

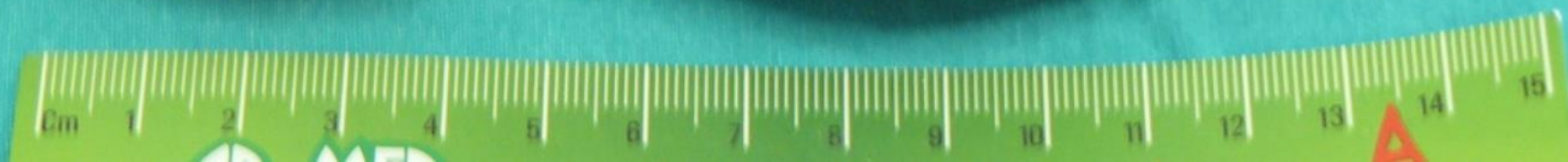
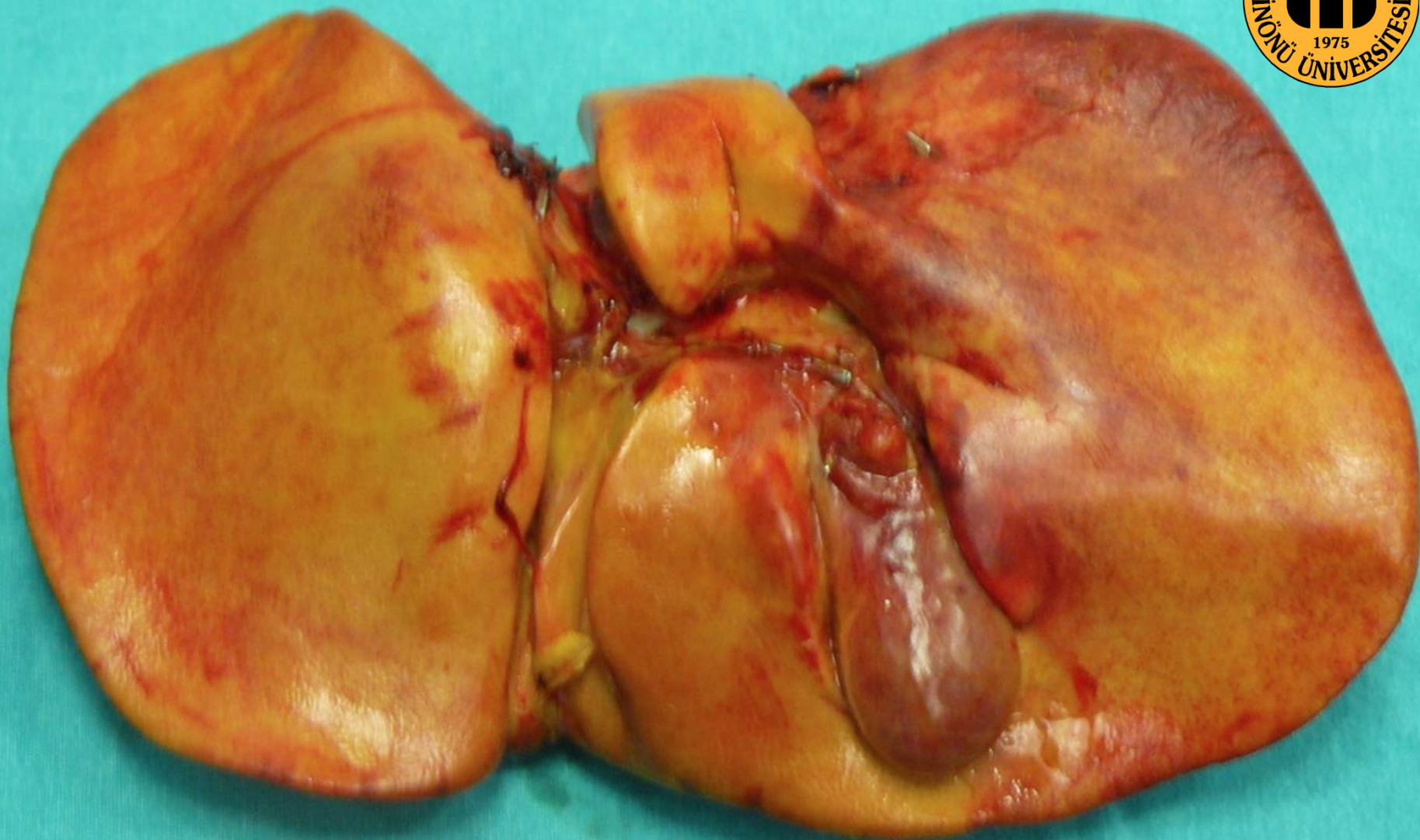
Akut Karaciğer Yetmezlikli Hastalarda Medikal Tedavi



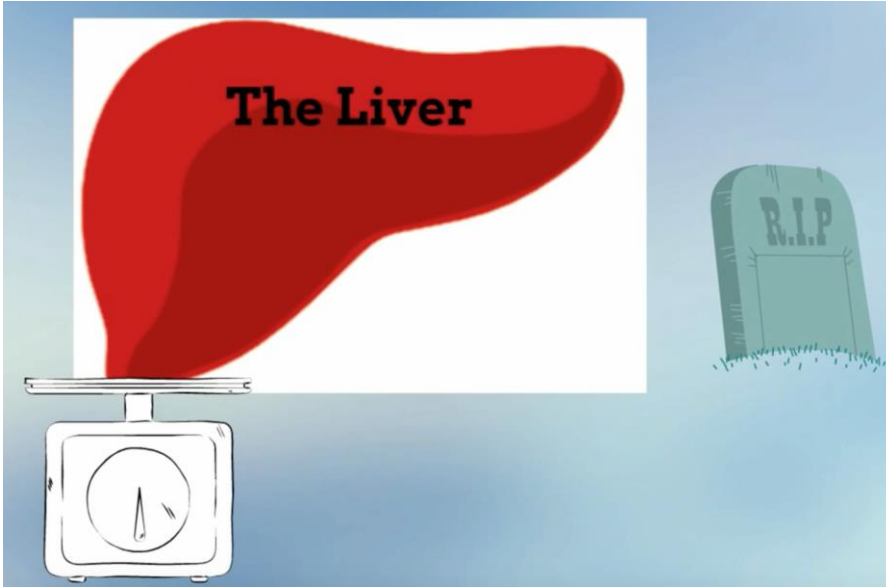
Dr. Yaşar BAYINDIR
yasar.bayindir@inonu.edu.tr







Alternatifi Yok Öldürüyor☹



Yaşamak Güzel Şey...



Akut Karaciğer Yetmezliği

- Akut karaciğer hasarı
- Hepatik ensefalopati
- Yüksek protrombin zamanı/INR
- Eş anlamlılar
 - Fulminan karaciğer yetmezliği
 - Akut hepatik nekroz
 - Fulminan hepatik nekroz
 - Fulminan hepatit
 - Akut sarı atrofi

Akut Karaciğer Yetmezliği: Tanım

- Siroz veya karaciğer hastalığı olmadan
- Hastalık süresi: <26 hafta
- Ensefalopati
 - Semptomlar ortaya çıktıktan sonra sekiz hafta içinde
- Akut karaciğer hasarı
- Bozulmuş sentez fonksiyonu ($\text{INR} \geq 1,5$)

AASLD Guideline. Acute Liver Failure Update 2011.
Lee et al. Hepatology. 2012 Mar;55(3):965-7.

Akut Karaciğer Yetmezliği: Tanım-d

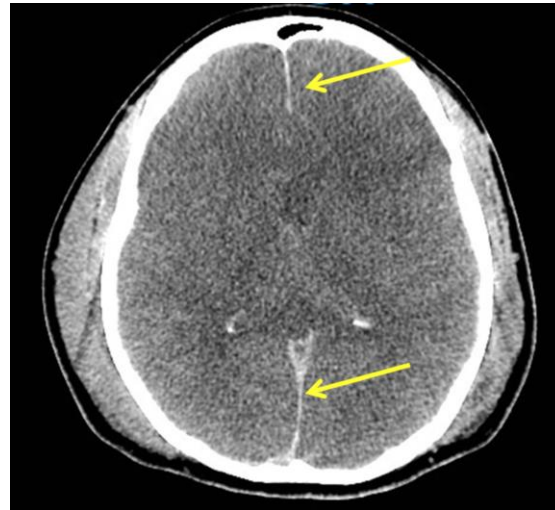
- 26 haftadan önce tanı almış olmak kaydıyla
- Daha önce tanı almamış hastalıklar
 - Wilson hastalığı
 - Vertikal geçişli hepatit B
 - Otoimmün hepatit
- Bu hasta grubunda siroz da olsa akut karaciğer yetmezliği tanısı konabilir
- Aynı şartlarda alkolik hepatit ise; “*acute-on-chronic*” olarak kabul edilmekte

AASLD Guideline. Acute Liver Failure Update 2011.
Lee et al. Hepatology. 2012 Mar;55(3):965-7.

Süre Temelli Sınıflandırma

- Hiperakut (<7 gün) (iyi prognosis)
- Akut (7-21 gün)
- Subakut (>21 gün ile <26 hafta)

Hiperakut ve akut karaciğer yetmezliğinde beyin ödemi daha sık, subakutta nadir



Subakut karaciğer yetmezliğinde akut böbrek yetmezliği ve portal hipertansiyon daha sık

Akut KcY: İnsidans

- Gelişmiş ülkelerde her yıl bir milyon kişi başına 1-6 olgu
- Gelişmemiş ülkelerde veriler yetersiz

AKcY: Etiyoloji

Mnemonic for causes of acute liver failure: The ABCs

A	Acetaminophen, hepatitis A, autoimmune hepatitis, <i>Amanita phalloides</i> (mushroom poisoning), adenovirus
B	Hepatitis B, Budd-Chiari syndrome
C	Cryptogenic, hepatitis C, CMV
D	Hepatitis D, drugs and toxins
E	Hepatitis E, EBV
F	Fatty infiltration - acute fatty liver of pregnancy, Reye's syndrome
G	Genetic - Wilson disease
H	Hypoperfusion (ischemic hepatitis, SOS, sepsis), HELLP syndrome, HSV, heat stroke, hepatectomy, hemophagocytic lymphohistiocytosis
I	Infiltration by tumor

Erişkinde En Sık AKcY Nedeni

- Viral hepatitler
 - Asya
 - Doğu Avrupa Ülkeleri
- İlaç ilişkili akut hepatit
 - Avustralya
 - Danimarka
 - Birleşik Krallık
 - Amerika Birleşik Devletleri

Ülkemizde Akut Karaciğer Yetmezliği

- Kısıtlı veriler

Turk J Gastroenterol 2014; 25: 35-40

Acute liver failure in Turkey: A systematic review

LIVER

Cüneyt Kayaalp, Veysel Ersan, Sezai Yılmaz

Department of Gastrointestinal Surgery, Liver Transplantation Institute, İnönü University, Malatya, Turkey

Yaş ve Cins Dağılımı

	Pediyatrik (n=210)	Erişkin (n=98)*	Toplam (n=308)*
Erkek	119 (%57)	35 (%42)	154 (%52)
Kadın	91 (%43)	48 (%68)	139 (%48)
Yaş (ort)	6,3 yıl	36 yıl	15,7 yıl
Yaş (aralık)	1 ay-16 yıl	17-75 yıl	1 ay-75 yıl

*: 15 hastanın cinsiyeti bilinmiyor

Erişkinde Hepatit B, Çocukta Hepatit A

Etiology	Pediatric n=210	Adult n=98	Total n=308
Viruses	72 (%34)	39 (%40)	111 (%36)
Hepatitis A	44	4	48
Hepatitis B	5	34	39
Hepatitis A and B	1	0	1
Hepatitis Non A-Non E	4	0	4
Hepatitis NonA-NonB-NonC	1	0	1
Epstein Barr Virus	3	0	3
Parvovirus	1	0	1
Cytomegalovirus	0	1	1
Adenovirus	1	0	1
Viral (not specifically defined)	12	0	12

Ülkemizde Ciddi Bir Sorun!

Etiology	Pediatric n=210	Adult n=98	Total n=308
Intoxications	29 (%14)	11 (%11)	40 (%13)
Mushroom intoxication	19	6	25
Toxic (not specific mentioned)	2	3	5
Firework intoxication	7	0	7
Datura stramonium intoxication	1	0	1
Ecstasy	0	2	2

Antitüberküloz ilaçlar

Etiology	Pediatric n=210	Adult n=98	Total n=308
Drug-induced	10 (%5)	19 (%20)	29 (%9)
Paracetamol	2	0	2
Tuberculosis drugs	5	5	10
Aspirin	1	0	1
Diphenylhydantoine	1	0	1
Drug-induced (not mentioned)	0	6	6
Imatinib	0	1	1
Propycil	0	1	1
Levofloxacin	0	1	1
Nimesulide	0	1	1
Pantanzaprole	1	0	1
Nonsteroid anti-inflammatory	0	2	2
Carbamazepine	0	1	1
Multiple myeloma treatment	0	1	1

Bilinmeyen Etiyoloji

Etiology	Pediatric n=210	Adult n=98	Total n=308
Metabolic	41 (%19)	2 (%2)	43 (%14)
Wilson	31	1	32
Galactosemia	3	0	3
Tyrosinemia	4	0	4
Hemachromatosis	1	0	1
Niemann-Pick	1	0	1
Yellow nail syndrome	1	0	1
Citrullinemia	0	1	1
Autoimmune	7 (%3)	3 (%3)	10 (%3)
Cryptogenic	46 (%22)	8 (%8)	54 (%18)

Viral Hepatitler

- Hepatit A
- Hepatit B
- Hepatit C
- Hepatit D
- Hepatit E
- Herpes simpleks virüs
- Varisella zoster virüs
- Epstein-Barr virüs
- Adenovirüs
- Sitomegalovirüs

Lee et al. Hepatology. 2008 Apr;47(4):1401-15.
Lee et al. Semin Liver Dis. 2008 May;28(2):142-52.

Hepatit A

- DSÖ'e göre her yıl 1.4 milyon kişi
- Akut karaciğer yetmezliği nadir (<%1)
- Ancak mortalite yüksek
- %69 spontan iyileşme
- %31 karaciğer nakli veya mortal

Wasley et al. Epidemiol Rev 2006;28:101–111.
Jacobsen et al. Vaccine 2010;28:6653–6657.

Genç Bir Gebede Fulminan Hepatit A

THE JOURNAL OF
Obstetrics and Gynaecology Research

The official Journal of Asia
and Oceania Federation of
AGFOD Obstetrics and Gynaecology
Japan Society of Obstetrics
and Gynaecology

doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01757.x

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 38, No. 4: 745–748, April 2012

Fulminant hepatitis A infection in second trimester of pregnancy requiring living-donor liver transplantation

Yavuz Simsek¹, Burak Isik², Abdullah Karaer¹, Onder Celik¹, Ramazan Kutlu³,
Nasuhi Engin Aydin⁴ and Sezai Yilmaz²

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology and ²General Surgery and ³Radiology and ⁴Pathology, Inonu University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey

Abstract

We present an 18-year-old pregnant woman who was referred to our emergency clinic as a case of acute hepatic failure and hepatic encephalopathy. Laboratory tests showed abnormal liver function tests and serological workup was consistent with acute hepatitis A infection. Ultrasonography revealed a single live fetus with fetal biometry compatible with 18 gestational weeks. The patient underwent a highly urgent liver transplantation using a right lobe graft from her husband. Histological examination of the explanted liver showed acute, lymphocyte-rich, diffuse necrotizing hepatitis, consistent with acute necrotizing hepatitis A. After the operation her allograft function gradually recovered. Her follow-up obstetrics ultrasound revealed a male fetus with severely decreased amniotic fluid. The patient was informed about the poor prognosis of her pregnancy and the pregnancy was terminated by vaginal misoprostol induction. She has maintained a good general condition and liver function for 4 months postoperatively, up to the present time.

Key words: hepatic encephalopathy, hepatic failure, hepatitis A, liver transplantation, pregnancy.

Hepatit B

- Akut karaciğer yetmezliği %1
- Hepatit B genotip D'de en fazla
- Önceden tanı almamış hastalarda reaktivasyon?
- Nakil yapılmayan hastalarda yaşam şansı %26-53

Lavanchy et al. J Viral Hepat 2004;11:97-107.

Garfein et al. Hepatology 2004;40:865–873.

Lee HC. Hepatol Res 2008;38(suppl 1):S9–S13.

Hepatit C

- Tartışmalı???
- Olgu sunumları
- Ülkemizde?

DR. BRETT TRACY (Orcid ID : 0000-0002-1469-3608)

Received Date : 21-Nov-2016

Accepted Date : 08-Dec-2016

Article type : Case Report

.Liver transplantation for fulminant genotype 2a/c hepatitis C virus marked by a rapid recurrence followed by cure

Brett Tracy¹, Roshan Shrestha², Lance Stein², Devina Bhasin², Harrison Pollinger², Raymond A. Rubin²

¹Department of Surgery, Memorial University Medical Center, Savannah, GA, USA

²Department of Transplantation, Piedmont Transplant Institute, Atlanta, GA, USA

Open Access

Case Report

Fulminant Hepatic Failure (FHF) due to acute Hepatitis-C

Bilal Bin Younis¹, Rozina Arshad², Saima Khurhsid³,
Junaid Masood⁴, Farhan Nazir⁵, Maham Tahira⁶

ABSTRACT

Acute hepatitis C (HCV) infection has been identified as an important cause of fulminant hepatic failure (FHF), characterized by rapid deterioration of liver function from massive hepatic necrosis leading to encephalopathy and multi-organ failure. We admitted a female patient at Shalamar Hospital with jaundice, fever, encephalopathy and coagulopathy of short duration with no history of any comorbidity. Her hepatitis viral screen revealed positive anti HCV. Her viral loads were also high. A diagnosis of FHF due to acute HCV infection was made. Patient was treated conservatively and improved gradually. In summary, acute HCV can cause FHF and should be ruled out in patients with FHF of unknown cause in an endemic country for HCV like Pakistan.

Hepatit D

- Koinfeksiyon
 - AKcY: %20
- Süperinfeksiyon
 - AKcY daha nadir
- Tanı önemli
- Nüks?

Hepatit E

- Gelişmekte olan ülkelerde akut karaciğer yetmezliklerinin %20-40'ı
- Gelişmiş ülkelerde seroprevalans çalışmaları
- Artan endişe
- Özellikle genotip 3
- Tanı konulamayan hastalar?

Mantar Zehirlenmesi

- *Amanita phalloides*
- Mantarlar içinde en sık zehirlenme ve ölüm nedeni
- Isıya dayanıklı ve yıkılmayan iki toksin
 - *Phallotoxin*: enterosit membranında hasar
 - Alfa-amanitin toksin (*Amatoxin*): hepatosit hasarı (letal dozu 0,1-0,3 mg/kg)

Mortalite %10-30

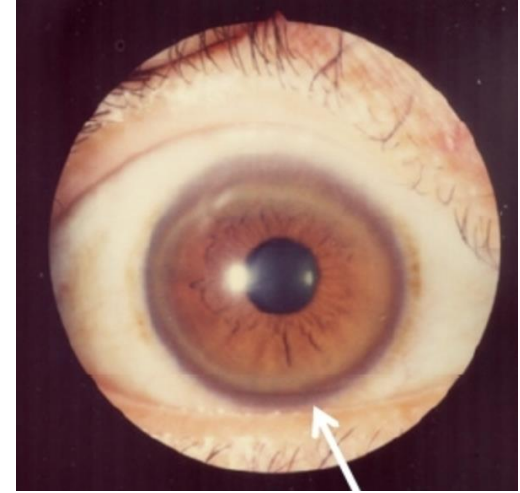


Kardiyovasküler Hastalıklar

- Karaciğer hipoksisi
- Hipoksik hepatopati (şok karaciğeri)
- Aminotransferazlarda çok hızlı artış
- Prognoz altta yatan hastalığa bağlı
- Vasküler obstrüksiyonla giden hastalıklar
- Budd-Chiari Sendromu
- Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (veno-okluziv hastalık)

Wilson Hastalığı

- Otozomal resesif bakır metabolizma bozukluğu
- Karaciğer, beyin ve böbreklerde bakır birikimi
- Prevelans: 1/30.000
- Tanı
 - Düşük seruloplazmin
 - Yüksek idrar bakırı
 - Gözde Kayser-Fleischer halkası



Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

- Genellikle ilk gebelikte, 7.000-15.000 doğumda bir
- Bebeğe ve annede “long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase” eksikliği
- Hepatositlerde trigliserit ve serbest yağ asidi birikimi

AKcY: Semptom ve Bulgular

- Yorgunluk/halsizlik
- Letarji
- Anoreksi
- Bulantı ve/veya kusma
- Sağ üst kadranda ağrısı
- Kaşıntı
- Sarılık
- Asite bağlı abdominal distansiyon
- Ensefalopati
- Serebral ödem
- Hematemez
- Melena
- Hipotansiyon
- Taşikardi

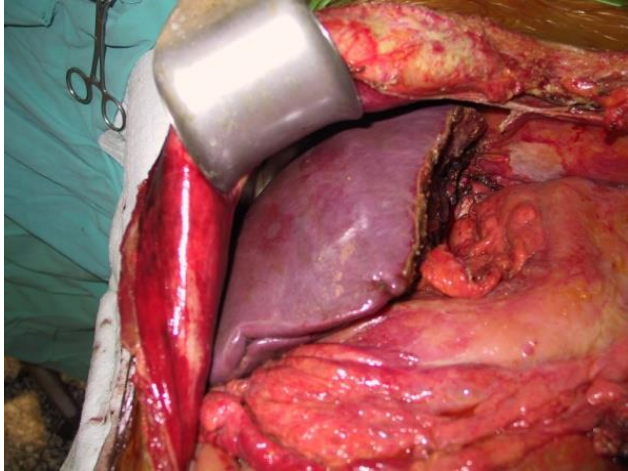
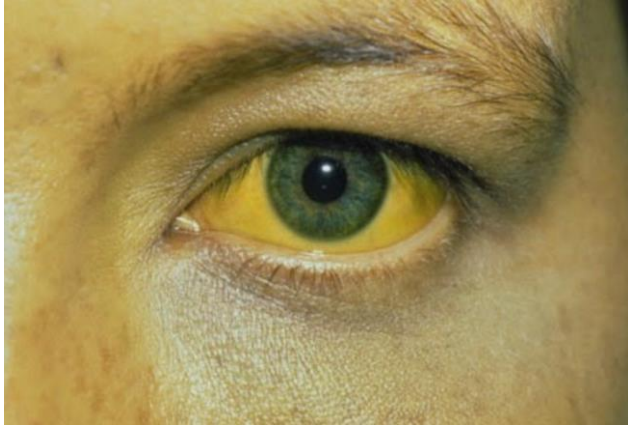
Hepatik Ensefalopati

- Beyin ödemi
- Kafa içi basınç artışı
- Amonyak yüksekliği
- Toksinler
- Katkısı olanlar
 - Hipoglisemi
 - Sepsis
 - Ateş
 - Hipotansiyon

AKcY Olan Hastaların Yönetimi

- Karaciğer nakli yapılan merkezlerde takip edilmeli
- Hastaların %40'ı spontan iyileşmekte
- Transplantasyona engel bir durum varsa transplant hepatolojistine danışılmalı

Akut Karaciğer Yetmezliği: Gelişmeler



Mortalite: %85



Mortalite: %15-20

Laboratuvar-1

- Kan testleri
 - Tam kan sayımı
 - Elektrolitler ve böbrek fonksiyon testleri
 - INR
 - Faktör V, VII
- Karaciğer Fonksiyon testleri
 - Alanin aminotransferaz
 - Aspartat aminotransferaz
 - Alkalen fosfataz
 - Total /direkt bilirubin
 - Albumin
 - Gama glutamil transpeptidaz

Laboratuvar-2

- Kan laktat düzeyi
- Amonyak
- Kan gazı
- HIV testi
- Viral belirteçler
 - Anti-HAV IgM
 - HBsAg, Anti-HBs, Anti-HbclgM/Total, HBV-DNA
 - Anti HCV, HCV-RNA
 - Anti-HEV IgM
 - CMV
 - HSV
 - EBV

Laboratuvar-3

- Otoimmün belirteçler
 - ANA
 - ASMA
 - *Anti-liver kidney microsomal antibody*
- Metabolik belirteçler
 - Ürik asit
 - Serum ve idrar bakırı
- Toksikoloji ve ilaç belirteçleri
 - Asetaminofen
 - Opiyatlar
 - Barbitüratlar
 - Kokain
 - Alkol

Laboratuvar-4

- Gebelik testi
- İdrar testleri
- Kan kültürleri
- İdrar kültürü
- Diğer testler
 - PA akciğer grafisi
 - Abdominal USG ve Doppler USG
 - EKG
 - Ekokardiyogram

Transplantasyon Merkezine Hızlı Sevk

- En yakın transplantasyon merkezi
- Merkez
 - UKM'ye acil bildirim
 - Mail ve faks
 - Onaylanırsa en yakın organ

Laboratuvar Takip

- Günlük
 - Serum aminotransferazlar
 - Bilirubin
- Günde 3-4 kez
 - Koagülasyon parametreleri
 - Tam kan sayımı
 - Metabolik panel
 - Arteriyel kan gazı

Özellikle takip edilmeli

- Hipoglisemi
- Hipokalemi
- Hipomagnezemi
- Hipofosfatemi

Hemodinamik Destek

- Sıvı replasmanı
 - Hedef ortalama arteriyel basınç: 75 mmHg
 - Veya cerebral perfüzyon basıncı: 50-60 mmHg
- Norepinefrin (tercih edilmekte)
- Vazopressin
 - Norepinefrine cevap yoksa eklenebilir
- Hidrokortizon
 - Adrenal yetmezlik varsa

Stravitz et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6:542.
Harry et al. Liver Int 2003; 23:71.
Harry et al. Hepatology 2002; 36:395.

N-asetilsistein

- Başlıca asetaminofen toksisitesi
- Diğer akut karaciğer yetmezlikleri?
 - Asetaminofene bağlı olmayan 173 akut karaciğer yetmezlikli hasta
 - Nakilsiz yaşam şansı: %40 vs %27

N-asetilsistein-d

- Erken dönem ve hafif ensefalopati döneminde daha etkin
- Doz
 - Başlangıç 150 mg/kg/saat, bir saat
 - 12,5 mg/kg/saat, dört saat
 - 6,25 mg/kg/saat 67 saat

Kanamamanın Önlenmesi

- Profilaktik olarak taze donmuş plazma önerilmemekte!
- Küçük bir randomize çalışmada mortaliteye etkisi yok
- Üstelik karaciğer fonksiyonlarını etkilememekte
- Sıvı yüklenmesine neden olabilir
- Peptik ülser profilaksisi önerilmekte

Gazzard et al. Gut. 1975 Aug;16(8):617-20.
Munoz et al. Clin Liver Dis. 2009;13(1):95.

İnfeksiyon Sürveyansı ve Önlem

- Solunum yolu İnfeksiyonları
- Üriner sistem İnfeksiyonları
- Kan dolaşımı İnfeksiyonları

İnfeksiyon bulguları silik ve sinsi

Günlük Yapılması Önerilenler?

- İdrar, balgam ve kan kültürleri
 - Kolonizasyon?
 - Kontaminasyon?
- Akciğer grafisi

AKcY'de Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

- ???
- Randomize çalışma (59 hasta)¹
 - İnfeksiyon oranında azalma
 - Sağ kalımda fark yok
- Retrospektif bir çalışma (1551 hasta)²
 - Kan dolaşımı infeksiyonunda azalma yok
 - Her iki grupta 21 günlük mortalite %30

1. Rolando et al. Hepatology. 1993 Feb;17(2):196-201.

2. Karvellas et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(11):1942.

Pratik Öneri?

- Profilaktik antibiyotik kullanılması☹
- Aktif infeksiyon tedavi edilsin
- Pozitif sürveyans kültür sonuçları değerlendirilsin
- Klinik kötüleşme (ensefalopati derecesinde artış, SIRS) varsa tedavi
- Antifungal tedavi?
 - Uzun süre hastanede kalış
 - Devamlı veno-venöz hemodiyaliz
 - Antibiyotik alan hastalar
 - Glukokortikoid alan hastalar

Beslenme

- Erkenden başlanmalı
- Günlük 60 g protein
- Grade I-II ensefalopati: oral veya enteral beslenme
- Grade III-IV ensefalopati: enteral beslenme
 - Mümkün değilse parenteral beslenme

Sakınılması Gereken İlaçlar

- Sedatif ilaçlardan uzak durulmalı
- Kontrol edilemeyen ciddi ajitasyonlarda
 - Kısa etkili benzodiyazepinler
 - Barbitüratlar
 - Propofol
 - Opioidler konvülsiyon eşiğini düşürmekte!!!

Altta Yatan Neden Yönelik Tedavi

- Asetaminofen toksisitesi
 - N-asetilsistein
- Antiviral tedavi?
- Mantar (*Amanita phalloides*) zehirlenmesi
 - Erken aktif kömür
 - Silibinin (Slimarinin suda çözünen derivesi)
 - Penisilin G

Wilson Hastalığı

- Karaciğer nakli gerekmektedir
- Zaman kazanmak için plazmaferez
 - Daha fazla bakırı uzaklaştırdığı için tercih edilmekte
- Hemodiyaliz
- Periton diyalizi
- Hemofiltrasyon

Otoimmün Hepatit

- Glukokortikoid
 - 40-60 mg prednizon veya prednizolon
(2 hafta veya daha az)
- Septik komplikasyonlar?

Komplikasyonların Yönetimi

- Asit baz dengesizliği
 - Alkaloz (erken dönemde daha sık, amonyum (NH_4^+)'un, amonyak (NH_3)'a dönüşümünde artışa neden olmakta)
 - Asidoz (laktik asidoz)
- Hipokalemi
- Hiponatremi
- Hipoglisemi
 - Mortaliteyi artırmakta
- Hipofosfatemi (genellikle müdahale gereksiz)
 - İyi prognoz göstergesi

Koagülopati Tedavisi

- INR'yi düzeltmek için TDP gereksiz!
- Ne zaman verelim:
 - Önemli kanama varsa
 - Kanama riski yüksek girişim yapılacaksa
 - İntrakraniyal basınç ölçümü için kateter takılacaksa
- Kriyopresipitat
 - Önemli hipofibrinojenemi varsa (<100 mg/dL)
- K vitamini
 - Emilim bozuk olacağı için IV verilmeli

Karaciğer Destek Sistemleri

- Karaciğer toksinlerinin eliminasyonu
 - Yüksek akımlı diyaliz
 - Plazma değişimi
 - Standart hemodiyaliz
 - Hemoperfüzyon
 - Yabancı albuminle diyaliz (MARS)
 - Kendi albumini ile diyaliz (Prometheus®)
- Biyoartifisiyal sistemler
 - BAL (*Bioartificial Liver*)
- Ekstrakorporeal Cihazlar
 - ELAD (*Extracorporeal Liver Assist Device*)

Son Çare Transplantasyon!

- Ensefalopati düzelse bile
- Mortalite değişmemekte
- Karaciğer başka...
- Çaresizlik...

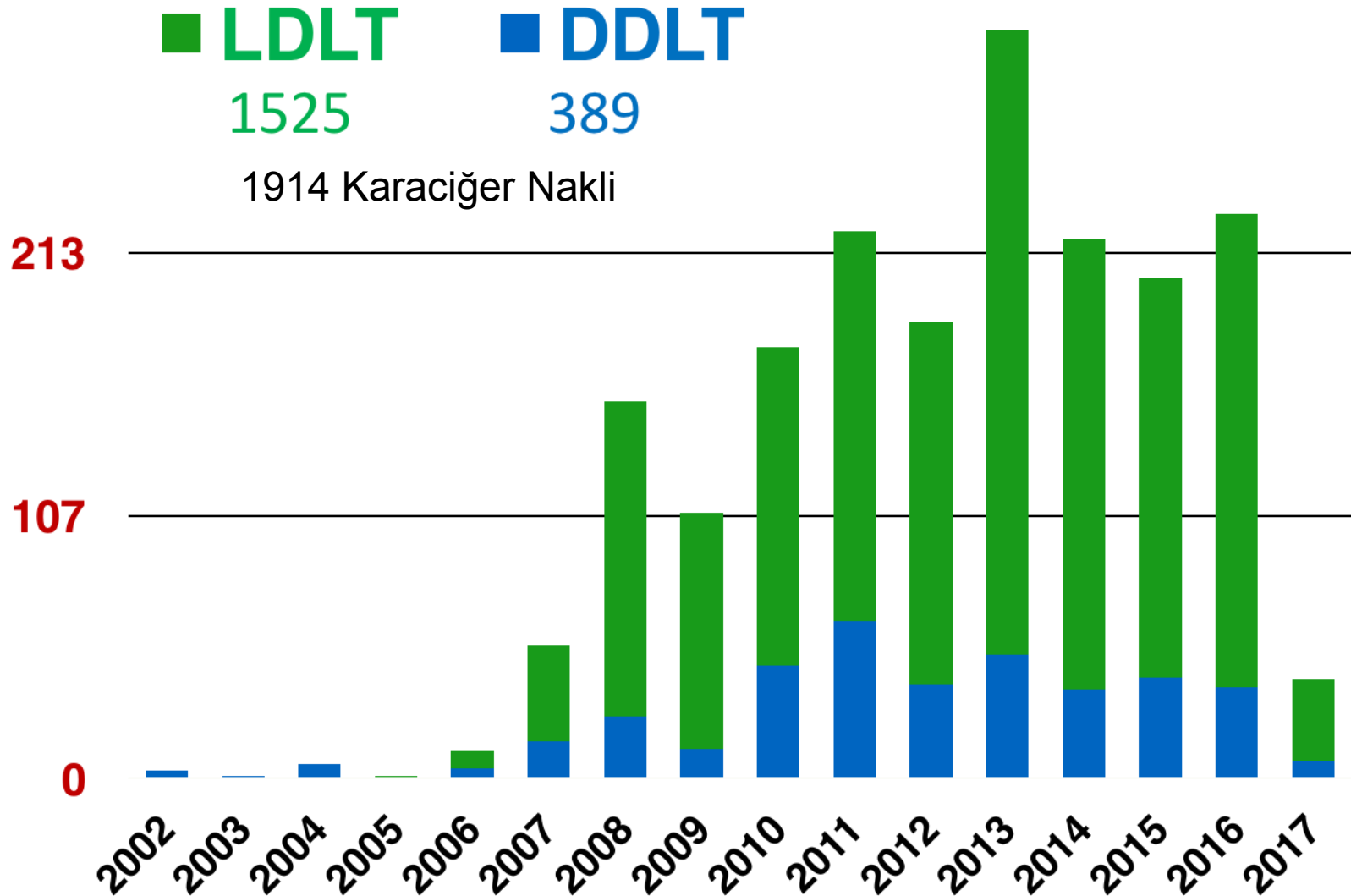


Spontan İyileşme

Ensefalopati	Spontan iyileşme
Grade I-II	%65-70
Grade III	%40-50
Grade IV	<%20

O'Grady et al. Gastroenterology. 1989;97(2):439.

Karaciğer Nakli-Malatya Deneyimi



Hangi Hastaya Medikal Tedavi?

- 26 akut karaciğer yetmezliği olan hastaya transplantasyon
- Hastaların hepsi grade III ve IV
- 16 yaşayan
- 10 kaybedilen
 - 6'sı grade IV ensefalopati



*"Beklemek güzeldir,
Ama doğru durakta.."*

Can Yücel





Sonuç

- En uygun yoğun bakım/merkezde takip edilmeli
- Komplikasyonlar tedavi edilmeli
- Beslenme desteği sağlanmalı
- Geç kalmadan transplantasyon kararı verilmeli
- Multidisipliner yaklaşılmalı



Teşekkür Ederim...

