

AKUT HEPATİT A

Olgu Sunumu

Doç. Dr. Yasemin ÇAKIR KIYMAZ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji ABD



Öykü

- 60 yaş
- Erkek
- DM
- HT
- Malign melanom
- Hipotiroidi
- Meslek: Emekli
- Sivas merkezde yaşıyor
- Şikayet
 - **Bilinç bulanıklığı, konuşma bozukluğu**
 - **2 gündür**
- Sistem sorgusu
 - **Halsizlik**
- Kullandığı ilaçlar
 - Levotriksin 50 mcg 1x1
 - Metformin 1000 mg 2x1
 - Nivolumab 1 mg/kg (4 haftada bir)
 - İpilimumab 3 mg/kg En son dozu 2 gün önce almış

Fizik Muayene

- Vital bulgular normal
- Genel durumu orta
- Bilinç açık
- **Oryantasyon kooperasyon kısıtlı**
- **Batın distandü**
- **Hepatosplenomegali**
- **Traube kapalı**
- Diğer sistem muayaneleri normal

İlk Başvuru-Laboratuvar

Parametre	Sonuç	Referans	Parametre	Sonuç	Referans
AST (U/L)	1141	0-40	Albümin (g/L)	29,4	35-52
ALT (U/L)	1075	0-40	T.Protein (g/L)	51,1	64-83
ALP (IU/mL)	366	40-130	INR	1,58	0,8-1,2
GGT (U/L)	617	10-71	Kreatinin (mg/dL)	1,1	0,7-1,2
Total bilirubin (mg/dL)	2,16	0,1-1,2	BUN (mg/dL)	22,1	6-20
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,68	0-0,3	Lökosit sayısı (10 ⁹ /L)	18,9	4-10,5
Amonyak (µg/dL)	239	27-102	Trombosit sayısı (10 ⁹ /L)	205	150-450

İlk Başvuru- Görüntüleme

Beyin MR

- Periventriküler beyaz cevherde yaş ile uyumsuz kıyı bölgelerine yerleşmiş, bir kısmı ventriküllere dik seyirli gliotik T2 ve FLAIR sinyal artışı sahası mevcuttur.
- Olgunun vaskülitik etiyolojiler ve küçük damar hastalıklar açısından değerlendirilmesi önerilir.
- Bilateral frontal bölgelerde peri ve supraventriküler beyaz cevherler düzeyinde korpus kallosum boyunca devam eden lineer seyirli 5 cm uzunlukta, T2A ve FLAIR sinyal artış sahası mevcuttur.
- Artefakt olasılığı bulunabileceği gibi post-travmatik-post-operatif değişiklik kuşkusu dışlanamamaktadır.

İlk Başvuru- Görüntüleme

Batın BT

- **Perikolesistik alanda subhepatik alanda perisplenik , subsplenik alanda , parakolik alanda ve pelvik bölgede yaygın serbest sıvılar izlenmektedir.**
- Duodenum 1. ve 2. kıta hafif ödemli görünümündedir.
- Sol sürrenal gland korpus diffüz kalın görünümündedir.
- Sigmoid kolonda yer yer milimetrik divertiküller izlenmektedir.
- Mide duvarları yer yer ödemli görünümündedir.

Viral Serolojik Belirteçler

❑ HBV

- HBsAg (-)
- Anti-HBs (-)
- Anti-HBc IgM (-)
- Anti-HBc IgG (-)

❑ HCV

- Anti-HCV (-)

❑ HAV

- **Anti-HAV IgM (+)**
- **Anti-HAV IgG (+)**

İlk Başvuru- Konsültasyon

- Nöroloji

- Hastanın mevcut klinik durumu enfektif-metabolik değerlerindeki bozulmaya bağlanmıştır.
- Hepatik ensefalopati ? , Fulminan hepatit ?

- Gastroenteroloji

- Hepatik ensefalopati ve siroz düşünülmedi.

- İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

- **Akut hepatit A infeksiyonu ön tanısı ile yatış**

Soru

- 60 yaşımda **Anti-HAV IgM** pozitifliği
- Gerçek akut hepatit A mı, yalancı pozitiflik mi?



Takip-Viral Serolojik Belirteçler

? HAV

- Anti-HAV IgM (+)
- Anti-HAV IgG (+)

Rapor Numarası : 143923330 [].[101].[7984633].[2026]

Tetkiki İsteyen :
İSMAİL KIVANÇ CEBECİOĞLU
ACİL

Numune Türü :
Kan

Tetkik İstem Zamanı :
30.03.2025 00:09:08

Numune Alma Zamanı :

Numune Kabul Zamanı :

Uzman Onay Zamanı :
30.03.2025 08:55:29

ELİSA I 'TEST / LERİ	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı *	Önceki Sonuçlar
Hepatit A:					
Anti HAV Total	>100	POZİTİF	mIU/mL	<20.00 NEGATİF >20.00 POZİTİF	
Anti HAV IgM	5.08	POZİTİF	AU/mL	<2.00 NEGATİF >2.00 POZİTİF	

Rapor Numarası : 143975428 [].[140].[7984643].[2026]

Tetkiki İsteyen :
YASEMİN ÇAKIR KIYMAZ
ENFEKSİYON

Numune Türü :
Kan

Tetkik İstem Zamanı :
04.04.2025 19:34:52

Numune Alma Zamanı :

Numune Kabul Zamanı :
04.04.2025 20:22:20

Uzman Onay Zamanı :
07.04.2025 13:38:48

ELİSA I 'TEST / LERİ	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı *	Önceki Sonuçlar
Hepatit A:					
Anti HAV Total	>100	POZİTİF	mIU/mL	<20.00 NEGATİF >20.00 POZİTİF	>100 >100
Anti HAV IgM	3.68	POZİTİF	AU/mL	<2.00 NEGATİF >2.00 POZİTİF	5.08 5.08

Cevap

- **Epidemiyolojik Bakış:** Türkiye’de değişen hijyen koşulları nedeniyle, ileri yaş popülasyonunda Anti-HAV seronegatif birey oranı artmaktadır. 60 yaş, akut enfeksiyon için imkansız değildir ve tablo ağır seyredebilir.
- **Anti HAV Ig M**
 - **Başlangıç:** 5.08 (Eşik değer 1.0’ın ~5 katı; güçlü pozitiflik)
 - **1 hafta sonra: 3,6** (%29’luk anlamlı bir düşüş)
- **Yalancı Pozitiflik Ekartasyonu:**
 - Romatoid faktör veya çapraz reaksiyon kaynaklı yalancı pozitiflikler genellikle **sınır değerlerde (S/CO: 1.0 - 1.2)** ve sabit kalma eğilimindedir.
 - Bu vakadaki yüksek başlangıç değeri ve belirgin düşüş trendi, biyolojik bir antikor kinetiğini göstermektedir.
- **Ayırıcı Tanı:** Geçmiş enfeksiyonda yalnızca IgG pozitifleşir, IgM negatif kalır. Mevcut tablodaki yüksek ve değişken IgM, **akut hepatit A** tanısını desteklemektedir.

Soru

- Hastada Anti-HAV IgM pozitifliği var, ancak eř zamanlı olarak **nivolumab ve ipilimumab** kullanıyor.
- Bu tabloyu sadece **viral hepatit** olarak mı görmeliyiz, yoksa immünoterapinin tetiklediđi **immün ilişkili hepatotoksisite** tablosu viral infeksiyonla alevlenmiř olabilir mi?



İPİLİMUMAB ve NIVOLUMAB

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (İmmünoterapi)

İPİLİMUMAB

Anti-CTLA-4 monoklonal antikor



- CTLA-4 reseptörünü hedefler.
- T hücre aktivasyonunun erken aşamasında (lenf düğümünde) etki gösterir.
- T hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu artırarak antitümör bağışıklığı güçlendirir.

KULLANIM ALANLARI (Örnek)

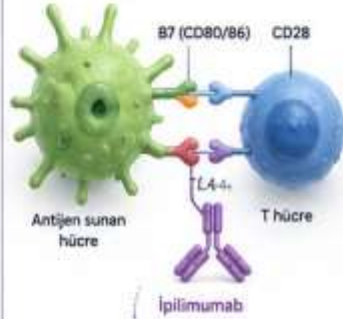
- Malign melanom
- Renal hücreli karsinom
- Non-küçük hücreli akciğer kanseri
- (Diğer endikasyonlar için onaylı kombinasyon rejimleri)



ETKİ MEKANİZMASI

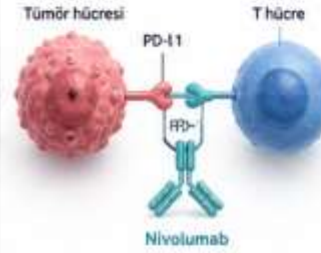
T hücrelerin tümör hücrelerini tanıyıp yok etmesini engelleyen "kontrol noktaları"nı bloke eder.

1. CTLA-4 YOLAĞI (Lenf düğümünde)



T hücre aktivasyonu
ve proliferasyonu artar

2. PD-1/PD-L1 YOLAĞI (Tümör mikroçevresinde)



T hücrenin tümörü
tanıması ve öldürmesi artar

Antitümör immün yanıt artar

NIVOLUMAB

Anti-PD-1 monoklonal antikor



- PD-1 reseptörünü hedefler.
- Tümör mikroçevresinde, T hücrelerinin inhibisyonunu (yorgunluk/enerji) engeller.
- T hücrelerinin tümör hücrelerini tanımasını ve öldürmesini artırır.

KULLANIM ALANLARI (Örnek)

- Malign melanom
- Non-küçük hücreli akciğer kanseri
- Renal hücreli karsinom
- Hodgkin lenfoma
- Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom
- (Diğer endikasyonlar için onaylı kombinasyon rejimleri)



NASIL ÇALIŞIR?

Vücudun kendi bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser hücrelerine karşı savaşmasını sağlar.



KOMBİNASYON

Ipilimumab + Nivolumab kombinasyonu, bazı kanser türlerinde tekli tedaviye göre daha yüksek yanıt oranı sağlayabilir.



YAN ETKİLER

Bağışıklık sisteminin normal dokulara saldırmasına bağlı "immün aracı" yan etkiler görülebilir.

(Deri, barsak, karaciğer, endokrin bezler, akciğer vb.)



KLİNİK FAYDA

Sağkalım avantajı ve uzun süreli yanıt potansiyeli sağlayarak birçok kanser türünde tedavi paradigmasını değiştirmiştir.

Cevap

- **Tetikleyici: Akut Hepatit A**

- HAV infeksiyonu ile başlayan primer hepatoselüler hasar
- Bağışıklık sistemi için ilk antijenik uyarı

- **İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin etkisi**

- **Nivolumab & Ipilimumab:** PD-1 ve CTLA-4 blokajı



Sonuç: T-hücre aktivasyonu ve sitokin deşarjı

- **Patolojik Süreç: Hiper-inflamatuar Yanıt**

- **Kontrol Kaybı:** Normalde "kendi kendini sınırlayan" viral süreçten kopuş
- T-hücrelerinin sadece virüslü hücrelere değil, tüm karaciğer parankimine yönelik masif ve kontrolsüz saldırısı

Soru

- Hastanın batnında yaygın asit olması, altta yatan kronik bir karaciğer hastalığına mı işaret eder, yoksa akut hepatit A seyrinde bu denli erken dönemde asit bekler miyiz?



Cevap

- Akut Hepatit A seyrinde asit görülmesi, tablonun basit bir "sarılık" aşamasını geçtiğini ve "**akut karaciğer yetmezliği**" fazına girdiğini gösterir.
- Ayırıcı tanı : Portal ven trombozu, malignite ilişkili asit, **immün ilişkili hepatit**, karaciğer metastazı
- **İmmünoterapi Etkisi**
 - **Sinüzoidal Hasar**: Nivolumab/Ipilimumab kullanımı → Endotel hasarı → **Veno-oklüzif benzeri tablo**
 - Sadece hücresel nekroz değil, karaciğer içi damar yataklarının çöküşü söz konusudur.
 - Viral nekroz + immün-ilişkili sinüzoidal hasar → asit

Takip-Laboratuvar

Tarih	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T. Bilirübin (mg/dL)	D. Bilirübin (mg/dL)	INR	Kreatinin (mg/dL)	WBC (10^9/L)	PLT (10^9/L)
29.03.25	1141	1075	366	617	2,16	0,68	1,58	1,16	18,9	205
30.03.25	683	1099	357	555	2,45	1,54	1,56	0,87	15,6	219
31.03.25	528	955	329	654	1,77	1,19	1,43	0,83	19,2	214
01.04.25	354	764	439	672	1,88	1,07	1,43	0,94	20,1	232
02.04.25	494	867	506	570	2,51	1,34	1,69	1,03	20,4	166

Soru

- 02.04.25 tarihindeki laboratuvar deęerlerinde görülen rebound, Hepatit A'nın relaps formuyla uyumlu mudur?



Cevap

- Bu tablo klasik anlamda bir "**relapsing hepatit A**" değildir.
- **Neden?** Hepatit A'nın relaps formu, genellikle hasta tamamen iyileştikten haftalar veya aylar sonra (genellikle 4-15 hafta sonra) ortaya çıkar.
- Buradaki durum, hastalığın "**bifazik akut seyri**" veya daha doğrusu hücresel nekrozun ikinci dalgası olabilir.
- İlk dalga virüsün kendisi tarafından yapılmışken, 02.04'teki rebound, **nivolumab ve ipilimumab** etkisiyle T-hücrelerinin karaciğere yaptığı ikincil saldırı olabilir.

Soru

- Hastada transaminazlar gerilerken ALP ve GGT'nin artış trendinde olması '**kolestatik hepatit A**' tablosuna mı işaret ediyor?
- Bu durumun iyileşme süreci üzerindeki etkisi nedir?



Cevap

- Evet, bu tablo "**kolestatik hepatit A**" varyantı ile uyumludur, ancak hastanın özel durumu nedeniyle daha karmaşıktır.
- Transaminazların düşmeye başlaması hepatosit hasarının pik noktasını geçtiğini düşündürse de; ALP, GGT ve bilirübinin yükselmeye devam etmesi, hasarın **safra kanalikülleri ve küçük safra yolları düzeyine** kaydığını gösterir.
- **Mekanizma:** Hepatit A virüsü bazen karaciğerde sadece hücre ölümü yapmakla kalmaz, aynı zamanda safra akışını tamamen durduran yoğun bir inflamasyona neden olur.

Cevap

- Kolestatik varyant, iyileşme sürecini "**uzatan**" bir durumdur ancak prognoz açısından çift taraflı bir kılıçtır.
- Literatürde "saf kolestatik hepatit A" vakaları genellikle çok uzun sürse de, nadiren karaciğer yetmezliğine gider.
- **Bu Hastadaki Risk:** Bu hastada tablo sadece "uzamış sarılık" değil; eş zamanlı olarak **INR'nin yükselmesidir**. Eğer kolestaza INR yüksekliği ve ensefalopati eşlik ediyorsa, bu "**benign kolestatik süreç**"ten çıkmış, "**masif yıkımlı karaciğer yetmezliği**" fazına girmiş demektir.

Takip-Konsültasyon (02.04.25) (Yatış 4. gün)

- Genel durumu orta
- Bilinç uykuya meyilli, kısıtlı oryante koopere
- **Gastroenteroloji konsültasyonu**
 - Fulminan hepatit ve
hepatik ensefalopati açısından danışılıyor.
- **Nöroloji konsültasyonu**
 - Bilinç bulanıklığı

- Hepatobiler USG ve portal ven doopler USG
- Duphalac 3x1, lavman 2x1
- Nöroloji konsültasyonu

- Metabolik infektif durum tedavisi
- Tablo devamı halinde EEG çekilmesi

Soru

- Hastanın başvurusundaki bilinç değişikliğini doğrudan **hepatik ensefalopati** olarak mı kabul etmeliyiz?



Hepatik ensefalopati

- Hepatik Ensefalopati tanısı, temel olarak **klirik bir tanı**
- **Tanı** —→ laboratuvar testlerinden ziyade, nörolojik muayene ve diğer olası nedenlerin dışlanması
- **Metabolik:** Hipoglisemi, elektrolit bozuklukları, üremi
- **İntrakraniyal:** SVO, beyin kanaması, tümör veya metastaz
- **Toksik:** Alkol yoksunluğu, ilaç intoksikasyonu
- **İnfeksiyon:** Menenjit, ensefalit

Akut karaciğer hasarı olan bir hastada eşzamanlı gelişen bilinç değişikliği, konuşma bozukluğu, aksi ispatlanana kadar "**hepatik ensefalopati**" kabul edilmeli

Hepatik ensefalopati

Table 2. WHC and clinical description.

WHC including MHE	ISHEN	Description	Suggested operative criteria	Comment
Unimpaired		No encephalopathy at all, no history of HE	Tested and proved to be normal	
Minimal	Covert	Psychometric or neuropsychological alterations of tests exploring psychomotor speed/executive functions or neurophysiological alterations without clinical evidence of mental change.	Abnormal results of established psychometric or neuropsychological tests without clinical manifestations	No universal criteria for diagnosis. Local standards and expertise required
Grade I		• Trivial lack of awareness • Euphoria or anxiety • Shortened attention span • Impairment of addition or subtraction • Altered sleep rhythm	Despite oriented in time and space (see below), the patient appears to have some cognitive/behavioural decay with respect to his/her standard on clinical examination, or to the caregivers	Clinical findings usually not reproducible
Grade II	Overt	• Lethargy or apathy • Disorientation for time • Obvious personality change • Inappropriate behavior • Dyspraxia • Asterixis	Disoriented for time (at least three of the followings are wrong: day of the month, day of the week, month, season or year) $\pm$ the other mentioned symptoms	Clinical findings variable but reproducible to some extent
Grade III		• Somnolence to semi-stupor • Responsive to stimuli • Confused • Gross disorientation • Bizarre behavior	Disoriented also for space (at least three of the following wrongly reported: country, state [or region], city or place) $\pm$ the other mentioned symptoms	Clinical findings reproducible to some extent
			even to pain stimuli	Comatose state usually reproducible

Hastanın "konuşma bozukluğu ve kısıtlı oryantasyonu»

West Haven kriterlerine göre **evre 2 hepatik ensefalopati** ile uyumludur.

Takip-Görüntüleme (02.04.25) (Yatış 4. gün)

Portal ven doppler USG

- Karaciğer sağ lob boyutu 22 cm olup eko paterni grade 3 artmıştır.
- Hepatomegali+hepatosteatoz
- Portal ven çapı karaciğer hilus düzeyinde 14 mm olup, hasta uyumsuzluğu sebebiyle portal ven akım değerlendirmesi net olarak yapılamadı.
- Batın içinde perihepatik alanda ve perisplenik alanda ve batın tüm kadrarlarda yaygın masif serbest sıvı dikkat çekmektedir.
- Hastaya klinik korelasyon ve gereklilik halinde ileri tetkik inceleme önerilir.

Takip-Konsültasyon (02.04.25) (Yatış 4. gün)

- Gastroenteroloji konsültasyonu

- Hepatobiliyer USG ve portal ven doppler USG sonucu ile değerlendirilmesi



Öneriler

- Günlük KCFT, bilirubin ve INR takibi
- Bilirubinlerde artış olması halinde MRCP çekilerek rekonsu

Hasta duramadığı için MRCP çekilemiyor

Takip-Laboratuvar

Tarih	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T. Bilirubin (mg/dL)	D. Bilirubin (mg/dL)	INR	Kreatinin (mg/dL)	WBC (10^9/L)	PLT (10^9/L)
29.03.25	1141	1075	366	617	2,16	0,68	1,58	1,16	18,9	205
30.03.25	683	1099	357	555	2,45	1,54	1,56	0,87	15,6	219
31.03.25	528	955	329	654	1,77	1,19	1,43	0,83	19,2	214
01.04.25	354	764	439	672	1,88	1,07	1,43	0,94	20,1	232
02.04.25	494	867	506	570	2,51	1,34	1,69	1,03	20,4	166
03.04.25	693	893	486	574	3,72	2,85	1,72	1,09	22,4	142
04.04.25	717	929	508	553	5,28	3,30	1,94	1,22	24,2	136
05.04.25	1122	1199	472	478	6,60	3,99	2,08	1,34	28,6	112
06.04.25	815	1093	407	437	7,26	4,36	1,94	1,50	32,8	92

Soru

- Bu tablo yalnızca Hepatit A ile açıklanabilir mi?
- Ayırıcı tanıda hangi etiyolojiler düşünölmelidir?



Cevap

Rare precipitants

Extrahepatic

Viral infection

Epstein-Barr virus (EBV)

AST and ALT >x3 ULN IU/ml Viral Capsid Antigen (VCA)-IgM antibody, Early Antigen (EA-D) antibody, Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA) antibody, EBV quantitative PCR

Cytomegalovirus (CMV)

AST and ALT >3x ULN IU/ml CMV IgG antibody CMV quantitative PCR

Herpes simplex virus (HSV 1, 2, 6)

AST and ALT >1,000 IU/ml, HSV 1 and 2 IgM antibodies, HSV qualitative PCR

Varicella zoster virus (VZV)

AST and ALT >1,000 IU/ml, VZV IgM antibodies, qualitative PCR

Precipitant	Diagnosis
Human immunodeficiency virus (HIV)	Mild elevations of AST and/or ALT, HIV-1/-2 antibodies, quantitative PCR
Parvovirus B19	AST and ALT >3-5 ULN IU/ml, parvovirus B19 IgM, qualitative PCR
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Mild elevations of AST and/or ALT, positive PCR or rapid antigenic tests in respiratory samples
Influenza A, influenza B, syncytial respiratory virus	Mild elevations of AST and/or ALT, positive PCR in respiratory samples
Parasitic infection	
Visceral Leishmaniasis	Elevations of AST, ALT, AP and GGT, detection of Leishmania, parasite or DNA, in tissues of relevance (bone marrow aspirate> lymph nodes >liver biopsy; stain, PCR or culture) and serology (positive IgG and IgM antibodies)
Surgical or radiological intervention	Recent surgery or invasive radiological intervention (7-day time frame)

Soru

- Malign melanom öyküsü ve immünoterapi kullanımı göz önüne alındığında, nörolojik semptomları **paraneoplastik bir sendrom** veya **immün-ilişkili ensefalit** açısından da değerlendirmeli miyiz?
- Yoksa karaciğer tablosu bu kliniği açıklamak için yeterli mi?



Cevap

- Nivolumab ve Ipilimumab kullanan bir hastada "bilinç bulanıklığı" sadece karaciğere bağlanamaz.
- İmmün-ilişkili ensefalit veya paraneoplastik sendrom olasılığı mutlaka dışlanmalıdır.
- **İmmün-İlişkili Ensefalit:** Nivolumab/Ipilimumab kombinasyonu bağışıklık sisteminin beyne saldırmasına yol açabilir. Bu tablo karaciğer testlerinden bağımsız olarak gelişebilir.
- **Melanom Metastazı:** Melanom, beyne en sık metastaz yapan kanserlerden biridir. Konuşma bozukluğu beyindeki bir kitle etkisinden de kaynaklanabilir.
- **Paraneoplastik Sendrom:** Daha düşük bir olasılık olsa da, kanserin salgıladığı antikorlar sinir sistemini etkileyebilir.

Takip-Laboratuvar

Tarih	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T. Bilirubin (mg/dL)	D. Bilirubin (mg/dL)	INR	Kreatinin (mg/dL)	WBC (10 ⁹ /L)	PLT (10 ⁹ /L)
29.03.25	1141	1075	366	617	2,16	0,68	1,58	1,16	18,9	205
30.03.25	683	1099	357	555	2,45	1,54	1,56	0,87	15,6	219
31.03.25	528	955	329	654	1,77	1,19	1,43	0,83	19,2	214
01.04.25	354	764	439	672	1,88	1,07	1,43	0,94	20,1	232
02.04.25	494	867	506	570	2,51	1,34	1,69	1,03	20,4	166
03.04.25	693	893	486	574	3,72	2,85	1,72	1,09	22,4	142
04.04.25	717	929	508	553	5,28	3,30	1,94	1,22	24,2	136
05.04.25	1122	1199	472	478	6,60	3,99	2,08	1,34	28,6	112
06.04.25	815	1093	407	437	7,26	4,36	1,94	1,50	32,8	92

Soru

- Akut Hepatit A seyrinde 30.000'i aşan WBC değerini sadece viral bir inflamasyonla açıklamak mümkün müdür?
- Bu tabloyu bir "**sistemik inflamatuvar yanıt sendromu**" olarak mı okumalıyız, yoksa maskelenmiş bir "**sepsis**" olabilir mi ?
- Hastanın kullandığı immün kontrol noktası inhibitörleri (Nivolumab/Ipilimumab) bağışıklık sistemini "hiperreaktif" hale getirmiş olabilir mi?



Cevap

- **Hayır, açıklanamaz.**
- Viral hepatitlerin tipik seyrinde lökosit sayısı genellikle normaldir veya lökopeni görülür.
- WBC'nin 32.800'e çıkması bir "lökemoid reaksiyon"dur.
- Bu durum viral bir enfeksiyondan ziyade; ya **masif bir hücre nekrozu** sonucu açığa çıkan sitokinlere bağlıdır ya da tabloya **ikincil bir patoloji** (sepsis, HLH vb.) eklenmiş olabilir.

Cevap

- **SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu):** Karaciğer hücrelerindeki masif nekroz, kana çok yüksek miktarda DAMPs salınır. Bu moleküller bağışıklık sistemini alarma geçirerek ateşi olmasa bile hastada 30.000 WBC ile seyreden ağır bir SIRS tablosu yaratabilir.
- **Maskelenmiş Sepsis:** Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar fonksiyonel olarak immün yetmezliklidir. Batındaki yaygın asit, bağırsaklardan translokasyonunu kolaylaştırır. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ciddi bir infeksiyonu olsa bile ateş yanıtı veremeyebilir.

Cevap

- Hastanın **nivolumab ve ipilimumab** kullanıyor olması, bu **WBC artışını** daha farklı bir boyuta taşır:
- Bu ilaçlar bağışıklık sisteminin "frenlerini" kopardığı için, viral infeksiyonun başlattığı yanıt kontrolsüz bir **sitokin fırtınasına** dönüşmüş olabilir.
- Bu hastada **sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz** tablosu akla getirilmelidir.

Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz

- İnfeksiyöz, malign veya otoimmün bir tetikleyiciye yanıt olarak gelişen
- **KontROLSÜZ bir immün aktivasyon** ve **hiperinflamasyon** ile karakterize
- Hayatı tehdit eden sistemik bir sendrom

Sitotoksik T-lenfositler ve NK hücrelerin fonksiyonları bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofa

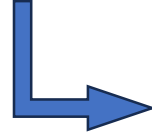
HLH-2024 diagnostic criteria (5 of 7 must be met for diagnosis):	Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) Splenomegaly (≥ 2 cm below costal margin) Bicytopenia (Haemoglobin $< 90\text{g/L}$, Platelets $< 100 \times 10^9/\text{L}$, Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$) Hypertriglyceridaemia (Triglyceride ≥ 3.0 mmol/L) or hypofibrinogenaemia (Fibrinogen ≤ 1.5 g/L) Hemophagocytosis Hyperferritinaemia (≥ 500 $\mu\text{g/L}$) Elevated soluble CD25 (≥ 2400 U/mL)
Other features:	Reduced or absent NK-cell activity Hepatomegaly Elevated aminotransferases Elevated Bilirubin Elevated Lactate dehydrogenase Elevated D-Dimer Elevated CSF cells or protein Known underlying immunosuppression
Primary HLH (inherited)	as above
Secondary HLH (acquired)	as above

Takip (03.04.25) (Yatış 5. gün)

- Bilinç açık, kişi oryantasyonu var, yer oryantasyonu aralıklı olarak var.
- Hastanın potasyumu yüksek gelmesi üzerine tamponize mayi başlanıyor.

- **Gastroenteroloji konsültasyonu**

- Akut karaciğer yetmezliği açısından danışılıyor.



Öneriler

- Parasentez yapılarak glukoz, LDH, Na, albumin, total protein, amilaz, hücre sayımı, gram-giemsas boyama, kültür ve sitolojisi çalışılması
- Hastaya portal ven trombozu açısından BT anjio çekilmesi

Takip-Laboratuvar

- Periton sıvı kültürü: Üreme yok
- Periton sıvı Gram boyamada bakteri görülmedi.
- Hücre sayımı: 82 hücre/mm³
- Transuda karakterde periton sıvısı
- **Fibrinojen 141 mg/dL (ilk başvuru 287 mg/dL)**
- Procalsitonin: 0,9
- CRP: 54 mg/L (ilk başvuru 64 mg/L)
- Kan kültürü: Üreme yok
- Periferik yayma: Nötrofilik hakimiyet, sola kayma, toksik granülasyon, kümeleme yapmayan sayıca azalmış trombositler

Takip-Laboratuvar

BT anjio

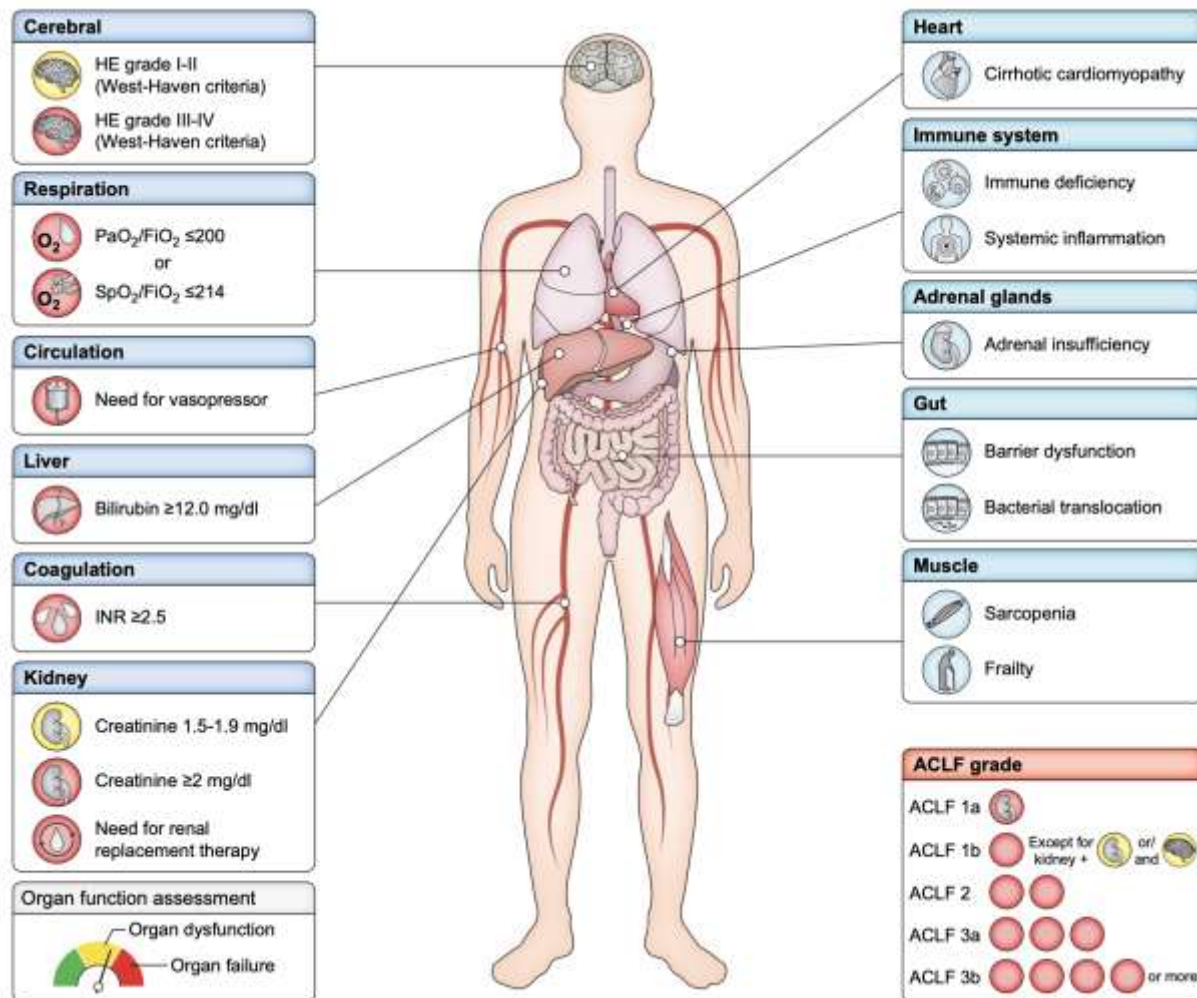
- Karaciğer sağ lob kraniokaudal boyutu 20.5 cm olarak ölçülmüş olup artmıştır. Karaciğer parankimi heterojen görünümde izlenmektedir. Konfülens düzeyinde **portal vende , spero mezenterik ven ve splenik ven proksimal kesiminde şüpheli hipodens görünüm dikkati çekmektedir. Hastanın klinik ile birlikte değerlendirilmesi önerilir.** Hepatik venler net olarak seçilememektedir. Karaciğer kontur ve diğer parankim yapısı normaldir.
Safra kesesi duvarlarında diffüz ödemli görünüm dikkati çekmektedir.(Asite Sekonder Görünüm ?) Safra kesesi volümü ve duvar kalınlığı normal olup lümen içi patoloji izlenmedi.
Dalak kraniokaudal boyutu 7.5 cm olarak ölçülmüştür. Dalak kontur ve parankim yapısı normaldir.
Pankreas boyut, lokalizasyon ve parankimi normaldir.
Sürrenal lojlarda gross patoloji izlenmedi.
Her iki böbrek normal lokalizasyonda olup boyut, kontur ,parankim yapısı ve pelvikaliksiyel sistem normaldir.
Paraaortik-parakaval alanda patolojik boyutta lenf nodu saptanmadı.
Çölyak arter orjin düzeyinde diyafragma krusu tarafından basılanmakta olup hafif dilatasyon dikkati çekmektedir.(Median Arkuat Ligaman Fenomeni ?) Sağ hepatik arter varyasyonel olarak SMA ' dan kök almaktadır. Kesit geçen toraks serilerinde her iki hemitoraksta solda 2.5 , sağda 1 cm derinliğe ulaşan plevral efüzyon ve efüzyon komşuluğunda pasif atelettazik değişiklikler dikkati çekmektedir.Her iki major fissürde milimetrik kalınlıkta efüzyon dikkati çekmektedir.Ayrıca bilateral akciğer parankiminde plevra tabanlı fibroatelettazik değişiklikler izlenmektedir.

Soru

- Bu hastayı doğrudan '**akut karaciğer yetmezliği**' kategorisine alıp **acil nakil hazırlığına** başlamalı mıyız?"



Karaciğer nakli



Does liver transplantation improve survival in patients with severe ACLF (ACLF-2, ACLF-3)?

Recommendations

- An early assessment for liver transplantation should be proposed for all patients with severe ACLF (ACLF-2 or -3) (LoE 2, strong recommendation, strong consensus).

Statements

- Liver transplantation is associated with a clear survival benefit in patients with severe ACLF, but the limits of patient suitability are unknown (LoE 2, strong consensus).
- Liver transplantation of patients with severe ACLF is associated with a substantial increase in resource utilisation (LoE 3, strong consensus).

Cevap

- Evet, hastadaki nörolojik semptomlar (**evre 2 hepatik ensefalopati**), INR yüksekliği ve karaciğer enzimleriyle birlikte değerlendirildiğinde, bu durum hastayı '**akut karaciğer yetmezliği**' kategorisine sokar.
- Hasta doğrudan nakil hazırlığına (veya en azından bir nakil merkezi ile konsültasyona) alınmalıdır. Ancak burada büyük bir etik ve tıbbi engel var: **Malign melanom**
- Aktif metastatik kanseri olan veya immünoterapi altında olan bir hasta, genellikle nakil listelerine kabul edilmez.
- Bu nedenle nakil hazırlığından ziyade, "kurtarma tedavilerine" odaklanılmalıdır.

Takip (04.04.25) (Yatış 6. gün)

- Bilinç uykuya meyilli
- Oryantasyon kooperasyon kısıtlı

- **Gastroenteroloji konsültasyonu**

- Akut karaciğer yetmezliği

Öneriler

- Akut hepatit A'ya bağlı karaciğer yetmezliği düşünüldü.
- Karaciğer nakli yapılan bir merkeze sevki uygun görüldü.
- Hepatotoksik ajanlardan kaçınılması
- Hipoglisemi semptom ve bulgularına dikkat edilmesi
- NAC (*150 mg/kg yükleme, ardından 12.5 mg/kg/saat hızında 4 saat, sonra 6.25 mg/kg/saat hızında 67 saat infüzyon*) başlanması
- 4 saat aralıklarla kan gazı takibi yapılması
- Bilinç durumuna göre beslenme açısından baş pozisyonunun 45 dereceye verilmesi önerilir.
- Yoğun bakım şartlarında takibi önerilir.

Takip (04.04.25) (Yatış 6. gün)

- MELD skoru: 20
- MELD-Na skoru: 28
- Nakil merkezi ile görüşülüyor.
- Ancak malign melanom nedeniyle nakile uygun görülüyor
- Hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine alınıyor

Soru

- **Akut karaciğer yetmezliği** gelişen vakalarda **steroid tedavisinin** yeri var mıdır?
- Hangi aşamada kortikosteroid düşünülmelidir?



Cevap

Should patients with autoimmune hepatitis (AIH) and ACLF be treated with corticosteroids?

Recommendations

- In patients with AIH and ACLF, the benefit-risk ratio of the introduction of corticosteroid treatment should be evaluated on a case-by-case basis but corticosteroids should be avoided in case of concomitant uncontrolled infection (**LoE 5, strong recommendation, consensus**).
- If corticosteroids are administered to patients with AIH and ACLF, close surveillance for infection and strict monitoring of the efficacy of corticosteroid therapy should be performed (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Statement

- Evidence for the role of corticosteroids in patients with AIH and ACLF is very limited (**LoE 5, strong consensus**).

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver

Cevap

- Bu hasta sadece Hepatit A değil, aynı zamanda **nivolumab ve ipilimumab** almaktadır.

2.2. Hepatitis

G3: AST or ALT 5-20× ULN and/or total bilirubin 3-10× ULN, OR symptomatic liver dysfunction; fibrosis by biopsy; compensated cirrhosis; and reactivation of chronic hepatitis

Follow G2 recommendations as listed, with the following additions for G3: Consider permanently discontinuing ICPI if asymptomatic; permanently discontinue if symptomatic. Immediately start steroid 1-2 mg/kg methylprednisolone or equivalents. If steroid refractory, consider liver biopsy to rule out NASH, tumor, cholestatic variants, other drug-related hepatic inflammation, infection, or other autoimmune entity and consider adding azathioprine^b or mycophenolate^c if infectious cause is ruled out. Labs daily or every other day; consider inpatient monitoring for patients with AST/ALT > 8 × ULN and/or elevated total bilirubin 3× > ULN. If no improvement is achieved with steroid or for patients on ICPI therapy combined with a novel agent, with standard CTX, or with targeted therapy, refer to hepatologist for further pathologic evaluation of hepatitis. Steroid taper can be attempted around 4-6 weeks when ≤ G1, re-escalate if needed, optimal duration unclear. Consider transfer to tertiary care facility if necessary.

G4: AST or ALT > 20× ULN and/or total bilirubin > 10× ULN OR decompensated liver function (eg, ascites, coagulopathy, encephalopathy and coma)

Follow G3 recommendations as listed, with the following additions for G4: Administer 2 mg/kg/d methylprednisolone equivalents.

Viral infeksiyon varken steroid vermek virüs replikasyonunu artırabilir.

Ancak karaciğer kaybı riski, viral yük artışı riskinin önüne geçmektedir.

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Bryan J. Schneider, MD¹; Jarushka Naidoo, MD^{2,3}; Bianca D. Santomasso, MD, PhD⁴; Christina Lacchetti, MHS⁵; Sherry Atkins, MS⁶; Milan Aradiat, MD⁷; Michael B. Atkins, MD⁸; Kelly J. Bouali, PhD⁹; Jeffrey M. Calisto, MD, MPH¹⁰; Ian Chau, MD¹¹; Marianne J. Davies, DNP¹²; Marc S. Emswiler, MD¹³; Leslie Fisher, MD¹⁴; Mausilia Ghosh, MD¹⁵; Ihsanul Jaleel, DO, MS¹⁶; Jennifer S. Manne, MD, PhD¹⁷; Aung Naing, MD¹⁸; Loretta J. Nastoupil, MD¹⁹; Tanya Phillips, MD²⁰; Linda D. Porter, MD²¹; Cristina A. Reicher, MD²²; Carole Selig, MBA²³; Jung-Min Seng, RN, CNS²⁴; Alexander Spina, MD, PhD²⁵; Mario Suarez-Almazor, MD²⁶; Ursang Swami, MD²⁷; John A. Thompson, MD²⁸; Pawan Vikas, MD²⁹; Yinghong Wang, MD³⁰; Jeffrey S. Weber, MD, PhD³¹; Pauline Funchain, MD³²; and Kathryn Bolin, MD³³

Soru

- Bu kadar ağır seyreden bir akut karaciğer yetmezliği olgusunda: yüksek hacimli plazma değişimi, MARS benzeri karaciğer destek sistemleri kullanılabilir mi ?

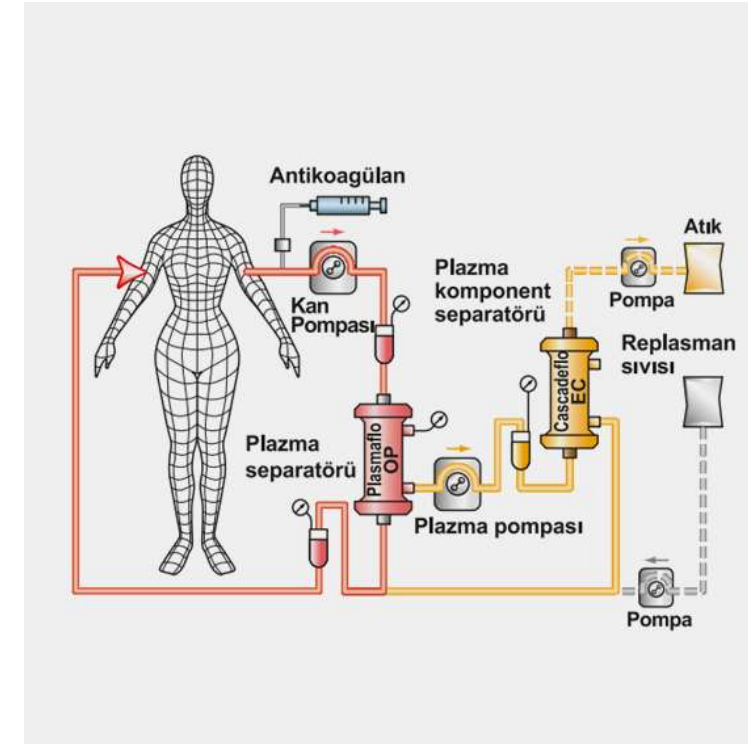


Yüksek hacimli plazma değişimi

- Karaciğer yetmezliği olan bir hastadan plazmanın alınması ve bunun yerine eşit hacimde taze donmuş plazma verilmesi

Survival with PLEX vs. standard medical treatment to treat liver failure					
	Significantly worse	Trend to worsen	Equivocal	Trend to improve	Significantly better
ALF					RCT-1 ^{3}
					RCT-2 ^{5}
					Cohort-1 ^{4} Cohort-2 ^{6}
ACLF			Cohort-3 ^{10}	Cohort-2 ^{9}	RCT-1 ^{7}
			Cohort-4 ^{11}		RCT-2 ^{8}
					Cohort-1 ^{12}

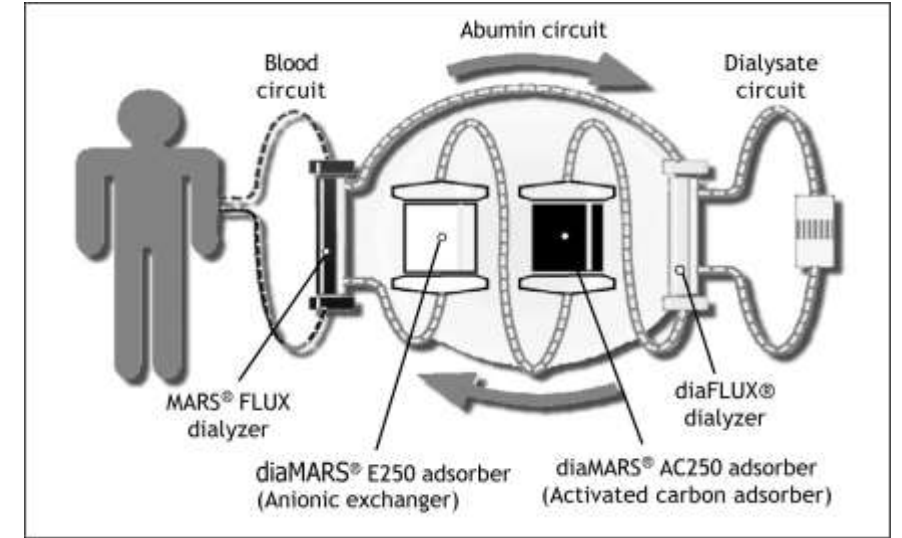
PLEX, Plasma exchange; ALF, Acute liver failure; ACLF, acute on chronic liver failure.



- Koagülopati, bilirubin ve amonyağı hızla düzeltiyor
- 1 ve 3 aylık genel sağkalımda standart tedaviye göre anlamlı üstünlük sağlıyor

Moleküler Adsorbent Devridaim Sistemi

- Karaciğerin detoksifikasyon fonksiyonunu taklit eder
- Diyaliz, ultrafiltrasyon ve adsorpsiyon mekanizmalarını entegre eden ekstrakorporeal bir karaciğer destek sistemi
- Karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan toksik katabolitlerin vücuttan temizlenmesini sağlar



Moleküler Adsorbent Devridaim Sistemi

- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda **hepatik ensefalopati** tedavisinde FDA onaylı
- Akut karaciğer yetmezliğinde **sağkalım faydası konusunda belirsizlik** olmasına rağmen
 - Hepatik ensefalopatinin iyileşmesi
 - Hemodinamik durumun stabilizasyonu
 - Bilirubin azalması
- ile ilişkilendirilmiştir

Hastayı stabilize ederek iyileşme için zaman kazandırır ve ayrıca karaciğer nakli gerekiyorsa "nakle köprü" görevi görür

Ekstrakorporeal karaciğer destek sistemleri

Extracorporeal liver support

Do artificial or bioartificial extracorporeal liver support systems impact the outcome of ACLF?

Recommendations

- The routine use of artificial or bioartificial extracorporeal liver support or plasma exchange in ACLF is not recommended outside investigative trials (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Statement

- Although albumin dialysis can improve the severity of hepatic encephalopathy, there is no evidence it improves the survival of patients with ACLF (**LoE 2, consensus**).

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver

Recommendations

- Liver support systems (biological or adsorbent) should only be used in the context of RCT (**evidence level II-1, grade of recommendation 1**).
- Plasma exchange in RCT, has been shown to improve transplant-free survival in patients with ALF, and to modulate immune dysfunction (**evidence level I, grade of recommendation 1**).
- Plasma exchange may be of greater benefit in patients who are treated early and who will not ultimately undergo LTx (**evidence level I, grade of recommendation 2**).

Son durum

Tedavi

Entübe

Destek tedavi

Pozitif inotrop

Takip

Kardiyak arrest



Yatışının 8. gününde



Exitus

KAYNAKLAR

- Vilstrup H, et al. "Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver." Hepatology, 2014
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2023
- Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021
- <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/RCPA-Manual/Clinical-Presentations-and-Diagnoses/H/Hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
- Goel A, et al. Growing Evidence for Survival Benefit with Plasma Exchange to Treat Liver Failure. J Clin Exp Hepatol. 2023
- Yarrarapu SNS, Sanghavi DK. Molecular Absorbent Recirculating System. 2023
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2017

SIVAS KONGRESİ

ERKEK LİSESİ

4 EYLÜL 1919

CUMHURİYETİN TEMELİNİ BURADA ATTIK

TEŞEKKÜR EDERİM...