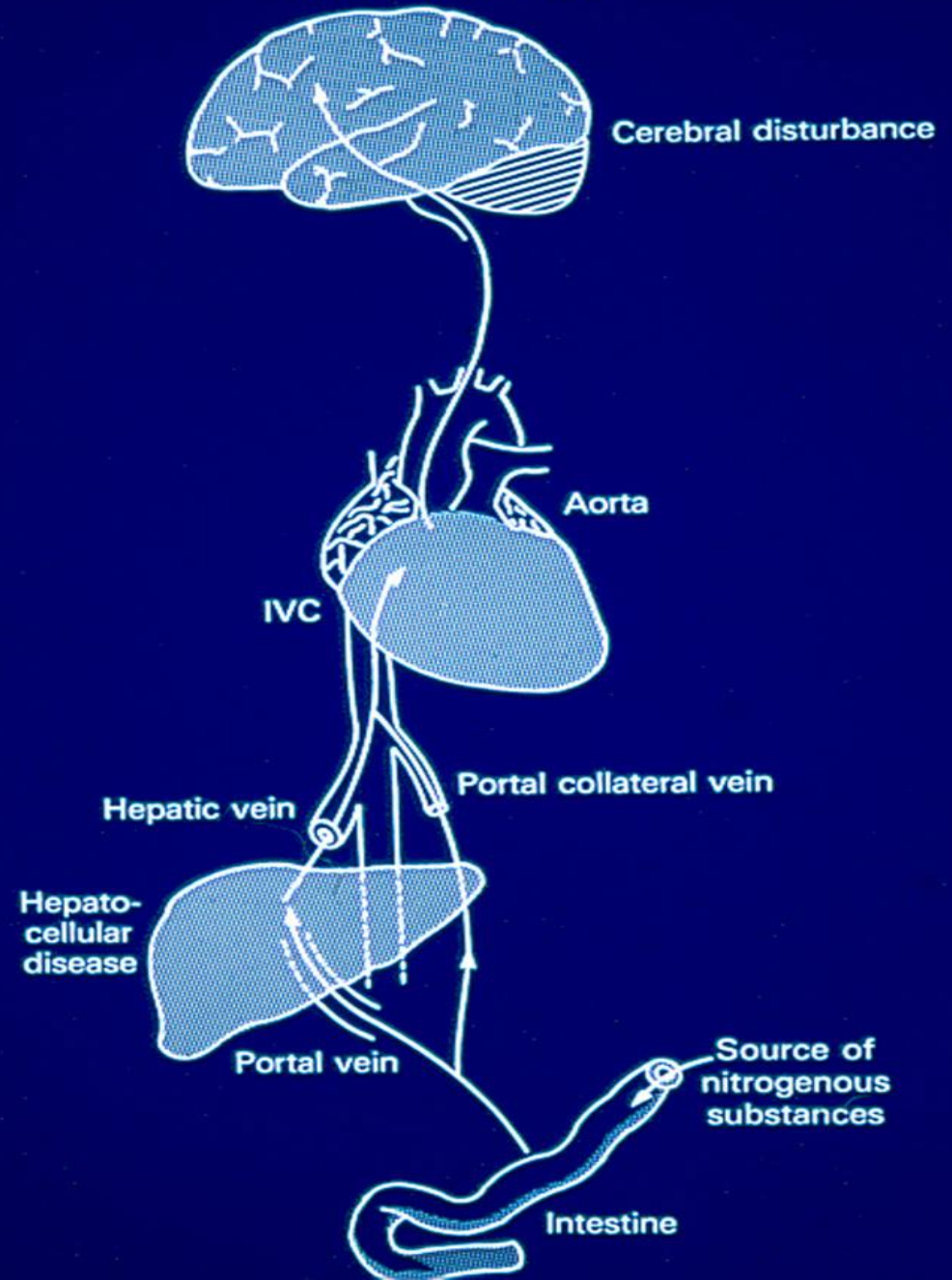


1.

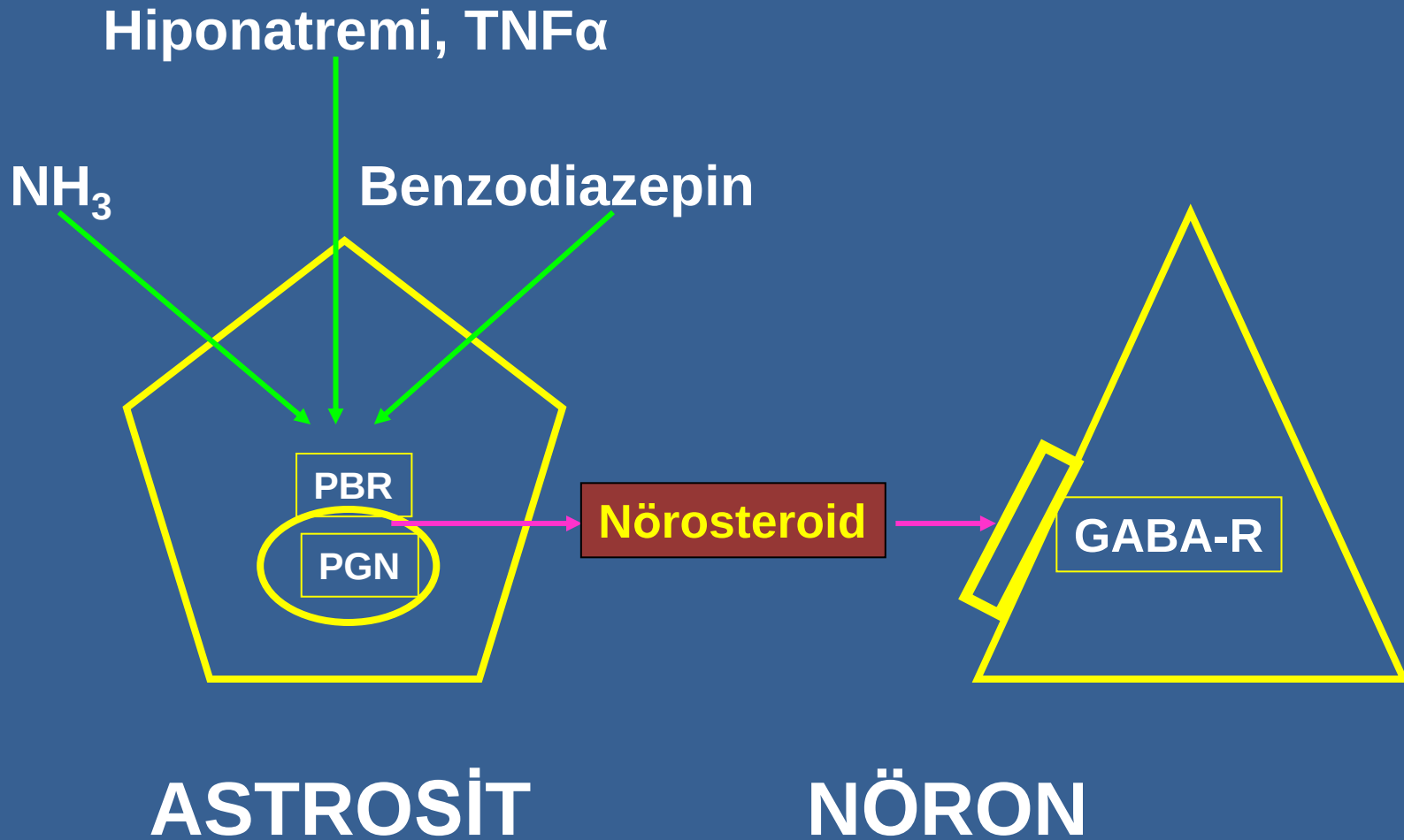
Karaciğer-beyin
aksı

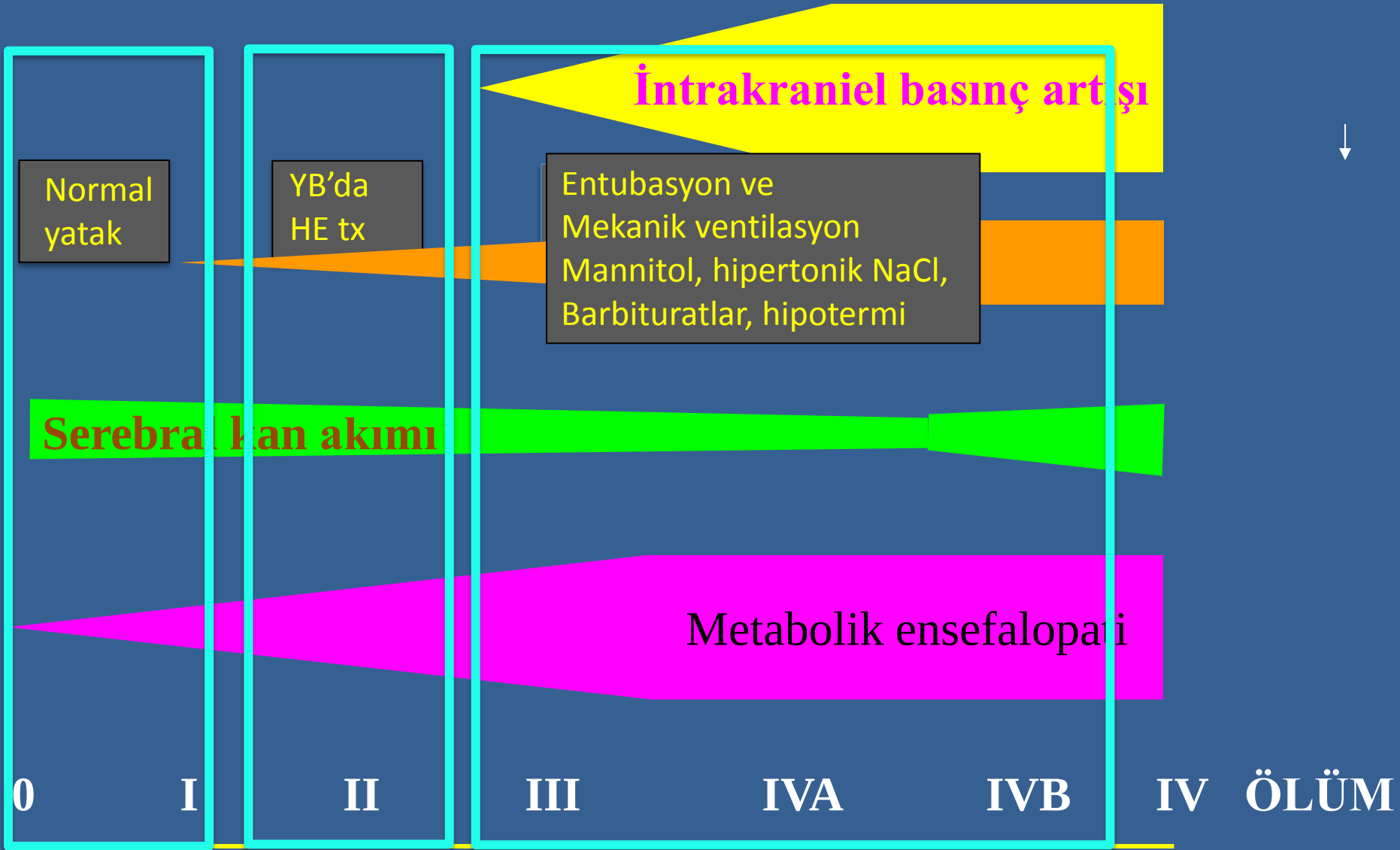
“Sheilogram”

THE MECHANISM OF PORTAL-SYSTEMIC
ENCEPHALOPATHY
(Sherlock et al. 1954)



HE Patogenezi





HE EVRESİ

Ferenci et al, J Hepatol 1994

Glasgow Koma Skalası

(skor 8 veya altında ise hasta komada)

Gözün açılması

spontan	4
sözlü uyarıya cevaben	3
ağrılı uyarıya cevaben	2
yok	1

Verbal cevap

oryante	5
konfüze	4
uygunsuz	3
anlaşılmaz	2
yok	1

Motor cevap

emre uyar	6
ağrıya lokalizedir	5
ağrıdan uzaklaşır	4
ağrıya fleksiyon (dekortikasyon fleksiyonu)	3
ağrıya ekstansiyon (deserebrasyon ekstansiyonu)	2
yok	1

Maksimum skor

15

HE için valide
edilmedi

PROGNOSTIK MODELLER

Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure

JOHN G. O'GRADY, GRAEME J. M. ALEXANDER,
KAREN M. HAYLLAR, and ROGER WILLIAMS

Liver Unit, King's College School of Medicine and Dentistry, Denmark Hill, London, United Kingdom

GASTROENTEROLOGY 1989;97:439-45

Acetaminophen

pH <7.30 (irrespective of grade of encephalopathy)

or

Prothrombin time >100 s and serum creatinine >300 $\mu\text{mol/L}$
in patients with grade III or IV encephalopathy.

Nonacetaminophen patients

Prothrombin time >100 s (irrespective of grade of
encephalopathy)

or

Any 3 of the following variables (irrespective of grade of
encephalopathy):

Age <10 or >40 yr

Etiology—non A, non B hepatitis, halothane hepatitis,
idiosyncratic drug reactions

Duration of jaundice before onset of encephalopathy >7
days

Prothrombin time >50 s

Serum bilirubin >300 $\mu\text{mol/L}$

DİĞER MODELLER

Clichy kriteri: Faktör V seviyesi - <30 yas, <%20 veya her yastaki grade 3-4 HE'de <%30 mortalite gostergesi (PPV %82, NPV %98) (Bismuth et al, Ann Intern Med 1987)

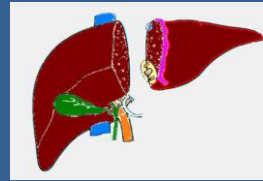
Diğerleri: Serum fosfat, faktör VIII/V oranı, AFP, NH₃, Gc Globulin, MELD Skoru

Hiçbiri mükemmel değil, bias var, KC Tx ile öüm eşit tutuluyor, PPV artıyor

Akut KC yetmezliğinde KC nakli

Kadavradan KC nakli

Canlıdan KC nakli (sağ lob)



Ek KC (Auxillary Liver Tx)

Kadavradan KC nakli-I

AKY'de spontan düzelme, YB şartlarındaki iyileşme sayesinde %10-20'lerden %40'lara çıktı

Kadavra KC naklinde 1 yıllık sağkalım kr. KC hastalarına göre düşük (%75). Ama ölümlerin çoğu Tx sonrası ilk 1- 3 ayda.

UNOS 1a (acil) statüsünde. Tüm KC nakillerinin %10'u

Listeye alınan hastalarda %35 spontan düzelme, % 20 gereksiz KC nakli?

Kadavradan KC nakli-II

Post-tx 1. yıldan sonra mortalite az, uzun donem sürvi kronik KC hastalarından daha iyi

Tercih edilen anestezi: isofluran: hepatik kan akımına olumsuz etkisi az, hepatik metabolizması az

Canlıdan KC nakli (sağ lob)

Etik sorunlar- Donöre 'mahalle baskısı'

Donör değerlendirmesi kısa zamana sıkışmak zorunda-
İnkomplet değerlendirme

Donör ölümü (%0.2)

1 yıllık sağkalım %75

Bizdeki sağkalım oranı daha düşük

Ek KC (Auxillary Liver Tx)

Hastanın karaciğeri çıkarılmaz, donörden sol veya sağ parsiyel lob alınır- geçici KC desteği

Immünosüpresyon zaman içinde azaltılarak kesilir

Sağkalım %60-85

Immünosüpresyon kesilme oranı %65-%85

KÖPRÜLER

Tıbbi tedavi

Hepatosit transplantasyonu

Ekstrakorporeal karaciğer desteği

1. Plazmaferez
2. Hemofiltrasyon
3. Ekstrakorporeal KC perfüzyonu
4. Ksenotransplanasyon
5. (Bio)artifisyal karaciğer

EKSTRAKORPOREAL KARACİĞER PERFÜZYONU

Son üç dekadda 141 eks vivo domuz karaciğer perfüzyonu- 87 hastada

Perfüzyon öncesi domuz karaciğerine hepatektomi, safra kanalı, PV, HV ve IVK kanülasyonu

Perfüzyon süresi 1.5-9h; 1-4 perfüzyon

Sonuç: Nörolojik düzelme
kontrollü çalışma yok

KSENOTRANSPLANTASYON

Hiperakut rejeksiyon

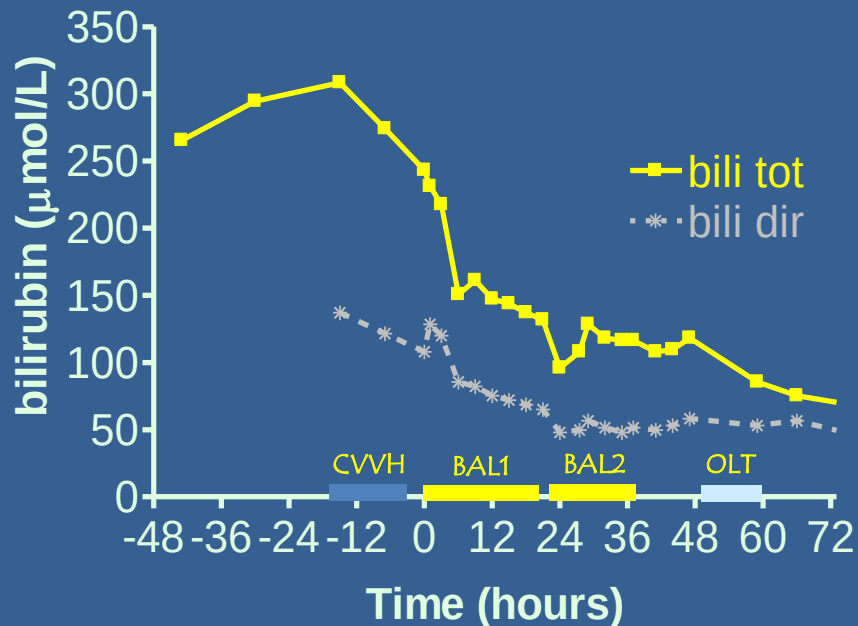
Nedeni: domuz Ag'lerine karşı doğal ksenojenik AB'lar

Artifisyonel ve bioartifisyonel karaciğer cihazları

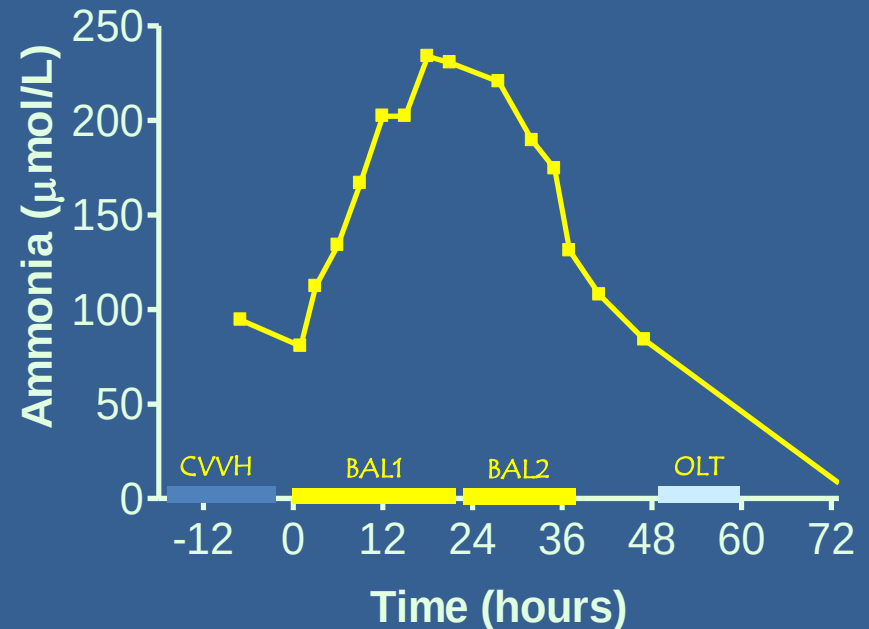
patient 3

Bilirubin & Ammonia

Bilirubin

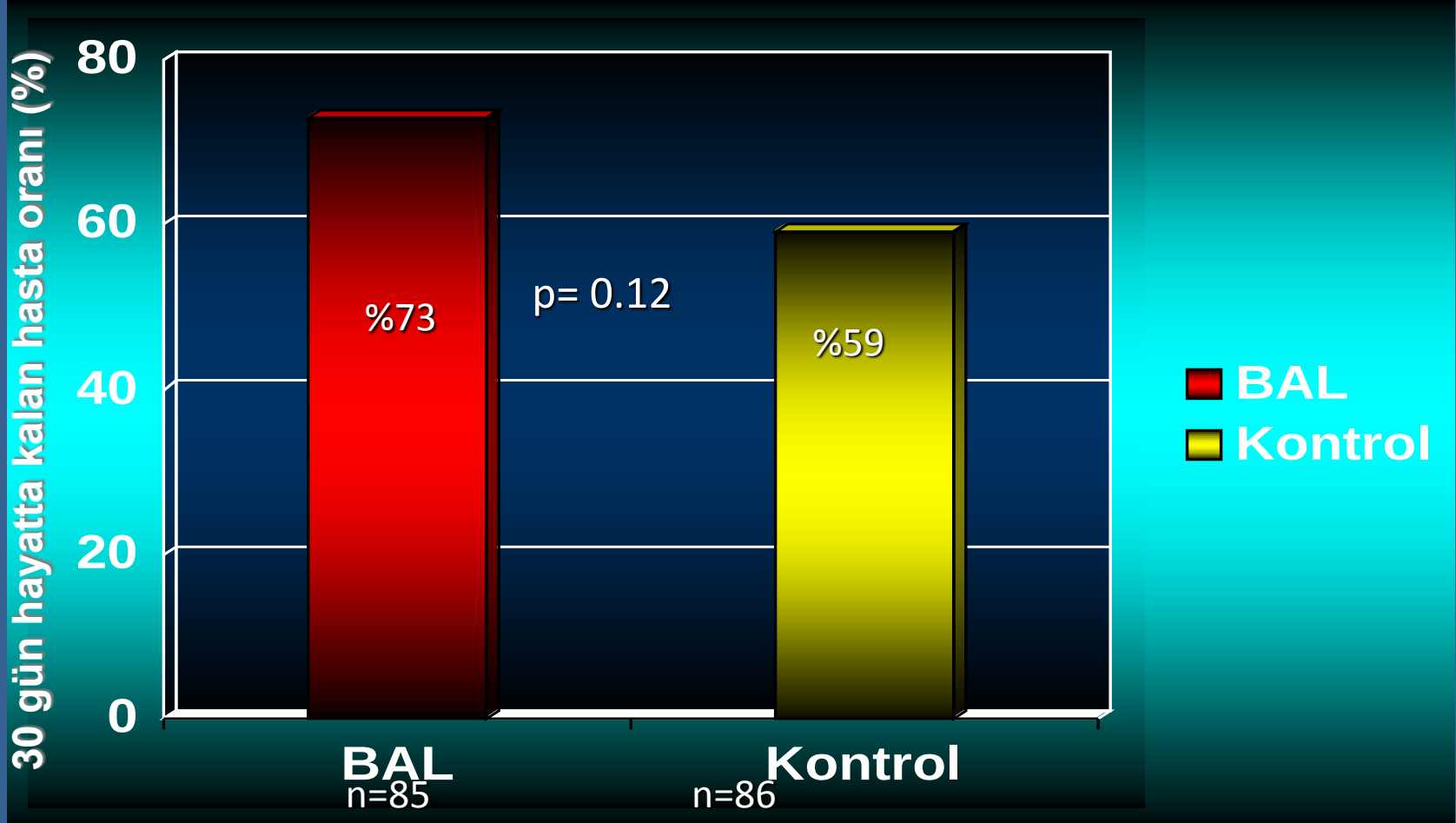


Ammonia



Bioartifisyonel KC'in FKY'de sürviye etkisi

Demetriou et al, Ann Surg 2004



(BİO)ARTİFİSYEL KARACİĞER

- ARTİFİSYEL vs. BİOARTİFİSYEL KC
- BİOARTİFİSYEL KC
 - KULLANILAN HÜCRELER
 - PROBLEMLER
 - NE KADAR HÜCRE GEREKLİ
- ARTİFİSYEL KC
 - KULLANILAN CİHAZLAR

ARTİFİSYEL KARACİĞER

KULLANILAN HÜCRELER

- İnsan hücresi
- Diğer türlere ait hücreler (tavşan, sıçan, köpek, domuz)
- Hücre dizileri
 - hepatoblastoma
 - immortal hücreler
- Kök hücreleri
 - embriyonik kök hücreleri
 - adult karaciğer progenitor hücreler
 - transdifferansiye nonhepatik hücreler

İNSAN HÜCRESİ

Problemler:

- Donör organ yetersizliği
- İn vitro (hücre kültür ortamı) koşullarda çoğalmaları çok yetersiz
- Kriyoprezervasyona uygun değiller
- Hepatositler izole edildiklerinde hızla karaciğere spesifik gen ekspresyonlarını kaybederler; hücre kültür ortamında fenotipik olarak stabil değiller

DOMUZ HÜCRESİ

Avantajları:

- Fenotipik olarak insan hepatosit'ine benzerler
- Bolca varlar
- Kriyoprezervasyona çok uygun hücreler

Dezavantajları:

- Hücre kültüründe çoğaltılmaları ve fenotipik stabiliteyi insan hepatositi gibi sorunlu
- Ksenozoonos enfeksiyonu
- İmmünolojik sorunlar

HÜCRE DİZİLERİ

Avantajları:

- Bulma kolaylığı

Dezavantajları:

- Fonksiyonel kapasiteleri yeterli mi ?
- Tümör gelişme potansiyeli

NE KADAR HÜCRE ?

- Karaciğer kütlelerinin yaklaşık % 10-30'u karaciğerin rejenerasyonu için gerekli
- İnsan KC'i 1500 g; %80'i hepatosit- 1200 g KC hüce kitlesi
- 150 – 450 gramlık bir hücre kitlesi
- BAK cihazlarında hücre miktarı genelde 1.5×10^{10} ve üzerinde olmalı
- BAK cihazlarında hepatosit kitlesi 50- 100 g
- Sıçanlarda karaciğer kütlelerinin % 1-2 'si metabolik fonksiyonları ve sürviyi uzatmada yeterli olduğu bildirildi.

ARTİFİSYEL vs. BİOARTİFİSYEL KC

BAK makinaları KC yetmezliğinde KC'in fonksiyonunu yapacak hücre kitlesine sahip değil

BAK makinalarındaki KC hücreleri KC'deki KC hücreleri gibi değil

Farmakokinetik çalışmalarda BAK'in detoksifikasyon kapasitesi N KC'in 20'de biri (Iwata & Ueda, Clin Pharmacokinet 2004)

BAK'de kullanılan ince kateterler hemodializ olarak kullanıldıklarında NH_3 eliminasyon oranı BAK'in 15 misli (Iwata & Ueda, Clin Pharmacokinet 2004)

BIOARTİFİSYEL KC CİHAZLARI

ELAD (Sussman)

HepatAssist (Demetriou)

BELS (Gerlach)

BLSS (Nyberg)

AMSTERDAM (Chamuleau)

ARTİFİSYEL KARACİĞER

- ENDİKASYONLAR
- ARTİFİSYEL vs. BİOARTİFİSYEL KC
- BİOARTİFİSYEL KC
 - KULLANILAN HÜCRELER
 - PROBLEMLER
 - NE KADAR HÜCRE GEREKLİ
 - BİOREAKTÖR DİZAYNLARI
- ARTİFİSYEL KC
 - KULLANILAN CİHAZLAR
- KLİNİK ÇALIŞMALAR
- ARTİFİSYEL vs. BİOARTİFİSYEL KC

ARTİFİSYEL KC CİHAZLARI

HemoCleanse- Karakteristikleri
değiştirilebilen 'sorbent media'lar kullanır

Albumin dializ makinaları

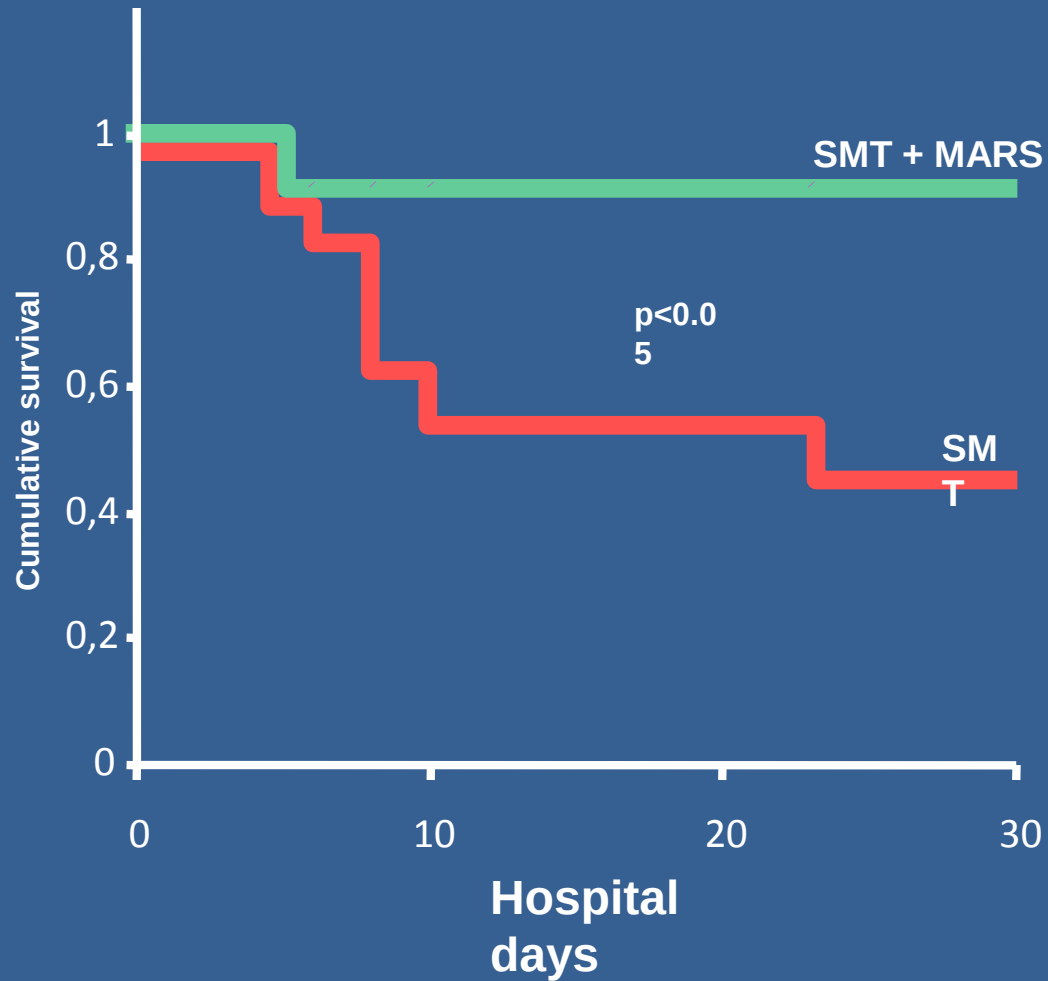
MARS (Moleküler adsorban resirkülasyon sistemi)

SPAD (Single-pass albumin dializi)

Prometheus

30-day-survival

(Kaplan-Meier-plot)



Heemann et al., Hepatology 2002;36:949-958

EN ÖNEMLİ KONU:
TX MERKEZİNE ERKEN SEVK