T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

KARACİĞER YETERSİZLİKLERİNDE UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ İLE EKSTRAKORPOREAL KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SELÇUK DAŞCİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN

İSTANBUL 2012

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

KARACİĞER YETERSİZLİKLERİNDE UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ İLE EKSTRAKORPOREAL KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SELÇUK DAŞCİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr.Lütfi TELCİ'ye, engin bilgi ve deneyimi, çalışkanlığı ve hoşgörüsü ile eğitimimdeki ve tezimi hazırlama sürecimdeki vermiş olduğu değerli emekleri nedeniyle sayın Doç.Dr.Perihan ERGİN ÖZCAN'a, asistanları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocalarım Algoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Gül KÖKNEL TALU'ya, Prof.Dr.Tuğrul DENKEL'e, Prof.Dr.Kamil PEMBECİ'ye, Prof.Dr.Figen ESEN'e, Prof.Dr.Mehmet TUĞRUL'a, Prof.Dr.Nahit ÇAKAR'a, Prof.Dr.Emre ÇAMCI'ya, Prof.Dr.Mert ŞENTÜRK'e, Doç.Dr.İ.Özkan AKINCI'ya, Doç.Dr.Tülay ÖZKAN SEYHAN'a, Doç.Dr.Zerrin SUNGUR ÜLKE'ye, Yrd.Doç.Dr.Ayşen YAVRU'ya, Yrd.Doç.Dr.Süleyman KÜÇÜKAY'a, emekli olan Prof.Dr.Kutay AKPİR'e, Prof.Dr.Serdar ERDİNE'ye, Prof.Dr.Süleyman ÖZYALÇIN'a ve Prof.Dr.Simru TUĞRUL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken destek aldığım, bilgi ve tecrübelerini bana cömertçe aktaran başta Uz.Dr.Evren ŞENTÜRK'e ve Uz.Dr.Günseli SAĞLAM ORHUN'a, eğitim süresince daima desteklerini gördüğüm Uz.Dr.Nihal EKMEKÇİ'ye, Uz.Dr.Özer ARSLAN'a, Uz.Dr.Şendağ ÇAĞLAYAN'a, Uz.Dr.Giray VARANSU'ya, Uz.Dr.A.Kemalettin KOLTKA'ya, Uz.Dr.Meltem KARADENİZ'e, Uz.Dr.Basri AKDOĞAN'a, Uz.Dr.Mukadder ORHAN SUNGUR'a, Uz.Dr.Mehmet BÜGET'e, Uz.Dr.Ahmet BAŞEL'e ve Uz.Dr.Selçuk DİNÇER'e; beraber çalışmaktan ve dostluklarından mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma; anestezi, yoğun bakım, ameliyathane, uyanma ve algoloji birimlerimizin tüm çalışanlarına; ayrıca tezimin çalışma aşamasında hasta dosya taramasında yardımlarını esirgemeyen arşiv sorumlusu Rıza UYGUN'a, Vildan ADALI'ya, tıbbi sekreterlerimiz Aysun ŞEKER ve Cemil EKSİLMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca sonsuz sevgileriyle sürekli yanımda hissettiğim; hayata dair verdikleri bilgiyle önümde sürekli ışık tutan annem, babam ve ablama; asistanlığımın son yılında hayatıma giren, her koşulda yanımda olan ve destekleyen sevgili eşim Op.Dr.Nihal ALKAN DAŞCİ'ye teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunmayı bir borç bilirim.

Dr.Selçuk DAŞCİ

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz …..……..……..i

İçindekiler …….……ii

Şekil Listesi …….……..iv

Tablo Listesi ……..……v

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini …….……vi

Özet ..……....ix

İngilizce Özet(ABSTRACT) …….……...……....x

Giriş ve Amaç ……1

Genel Bilgiler……..3

I. Etyopatogenez…….4

A. İlaçlar ve Toksik Maddeler……..5

B. Enfeksiyöz Nedenler……6

C. Metabolik Nedenler……..9

D. Vasküler Nedenler……...……...11

E. Kronik Karaciğer Hastalığı Üzerine Gelişen AKY……...…….11

II. Kronik Karaciğer Yetersizliği……..……12

A. Karaciğer Sirozu……...……..12

B. Otoimmun Hepatit……...……...13

C. Alkolik Siroz ……..……...14

D. Primer Biliyer Siroz……..…….15

E. Hepatit C Virusu……..……...15

III. Klinik Bulgular…….……..…17

A. Hepatik Ensefalopati Ve Beyin Ödemi……...…….. 17

B. Koagülopati Ve Trombositopeni……19

C. Pulmoner Komplikasyonlar……...…… 20

D. Renal Bozukluklar……...…….. 20

E. Hemodinamik Bozukluklar……...……. 21

F. Enfeksiyon Ve Sepsis……22

G. Elektrolit Ve Asit-Baz Bozukluğu……..……...22

H. Hipoglisemi…….……...23

I. Gastrointestinal Kanama…….…….23

IV. Tedavi…….……...24

A. Medikal Tedavi…….……..…..24

V. Karaciğer Destek Sistemleri……..……...29

A. Non-biyolojik Karaciğer Destek Sistemleri……..……..…..29

B. Plazmaferez ve Plazma Değişimi (Exchange)……...…….....30

C. Hemoperfüzyon……..……30

D. Karaciğer Replasman Tedavisi (MARS ve PROMETHEUS)……..…….31

VI. Karaciğer Transplantasyonu…….……..…33

A.AKY Olgularında Karaciğer Transplantasyon Kriterleri……..…….…35

VII. Prognoz ……...……..35

Gereç ve Yöntem ……...……..37

I. Çalışma Grupları ……..37

II. Hasta Takip ve Değerlendirmesi……...……..37

III. İstatistiksel İncelemeler……..38

Bulgular ……39

Tartışma ……...……44

Sonuçlar ……...……48

Kaynaklar ……...……..49

Özgeçmiş…… ……62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut hepatit B seyri

Şekil 2. Hepatit B ve D koenfeksiyon ve süperenfeksiyon

Resim 1. PROMETHEUS destek sistemleri

Resim 2. MARS destek sistemleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AKY etyolojisi

Tablo 2. Siroz etyolojisi

Tablo 3. Otoimmun hepatit tipleri

Tablo 4. Otoimmun hepatite eşlik edebilen hastalıklar

Tablo 5. HCV ile beraberlik gösteren hastalıklar

Tablo 6. HE'nin klinik evreleri

Tablo 7. HRS kriterleri

Tablo 8. Spontan asit enfeksiyonlarında tanı

Tablo 9. Karaciğer nakli için King's College kriterleri

Tablo 10. Nonbiyolojik destek üniteleri uygulamalarında karşılaşılabilecek sorunlar

Tablo 11. Transplantasyon endikasyonları ve kontrendikasyonları

Tablo 12. Takip formu

Tablo 13. Hastaların etyolojik sınıflandırması

Tablo 14. Tedavi gruplarına göre genel özelliklerin değerlendirmesi

Tablo 15. Mortalitenin gruplara göre durum değerlendirmesi

Tablo 16. Mortaliteye göre yaş ve karaciğer transplantasyon değerlendirmesi

Tablo 17. APACHE II,MELD,SOFA,GKS değerlendirmesi

Tablo 18. APACHE II, MELD ve SOFA skorlarının mortaliteye göre değerlendirmesi

Tablo 19. PaO_2/FiO_2 düzeyleri değerlendirmesi

Tablo 20. Laboratuvar değerlendirmesi

Tablo 21. Mortaliteye göre kan parametrelerinin değerlendirmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKY : Akut karaciğer yetersizliği

ALT : Alanin aminotransferaz

ANA : Anti-nükleer antikor

ARDS : Erişkin respiratuar distres sendromu

AST : Aspartat aminotransferaz

ATN : Akut tübüler nekroz

BCS : Budd chiari sendromu

BUN : Kan üre azotu

CD : Cluster of differantiation (hücre serilerinin farklılaşması)

CPP : Serebral perfüzyon basıncı

DNA : Deoksiribonükleik asit

ES :Eristrosit süspansiyonu

FKY : Fulminan karaciğer yetersizliği

GABA : Gama-aminobutirik asit

GİS : Gastrointestinal sistem

GKS : Glasgow koma skoru

HAV : Hepatit A virusu

Hb : Hemoglobin

HBcAg : Hepatit B core antijeni

HBeAg : Hepatit B virus erken antijen

HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni

HBV : Hepatit B virüsü

HCC : Hepatoselüler karsinom

Hct : Hemotokrit

HCV : Hepatit C virüsü

HDV : Hepatit D virüsü

HE : Hepatik ensefalopati

HEV : Hepatit E virüsü

HLA : Human lökosit antigen

HRS : Hepatorenal sendrom

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

ICP : İntrakranial basınç

Ig : İmmunglobulin

IL : İnterlökin

INF : İnterferon

INR : International normalized ratio

IV : İntravenöz

KKY : Kronik karaciğer yetmezliği

KNNA : Kültür negatif nötrositik asit

KY : Karaciğer yetersizliği

LC : Liver cytosolic antigen

LKM : Karaciğer-böbrek mikroozomal antikor

LP : Liver pancreas antigen

MARS : Molekülar adsorbent recirculating system

MELD : Model for end-stage liver disease

MNB : Monomikrobiyal non-nötrositik bakterassit

MV : Mekanik ventilasyon

NAS : N-Asetil systein

OKB : Ortalama kan basıncı

OR : Otozomal resesif

PG : Prostaglandin

PLT : Trombosit

PMNL : Polimorfonükleer lökosit

PROMETHEUS : Fractionated Plasma Separation Adsorption and Dialysis system

PT : Protrombin zamanı

RNA : Ribonukleik asit

SBP : Spontan bakteriyel peritonit

SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SLA : Soluble liver antigen

SOFA : Ardışık organ yetersizliği değerlendirilmesi

TDP : Taze donmuş plazma

TIPS : Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

TNF : Tümör nekrozis faktör

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

WBC : Lökosit

WH : Wilson hastalığı

ÖZET

Karaciğer yetersizliği (KY), hepatik fonksiyonların akut ya da kronik seyirde progresif olarak bozulmasıdır. KY'ye özgü bir tıbbi tedavi olmadığı için, karaciğer kendini yenileyene kadar komplikasyonları önlemeye yönelik tedavi ile sınırlıdır. Bu amaçla medikal tedavi ve ekstrakorporyal karaciğer destek sistemleri kullanılır. Bunlar, KY'deki hastalara altta yatan tablo gerileyene veya transplantasyon yapılana kadar geçen sürede destek olmak amacı ile geliştirilmiş yaşam destek üniteleridir. Bu çalışmada; akut karaciğer yetersizliği (AKY) ve kronik karaciğer yetersizliği (KKY) akut atak sebebi ile tedavi gören hastalarda uygulanan medikal tedavi ile karaciğer destek sistemlerinin mortalite üzerine etkisi araştırıldı.

Bu çalışma Ocak 2005 ile Haziran 2011 tarihleri arasında AKY ve/veya KKY olan ve akut atak sebebi ile tedavi gören 183 hastada yapıldı. Çalışmada 129'u medikal tedavi almış, 54'ü de destek tedavi almış olan toplam 183 hastanın tanıları, klinik bulguları ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 96 hastada mortalite görüldü. Mortalite medikal tedavi grubunda 71 (%45), destek tedavisi alan grupta ise 25 (%53.7) hastada izlendi. Destek tedavisi alan grupta akut hastalık oranı %87, medikal tedavi grubunda ise %39.5'dir. Destek tedavisi alan grupta akut hastalığı olan 21 (%84) hastada, medikal tedavi alan grupta ise kronik hastalığı olan 52 (%73.2) hastalarda mortalite oranı yüksek izlendi.

Sonuç olarak; çalışmamızda KY'de nihai tedavinin karaciğer transplantasyonu olduğu fakat transplantasyona kadar özellikle AKY'nin geliştiği hastalarda morbiditenin hızla ilerlemesini önlemek ve donör bulunana kadar geçen süreçte, tedavi desteği çok önemlidir. Bu amaçla medikal ve destek tedavi sistemleri kullanılmaktadır. Tedavi modellerini karşılaştırdığımızda destek tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkısı daha fazla izlenmekte fakat destek tedavi sistemlerinin maliyetinin yüksek olması önemli bir sorundur. KY'li hastalarda transplantasyona kadar olan süreçte her iki tedavinin avantaj ve dezavantajları karşılaştırarak hastaya göre tedavi modeli belirlenmeli ve uygulanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Karaciğer yetersizliği, akut karaciğer yetersizliği, ekstrakorporeal karaciğer destek sistemleri, karaciğer yetersizliğinde medikal tedavi, transplantasyon.

ABSTRACT

COMPARISON OF MEDICAL TREATMENT MODALITIES IN LIVER FAILURE WITH EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT SYSTEMS

Liver failure (LF) refers to progressive deterioration of hepatic function during an acute or chronic course. As there is no medical treatment specific to LF, the treatment is limited to prevention of complications until the liver renews itself. For this reason, extracorporeal liver support systems and medical treatment are used. These are life-support units developed to support patients with LF until the underlying condition regresses or liver transplantation is performed. In this study, we investigated the effect of medical therapy and liver support systems on mortality in patients treated for an acute exacerbation of acute liver failure (AHF), and chronic liver failure (CHF).

This study included 183 patients treated for an acute attack of ALF /CLF between January 2005 and June 2011. The diagnoses, clinical findings and the outcomes of 183 patients were retrospectively evaluated, 129 of whom received medical treatment, 54 of whom received support therapy. The mortality was noted in 96 patients, 71 (45%) of whom were in the medical treatment group, 25 (53.7%) were in the supportive therapy group. The rate of an acute illness was 87% in the support treatment group, while it was 39.5% in the medical treatment group. A high mortality rate was detected in 21 (84%) patients with acute disease in the support treatment group and in 52 patients (73.2%) with chronic disease in the medical therapy group.

It is concluded that the ultimate therapy of LF is liver transplantation; however it is crucial to provide the patients with support treatment, pending transplantation, in order to prevent the rapid progression of morbidity especially in patients developing ALF. For this reason, medical and support treatment systems are used. When treatment modalities are compared it is found that support treatment have a more favorable effect on morbidity and mortality; however, it is an important obstacle that cost of support treatments is high.

The pros and cons of both treatments have to be compared pending transplantation in patients with LF and individual treatment plans have to be determined appropriate for each patient and be administered.

KEY WORDS: Liver failure, acute liver failure, extracorporeal liver support systems, medical treatment in liver failure and liver transplantation.

GİRİŞ

Karaciğer yetersizliği (KY); karaciğer fonksiyonlarının akut ya da kronik seyirde progresif olarak bozulmasıdır (1,2). Akut karaciğer yetersizliği (AKY), daha öncesinde karaciğer hastalığı olmayan bir hastada aniden ve ilerleyici bir şekilde karaciğer fonksiyonlarının tam veya tama yakın bir şekilde kaybıyla karakterize, hepatik ensefalopatinin (HE) eşlik ettiği, geri dönüşümlü olabilen ve mortalitesi yüksek olan klinik bir sendromdur (3,4).

Fulminan karaciğer yetersizliği (FKY); daha öncesinde herhangi bir karacğer hastalığı olmayan, ağır karaciğer hasarı sonucu semptomların başlamasından itibaren 8 hafta içinde HE gelişmesiyle karakterize tablodur (3). 1993 yılında King's Collage grubu hastalığı; hiperakut, akut ve subakut KY olarak ayırmıştır. Bu tanımlamanın diğer tanımlamalardan ayrılan noktası, KY gelişmeden önce hastalar ya hiç karaciğer hastalığına sahip değildir ya da asemptomatiktir ve sessiz bir kronik karaciğer hastasıdır. Sarılık ile ensefalopati arasında geçen süre 1 hafta ise hiperakut, 1-4 hafta ise akut ve 5-12 hafta ise subakut KY olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamanın hastalığın prognoz tayini ve karaciğer transplantasyon endikasyon değerlendirmesinde daha faydalı olduğu bilinmekte ve birçok merkez tarafından kullanılmaktadır (5). Zeminde bir kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda aynı hastalığa bağlı spontan veya bir başka etkene bağlı akut hepatik atak sonucu AKY gelişebilir. AKY etyolojisi; coğrafik bölgelere göre büyük değişiklik gösterir. Avrupa ve ABD'de asetaminofene bağlı ilaç toksisitesi iken; Asya ve Uzak Doğu'da viral hepatitlerdir (6,7).

Karaciğerin akut zedelenme sonrasında yenilenebilme gibi bir özelliği vardır. AKY'ye özgü bir tıbbi tedavi olmadığı için, karaciğer kendini yenileyene kadar komplikasyonları önlemeye yönelik medikal ve destek tedavisi ile sınırlıdır. Tedavideki amacımız; AKY'nin etiyolojisini tanımlamak, olayı tetikleyen faktörleri ortadan kaldırılmak, KY'nin düzeyini belirlemek ve iyileşme sürecine kadar veya karaciğer transplantasyona kadar hastaya gereken destek tedavisini sağlamak, komplikasyonları (HE ve serebral ödem, sepsis, gastrointestinal sistem (GİS) kanama, böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği) önlemekdir (8). Medikal tedavide bu amaçla; N-Asetil systein (NAS), penisilin ve silibinin, laktüloz, mannitol, nonosmotik diüretikler, hipertonik tuz çözeltisi, prostaglandinler (PG), D-penisilamin kullanılır. Ayrıca enfeksiyonlara, dolaşım bozukluğuna, koagülopatiye yönelik tedavi ve önlemler alınır (9).

Ekstrakorporyal karaciğer destek sistemleri, KY'deki hastalara altta yatan tablo gerileyene veya transplantasyon yapılana kadar geçen sürede destek olmak amacı ile geliştirilmiş yaşam destek üniteleridir (10,11). Karaciğer desteğine yönelik yaklaşımlar non-biyolojik, biyolojik ve biyo-artifisiel (hibrid) sistemler adı altında üç gruba ayrılmaktadır. Non-biyolojik sistemler sınırlı geçirgen membran vasıtası ile non-spesifik detoksifikasyon temeline dayanmaktadır. Biyolojik destek sistemlerinde ise çeşitli hücre (hepatosit) kültürlerinden faydalanılarak doğal karaciğer dokusuna yakın bir detoksifikasyon ortamı yaratılmaya çalışılmaktadır (10,11). Biyolojik sistemlerin maliyetinin yüksekliği, hepatositlerin tedarik edilmesinde ve uzun süre canlılıklarını devam ettirebilmelerinde yaşanan teknik zorluklar nedeni ile Avrupa ülkelerinin önemli bir kısmında ve merkezimizde non-biyolojik destek üniteleri kullanılmaktadır (12). Non-biyolojik destek üniteleri; plazmaferez ve plazma değişimi (exchange), hemoperfüzyon, karaciğer replasman tedavisinden (MARS: Moleculer Adsorbent Recycling System, FPSA(Prometheus): Fractionated Plasma Seperation and Adsorption) oluşmaktadır (13,14,15).

Bu çalışmada; AKY ve kronik karaciğer yetersizliği (KKY) akut atak sebebi ile tedavi gören hastalarda uygulanan medikal tedavi ile karaciğer destek sistemlerinin (Plazmaferez (PF), MARS ve PROMETHEUS) mortalite üzerine etkisi araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Vücudun en büyük organı olan karaciğer, birçok temel fizyolojik olayda merkezi rol oynar. Başlıca glikoz hemostazisi, plazma proteini, lipid, lipoprotein ve safra asidi yapımı ve salgısı yanında, vitamin depolaması, endojen ve ekzojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve dışarı atılmasını sağlar (1,16).

KY, hepatik fonksiyonların akut ya da kronik seyirde progresif olarak bozulmasıdır (2). AKY, daha öncesinde karaciğer hastalığı olmayan bir hastada aniden ve ilerleyici bir şekilde karaciğer fonksiyonlarının tam veya tama yakın bir şekilde kaybıyla karakterize, HE eşlik ettiği, geri dönüşümlü olabilen, mortalitesi yüksek olan bir klinik sendromdur (3,4).

AKY'ye ilişkin birçok klinik tanımlamalar yapılmış ve durum kavram kargaşasına yol açmıştır. İlk olarak 1946 yılında Luke ve Mallory tarafından hızla ölümle sonuçlanan akut tip; daha yavaş seyirli fakat oldukça kötü prognoza sahip olan tipe subakut tip olarak iki klinik tipi tarif etmişlerdir (17). FKY deyimi ise; ilk kez 1970'de Trey ve Davidson tarafından kullanılmış. Daha öncesinde herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan, ağır karaciğer hasarı sonucu semptomların başlamasından itibaren 8 hafta içinde HE'nin gelişmesiyle karakterize tablo FKY olarak tarif edilmiştir (3). Bu tanımlamadan sonra Bernuan ve arkadaşları tarafından sarılığın ortaya çıkışından itibaren HE gelişiminden sonra geçen süre 2 hafta ise FKY, 2-12 hafta arasında ise subfulminan yetersizliği olarak tanımlanmış (18). Gimson ise 8-24 hafta arasında HE gelişmiş olan hastaları geç başlangıçlı KY olarak tanımlanmıştır (19).

1993 yılında King's Collage grubu hiperakut, akut ve subakut KY'ye ayırmıştır. Bu tanımlamalardan ayrılan noktası, KY gelişmeden önce hastalar ya hiç karaciğer hastalığına sahip değildir ya da asemptomatiktir ve sessiz bir kronik karaciğer hastasıdır. Sarılık ile ensefalopati arasında geçen süre 1 hafta ise hiperakut, 1-4 hafta ise akut ve 5-12 hafta ise subakut KY olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamanın hastalığın prognozunun tayininde ve karaciğer transplantasyonunda daha faydalı olduğu ve birçok merkez tarafından kullanıldığı gösterilmiştir (5). İlk kez O'Grady ve arkadaşlarının dikkati çektiği, zeminde bir kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda aynı hastalığa bağlı spontan veya bir başka etkene bağlı akut hepatik atak sonucu AKY gelişebilir.

I. ETYOPATOGENEZ

AKY etyolojisi; coğrafik bölgelere göre büyük değişiklik gösterir. Avrupa ve ABD'de asetaminofene bağlı ilaç toksisitesi iken, Asya ve Uzak Doğu'da viral hepatitlerdir (6,7). Her yıl dünyada 1-6/1.000.000 insanda AKY gelişmektedir (20). Etyolojik faktörler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. AKY etyolojisi (4, 9,12)

VİRAL Hepatotrop virüslar; *A,B,C,D,E virusları* Non A, Non-E viral hepatit Diğer virüslar; *Sitomegalovirüs, adenovirüs, Epstein-Barr virüs, varisella zoster virüs, herpes simpleks virüs, kanamalı ateş virüsları*	**VASKÜLER** İskemik karaciğer hasarı Budd-Chiari sendromu (BCS) Hepatik arter trombozu Portal ven trombozu Septisemi-septik şok
METABOLİK Wilson hastalığı (WH) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Reye sendromu	**İLAÇLAR VE TOKSİK MADDELER** Parasetamol Haloton İzoniazid-Rifampisin Antidepresanlar Valproik asid Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar Bitkisel ilaçlar Mantar zehirlenmeleri Akut alkolik hepatit
KRONİK HASTALIKTA AKY Otoimmun hepatit (OH) Kronik viral hepatit Akut alevlenme Süper enfeksiyon (B+D,C+A) Alkolik sirozda akut alkolik hepatit	**DİĞERLERİ** Habis hastalık metastazı-infiltrasyon Sebebi bilinmeyen (virüslar ?) Travma Isı şoku Metabolik (Tirozinemi, Galaktozemi, Fruktoz İntoleransı)

A. İLAÇLAR VE TOKSİK MADDELER

İlaç ve toksik maddelere bağlı AKY; gelişmekte olan ülkelerde 2.sırada yer alırken, ABD ve Avrupa'da ilk sırayı almaktadır (21). Birçok ilaç hepatoselüler hasara; safra kanallarında, stellate hücrelerde ve vasküler yapılarda hasar yaparak neden olurlar. Bunun yanında miks tipte hasarda yaparlar (22).

Hepatoselüler hasar 2 grupta incelenebilir:

1-Direk kimyasal reaksiyon (intrensek hepatotoksinler): ***İntrensek hepatotoksisite;*** doz bağımlı hepatotoksisite hasarı gelişir ve toksik hepatit tablosuyla sonuçlanır. Aminotransferazlar 10-400 kat artabilir, ciddi vakalarda ölümle de sonuçlanabilir. Hepatoselüler hasar, ilaç ya da toksinlerin aktif metabolitlerinin serbest oksijen radikallerine dönüşümü ile ya da toksik metabolitlerin hücre organellerine kovalent bağlarla bağlanması ile oluşur. Doza bağımlı hasara yol açanlar; asetaminofen, alkol, tetrasiklindir (22).

2-İdiosenkratik reaksiyon veya immun sistemler: ***İdiosenkratik reaksiyon;*** bu tip hasarda dozun önemi yoktur. İmmünolojik aşırı duyarlılık ya da metabolik olarak oluşur. Bu reaksiyonun oluşabilmesinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler etkilidir . Bütün KY %5-15'ni oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %5'in altındadır. Eğer bir hastada yakın geçmiş zamanda AKY yapma potansiyeli olan ilaç alımı, immunoallerjik belirtilerin olması, histopatolojide sentrilobüler nekroz ya da mikroveziküler yağlanma olması ve başka neden bulunamıyorsa ilaç toksisitesi düşünülmelidir (22).

Aşırı Duyarlılık: Bağışıklık sisteminin elemanları olan T veya B lenfositleri rol oynar. Maruz kalış ile hasarın gelişimi arasında 1-8 hafta kadar değişen bir latent periyod vardır. Serum antikorları olabilir. Human lökosit antigen (HLA) doku tipleri ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu gruba örnek fenitoin, sülfonamid, halotan, diklofenak, sülindak, amoksisilin-klavulonat, karbamezapin verilebilir (22).

Metabolik: Genellikle duyarlı kişilerde ilaçların veya toksinlerin aberran bir şekilde metabolize olması sonucu oluşur. Maruziyet genellikle uzun sürelidir. Bazen ilaç kesildikten sonra bile oluşabilir. Bu grupta; amiodarone, diklofenak, valproate, ketakonazol, isoniasid gibi ilaçlar bulunur (22).

Asetominofen (Parasetamol); analjezik ve antipiretik amaçla dünyada en sık kullanılan ilaçtır. AKY'nin %10'nu oluşturur ve her yıl dünya da 1-2/1.000.000 kişide akut hasar oluşturur (23). Parasetamol %90 glukuronid ve sülfat konjugatlarına metabolize olur. Toksik dozlarda ise bu yol hızlı bir şekilde saturasyona ulaşır ve P4502E1 enzim sistemi devreye girerek N-Acetyl-P-Benzoguinome İmon (NAPyolQI) metabolize oluşur. Açlık, beslenme bozukluğu, P4502E1'i indükleyen ajan alımı predispozisyonu artıran faktörlerdir (24). Parasetamol doza bağlı olarak hepatotoksisite oluşturur. Hepatotoksisite hiperakut ve akut AKY tablosuyla karakterizedir (25,26). Klinik olarak hızlı ve progresif olarak multi organ yetmezliğine ilerler. Özellikle kronik alkol kullanıcılarında, yüksek dozda alınımı ve diğer ilaçlarla alındığında toksisitesi yüksek risklidir (27). Terapötik dozlarda alınan parasetamol 4 gün sonunda asemptomatik olarak aminotransferazda yükselme oluşturur (28).

Amanita phalloides; mantarı zehirlenmesine Orta Avrupa, Güney Amerika ve Amerika'nın batı kıyılarında sık rastlanır. Amanita phalloidesin iki ayrı ısıya dirençli toksini vardır. Phallotoksin, enterositlerin hücre zarlarının bütünlüğünü bozarak etki eder. Başlangıç döneminde görülen GİS yan etkilerinden sorumludur. Amatoksin ise geç dönem etkilerden sorumludur. Enterosit, hepatosit ve böbrek proksimal tübül hücrelerinde Ribonükleik asit (RNA) polimeraz II'yi inaktive ederek protein sentezini engeller ve enterohepatik döngüye girer. Amanita phalloides zehirlenmesi klinik olarak üç faza ayrılır. Faz I, mantar alımından sonraki 6-24 saat içinde başlayıp, phalloidin toksinine bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı ve sulu ishal ile karakterizedir. Faz II geçici bir klinik iyileşme dönemidir, mantar alımından sonraki 18-36 saat içinde gelişir. Hastanın şikayeti olmamasına rağmen karaciğer enzimlerinde yükselme olur. Faz III'te ise (mantar alımından 2-6 gün sonra) ağır gastroenterit tablosu, karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme ile karaciğer, böbrek ve sıklıkla pankreas yetmezliği görülür (29). Amanita phalloides zehirlenmesinde mortalite oranı %10-20 olarak bildirilmektedir (30,31).

B. ENFEKSİYÖZ NEDENLER

HEPATİT A (HAV): Picarno virüs ailesinin hepato virüs genusunda yer alan 27 nm büyüklüğünde ısı, asit ve etere dirençli zarfsız bir RNA virusudur. Bir dakika kaynatma, formaldehit, klor ya da ultraviole (UV) ile inaktive olur. Feko-oral yol ile bulaşır (22). Dünyada yaygın olarak her yıl 1.5 milyon HAV oluşurken bunun ancak %1'den daha azında AKY'i gelişir (32). Erişkinlerde daha ağır seyrederken, kronik KY olan ve özellikle hepatit C virüsunda (HCV) daha ağır seyirlidir. Hiperakut ve/veya akut tablo ile kendini gösterir. Gençlerde ve bayanlarda subakut tablo ile seyreder (33). Tanı antiHAV immunglobulin (Ig)M

ile konur. Kötü hijyen koşullarının düzelmesi, su ve gıda kontaminasyonun azalması ile birlikte aşılamasının yapılması ile insidansı her geçen yıl azalmaktadır (34).

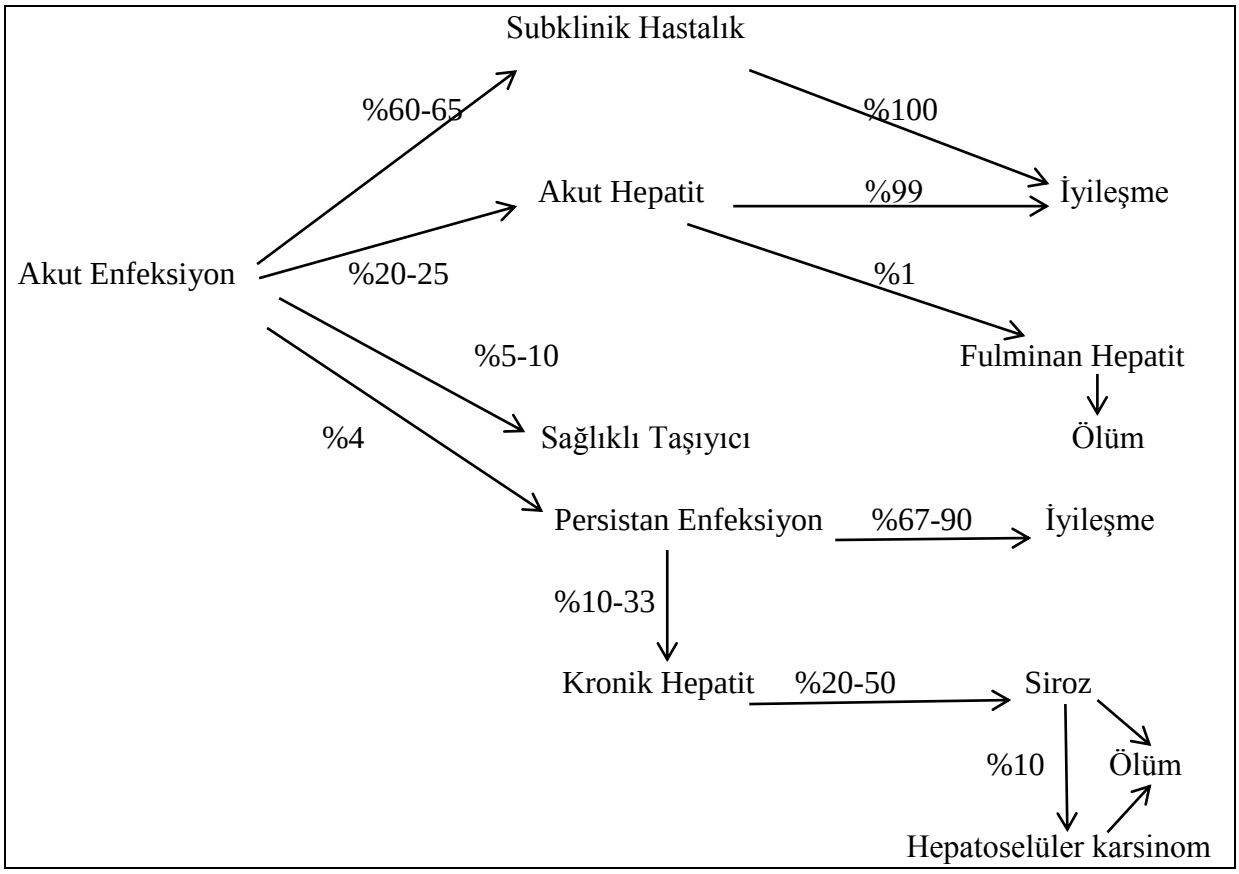
HEPATİT B (HBV): Hepadnaviridae ailesinde yer alan ve Hepadna virüs tip I olarak adlandırılan deoksiribonükleik asit (DNA) virusudur. Genomu oldukça kısa, çember şeklinde kısmen çift sarmallıdır. Bir dizi faklı yüzeyel antijenler tanımlanmıştır. Bu alt gruplar coğrafik olarak değişiklik göstermektedir. Hastalığın klinik gidiş ve seyrinin bu subtiplerle bağlantısı gösterilememiştir (22). Dış yüzeyindeki zarf proteini, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak tanımlanır. Nükleo kapsit proteinleri C geni tarafından kodlanır ve 2 farklı antijen oluşur. İlki daha yüksek immuniteye sahip Hepatit B core antijeni (HBcAg), diğeri ise Hepatit B virüs erken antijenidir (HBeAg). HBcAg partikülleri hepatosit içinde kalmakta ve ancak immuno kimyasal boyalarla gösterilmektedir. Dolaşımda ise HBsAg paketlenmiş şekilde bulunur. Bu nedenle çıplak core partikülleri dolaşımda saptanmaz.

Vertikal ya da horizontal şekilde bulaşır. Kan ve vücut sıvıları ile geçişi olur. Asya ve Afrika'da AKY'nin %30'unu oluşturur. Akut hepatit B vakalarının ancak %4'ünde AKY gelişir. Avrupa'da ve gelişmiş ülkelerde hepatit B aşısının uygulanması ile insidansı, mortalitesi ve AKY oluşumu azalmaktadır (34,35).

Hematolojik ve solid organ malignitesi olan ve immunsüpresiflerde daha sık virüs reaktivasyonu görülür. Transfüzyon, kan ürünleri, dializ, sağlık çalışanlarının uğradığı iğne batması gibi kazalar, intravenöz (IV) ilaç kullanım alışkanlığı olanlar, homoseksüel aktivitesi olanlar risk grubundadır. Afrika ve Güneydoğu Asya gibi endemik bölgelerde enfekte anneden yenidoğan bebeğe doğum sırasında bulaşa da sık rastlanır (36,37,38).

Hepatit B, akut hepatit, kronik nonprogresif hepatit, siroz ile sonuçlanan progresif kronik karaciğer hastalığı, masif karaciğer nekrozu ile seyreden fulminan hepatit, subklinik ya da kronik taşıyıcılık ile seyredebilir (Tablo 2) (38).

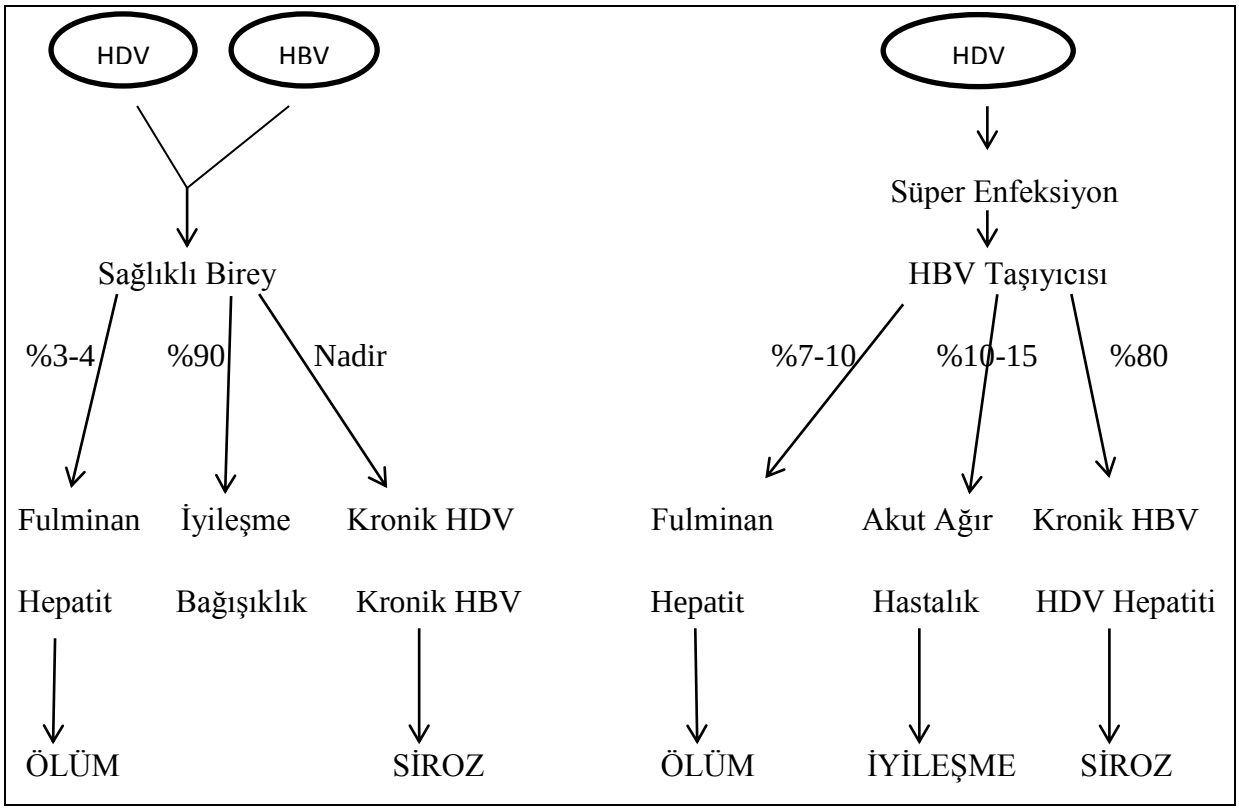
HBV antijenleri, karaciğer dışında lenf bezlerinde, kemik iliğinde, lenfositlerde, dalak ve pankreasta bulunabilir. Bu durum karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen rekürrens HBV enfeksiyonlarını açıklamaktadır (22). Primer akut HBV enfeksiyonu, kronik HBV'nin reaktivasyonu, Hepatit D virüsü (HDV) ile süperenfeksiyonu, HBV antikorlarının serokonversiyonu ile olabilir (39).



Şekil 1. Akut hepatit B seyri (38)

HEPATİT D: Delta hepatiti etkeni olan HDV defektif bir RNA virüsudur. Enfeksiyon oluşturabilmesi için HBV ya da diğer hepadna virüsların olması gerekir. Formaline duyarlı ve hibrid yapıda bir virüstür. HBV, HDV'ye bir kılıf gibi sararak ona patojenite kazandırır. HDV izolatları arasında genetik farklı tipleri tanımlanmış olsa da, fizyopatolojik ve klinik olarak herhangi bir farklılığa yol açtığı gösterilememiştir. HDV, HBV ile aynı anda enfekte ise koinfeksiyon, HBV taşıyıcılarını tek başına enfekte eder ise süperenfeksiyon adı verilir (Şekil2) (38).

HDV enfeksiyonu; Afrika, Ortadoğu ve İtalya'da prevalansları %20-40 iken, Güneydoğu Asya ve Çin'de nadir görülür. ABD'de ilaç bağımlılığı ve hemofili hastalarına daha sık rastlandığı için prevalansı %1-10 arasındadır (38).



Şekil 2. Hepatit B ve D koenfeksiyon ve süperenfeksiyon (38)

HEPATİT E (HEV): Karakteristik calicivirus olan, zarfsız, tek sarmallı bir RNA virüsudur. Barsak yoluyla geçen, su kaynaklı HEV, genç ve orta yaş yetişkinlerde sıktır. Asya, Hindistan ve Afrika'da salgınlar bildirilmiş. Daha çok Pakistan, Hindistan, Çin ve Asya'da sıktır (40). Sporadik vakalar nadir olsa da seyahat edenlerde rastlanır. Özellikle hamile bayanlarda mortalite %20'lere kadar çıkmaktadır. Kronik karaciğer hastalığına neden olmaz. Aktif enfeksiyonu sırasında; hepatositlerin sitoplazmasında HEV antijeni vardır. Anti HEV IgM ya da IgG ile tanı konulur. Nadir olarak bildirilmiş olsada HCV'de AKY yapar.

C. METABOLİK NEDENLER

Wilson Hastalığı : Karaciğer, beyin, göz ve böbreklerde aşırı miktarda bakır birikimine bağlı, otozomal resesif (OR) geçişli bir metabolik hastalıktır. 1/30000 sıklıkta görülen nadir bir hastalıktır. WH geni 13.kromozomun uzun kolu üzerinde yer alır. Çocuklarda başlıca karaciğer etkilenirken, ileri yaşlarda merkezi sinir sistemi (MSS), özellikle de bazal ganglion etkilenir. Kayser-Fleischer halkası korneanın periferinde bulunan gri kahverengi bir halkadır. Genellikle nöropsikyatrik bulgularla birliktedir. Karaciğeri tutan formu (Hepatik form); fulminan hepatit, kronik hepatit ve karaciğer sirozu ile seyreder (9). Hastalığın başlangıç yaşı 2-70 yaşlar arasında değişmektedir, sıklıkla 5-35 yaşlar arasındadır. Fulminan hepatitte;

ilerleyici sarılık, asit, karaciğer ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Akut hemoliz bulguları mevcuttur. Bu klinik tabloda Kayser-Fleischer halkası görülmez. Serum ve idrar bakır düzeyleri yüksektir. Nöropsikyatrik forrmlar daha geniş yelpazede klinik tablo görülür. Hipokinetik konuşma, tremor, distoni, koordinasyon bozukluğu, yutma güçlüğü ve bakırın bazal ganliyonlarda birikmesi nedeniyle Parkinson hastalığına benzer bulgular görülebilir. Ellerde, fleksiyon ekstansiyon tremoru, yazma güçlüğü, rijidite, ataksi ve dizartri ile kendini gösterebilir (41). Hemolitik anemi, hipoparatiroidi, menstruasyon bozuklukları, infertilite gibi endokrinolojik bozukluklar; renal fanconi sendromu, hematüri, kardiyomiyopati, ritim bozuklukları ve erken osteoporoz gibi diğer bulgular da daha az sıklıkla görülür. Tanısı serumda seruloplasmin ve serbest bakır düzeyleri, idrarda 24 saatlik bakır miktarı ve karaciğer dokusunda bakır miktarının saptanması ile konur. Seruloplasminin %20 mg'ın altında, idrarda 24 saatlik bakır miktarının 100 mikro gramın üzerinde olması ve karaciğer biyopsisinde bakır birikiminin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilirken, Kayser-Fleischer halkası ve seruloplasmin WH için tarama testi olarak kullanılabilir (9,42).

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri: Gebeliğin 2.yarısında (çoğunlukla 3.trimesterde) görülen ani polidipsi, poliüri, bulantı, kusma, ikter, koagülopati ve transaminaz yüksekliği ve bilinç değişikliği ile kendini gösterir. Hemoliz, hipertansiyon ve preeklamsinin eklendiği HELLP sendomunun geliştiği tablodur (24).

Reye Sendromu: Karaciğerde yağlı değişikliklerin ve HE'nin eşlik ettiği nadir bir hastalıktır. Özellikle 4 yaşın altındaki çocuklarda görülür ve tipik olarak 3-5 gün öncesinde viral bir hastalık sonrası başlar. Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olsada mitokondrial fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Viral hastalıklar esnasında salisilat kullanımı ile yakın ilişkilidir. Ağır bir kusmadan sonra başlayan, sinirlilik, uyuşukluk ve hepatomegalinin eklendiği bu dönemde serum bilirubin, amonyum ve aminotransferazlar normaldir. Progresif nörolojik bozukluklar ve KY'ye bağlı ölümle sonuçlanabilir. Bu ağır formundan sonra kalıcı nörolojik hasarlar görülebilir (38).

Hemokromatozis: Vücuttaki demir; karaciğer, pankreas, miyokard, tiroid folliküller, orofarinks ve solunum yolu bezleri, gastrik ve Brunner bezleri, koroid pleksus, timus ve kıkırdak doku gibi birçok karaciğer dışı organda görülebilir. Hemokromatozis; demir absorbsiyonuna neden olan genetik bir bozukluğun ya da fazla miktarda demir preparatının parenteral verilmesi ile oluşabilir. Genetik olarak OR geçişlidir. Karaciğer hastalığı genellikle doğumda belirgindir. Karaciğer küçük ve sirotiktir (42). Vakalarda mikronodüler siroz,

diabetes mellitus, ciltte pigmentasyon görülür. Erkeklerde daha sıktır. Hipogonodotropik hipogonadizm bulguları (impotans, libido kaybı, testiküler atrofi, amenore, sekonder seks karekterlerinde gerileme) vardır. Sinovyal memranlarda biriken demirin pirofosfat enzimini inhibe etmesi ve kalsiyum pirofosfat kristallerinin çökmesi sonucu kondrokalsinozis oluşur. Transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri yüksektir. Kesin tanı karaciğer ponksiyon biyopsisi alınarak histopatolojik değerlendirme ile konulur (9).

D. VASKÜLER NEDENLER

Budd-Chiari Sendromu: BCS, hepatik ven akımındaki tıkanmaya bağlı olarak gelişen konjestif hepatopati olarak tanımlanmıştır (43,44). Bu tıkanmanın, sebebi ne olursa olsun, sağ atriumun vena kava inferior'la (VKİ) birleşim yerinden küçük hepatik venlere kadar venöz yolun herhangi bir yerinde olabilir. Hepatik venooklüziv hastalık ve kardiak bozuklukların yol açtığı akım obstrüksiyonu bu tanımlamanın dışındadır. BCS, dünya çapında genel nüfusun 1/100.000'inde görülmektedir (45). BCS; Çin, Hindistan, Nepal ve Güney Afrika'da daha yüksek insidansa sahiptir (46).

Hastalar akut bulgularla veya karın ağrısı, asit, hepatomegali ya da daha fazla oranda kronik semptomlarla başvurabilirler. Bu kronik semptomlar, uzun süreli portal hipertansiyona sekonderdir. Endolüminal bir venöz lezyon (tromboz, flep) sebebiyle hepatik akımda meydana gelen obstrüksiyon, primer BCS olarak tanımlanır. Primer BCS, venöz sistem orijinlidir. Sekonder BCS ise, venöz sistemden kaynaklanmayan bir sebeple lümenin tıkayıcı materyal varlığında (malign tümör veya lümeni dolduran bir parazitik kitle) veya komşu bir oluşumdan (apse, kist, benign veya malign tümör) dışa bası yoluyla meydana gelmektedir (44,45).

Portal Ven Trombozu: Portal venin tıkanması sonucu oluşan klinik durum yavaş olabileceği gibi, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcülde olabilir. Portal venin ya da majör dallarının tıkanması sonucunda, abdominal ağrı, asit, ösefaguıs varisleri gibi portal hipertansiyonun diğer sonuçları ile karşılaşılabilir. Peritoneal sepsis, abdominal kanserlerin lenfatik metastazları, pankreatit, üst abdominal girişimlerden sonra ya da neonatal omfalit ve umblikal ven kateterizasyonu sonucu oluşabilir (38).

E. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI ÜZERİNE GELİŞEN AKY

Kronik karaciğer hastalığı üzerine gelişen AKY (akut on kronik), başvurudaki çeşitlilik nedeniyle tanımlanması güç olan bir durumdur. Kronik karaciğer hastalarında, daha çok sepsis, üst GİS kanaması, iskemi veya alkol, hepatotoksik ilaçlar ya da hepatit virus enfeksiyonuna bağlı bir karaciğer zedelenmesi ile akut yetersizlik tablosunun gelişmesidir.

Sepsisin yol açtığı proinflamatuvar ortam, bağırsak ve karaciğer kaynaklı sitokinler, serbest radikaller ve nitrik oksitin patofizyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Klinik kötüleşmeye yol açan etken ortadan kaldırıldığında yetmezlik geriye dönüşümlü olabileceğinden erken tanı ve tedavisi önemlidir (47).

II. KRONİK KARACİĞER YETERSİZLİĞİ

A. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte, lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karekterize geri dönüşümsüz diffüz bir hastalıktır (48). Etyolojik olarak sınıflandırılsa bile, değişik etkenlerle oluşan hepatitlerin morfolojileri birbirine çok benzer. Sirozun temel unsuru, fibroz dokunun artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Bağ dokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (9). Sirozun nedenleri sosyo ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişiklik gösterir. Batı ülkelerinde en önemli neden alkol iken, Uzak Doğu, Ortadoğu ve ülkemizde başlıca neden viral hepatittir (Tablo 2) (9,49).

Tablo 2. Siroz etyolojisi (9,49)

1-Viral Hepatitler (HBV, HCV, HDV) 2-Alkol 3-Kolestaz 4-Konjesyon (konjestif perikardit) 5-Metabolik (WH, hemokromatozis, alfa 1-antitripsin eksikliği)	6-Otoimmun hastalıklar 7-Toksik maddeler ve ilaçlar 8-Diğer (intestinal bypass) 9-Kriptojenik

Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asitden oluşur. Hepatik fibroz, skar halindeki ekstrasellüler matriksin akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında interstisiyal birikimini temsil etmektedir. Progresif fibrozun son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize geri dönüşsüz bir lezyonudur. Normal karaciğer hemostazının bozulmasının ardından, serbest radikallerin, interselüler sabitlerin veya sitokinler ile sinyalci moleküllerin salınımı sonucu hepatik hasar ve nekroz oluşmaktadır (50,51). Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ dokusu sonucu karaciğerin makroskopik görünüşünün, histopatolojik yapısının ve dolaşımının

bozulmasıdır. Erken dönemde yağlanma, iltihabı eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyümekte ve ağırlığı artmaktadır. İleri dönemde karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem boyut olarak küçülmektedir. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken, sol ve kaudat lob büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile granüler, düzensiz bir şekil almaktadır. Morfolojik olarak 3 grupta incelenmektedir;

Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girmektedir.

Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

Mikst tip siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodülerin tipik özellikleri birlikte gözlenir (9,38).

B. OTOİMMUN HEPATİT

Kendisine has klinik, labarotuvar bulguları olan kronik bir karaciğer hastalığıdır (9). Kadınlarda daha sık olması, otoantikorların ve gamaglobülin düzeylerinin bu hastalarda yüksek olması gibi özellikleri bulunur (52,53). Hastalığın sıklığı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da kronik hepatitlerin %10'unu oluştururken, Türkiye'de bu oran daha düşüktür. Etyolojik ajanın ne olduğu, nasıl oluştuğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Altta yatan genetik bir predispozisyonun varlığı ve otoreaktivitenin immünolojik kontrolünde pek çok bozuklukla ilişkili olup, karaciğer otoantijenlerine self toleransın kaybolmasıyla organizmanın kendi dokusuna karşı toleransını kaybetmesidir (53). Otoimmun hepatit tipleri Tablo 3'de özetlenmiştir (52).

Hastalık predominant olarak genç bireylerde görülür. Vakaların yarısında 10-20 yaş arasında fark edilir. Menopoz civarında ise hastalıkta ikinci pik görülür. Otoimmün hepatit birbirinden farklı 6 klinik tablo halinde karşımıza çıkabilir. Bunlar; asemptomatik (%15-20), akut hepatit atak (%20-30), FKY (<%1), subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1), kronik hepatit, karaciğer sirozudur (53). Eşlik eden hastalıklar Tablo 4'da gösterilmektedir (9).

Tablo 3. Otoimmun hepatit tipleri (52)

	TİP 1	**TİP 2**	**TİP 3**
Prevalansı	%80	Daha nadir	%20
Yaş	Her yaşta görülür	2-14	20-40
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Klinik	Akut başlangıç nadir	Başlangıç fulminan seyirli	3 yıl içerisinde siroza ilerleme %75
Otoantikor	ANA(Anti-nükleer antikor), ASMA(anti düz kas antikor)	LKM(karaciğer-böbrek mikrozomal antikor)-1/LC(liver cytosolic antigen)	SLA(soluble liver antigen)/LP(liver pancreas antigen)
Genetik Eğilim	HLA A1/B8/DR3/DR4	HLA B14/DR3/DR4	Yeterli bilgi yok
Steroide cevap	+++	++	+++

Tablo 4. Otoimmun hepatite eşlik edebilen hastalıklar (9)

• Otoimmun tiroidit	• Pulmoner fibrozis
• Basedow-Graves hastalığı	• Perikardit
• Ülseratif kolit	• Glomerulonefrit
• Hemolitik anemi	• Renal tubuler defekt
• İdiopatik trombositik purpura	• Akut likenoid pitriasis
• Diabetes mellitus	• Febril pannikülit
• Diabetes insipidus	• Hipereosinofilik sendrom
• Gluten enteropatisi	• Sjögren sendromu
• Polimiyozit	• Mikst konnektif doku hastalığı
• Myastenia gravis	• Otoimmun poliglandüler sendrom tip1

C. ALKOLİK SİROZ

Amerika ve Avrupa'da sirozun başlıca nedeni olmasına karşın ülkemizde yaklaşık bu oran %15'dir. Hastalık geri dönüşsüz, yavaş ve sinsi bir şekilde ilerler (55). Yoğun içicilerin %90 kadarında karaciğer yağlanması izlenirken, %10-35'inde alkolik hepatit, %6-10'unda siroz gelişir. Yoğun alkol kullanımına rağmen vakaların %30'unda normal karaciğer bulunabilir (56). Erkeklerde günde 80 gram, kadınlarda 20 gramdan fazla sürekli kullanımı

karaciğerde yağlanma riskini artırırken, 180 gramdan fazlası 10-20 yıl süresince karaciğer hasarı çok daha şiddetli olmaktadır. 20 yıldan fazla günde 210 gram etanol tüketimi ile siroz gelişmesi %50 iken, 30 yıl sonrasında %80'dir. Biyopside mikronodüler sirozun varlığı, perivenüler sklerozis, steatoz ve Mallory cisimcikleri görülür. Kronik alkol kullanımının sinüzoidal endotelyal hücrelerde fenestra boyutlarını dilate ederek değişikliğe yol açmakta bu da yağlı karaciğer oluşumunda önemli rol oynamaktadır (57). Kolestaz bulguları ateş, ikter, hepatomegali, hiperbilirubinemi, serum alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz (GGT) ve aminotransferaz yüksekliği ile karşımıza çıkabilir. Alkolik sirozlu hastalar daha çok vitamine ve bazı minarellere ihtiyaç duyarlar. Özellikle B kompleksi, C ve K vitamini eksikliği vardır. Bu nedenle tedavisinde bu vitaminlerin replasmanı tavsiye edilir (9,58).

D. PRİMER BİLİYER SİROZ

Nadir görülen kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Kronik, non-süpüratif ve destrüktif bir kolanjit ile karekterize olan bu hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Büyük çoğunlukla 40-60 yaş arasındaki bayanlarda sık görülmektedir. İkter, kaşıntı ve hepatomegali ile kendini gösterebilir. Anti-mikrozomal antikor (AMA) (+) %90 oranında bulunur. Tanı biyopsi ile kesinleştirilebilir. Diğer otoimmun hastalıklarla birlikte olabilir. Yaş, serum bilirubin, albümin ve protrombin zamanının (PT) uzaması önemli prognostik etkenlerdir (59).

E. HEPATİT C VİRUSU

HCV; 50 nm büyüklüğünde, yapısı, genom özellikleri ve replikasyonu flavivirüslara benzer. Fakat bugün hepacivirus adı altında yeni bir grupta incelenir. 9600 nükleotid içeren pozitif polariteli, tek zincirli RNA'sı mevcuttur. Virüs partikülü lipid kılıfı içine gömülüdür ve konak hücreye tutunmada gereklidir (60,61).

HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenite göstermesidir. Bu nedenle HCV sürekli olarak mutasyona uğrar. Genomunun kısalığı, mutasyonun fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği nedeniyle birbirinden farklı virüsların olmasına yol açmaktadır. Bu farklılık nedeniyle tedavide interferon (INF) yanıtıda etkilenir (62). HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipi mevcut olup, ülkemizde en sık genotip tip Ib ve bunu tip Ia izlemektedir (63).

Dünya'da 300 milyon insanın HCV ile infekte olduğu ve buna bağlı infeksiyon prevalansı genellikle %3 dolaylarındadır . Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'i kronikleşir. HCV infeksiyonu yaşa göre incelendiğinde ülkemizde prevalansı; 20 yaş altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artar ve 30-49 yaş arasında en üst düzeye ulaşır, 50 yaşından sonra düşer (61).

Bulaşması için infeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gereklidir. HCV-RNA'sı birçok vücut sıvısında tesbit edilmiş olsa da en yüksek kanda tesbit edilmiştir (64). En önemli bulaşma şekli parenteral yol olup, olguların yarısından sorumludur. Bunun yanında kan ve kan ürünlerinin replasmanı, cinsel temas, anneden yenidoğana vertikal yolla geçebilir. Sağlık çalışanları, hemodializ hastaları, IV ilaç bağımlıları, multi partner seksüel aktivitesi olanlar, seks çalışanları ve homoseksüellerde genel popülasyona göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir (65,66,67).

HCV'nin E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin cluster of differantiation (CD) 8 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (68). Sitokin yapan CD4+T ve CD8+T hücreleri hem virüs replikasyonun başlamasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır (69). Patolojik incelemesinde, geniş nekrozlar, portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme nekrozları izlenmektedir. Köprüleşme nekrozu, kronikleşme için iyi bir gösterge ve ciddi bir prognostik faktördür. Sinozidlerde daha sık lenfositozis ve Mallory benzeri materyaller, makro ve mikroveziküler steatoz görülebilir. Portal ve septal venül endotelinde hemosiderin granülleri, perivenüler fibrozis diğer viral hepatositlere göre kronik HCV'nin belirgin özelliğidir (70).

HCV'ye özgü IgM'ler, HCV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedir. HCV infeksiyonunun pencere dönemi oldukça uzundur (61). HCV infeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır (71). HCV'de infeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre yaklaşık 30 yıldır. HCV'nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riski ortaya çıkmaktadır (72). Hastalığın doğal seyrini cinsiyet, viral yük, karaciğer demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler etkilemektedir (73). Tablo 5'de HCV ile beraberlik gösteren hastalıklar özetlenmiştir (61,71).

Tablo 5. HCV ile beraberlik gösteren hastalıklar

HCV Enfeksiyonu ile Güçlü Beraberlik Gösteren Hastalıklar:	*HCV Enfeksiyonu ile Muhtemelen Beraberlik Gösteren Hastalıklar:*
• Esansiyel mikst kriyoglobulinemi • Memranoproliferatif glomerulonefrit • Poliarteritis nodosa • Sjögren sendromu	• Porfia cutane tarda • Non hodgin lenfoma • Otoimmun tiroidit • Tip 2 Diabet mellitus • İdiopatik pulmoner fibrozis • Otoimmun trombositopeni • Fibromiyalji sendromu • Aplastik anemi
HCV Enfeksiyonu ile Şüpheli Beraberlik Gösteren Hastalıklar: • Behçet hastalığı • Romatoid artrit • Hemolitik anemi • Pankreatit • Guillian Barre sendromu • Antifosfolipid antikor sendromu	

III. KLİNİK BULGULAR

Erken dönemde AKY'de klinik bulgular nonspesifiktir. Serum amminotrasferaz yüksekliğinin derecesi ve iyileşme hızı prognoz için bir gösterge değildir. Aminotrasferazların düzelmesi ile birlikte bilirubin ve PT/International normalized ratio (INR) değerlerinin bozulması KY için önemli bir sinyaldir. Ani ciddi hepatosit kaybı, multiorgan yetmezliği ve komplikasyonlarına bağlı ölüm görülebilir. Ağır hepatosit hasarına bağlı olarak, karaciğerin metabolik fonksiyonları bozulur. Glukoz dengesi ve koagülasyon faktörlerinin sentezi bozulur; laktat yapımı artar. İlaçlar, toksinler ve bilirubinin yıkımı azalır. Genellikle mikrovasküler zedelenmeye bağlı olarak çoklu organ yetmezliği gelişir (74).

A. HEPATİK ENSEFALOPATİ VE BEYİN ÖDEMİ

HE, ciddi karaciğer disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan, kompleks ve mortalitesi çok yüksek nöropsikiyatrik bir tablodur. Klinik tablosu, mental fonksiyonlardaki regresyondan, ölüme giden derin komaya kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. FKY'de karaciğer fonksiyonlarının saatler ve günler içinde iflası ile kaçınılmaz olarak ortaya çıkarken, kronik

parankimal karaciğer hasarı olan sirotik hastalarda, presipitan faktörlerin etkisiyle gelişen ensefalopatinin progresyonu sonucu ortaya çıkar (9,21,24,75).

HE gelişimine neden olan faktörler henüz tam anlamıyla bilinmemekle birlikte üretilen toksinlere (amonyak, merkaptanlar, Gama-aminobutirik asit (GABA), endojen benzodiyazepinler, serotonin/triptofan), yalancı nörotransmitterlere, değişen reseptör aktivasyonlarına, N-Methyl D-Aspartic Acid (NMDA) ve GABAerjik uyarıma bağlı olabileceği düşünülmektedir. Beyinde toksin yapımında, özellikle amonyak mekanizmasının daha baskın olduğuna inanılmaktadır (75). Kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, toksinler rahat bir şekilde beyin omurilik sıvısına (BOS) geçerler. Amonyağın detoksifikasyonu beyinde astrositlerde yapılır, amonyak glutamine dönüştürülür. Bu da laktat birikimine neden olur. Trikarboksilik asit siklus aktivitesi azalır; fosfat bileşiklerinin üretimi sonunda enerji üretimi azalır ve ani olarak astrositler şişer sonuçta beyin ödemi gelişir. Serbest oksijen radikalleri astrosit mitokondrilerinde hücresel disfonksiyona neden olur. Periferik kan basıncındaki değişiklikler nedeniyle serebral otoregülasyon kaybolur ve serebral perfüzyon bozulur (75). Bunlara ek olarak, AKY'de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişmesi ile HE'ye ilerlediği görülür. İnflamatuar sitokinler bozulmuş olan kan-beyin bariyerinden geçerek durumu daha da ağırlaştırır. Arteryel amonyak düzeyinin > 200 μg/dl olmasının serebral herniasyon ve ölümle sıkı ilişkili olduğu görülmüştür (76). HE'nin evresi arttıkça sonuçlar da giderek daha olumsuz olmaktadır. Evre 4 HE'li hastaların yaklaşık %80'inde beyin ödemi de görülür. İntrakranial basıncın (ICP) artması serebral perfüzyon basıncının (CPP) azalmasına ve iskemik beyin hasarına ya da beyin sapı herniasyonuna neden olur. Bu da AKY'deki mortalitenin yarısını açıklar. Hastalara basit terapötik yöntemler uygulanarak yatak başı 30 derece kaldırılmalı ve hasta sessiz, sakin bir odaya alınmalıdır. Mekanik ventilatör (MV) desteğine ihtiyaç duyan hastalarda ICP azaltılması amacı ile hiperventilasyon (PCO2;25-30 mmHg) uygulanmalıdır. Hiperventilasyon serebral ödem epizodlarını azaltır ancak herniasyon gelişimini geçiktirmez. Aynı şekilde, laktülozun AKY'nin sağ kalımı iyileştirdiği görülmemiştir ancak evre 1-2 HE'de sağ kalımı uzatmada yardımcı olduğu gösterilmiştir (77). CPP 50 mmHg ve ICP ise 20 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Eğer değerler 2 saat boyunca bu sınırların üzerinde seyrederse geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişir. Mannitol, klinik sonucu olumlu etkileyen yerleşmiş bir osmotik ajandır. Fakat, böbrek yetmezliğinde kullanımı sınırlıdır (78). Diğer mevcut tedavi modaliteleri ise, tiopental, fenitoin, fenobarbitaldir. HE'nin klinik evreleri Tablo 6'de izlenmektedir.

Tablo 6. HE'nin klinik evreleri

Evre	Şuur Düzeyi	Kişilik ve entelektüel fonksiyonlar	Nörolojik belirtiler	EEG Anomalileri
1	Uykuya eğilim	Unutkanlık, hafif konfüzyon, ajitasyon ve irritabilite	Tremor, apraksi, inkoordinasyon, el yazısında bozulma	Trifazik dalgalar (saniyede 5dalga)
2	Letarjik, reaksiyonlar yavaşlamış	Dezoryantasyon, amnezi, inhibisyonun azalması ve uygunsuz davranışlar	Asteriksiz, dizartri, ataksi ve hipoaktif refleksler	Trifazik dalgalar (saniyede 5 dalga)
3	Somnolans mevcut ancak uyandırılabilir	Dezoryantasyon ve agresif davranışlar	Asteriksiz, hiperaktif refleksler, babinski varlığı ve kaslarda rijidite	Trifazik dalgalar (saniyede 5 dalga)
4	Koma	Koma	Deserebrasyon	Delta aktivitesi

B. KOAGÜLOPATİ VE TROMBOSİTOPENİ

Karaciğer hemen tüm koagülasyon faktörlerini ve bazı koagülasyon ve fibrinoliz inhibitörlerini sentezler. AKY'de trombosit fonksiyon bozukluğu (niteliksel ve niceliksel bozukluklar) ile fibrinojen, Faktör II, V, VII, IX ve X düzeylerinde azalma görülür (79). Antitrombin III, protein C ve protein S gibi koagülasyon inhibitörleri de AKY'de azalmaktadır. Hepatositler tarafından sentezlenen faktörler, Faktör I (Fibrinojen), II (Protrombin), V, VII, IX ve X' dur. Bunların sentezindeki azalma protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya yol açar. PT, pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde sentezini değerlendiren en yararlı klinik testtir. Genellikle KY'nin diğer klinik bulgularından önce değişir; yetersizliğin şiddeti ve karaciğer naklinin gerekliliği konusunda bilgi verir. PT, Faktör VII düzeyine bağlıdır. Faktör VII'nin yarılanma ömrü diğer faktörlere göre daha kısadır (4-7 saat) ve karaciğerden sentezlenen diğer pıhtılaşma faktörlerine göre kan düzeyi daha kısa sürede düşer. Bu nedenle Faktör VII, PT'ye göre daha duyarlı bir göstergedir. Trombosit sayısının düşmesi erişkin hastaların yarısında görülse de, çocuklarda daha nadir rastlanan bir sorundur (80). Spontan hemorajiler AKY'de nadir olmakla birlikte koagülopati genellikle karaciğerden sentezlenen faktör 2, 5, 7 ve 10'nun eksikliğini takiben gelişmektedir. K vitamini bağımlı olan bu faktörlerin takviyesi yapılmalıdır. Koagülopati, protein C, S ve anti-trombin III faktörlerin az üretilmesine bağlı da oluşabilir . Trombosit (PLT) sayısı hastaların yaklaşık %70'inde 100.000'nin altındadır, nadiren 25.000'nin altına da düşebilir. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin bozulması ve trombositopeniye bağlı olarak meydana gelen

koagülopati önemli bir komplikasyondur. Yaygın damar içi pıhtılaşma ise daha nadir ve çoğunlukla subklinik seviyede görülür. PT, hepatoselüler hasarın hassas bir göstergesi olup, pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle, hepatosit hasarının artmasına paralel olarak hızla uzamaya başlar ve akut hepatitli bir hastada fulminan gidişin en erken ve en önemli habercilerinden biridir (81).

C. PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Sepsis, kanama, plevral effüzyon, atelektazi ve akciğer içi şantlar solunum güçlüğüne neden olabilir. Akut akciğer hasarı hastaların %40'ında görülür ve önemli bir şekilde morbidite ve mortaliye neden olur. Pulmoner vasküler permeabilitenin artması ile birlikte pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler görülür. Erişkin respiratuar distres sendrom (ARDS) tedavisi için uygulanılan koruyucu ventilatör stratejiteleri beyin fonksiyonlarını kötüleştirebilir . Gastrik içeriğin veya kanın aspirasyonu, atelektazi, infeksiyon ve beyin sapı kompresyonu sonucu oluşan solunum depresyonu başlıca solunum komplikasyonlarıdır. Pulmoner ödem, ARDS sık görülen fatal komplikasyonlardır. Hastaların yarısında PA akciğer grafisinde sorunlar izlenir (82).

D. RENAL BOZUKLUKLAR

Böbrek yetmezliği hastaların %70'inde görülebilir ve nedeni multifaktöriyeldir. Dehidratasyon, asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların direk toksisitesi, hipotansiyon, sepsis, dissemine intravaskuler koagulopati gibi nedenlere bağlı böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilir. SIRS, asetaminofen ilişkili olmayan AKY'de renal fonksiyon bozukluğunu tetikler (83).

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. İlerlemiş karaciğer hastalığı ve sirozda, böbrek fonksiyonlarıda çeşitli nedenlere bağlı etkilenmektedir. Bu nedenlerin başında prerenal azotemi, akut tübüler nekroz (ATN), obstrüktif üropati ve kullanılan ilaçların nefrotoksik etkileri gelmektedir. HRS'de temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında etkilenme olmaksızın renal vasküler yatakta vazokonstrüksiyon ve buna bağlı renal perfüzyonunun azalmasıdır. HRS'de böbrek yetmezliği fonksiyonel özelliktedir. Çünkü HRS'li hastalarda KY'nin tedavisi veya karaciğer transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır (84). HRS'nin, karaciğer hastalığının geç döneminde gelişen, prognostik olarak kötü bir bulgu olduğu kabul edilmektedir. HRS'li hastaların mortalite oranı, karaciğer hastalığının etyolojisine göre değişmekle birlikte % 80-95 gibi oldukça yüksek oranlardadır (84). Sirozlu hastalarda başlıca renal disfonksiyon; sodyum retansiyonu, serbest su atılımının bozulması, renal perfüzyonun

ve Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasıdır. Bu bulguların ortaya çıkışı hastalığın farklı dönemlerinde olur. Genel olarak ilerleyici karakterdedir. HRS'nin geliştiği son evrede genellikle tüm renal fonksiyon bozuklukları yerleşmiştir (85). Siroz veya KY olan hastalarda HRS'nin prerenal azotemi veya ATN'den ayırımı kolay değildir. HRS'yi düşündüren laboratuvar bulguları, volüm açığı ve renal vazokonstrüksiyon ile ilişkilidir. Serum sodyumu düşük, idrar osmolalitesi artmış, idrar/plazma osmolalite ve kreatinin oranı yüksektir (86). HRS'nin iki farklı tipi tanımlanmıştır:

Tip I: Hızla gelişen bir renal fonksiyon bozukluğu olup, başlangıçtaki kreatinin değerinin iki kat artarak 2.5 mg/dl üzerine çıkması veya başlangıçtaki kreatinin klirensinin iki hafta içerisinde % 50 veya daha fazla azalarak 20 ml/ dk altına inmiş olmasıdır.

Tip II: Serum kreatinin değerinin >1.5 mg/dl olması ve Tip I HRS kriterleri bulunmaması.

HRS tanısında majör kriterler ve yardımcı kriterler tanımlanmıştır (Tablo 7) (87).

Tablo 7. HRS tanı kriterleri (87)

Major Kriterler:	**Yardımcı Kriterler:**
1. Serum kreatinin >1.5 mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 ml/dk, **2.** Şok, aktif bakteriyel enfeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması, **3.** Diüretiklerin kesilmesi ve plazma volümü artışına (1,5 lt sıvı) rağmen düzelme olmayışı (1.maddedeki kriterlerin kaybolmaması), **4.** Proteinüri <500g/gün olması ve ultrasonografide obstruktif üropati veya parankimal böbrek hastalığı bulgusunun görülmemesi.	**1.** İdrar volümü < 500 ml/gün, **2.** İdrar sodyumu < 10 mEq/l, **3.** İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi **4.** Büyük büyütme sahasında eritrosit sayısı < 50, **5.** Serum sodyum düzeyi < 130 mEq/l.

E. HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR

AKY'de hiperdinamik dolaşım yaygındır. Bu durum karaciğerin dolaşımdan uzaklaştıramadığı toksinler ve aktive makrofajlardan salınan tümör nekrozis faktör (TNF) α, İnterlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin oluşturduğu endotoksemiye bağlı olarak meydana gelir ve bu da periferik vasküler dirençte ve kardiyak debide azalmaya, hipotansiyona yol

açmaktadır (88). Perifere oksijen taşınmasının ve kullanımının bozulması sonucunda asidoz gelişir . Sepsis ve endotoksemi dışında, artan nitrik oksid ve PG'de vazodilatasyona yol açarak hemodinamiyi bozmakta; nonkardiyojenik akciğer ödemi ve böbrek yetmezliğine (fonksiyonel veya ATN'ye bağlı) zemin hazırlamaktadırlar (77).

F. ENFEKSİYON VE SEPSİS

Opsonizasyon defekti, kompleman eksikliği, immunsüpresyon nedeniyle AKY'de doğal immun sistem bozulur. Subakut AKY'de enfeksiyon riski en fazladır ve bu risk yoğun bakım ünitesinde kalma süresine göre de artmaktadır. Sirozlu hastalarda hümoral ve hücresel immünitedeki bozukluk, gelişen kollateraller dolayısıyla karaciğerin filtrasyon fonksiyonundaki azalma ve asit sıvısının antimikrobiyal kapasitesinin azalması bakteriyel enfeksiyon riskini artırmaktadır (89). Son yıllarda asit sıvı enfeksiyonlarının patogenezindeki ilerlemeler sonucunda spontan bakteriyel peritonitin (SBP), asit sıvı enfeksiyonlarının klinik bir formu olduğu ortaya konmuştur (90). Spontan asit enfeksiyonları; SBP, kültür negatif nötrositik asit (KNNA) ve monomikrobiyal non-nötrositik bakterisit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlanmıştır . Bu formların tanımlanmasında kültür sonuçları (bakteri üreyip üremediği) ve asit sıvısınıda polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının >250/mm3 olması dikkate alınmaktadır. Etken mikroorganizma çok defa Gr (-) enterik floraya aittir. Ancak Gr (+) ler, anaeroblar veya mikst bakteriyel enfeksiyonlar da görülebilir (Tablo 8) (91).

Spontan asit enfeksiyonu için predispozan faktörler:

• Karaciğer hastalığının ağırlığı

• Asit sıvısında protein miktarının düşük olması (< 1 g/L)

• GİS kanamaları

• İdrar sondaları ve üriner enfeksiyonların varlığı

Tablo 8. Spontan asit enfeksiyonlarında tanı (91)

	SBP	KNNA	MNB
Kültür	+	-	+
PMNL>250/mm3	+	+	-

G. ELEKTROLİT VE ASİT-BAZ BOZUKLUĞU:

AKY seyrinde serum elektrolit bozuklukları görülebilir. Serbest su klirensinin azalması ile birlikte renal sodyum reabsorbsiyonu azalır ve hiponatremi görülür. Serum potasyum düzeyi düşer . Hipofosfatemi genellikle böbrekten kayıp sonucunda gelişir. Sürekli serum fosfat yüksekliği asetaminofen toksisitesinin indüklediği AKY'de kötü prognozla

ilişkili olabilir. Asit-baz bozuklukları ile yaygın olarak karşılaşılabilir. Asetaminofen ve mantar intoksikasyonlarında metabolik asidoz, diğer nedenlere bağlı AKY'de çoğunlukla metabolik alkaloz meydana gelir.(92)

H. HİPOGLİSEMİ

Hipoglisemi AKY olan hastaların %45'inde görülmektedir. Genellikle insülinin karaciğerde yıkımının azalması, glikojen depolarının mobilizasyonu ve glukoneogenezdeki bozukluklar nedeniyle olmaktadır. Hipoglisemi (< 40mg/dl) olguların, %40 kadarında görülmekte ve ani ölümlere sebep olabilmektedir (81). AKY hastalarında hem periferik hem hepatik insülin direnci bulunur. Uygun sıvı tedavisine rağmen düzeltilemeyen laktik asidoz kötü prognozu gösterir (92).

I. GASTROİNTESTİNAL KANAMA

Portal ven; superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik ven'in birleşmesiyle oluşur. Bu temel vasküler yapıların dışında, sol gastrik ven ve kısa gastrik venler de portal venöz sistemle ilişkilidir. Portal hipertansiyon; vasküler direnç artışı, portal venöz akım artışı veya her ikisinin kombinasyonu ile oluşabilir.

Portal hipertansiyon, yüksek basınç altında sirküle etmek zorunda kalan portal ven kanını vena kava sistemine taşıyan çeşitli kollateral venlerin gelişmesine neden olur. Bu kollateraller, belirli anatomik bölgelerde önceden mevcut bazı vasküler yapıların genişlemesi veya yeni damar oluşumu şeklindedir.

Portal-sistemik kollaterallerin geliştiği yerler:

1. Kardiya ve fundus varisleri
2. Rektal varisler (alt hemoroidal venler ile orta ve üst hemoroidal venler arasında)
3. Karın içi organların retroperitoneal dokulara temas ettiği yerler
4. Splenik ile sol renal ven arasında
5. Umblikal ven veya paraumblikal venlerin rekanalizasyonu (caput medusa)

Özofagus varislerinde hepatik ven basınç gradienti (HVBG) 10-12 mmHg'yi aşınca varislerde kanama başlayabilir. Portal hipertansiyona bağlı kanamalar, hematemez, melena veya daha nadiren hemoptizi şeklinde görülebilir (93,94).

Varis kanamasına etkili faktörler:

• Kollaterallerin anatomik özelliği, varislerin büyüklüğü
• Portal basınç ve varis içi basıncın yüksekliği
• Varis duvar gerilimi
• Varis yüzeyinin özellikleri
• Karaciğer hastalığının derecesi

IV. TEDAVİ

A. MEDİKAL TEDAVİ

Karaciğerin akut zedelenme sonrası yenilenebilme gibi kendine has bir özelliği vardır. AKY'ye özgü bir tıbbi tedavisi olmadığı için, karaciğer kendini yenileyene kadar komplikasyonları önlemeye yönelik tedavi, medikal ve destek tedavisinden oluşmaktadır (92). Tedavideki amacımız;

• Tedavi ve prognoz üzerinde etkili olabileceğinden, AKY'nin etyolojisini tanımlamak,

• KY'nin düzeyini belirlemek ve bir karaciğer nakil merkezine sevk ihtiyacını belirlemek,

• İyileşme sürecine kadar veya karaciğer nakline kadar hastaya gereken destek tedavisini sağlamak,

• Komplikasyonları önlemek (HE ve serebral ödem, sepsis, GİS kanama, böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği)

Tedavi, etyolojiyi tanımlamak ve prognoz açısından bir başlangıç değerlendirmesi yapmakla başlar. Değerlendirme sırasında hastalığın başlangıç bulguları, süresi, seyri, seyahat ve ilaç öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Başlangıç değerlendirmesinde özellikle önemli olan, hastanın karaciğer nakil adayı olup olmayacağına karar vermektir. Günümüzde bu amaçla kullanılan King's College nakil kriterleri tablo 9'de belirtilmiştir (5). Asetaminofen zehirlenmesi vakalarında arteriyel kan gazında; pH<7.30 olması kötü prognozu göstermektedir. Asidozu olmayan hastalarda PT>100sn olması (veya INR>6.5 olması), serum kreatinin >300 μmol/L olması (> 3.4 mg/dL) ve evre 3-4 HE'nin bulunması prognozun kötü olduğunu gösterir (5).

"Model for end-stage liver disease" (MELD) skorlama sistemi başlangıçta transjuguler intrahepatik porto sistemik şant takılan hastalarda kısa dönemde yaşam oranlarını belirlemek için oluşturulmuştur. Son yıllarda akut ve KKY olan hastaları karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirmek için kullanılmaktadır (95). MELD skorlaması; bilirubin, PT veya INR ile kreatinin değerlerinin logaritmik formüle göre puanlanması ile oluşturulmaktadır.

Tablo 9. Karaciğer nakli için King's College kriterleri (5)

Asetaminofen nedenli	Asetaminofen dışı nedenler
• pH<7.3 (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen üç maddenin tümü • Evre 3-4 ensefalopati • PT >100 saniye (INR> 6.5) • Serum kreatinin >300 µmol/L (3.4 mg/dL)	• PT >100 saniye (INR>6.5) (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen maddelerin herhangi üçü • Yaş <10 veya >40 • Etyoloji (A-B dışı hepatitler, halotan, idiyosenkratik ilaç reaksiyonları, WH) • Sarılık ile ensefalopati gelişimi arasındaki sürenin >7 gün olması • PT >50 sn (INR >3.5) •Serum bilirubin değerinin >300µmol/L (17.5 mg/dL) olması

1. N-Asetil sistein:

NAS, doğal bir amino asit olan L-sisteinin N-asetillenmiş türevidir. L-sisteinin sodyum tuzu olarak hazırlanmıştır. Sistein, antioksidan etkisi olan birkaç amino asitten biridir (9,96). NAS karaciğerde metabolize olur ve yarılanma ömrü 2-6 saattir. Yaklaşık %20-30'u idrarla değişmeden atılır. Aktif metabolitleri disülfidler, sistein, sistin, methionin ve indirgenmiş glutatyondur . NAS, serbest radikalleri ve reaktif elektrofilleri detoksifiye eder. Reaktif elektrofiller, elektronlara afinitesi oldukça yüksek olan ve yeni radikalleri oluşturmaya hazırlanan molekül parçalarıdır. NAS ayrıca ortamdaki hidrojen peroksit (H_2O_2) düzeyini azaltır ve H_2O_2'nin toksik etkilerine karşı hücreyi korur. NAS'ın toksik radikallere karşı etkisi, GSH biyosentezini arttırması ve GSH prekürsörü olması nedeniyledir (97). Asetaminofen toksisitesinde erken dönemde antidot olarak NAS kullanılır ise, efektif bir şekilde azalmış olan gulutatyon depolarını doldurarak asetaminofenin toksik metaboliti olan NAPQI'nın yaptığı hepatotoksisiteyi ve AKY'yi önler (98). Asetaminofen toksisitesini takiben 8-10 saat içerisinde uygulanırsa ciddi hepatotoksisite önlenebilir (96). Asetaminofen ilişkili olmayan AKY'de NAS tedavisinin faydası henüz tam olarak bilinmese de faydalı olduğu görülmektedir (97).

2. Penisilin ve Silibinin:

Mantar zehirlenmesi medikal acildir. Hastalık sırasında erken dönemde mantar toksinlerinin karaciğer tarafından alınmasını bloke eden kristalize penisilin (300 000-1 000 000 Ü/kg/gün) ve silibinin (20-50 mg/kg/gün) kullanılabilir (8,99).

3. Laktüloz:

Laktüloz sentetik bir disakkariddir ve ince barsaklardan emilmez. Çekuma ulaşınca, anaeorob kolon bakterilerinin etkisi ile parçalanarak laktik asit, formik asit ve asetik aside

dönüşür. Asit hale gelen kolon ortamında, proteinlerden amonyak ve diğer toksinlerin yapımı ve emilimi azalır. Mevcut olan amonyak barsaktan emilmeyen ve bakterilerce tüketilen amonyuma (NH4+) dönüşür. Sonuçta kan amonyak değeri azalır. Laktülozun osmotik ishal yapıcı etkisi ile barsağın boşalması ve toksinlerin atılması sağlanır. Başlangıç etkisi yavaştır. 48-72 saatte ortaya çıkar. Günde 2-4 kez yumuşak dışkılama sağlayacak dozlarda, ağızdan veya nazogastrik sonda ile verilir. Başlangıç dozu 3x20-30 ml olabilir. Günde 3x100 ml.'ye çıkılabilir. Gerekirse laktülozlu lavman yapılabilir (9).

4. Anti Ödem Tedavisi:

Hastanın detaylı nörolojik muayenesi yapılmalı, beyin tomografisi çekilerek, beyin ödemi açısından hızla değerlendirilmelidir. Bu amaçla ICP ölçümü ve takibi yapılmalıdır. Herniasyon gelişme riskine karşın hastanın başı 30 derece olacak şekilde yüksek tutulmalı, tedavi basınca göre ayarlanmalıdır. Hemodinami, serum osmolalitesi ve kan gazları dengede tutulmalıdır (5,9).

5. Osmotik Diüretikler (Mannitol):

Serebral ödem oluşumunu azalttığı ve AKY'li hastalarda yaşam süresini uzattığı belirtilmiş. ICP artışında ilk tedavi seçeneği olup 0.25-1 g/kg dozlarda kullanılmıştır. Düşük dozlar osmotik dengesizliği ve dehidratasyon riskini azalttığı ve yüksek dozlar kadar etkili olabildiği için 0.25-0.5 g/kg dozda IV bolus şeklinde önerilmektedir. Serum osmolalitesi 320 mosm/l'nin altında ise her 6-8 saatte bir bolus şeklinde tekrarlanabilir. Hastanın böbrek fonksiyonları normal olduğu halde diürez yok veya az ise veya plazma osmolalitesi <320 mOsm/ml ise mannitol tekrarlanmalıdır. Yine diürez olmazsa böbrek yetmezliği gelişebileceği için hemofiltrasyon uygulanarak sıvı çekilebilir. Normalde mannitol verildikten 15-30 dakika sonra mannitol miktarının 3-4 katı kadar sıvı alınmalıdır. Aksi takdirde intravasküler volümün ve/veya osmolalitenin artması ICP daha da artırabilir. Nefrotoksisiteden kaçınmak için mannitol dozu düşük (0.5 ml/kg) tutulabilir (9,100).

6. Nonosmotik Diüretikler (furasemid):

Hem direkt olarak ICP düşürmek (koroid pleksustan BOS sekresyonunu azaltır) hem de mannitolün etkinliğini artırmak için (serbest su klirensi sağlar, mannitolün serbest su klirensine negatif etkisini dengeler ve önler) kullanılabilir. Mannitolden 30 dakika sonra furasemid IV olarak 40 mg yapılır (9).

7. Hipertonik Tuz Çözeltisi:

Hipernatremiye neden olarak evre 3-4 HE sıklığını azaltmaktadır (101). Oluşturduğu osmotik etki ile suyun kan-beyin bariyerinden diğer yöne geçişini sağlamaktadır . Ayrıca, endotel hücrelerinin şişmesini engelleyerek ve eritrosit deformasyonunu artırarak

mikrovasküler düzeyde serebral kan akımını artırır . Tüm bu olumlu etkilerinin yanında, çok sayıda küçük kanamalar, ven trombozları, sulkusların tıkanması, pons demiyelinizasyonuna yol açması, hiperkloremik asidoz oluşumunu kolaylaştırması, koagulopati ve kırmızı hücre yıkımı gibi hematolojik anormallikler oluşturabilmesi olası yan etkileri de bulunmaktadır (102). Salinin %23.4 (30 ml) veya %7.5 (2 ml/kg) bolus halinde her 2-3 saatte bir gibi kullanılabileceği belirtilmiş. Kullanım sırasında serum sodyum düzeyinin sık aralıklarla takibi yapılmalıdır.

8. Prostaglandinler:

PG'ler karaciğere olan sitoprotektif etkileri ile hepatosit hasarını azaltır; ayrıca vazodilatasyon ile dokuların daha iyi oksijizasyonunu sağlar. Başlangıçta 10 μgr/saat infüzyona başlanır ve 40 μgr/saat e kadar çıkılabilir. 7-10 günlük IV tedaviden sonra oral tedavi ile devam edilebilir. Bu tedavi ile özellikle evre 3-4 HE'li hastalarda % 70 sağ kalım sağlandığı belirtilmiştir (9,100).

9. Koagülopatiye Yönelik Tedavi ve Önlemler:

Hastaların %10'undan azında klinik olarak ciddi kanama oluşmaktadır. Cerrahi girişim planlanmadığı veya ağır kanama görülmediği sürece koagülopati genellikle tedavi gerektirmez. Aktif kanama varlığında ya da invaziv işlem planlanacak ise taze donmuş plazma (TDP) verilebilir. Profilaktik TDP verilmesi; volüm yüklenmesine neden olabileceği ve prognostik değerlendirmeyi engelleyeceği için önerilmez (77). K vitamini eksikliği koagülopatiyi kötüleştirebilir, bu nedenle IV K vitamini verilmesi önerilmektedir. AKY olan hastalarda koagülopatinin ve trombositopeninin tamamen düzeltilebilmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Ağır fibrinojen düşüklüğü olan hastalarda (<100 mg/dL) kriyopresipitat verilmesi önerilmektedir. TDP'nin kanama parametrelerini düzeltmede yetersiz kaldığı veya sıvı yüklenmesinin olduğu durumlarda, girişimsel işlemlerden önce rekombinant Faktör VII (40 μg/kg, işlemden 30-60 dakika önce) kullanımı tercih edilmektedir. Rekombine faktör VII preperatları etyolojisi bilinmeyen durumlarda, invaziv işlemlerden önce kullanılabilir (77).

10. Dolaşım Bozukluğuna Yönelik Tedavi ve Önlemler:

Dolaşım sistemindeki bozukluk AKY'nin erken döneminde ortaya çıkar. AKY'de hiperdinamik dolaşım vardır. Sistemik ve pulmoner vasküler direnç düşer, kardiyak output artar ve sonuç olarak hipotansiyon gelişir. Bu tablonun sepsisten ayırımı zordur ve adrenal yetmezlik gibi komplikasyonlar ile tedaviye yanıt azalır (103). Sıvı ve vazopressör ilaçların dozu hem serebral perfüzyon basıncını uygun düzeyde (50-80 mmHg) tutmak, hem de aşırı sıvı yüklenmesine bağlı serebral ödemi azaltmak için ayarlanmalıdır. Santral venöz basınç 8-

10 cmH_2O sağlanmalıdır. Vazopressör ajan olarak genellikle norepinefrin ve dopamin tercih edilir (77).

11. Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisi:

Fagosit fonksiyonlarında bozulma ve kompleman düzeylerinde azalma gibi birçok immun bozukluk nedeniyle ağır enfeksiyonlara yatkınlık artar. Diğer immun yetmezlik hastalarına benzer şekilde atipik enfeksiyon eğilim gösterirler (104). Subakut AKY'de enfeksiyon riski en fazladır ve bu risk yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalma süresine göre de artmaktadır. Klinik ya da kültür sonuçlarına göre hastalarda %80-90 oranında bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir. Bunların %47'si akciğer, %26'sı kan ve %23'ü de üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Genellikle kültürlerde gram negatif bakterilerden E.coli, gram pozitif bakterilerden de stafilokok ve sptreptokok gibi mikroorganizmalar üretilmektedir. Mantar enfeksiyonları, özellikle candida enfeksiyonları hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir (90,91,104)

12. Adrenal Yetmezlik:

Adrenal yetmezlik kardiyovasküler bulguları kötüleştirebilir. Sıvı resüsitasyonuna cevap vermeyen hastalarda akla gelmelidir. AKY hastalarının %62'sinde yüksek doz kortikotropin cevabının bozuk olduğu gösterilmiştir . Hipotansif AKY hastalarında hidrokortizonun (200-300 mg/gün) norepinefrin cevabını artırdığı belirtilmektedir (103).

13. D-penisilamin:

İlk defa 1951 yılında tedavide kullanılmıştır. Üriner bakır atılımını artırır. Bazı immunosüpresan etkileri vardır. Kollajenle çapraz reaksiyon yapar, metallothioneini indükler. GİS'den süratle emilir. Yemekle beraber alındığında absorpsiyon % 50 oranında azalır. Atılım yarı ömrü 1.7-7 saattir. Başlangıç dozu 250-500 mgr/gün olup, doz artırılarak maksimum doz olan 100-1500 mgr/güne çıkılır. İdame dozu 750-1000 mgr/gündür. Düzelmeler yavaştır ve 6 ay sonra başlar. Lökopeni, aplastik anemi, proteinüri ve sistemik lupus eritematozis (SLE) benzeri bir tablo oluşturabilir. Bu tedaviye günde 3 defa yemek aralarında 50 mgr çinko asetat ilave edilebilir. Trientine, penisilamine tahammülü olmayan ya da toksik yan etkileri olan hastalarda kullanılabilir (100).

V. KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİ

KY'deki hastalara altta yatan tablo gerileyene veya transplantasyon yapılana kadar geçen sürede destek olmak amacı ile geliştirilmiş sistemlerdir. Karaciğerin karmaşık fizyolojik, biyokimyasal ve metabolik fonksiyonları, gerçek anlamda tam bir replasman tedavisinin yapılabilmesini mümkün kılmamaktadır. Ayrıca KY fizyopatolojisinin karmaşıklığı, özellikle de serebral ödem ve ensefalopati gibi prognozu etkileyen önemli tabloların altında yatan mekanizmaların ortaya konulamaması destek tedavilerinin önündeki en önemli engellerdir. Karaciğer desteğine yönelik yaklaşımlar non-biyolojik, biyolojik ve biyo-artifisiel (hibrid) sistemler adı altında üç gruba ayrılmaktadır. Non-biyolojik sistemler sınırlı geçirgen membran vasıtası ile nonspesifik detoksifikasyon temeline dayanmaktadır. Biyolojik destek sistemlerinde ise çeşitli hücre (hepatosit) kültürlerinden faydalanılarak doğal karaciğer dokusuna yakın bir detoksifikasyon ortamı yaratılmaya çalışılmaktadır (10,11). Biyolojik sistemlerin maliyetinin yüksekliği, hepatositlerin tedarik edilmesinde ve uzun süre canlılıklarını devam ettirebilmelerinde yaşanan teknik zorluklar nedeni ile Avrupa ülkelerinin önemli bir kısmında ve merkezimizde non-biyolojik destek üniteleri kullanılmaktadır (12).

A. NON-BİYOLOJİK KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİ

Non-biyolojik destek üniteleri değişik özelliklere sahip ekstrakorporeal pompa makineleri ile uygulanmaktadır. Genellikle kullanılan pompa makinelerinde değişik destek ünitelerinin uygulanabilmesini sağlayan seçenekler bulunmaktadır. Subklavien, internal juguler veya femoral vene yerleştirilen 2 yollu geniş lümenli kateterler yoluyla uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalardaki temel amaç taşıyıcı proteinlere bağlı olan esansiyel hormonların, büyüme faktörlerinin, Ig'lerin, koagülasyon faktörlerinin ve kompleman sistem proteinlerinin (molekül ağırlığı >50-60 kDa) haricinde kalan moleküllerin dolaşımdan temizlenmesidir. Bu yolla suda çözünebilen (amonyak, üre, laktat, kreatinin vb.) ve yağda çözünebilen (safra asitleri, bilirubin, aromatik aminoasitler, kısa ve orta zincirli yağ asitleri vb.) toksinler etkin olarak temizlenebilmektedir. Ayrıca KY'nin etyopatogenezinde etkin rol oynayan sitokinlerden başlıcaları olan TNF-α (17.5 kDa), IL-1β (17 kDa), IL-6 (21 kDa), IL-8 (8 kDa) ve IL-10'un (18.7 kDa) dolaşımdan uzaklaştırılması yolu ile hastaların klinik tablosunun düzeltilmeside amaçlanmaktadır (14,15). Non-biyolojik karaciğer destek sistemleri başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır (13,14,15);

1. Sürekli renal replasman tedavileri (sürekli veno-venöz hemodiyaliz, sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon, sürekli yavaş ultrafiltrasyon, sürekli yüksek değişimli diyaliz, sürekli plazmafiltrasyon adsorbsiyon)
2. Plazmaferez ve plazma exchange (değişimi)

3. Hemoperfüzyon

4. Karaciğer replasman tedavisi (Molekülar Adsorbent Recirculating System (MARS) ve Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis system (PROMETHEUS))

B. PLAZMAFEREZ VE PLAZMA DEĞİŞİMİ (EXCHANGE)

Plazma değişimi (exchange) uygulamasında hastanın kanından yüksek geçirgenlikteki membran yardımıyla ayrılan plazma, dışarı alınırken hastaya TDP verilerek değişim gerçekleştirilmektedir. PF yönteminde ise hastanın kanından santrifüj yöntemi ile ayrılan plazma replase edilmez (15). Her iki tedavi yöntemi de daha önce bahsi geçen non-biyolojik karaciğer destek tedavileri gibi santral venöz kateter yoluyla ve aynı makinelerde modül değişikliği ile uygulanmaktadır. Dolaşımdaki antikorların uzaklaştırılması ve sitokin yükünün azaltılması amaçlanmaktadır (105,106,107). Bu yöntemde büyük moleküllerin (>60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Bu moleküller içinde büyüme hormonları, Ig'ler (150-900 kDa), albümin (66.3 kDa), transferrin (76 kDa), fibrinojen (341 kDa) gibi moleküler de olduğu için, özellikle PF yöntemi, pek çok otoimmun hastalıkta ve ABO uyumsuz veya cross-match pozitif böbrek naklinde de kullanılmaktadır. Plazma değişimi yöntemi ise özellikle hiperbilirubinemi hallerinde etkin olarak dolaşımdan bilirubinin uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır . KY tedavisinde ise plazma değişimi veya PF tedavisinin devamlı renal replasman tedavileri ile birlikte uygulanması önerilmektedir (108,109). Bu yolla hasta için yararlı büyüme faktörleri ve hormonların dolaşımda kalması sağlanmaya çalışılmaktadır. Plazma değişimi uygulamasında seanslar 4 saat sürmekte ve hastadan uzaklaştırılan plazma (40-50 ml/kg/seans), TDP (8-10 ünite/seans) veya human albümin (%5'lik H. Albümin, 2500 ml/seans) veya serum fizyolojik (3000 ml/seans) ile replase edilmektedir.

C. HEMOPERFÜZYON

Hemoperfüzyon, kandan özellikle suda çözünebilen (amonyak, üre, laktat, kreatinin, vb.) toksinlerin uzaklaştırılması amacıyla yüksek volümlü (300ml/dk) hasta kanının adsorban (emici) bir yüzeyden geçirilmesi ve tekrar hastaya verilmesi işlemidir. Hemoperfüzyonda kullanılan adsorbe edebilen kimyasal sorbentler resin, aktif karbon veya kömürdür. Kömür hemoperfuzyonu, üzerinde en fazla çalışma yapılmış non-biyolojik karaciğer destek tedavisidir. Başlangıçta KY tablosundaki hastalarda sağ kalım ve nörolojik tablonun düzelmesinde hemodiyaliz tedavisine göre daha etkin olduğunun izlenmesine karşın kontrollü çalışmalarda bu fark gösterilememiştir. Ancak aktive kömür, halen en etkin non-biyolojik karaciğer destek sistemlerinin (MARS, PROMETHEUS) içinde kullanılmaya devam etmektedir . Resinler (nötral, anyonik, katyonik) plazmadan proteine bağlı olan ve diyalizle atılamayan maddeleri (bilirubin, safra asitleri, barbituratlar, nefrotoksik ilaçlar gibi) ayırır.

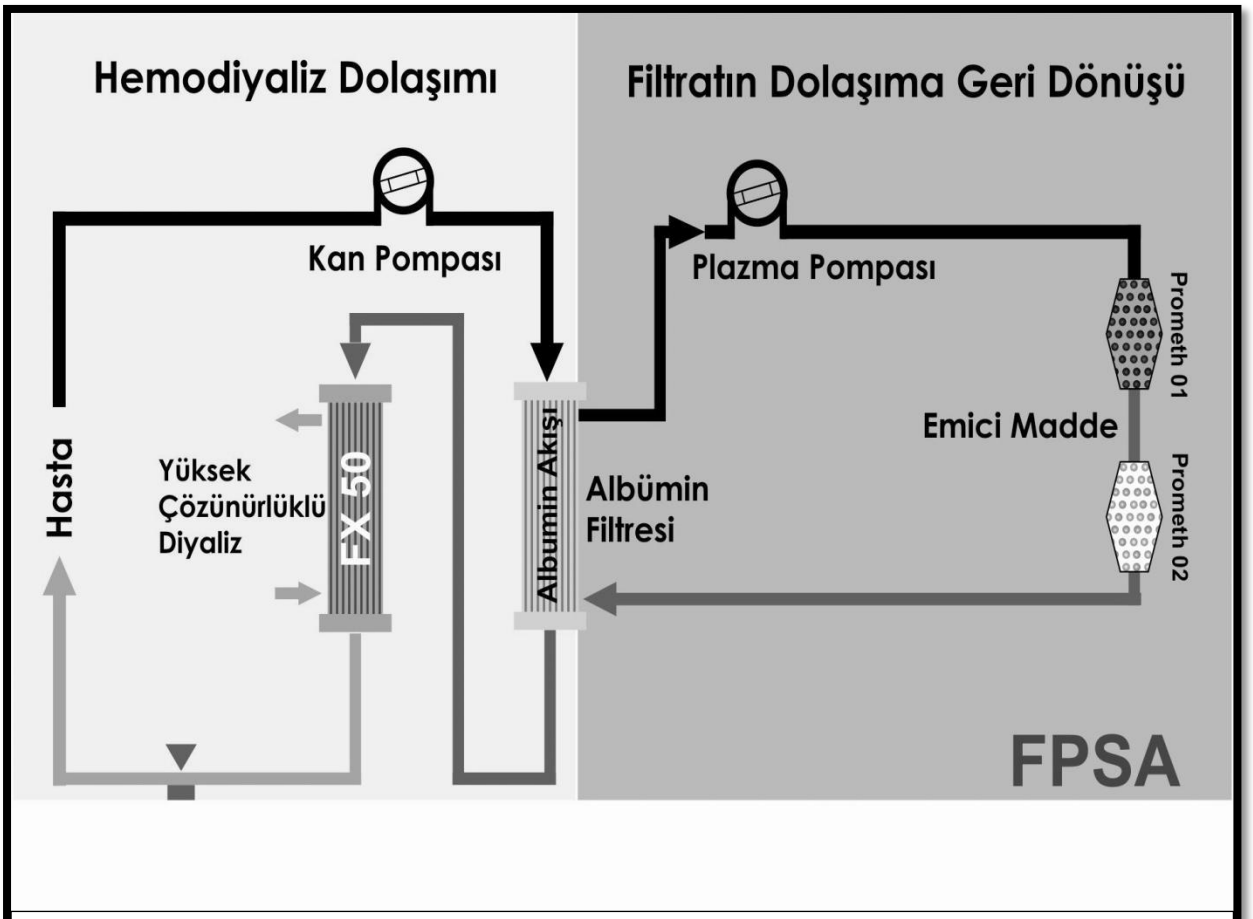
Ancak, aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerini ve diğer molekülleri de tuttuğu için hipotansiyon, trombositopeni, lökopeni ve kanamaya neden olur (110). Hemoperfüzyon yöntemi 4-5 saatlik seanslarda uygulanmakta, işlem sırasında pompa hızı 160 ml/saat olarak ayarlanmaktadır.

D. KARACİĞER REPLASMAN TEDAVİSİ (MARS VE PROMETHEUS)

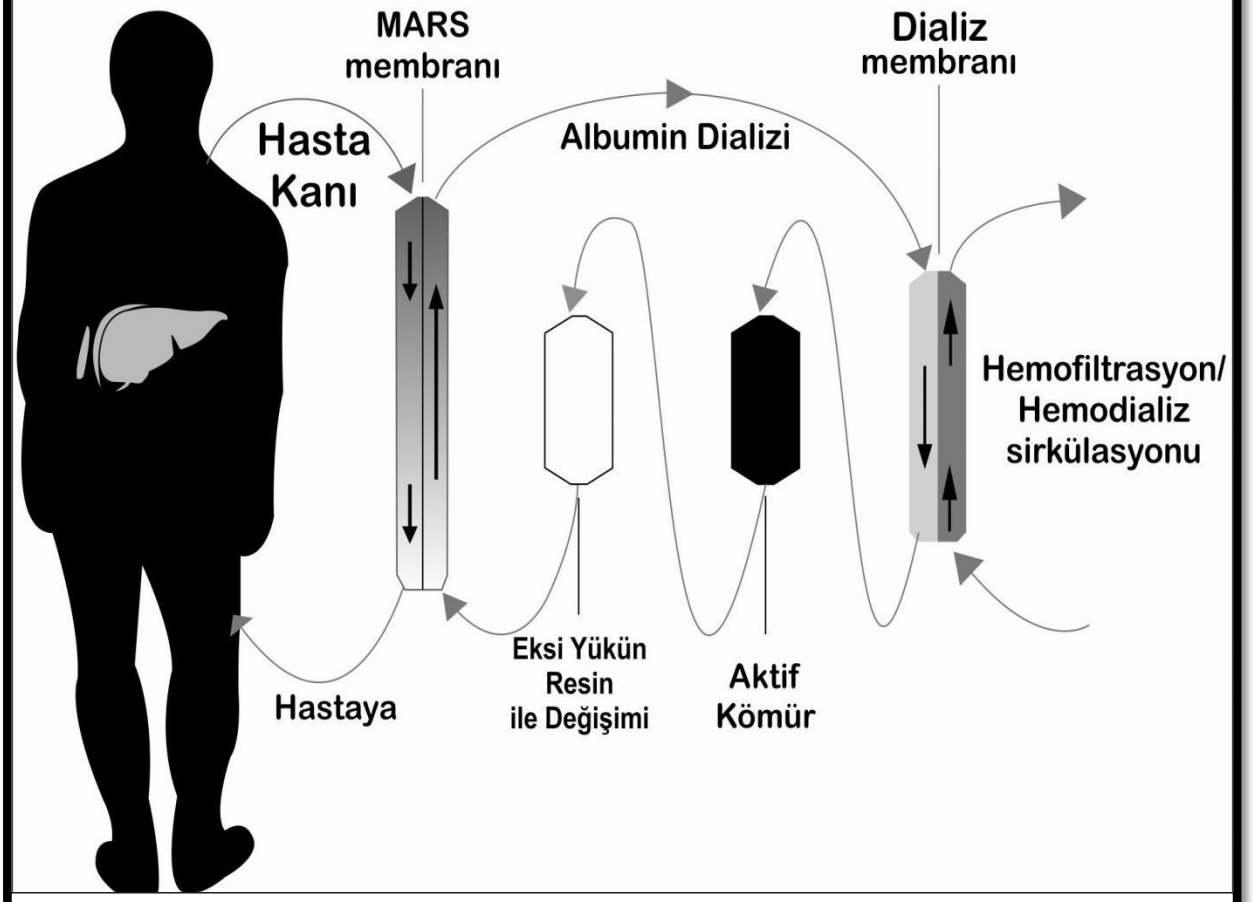
Sürekli renal replasman tedavisinde kullanılan vasküler yol ile MARS veya PROMETHEUS uygulanabilmektedir (Resim 1,2) (111,112). MARS temelde üç ana üniteden oluşur; proteine bağlı toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan sürekli albümin diyaliz devresi (albüminin geçemeyeceği, 60 kDa'dan küçük moleküllerin geçişine izin veren polisülfan yapıdaki membran), albümine bağlı toksinleri tutan, albümini reaktive eden ve tekrar dolaşıma dönmesini sağlayarak geniş volümde albümin desteği yapılmasını önleyen sütun ve klasik hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yapılmasını sağlayan sürekli renal replasman devresidir. MARS kartujunun 8 saatte bir değiştirilmesi gerekmektedir (113,114). PROMETHEUS sisteminde ise albümin içeren hastanın plazması molekül geçirgenliği 250 kDa olan membran vasıtası ile ayrılmakta ve farklı adsorbanların bulunduğu iki sütundan geçirilmektedir. Suda çözülen maddeler yüksek değişimli diyalizer ile temizlenmektedir. Her iki yöntemle amonyak, üre, kreatinin gibi suda çözünen metabolitlerle, safra asidi ve bilirubin gibi albümine bağlı maddelerin atılımı etkin olarak sağlanmaktadır. Non-biyolojik destek ünitelerinde heparinizasyon genellikle sistemik yapılmakla birlikte nadiren rejyonel (filtre öncesinde heparin infüzyonu başlanmakta, filtre sonrasında dolaşıma 10-20 mg/saat dozdan protamin verilmekte) uygulanabilmektedir. Heparin 5-10 U/kg dozla verilmekte, aldığı ve çıkardığı takibi 200-250, parsiyel protrombin zamanı (PTT) ise normalin 1.5-2 katı değer aralığında tutulmaktadır. Trombositopeni (<80.000) tablosundaki hastalarda veya izotonik NaCl solüsyonu kullanılarak yapılan PF'de filtrede pıhtı oluşma olasılığı düşük olduğu için antikoagülasyon uygulanmaz. Nonbiyolojik destek üniteleri ile yapılan uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ise tablo 10'de özetlenmiştir.

Karaciğer Destek Sistemlerinin Endikasyonları (2):

- KKY'ye bağlı AKY
- İntoksikasyon (mantar ve ilaç zehirlenmelerinde)
- Karaciğer transplantasyonu öncesinde ve sonrasında
- HRS
- HE'ye bağlı KY (bilirubin >10 mg/dl)



Resim-1:*PROMETHEUS Destek Sistemleri*



Resim-2:*MARS Destek Sistemleri*

Tablo 10. Nonbiyolojik destek üniteleri uygulamalarında karşılaşılabilecek sorunlar

Kardiyovasküler Sistem	Hipotansiyon, hipovolemi, kardiyak disfonksiyon, hava embolisi, angina, myokard infarktusü, kardiyak disritmiler, Steal sendromu; damar yolunun distalinde kan akımının azalması
Solunum Sistemi	Hipoksemi, hava embolisi, lökosit veya kompleman indüksiyonuyla oluşan pulmoner reaksiyonlar
Nörolojik Sistem	Disequilibrium sendromu, mental konfüzyon, deliriyum, koma, nöbet kas krampları
Hematolojik Sistem	Kanama, lökopeni, trombositopeni, hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon
Metabolik	Elektrolit ve asit-baz bozuklukları
Diyalizör ile ilgili sorunlar	Dializör rüptürü ve pıhtılaşması (tıkanması) Dializat kontaminasyonu (florid)
Damar yolu ile ilgili sorunlar	Mekanik komplikasyonlar, tromboz ve infeksiyon
Diğer	Allerjik reaksiyonlar

VI. KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer nakli; beyin ölümü gerçekleşmiş ya da tamamen sağlıklı insanlardan, normal fonksiyonları devam eden karaciğer dokusunun bir kısmının alınıp kronik karaciğer hastalığı olan veya AKY gelişen seçilmiş vakalardaki hastalıklı karaciğer dokusu ile değiştirilmesidir. Kadavradan yapılan organ aktarımı ilk defa 1963'te Starzl tarafından Colorado Üniversitesi'nde yapılmış, fakat uzun sağ kalım sağlanamamış. Bu konuda devam eden çalışmaların sonunda uzun sağ kalımla sonuçlanan ilk transplantasyon aynı ekip tarafından 1967 yılında gerçekleştirilmiştir (115). Ancak nakil yapılacak kadavra azlığı nedeni ile yeni yöntemler geliştirmek zorunlu hale gelmiş ve canlı donörden nakil ilk kez Smith tarafından gerçekleştirilmiştir (116). Transplantasyon için hasta seçiminden başlayarak, transplantasyon aşamasında uygulanacak cerrahi teknik, nakil yapılacak greftin boyutları, seçilecek immün süpresif tedavi gibi dikkat edilmesi gereken pek çok önemli nokta vardır. Canlılardan yapılan karaciğer transplantasyonu öncelikle çocuklarda denenmiş ve özellikle Asyalı toplumlarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (117). Cerrahi teknikteki ve organ saklanmasındaki gelişmeler, immün süpresif tedavinin gelişmesi, donör ve alıcının seçimi ve transplantasyon zamanının belirlenmesindeki gelişmeler sonucunda posttransplant yaşam süreleri ilk yıllarda %30'larda seyrederken günümüzde bu oran %80'lere kadar yükselmiştir. Günümüzde sıklıkla başvurulan bir yöntem olan bölünmüş karaciğer transplantasyonudur. Zor bulunan organı daha fazla hasta için kullanabilmek amacı ile her ne kadar teknikler

geliştirilmeye çalışılsa da yeterli kadavra bulmak ciddi bir sorundur. Bunu aşabilmek amacıyla uygulanan canlı donörden yapılan karaciğer transplantasyonu organ bekleyen hastalar için umut teşkil eden en yeni yöntemdir. Bütün bu gelişmelere rağmen halen yeterli organ bulmak ciddi bir sorundur. Başka canlılardan yapılan organ nakli yani 'xenotransplantasyon' ve karaciğer kök hücre nakline dayanan hepatosit transplantasyonu gelecekte uygulanması planlanan ve umut vaad eden çalışmalardır (118). Transplantasyon endikasyon ve kontrendikasyonları tablo 11'de özetlenmiştir (119) .

Tablo 11. Transplantasyon endikasyonları ve kontrendikasyonları (119)

Transplantasyon Endikasyonları	**Mutlak Kontrendikasyonları**
FKY	Hepatobiliyer dışı aktif yada kontrol edilemeyen enfeksiyon varlığı
Sirozun komplikasyonları Asit Ensefalopati Sentez disfonksiyonu	Hepatik malignite ile birlikte makrovasküler diffüz tümör invazyon varlığı Aktif ektrahepatik malignitesi olanlar
Kanser	Aktif alkol kullanımı
Hemoraji	Teknik ya da anatomik bozukluğu bulunanlar
Portal hipertansiyona bağlı kronik GİS kanaması	İleri derecede kardiyopulmoner yetersizliği olanlar
Gastropatisi olanlar	Beyin ölümü olanlar
Sistemik komplikasyonu olanlar HRS Hepatopulmoner sendrom	Transplantasyondan sonra psikolojik durumu kötüleşecek olanlar
Primer oksalüri	**Rölatif Kontrendikasyonları**
Familyal amiloidoz	İleri yaş
Alfa 1 antitripsin eksikliği	Kolanjiokarsinom
WH	Portal ven trombozu
Üre siklüs enzim defektleri	Kronik yada refrakter enfeksiyon
Glikojen depo hastalıkları	HIV-Kötü yaşam koşulu
Tirozinemi	Aktif psikyatrik hastalığı bulunanlar

FKY: Fulminan karaciğer yetersizliği WH: Wilson hastalığı HRS: Hepatorenal sendrom

A. AKY OLGULARINDA KARACİĞER TRANSPLANTASYON KRİTERLERİ

King's College kriterleri (5)

ASETAMİNOFEN TOKSİSİTESİ DIŞI NEDENLERE BAĞLI OLGULAR İÇİN:

1. PT >100 sn (INR >6.5) olması (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın), ya da;
2. Aşağıdaki değişkenlerden üçünün varlığı (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın):
   a) <10 yaş ya da >40 yaş olmak,
   b) Etiyolojik nedenin non-A, non-B hepatitis, halotan hepatitis veya idyosinkratik ilaç reaksiyonu olması,
   c) Ensefalopati gelişmeden önceki sarılık süresinin 7 günden kısa olması,
   d) PT >50 sn (INR > 3.5) olması,
   e) Serum bilirubin düzeyinin > 17.6 mg/dl (300 μmol/L) olmasıdır.

ASETAMİNOFEN TOKSİSİTESİNE BAĞLI OLGULAR İÇİN:

1. pH değerinin < 7.3 olması ya da,

2. Evre III veya IV ensefalopatiye sahip olgularda protrombin zamanının > 100 sn (INR >6.5) ve serum kreatinin düzeyinin > 3.4 mg/dl (300μmol/L) olmasıdır.

VII. PROGNOZ

KY'nin mortalitesi yüksek olup, sağ kalımı büyük ölçüde etyolojik faktörler belirlemektedir. King's Collage serisinde grade 3-4 HE'li vakalarda sağ kalım oranları gebeliğe bağlı sebeplerde %98, HAV'da %67, asetaminofen toksisitesinde %56, HBV %38, seronegatif hepatitde %20, idyosinkratik ilaç reaksiyonunda %2.5 ve WH'da %1'dir. Sarılık ve HE arasında geçen süre ne kadar kısa ise, spontan iyileşme şansı da o kadar fazladır. Takayashi ve ark. çalışmasında on gün içinde HE gelişen hastalarda sağ kalım oranı %29.6 iken, on günden daha uzun sürelilerde oran %14.8 düzeyine düşmektedir (120). O'Grady ve ark. verilerine göre hiperakut, akut ve subakut KY olgularında sağ kalım oranı sırasıyla %36, %34.4 ve %14 bulunmuştur (5). Diğer önemli bir prognostik gösterge de yaştır; <10 yaş ve >40 yaşta mortalite daha yüksektir. Sağ kalım açısından en iyi gösterge PT olup, >50 sn ve serum bilirubin düzeyi > 17.6 mg/dl ise prognoz daha da kötüleşmektedir. AKY olgularında transplantasyonsuz sağ kalım oranını arttırmak ve esas olarak karaciğer transplantasyonu yapılana kadar köprü işlevi görmek amacıyla son yıllarda bazı destekleyici sistemler ("hepatic support system" veya "bioartificial liver") geliştirilmiştir. Bu sistemler karaciğerin

detoksifikasyon fonksiyonunu yerine getirmeye çalışırlar ancak sentez fonksiyonları yoktur. Özellikle renal yetersizlik de gelişmiş olan olgularda dolaşımdaki diğer toksinlerle beraber hemofiltrasyon-hemodiyaliz de yapabiliyor olması avantajlı gözükmektedir. MARS, safra asidleri, bilirubin ve proteine bağlı toksinleri kandan uzaklaştırabilmektedir. Bu sistem KKY'nin akut atağında ve ilaç intoksikasyonlarına bağlı AKY olgularında Food and Drug Administration (FAD) onaylı olarak kullanılmaktadır. Nitekim KKY'li akut ataklı olgularında mortaliteyi %33 oranında azattığı bilinmektedir. Ancak AKY olgularındaki etkinliği kanıtlanmış değildir (121).

AKY'nin radikal tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Hasta seçimi birçok merkezde King's Collage kriterlerine göre yapılmaktadır (5). Beyin ölümü, ciddi pnömoni ve kontrolsüz septik şok karaciğer transplantasyonu için başlıca kontrendikasyonlardır. Hasta YBÜ'de hepatolog, transplant cerrahı, yoğun bakım uzmanı ve nörolog tarafından izlenmelidir. Karaciğer transplantasyon kararı alınmasında geç kalınmamalıdır. Organ kaynağı kadavra olabilir ve bunun için organ istemi zaten transplantasyon birimi tarafından yapılacaktır. Ancak çoğunlukla acil olarak organ temininin güç olması nedeniyle bir yandan da hastanın ailesi ile görüşülerek, canlı verici konusunda araştırma yapılmalıdır. AKY olgularında entübasyondan sonraki birkaç gün içerisinde hasta ensefalopatiden çıkmaz ise tablo giderek kötüleşmekte ve beyin ölümü ve sepsis hastayı ölüme götürmektedir. Daha sonraki dönemde organ temin edilmiş olsa bile, septik şoktaki bir hastaya transplantasyon yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle AKY tanısı düşünülen olgular izlenirken çabuk davranılmalı ve en erken dönemde hasta transplantasyon yapılabilen bir merkeze uygun koşullarda sevk edilmelidir. Ülkemizde canlı vericili karaciğer transplantasyonu konusundaki deneyimlerin artmış olması AKY'li olguların prognozunu iyileştireceği ümit edilmektedir (118).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2005 ile Haziran 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Sayı no: 1705) alınarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun YBÜ'de AKY ve/veya KKY olan ve akut atak sebebi ile tedavi gören 183 hasta dahil edildi.

I. Çalışma Grupları

Çalışmaya, hasta yaşı gözetmeksizin AKY ve/veya KKY üzerine akut atak olan YBÜ'de 129 medikal tedavi, 54 destek tedavisi alan hastalar dahil edildi. Çalışmada hastaların dosyaları incelendi. Beyin ödemi, beyin kanaması ve glaskow koma skoruru (GKS) 3 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada 129'u medikal tedavi almış, 54'ü de destek tedavi almış olan toplam 183 hastanın tanıları, klinik bulguları ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara YBÜ hasta kayıt defterinden ve dosyalarından ulaşıldı ve YBÜ izlem formlarından bilgileri incelendi.

Daha önce herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmayan, K vitaminine cevapsız koagülopati ve akut başlangıçlı ensefalopati ile birlikte diğer karaciğer yetersizlik bulguları olan hastalar AKY olarak kabul edildi.

Hastalar 2 gruba ayrıldı;

1.grup: Medikal tedavi almış olan hastalar.

2.grup: Destek tedavilerinden (MARS, Prometheus ve plazmaferez) herhangi birisini almış olan hastalar.

II. Hasta Takip ve Değerlendirmesi

Hastaların ilk olarak yaş, cinsiyet, giriş ve takipleri esnasında konulan KY tanıları ve diğer eşlik eden yandaş hastalıkları belirlendi ve kayıt edildi. YBÜ'ye giriş ve çıkış tarihleri kaydedilerek YBÜ'de kalış süresi hesaplandı. Ayrıca YBÜ'ye kabul edildikleri gün giriş APACHE II ile MELD skorları ve YBÜ'den çıktıkları gün çıkış APACHE II ile MELD skorları kaydedildi.

YBÜ'ye kabul edildikleri gün giriş, ayrıldıkları gün çıkış kabul ederek bu süre içerisinde; giriş, 3.gün, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta, 4. hafta ve çıkış parametreleri incelendi. Takip edilmiş olan hemoglobin (Hb), hemotokrit (Hct), lökosit (WBC), PLT, kan gazında takip edilmiş olan pH ve laktat değerleri, total biririubin, direkt bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), INR, albümin düzeyi, amonyak değerleri kaydedildi. Yine bu sürelerde ki sistolik arterial, diastolik arterial ve ortalama arterial kan basınç değerleri kaydedildi. Bu günlerdeki mekanik

ventilasyonda olup, olmadıkları da belirlendi. Bu süreçteki ardışık organ yetersizliği değerlendirilmesi (SOFA) skorları hesaplandı. Takipleri süresi boyunca replase edilmiş olan kan ve kan ürünleri (eristrosit süspansiyonu (ES), TDP, trombosit) ve albümin replasman miktarları, PaO2/Fio2 mmHg ve GKS'leri belirlendi. Hastaların takip edildikleri süre içerisinde karaciğer transplantasyonu yapılıp yapılmadığı, YBÜ'den çıktıklarında hastaların ex olup olmadıkları belirlendi.

Tablo 12. Takip formu

KARACİĞER YETERSİZLİKLERİNDE UYGULANAN TEDAVİLER

ADI-SOYADI: YAŞ: CİNSİYET: PROTOKOL:

TANI:

GİRİŞ TARİHİ: GİRİŞ APACHE II: GİRİŞ MELD: GRUP 1

ÇIKIŞ TARİHİ: ÇIKIŞ APACHE II: ÇIKIŞ MELD: GRUP 2

	Hb	Hct	WBC	PLT	pH	Laktat	T.BİL.	D.BİL	BUN	kreatinin	AST	ALT	INR	ALB	NH3	S.TA	D.TA	MV	Kan ve kan ürünü replas	SOFA
giriş																				
3.gün																				
1.hf																				
2.hf																				
3.hf																				
4.hf																				
çıkış																				

ALDIĞI TEDAVİ:
SONUÇ:

III. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Samples t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma YBÜ'de AKY ve/veya KKY olan ve akut atak sebebi ile 129'u medikal tedavi, 54'ü de destek tedavi alan toplam 183 hasta ile yapıldı.

Tablo 13. Hastaların etyolojik sınıflandırması

	TOPLAM	**MEDİKAL TEDAVİ GRUBU**		**DESTEK TEDAVİ GRUBU**	
ETYOLOJİ	n:183	SAĞ (n:58)	ÖLEN (n:71)	SAĞ (n:29)	ÖLEN (n:25)
VİRAL (HAV-HBV-HCV-HDV)	75	17	40	6	12
VASKÜLER (BuddChiari, iskemik)	9	4	5	0	0
METABOLİK (mantar intoksikasyonu, WH, yağlanma)	38	14	1	14	9
İLAÇ-TOKSİK (alkolik,ilaç)	32	15	10	6	1
DİĞER (kriptojenik,otoimmun,diğerleri)	29	8	15	3	3

Çalışmamızda KY'li hastaların etyolojik nedenlerine baktığımızda; en sık olarak viral hastalıklar, 2. sıradada metabolik nedenler gelmektedir (Tablo 12).

Olguların yaşları 2.5 ile 83 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 41.05±18.02 yıldır. Tedavi gruplarına göre mortalite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Destek tedavisi alan grupta karaciğer transplantasyon oranı medikal tedavi alan gruptan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.01$).

Destek tedavisi alan grupta akut hastalık oranı; medikal tedavi alan grupta ise kronik hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.01$).

Tablo 14. Tedavi gruplarına göre genel özelliklerin değerlendirmesi

		Medikal Tedavi	Destek Tedavisi	
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	*P*
[a]Yaş (yıl)		44.77±17.26	32.18±16.78	*0.001***
[b]Hastanede kalış süresi (gün)		4.89±4.47 (4)	6.78±4.88 (5.5)	*0.002***
		n (%)	n (%)	[c]*p*
Cinsiyet	Kadın	63 (%48.8)	26 (%48.1)	*0.932*
	Erkek	66 (%51.2)	28 (%51.9)	
Ek Hastalık	Yok	40 (%31)	36 (%66.7)	*0.001***
	Var	89 (%69)	18 (%33.3)	
Sonuç	Sağ	58 (%45)	29 (%53.7)	*0.280*
	Ex	71 (%55)	25 (%46.3)	
KC TX	Yok	121 (%93.8)	43 (%79.6)	*0.004***
	Var	8 (%6.2)	11 (%20.4)	
Durum	Akut	51 (%39.5)	47 (%87)	*0.001***
	Kronik	78 (%60.5)	7 (%13)	

*[a]Student t test [b]Mann Whitney U test [c]Ki-Kare test **p<0.01*
KC:Karaciğer SD: Standart sapma TX: Transplantasyon

Tablo 15. Mortalitenin gruplara göre durum değerlendirmesi

		Mortalite Görülen Olgular (n=96)		
		Medikal Tedavi	Destek Tedavisi	[c]*P*
		n (%)	n (%)	
Durum	Akut	19 (%26.8)	21 (%84)	*0,001***
	Kronik	52 (%73.2)	4 (%16)	

*[c]Ki-Kare test **p<0,01*

Mortalite görülen 96 vaka üzerinde yapılan gruplara göre durum değerlendirmesinde; destek tedavisi alan grupta akut hastalığı olan, medikal tedavi alan grupta ise kronik hastalık olan vakalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0.01).

Tablo 16. Mortaliteye göre yaş ve karaciğer transplantasyon değerlendirmesi

		Mortalite		
		Yaşayan	Exitus	[a]*p*
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		35.41±17.94	46.17±16.57	*0.001***
		n (%)	n (%)	[c]*p*
KC TX	Yok	69 (%79.3)	95 (%99)	*0.001***
	Var	18 (%20.7)	1 (%1)	
Durum	Akut	58 (%66.7)	40 (%41.7)	*0.001***
	Kronik	29 (%33.3)	56 (%58.3)	

*[a]Student t test [c]Ki-Kare test **p<0.01*

Tablo 17. APACHE II,MELD,SOFA,GKS değerlendirmesi

		Medikal Tedavi	Destek Tedavisi	[b]p
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
APACHE II	Giriş	21.65±10.00 (21.0)	14.29± 7.56 (15.0)	*0.001***
	Çıkış	24.34±15.10 (27.0)	18.00±12.86 (13.0)	*0.012**
	[d]*Giriş-Çıkış*	*0.018**	*0.044**	
MELD	Giriş	26.57±10.84 (27)	29,68±8.24 (30)	*0.048**
	Çıkış	26.48±11.74 (26)	26,81±12.47 (24.5)	*0.971*
	[d]*Giriş-Çıkış*	*0.593*	*0.038**	
SOFA	Giriş	9.84±4.19 (9)	7.96±3.08 (8)	*0.006***
	3. gün	9.87±4.21 (10)	9.10±3.96 (8.5)	-
	1. hafta	8.48±4.06 (9)	9.0 ±5.08 (7.5)	-
	2. hafta	9.0 ±3.36 (10.5)	4.33±4.93 (2)	-
	Çıkış	10.73±6.43 (12)	15.39±41.2 (8)	*0.723*
	[d]*Giriş-Çıkış*	*0.036**	*0.022**	
GKS	Giriş	9.51±3.81 (9)	11.05±3.55 (12)	*0.013**
	3. gün	10.18±3.74 (10)	9.89±3.74 (10)	-
	1. hafta	10.75±3.68 (12)	10.54±4.24 (11.5)	-
	2. hafta	10.5±3.41 (10)	14.67±0.57 (15)	-
	Çıkış	8.25±5.94 (3)	9.44±6.03 (15)	*0.204*
	[d]*Giriş-Çıkış*	*0.017**	*0.060*	

[b]*Mann Whitney U test* [d]*Wilcoxon Signed Ranks test* **p<0.05* ***p<0.01*

Tablo 18. APACHE II, MELD ve SOFA skorlarının mortaliteye göre değerlendirmesi

Giriş	Sağ	Exsitus	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
APACHE II	14.09±6.99 (14)	24.36±9.66 (23.5)	*0.001***
MELD	23.56±9.44 (23)	31.05±9.61 (31.0)	*0.001***
SOFA	7.01±2.94 (7)	11.35±3.68 (11.0)	*0.001***

Mann Whitney U test ***p<0.01*

Ölen hastalarda girişteki APACHE II, MELD ve SOFA skorları yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0.01).

Tablo 19. PaO_2/FiO_2 düzeyleri değerlendirmesi

PaO_2/FiO_2	Medikal Tedavi	Destek Tedavisi	[b]p
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Giriş	315.67±144.78 (291)	387.79±118.99 (382.5)	*0.001***
Çıkış	305.08±152.61 (290)	342.61±152.96 (368.5)	*0.078*
[d]*Giriş-Çıkış*	*0,433*	*0,040**	

[b]*Mann Whitney U test* [d]*Wilcoxon Signed Ranks test* **p<0.05* ***p<0.01*

Tablo 20. Laboratuvar değerlendirmesi

		Medikal Tedavi	Destek Tedavisi	^{b}p
		Ort±SD(medyan)	Ort±SD(medyan)	
Hb	Giriş	10.56±2.6	11.39±2.32	0.045*(^{a}p)
	Çıkış	9.76±2.09	9.67±1.81	0.775
	eGiriş-Çıkış	0,001**	0,001**	
pH	Giriş	7.35±0.16	7.45±0.07	*0.001***(^{a}p)*
	Çıkış	7.34±0.14	7.37±0.14	*0.161*
	^{e}*Giriş-Çıkış*	*0,636*	*0,001***	
Albümin	Giriş	2.78±0.57	3.32±0.56	*0.001***(^{a}p)*
	Çıkış	2.65±0.58	2.81±0.49	*0.089*
	^{e}*Giriş-Çıkış*	*0.011**	*0,001***	
WBC	Giriş	12765.8±8096.7 (10300)	10074.3±5718.7 (9150)	*0.035**
	Çıkış	13299.2±9928.9 (9800)	11872.8±6960.5 (10200)	*0.901*
	^{e}*Giriş-Çıkış*	*0.790*	*0.102*	
PLT	Giriş	137.65±96.67 (118)	139.77±113.09 (115)	*0.769*
	Çıkış	108.36±84.87 (82)	101.37±64.52 (82.5)	*0.881*
	^{e}*Giriş-Çıkış*	*0.001***	*0.005***	
Laktat	Giriş	4.62±4.01 (3)	4.72±2.75 (4.4)	*0.135*
	Çıkış	4.38±4.93 (2.3)	4.22±5.23 (2.1)	*0.808*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0,006***	*0,019**	
Total Bilirubin	Giriş	13.93±14.16 (7.8)	15.19±13.27 (10.8)	*0.176*
	Çıkış	12.56±13.13 (7.22)	9.62±7.65 (8.93)	*0.756*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.386*	*0.001***	
Direk Bilirubin	Giriş	9.59±10.49 (5.2)	9.41±9.49 (5.35)	*0.405*
	Çıkış	8.76±9.9 (4.5)	5.17±5.03 (3.33)	*0.212*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.221*	*0.001***	
BUN	Giriş	43.88±35.93 (34)	20.7±26.26 (10)	*0.001***
	Çıkış	44.75±37.76 (28)	17.68±21.08 (10)	*0.001***
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.498*	*0,496*	
Kreatinin	Giriş	1.53±1.49 (1.1)	1.14±1.87 (0.55)	*0.002***
	Çıkış	1.44±1.42 (0.90)	1.2±1.49 (0.55)	*0.064*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.565*	*0.768*	
AST	Giriş	691.78±1799.43 (133)	2394.18±3033.26 (1106.5)	*0.001***
	Çıkış	446.53±980.48 (89)	591.33±1645.24 (117)	*0.135*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.021**	*0.001***	
ALT	Giriş	642.89±1461.74 (88)	3112.39±2825.75 (2054)	*0.001***
	Çıkış	421.06±842.55 (82)	706.41±697.99 (384)	*0.001***
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.001***	*0.001***	
INR	Giriş	2.39±1.24 (2)	3.81±1.99 (3.45)	*0.001***
	Çıkış	2.3±1.39 (1.97)	2.95±2.36 (1.87)	*0.716*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.117*	*0.002***	
NH3	Giriş	126.54±86.46 (108)	157.82±98.43 (128.3)	*0.027**
	Çıkış	106.68±86.51 (78)	153.99±172.4 (77.05)	*0.796*
	^{d}*Giriş-Çıkış*	*0.007***	*0.120*	

^{b}*Mann Whitney U test* ^{d}*Wilcoxon Signed Ranks test* ***p<0.01*

^{a}*Student t test* ^{e}*Paired Samples t test* **p<0.05* ***p<0.01*

Çalışmamızda medikal tedavi grubunda tedavi sonucunda PLT, albümin, laktat, AST, ALT ve amonyak değerleri azalırken; destek tedavi grubunda ise Hb, PLT, pH, albümin, laktat, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT ve INR değerlerinde azalma saptadık.

Tablo 21. Mortaliteye göre kan parametrelerinin değerlendirmesi

	Sağ	Ölen	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
WBC	10861.15±5714.55 (9620)	12977.91±8818.35(10650,0)	*0.292*
PLT	164.47±115.21 (134)	114.53±80.69 (101)	*0.003***
Laktat	3.12±2.03 (2.5)	6.04±4.25 (5.15)	*0.001***
T. Bilirubin	11.37±12.01 (6.33)	16.96±14.96 (13.07)	*0.001***
D. Bilirubin	7.34±8.57 (3.4)	11.53±11.12 (6.87)	*0.001***
INR	2.45±1.47 (1.99)	3.13±1.71 (2.55)	*0.001***
NH3	116.23±81.68 (93.9)	154.2±95.92 (128.6)	*0.002***

Mann Whitney U test ***p<0.01*

Ölen hastaların girişteki laktat, T. Bilirubin, D. Bilirubin, INR ve NH3 düzeyleri yaşayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmışken ($p<0.01$), yaşayan grubun girişteki PLT düzeyi ölen hastalardan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.01$).

Destek tedavi grubunun giriş OKB düzeyleri medikal tedavi grubundan ($p<0.01$) düzeyinde anlamlı şekilde yüksekken, çıkış düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). **Medikal tedavi grubunda;** giriş OKB düzeylerine göre çıkış düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0.05$). **Destek tedavi grubunda;** giriş OKB düzeylerine göre çıkış düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0.05$).

Gruplara göre girişte ve çıkışta MV desteği alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

KY mortalitesi yüksek seyreden bir hastalıktır (24,92,100,122). Mortalitesi yüksek seyreden bu hastalığa uyguladığımız destek sistemleri ve medikal tedavilerin YBÜ izlem sürecinde mortalitelerini karşılaştıştırdık. Tedavi gruplarının mortalite durumları arasında farkın olmadığını izledik. Destek tedavisi alan grubun AKY'li hasta sayısının fazla olması ve seyrinin hızlı ilerlemesi nedeniyle bu grubun mortalitesi (%84) yüksek izlenmektedir. AKY oranının fazla olması ve bu grupta karaciğer transplantasyon oranımızın daha yüksek oluşu ile mortalitesi yüksek olan bu durumun seyrini olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Medikal tedavi alan hasta grubunda ise, KKY oranı yüksek olduğundan bu grupta mortalite oranı (%73.2) kronik hastalığı olanlarda yüksektir. Ölen hastalar incelendiğinde kronik vakaların daha fazla olduğunu izledik. Bu durum, kronik hasta sayımızın fazla olmasından kaynaklanan izafi fazlalıktır.Çünkü akut ve kronik hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde akut hastalıkta ölenlerin yüzdesi daha yüksektir (21,24,92).

Medikal tedavi grubunda hastaların ileri yaşta ve daha yüksek oranda KKY olmasından dolayı, yaş ortalaması daha genç ve AKY oranı daha fazla olan destek tedavisi grubundan; ek hastalık görülme oranı daha yüksek izlenmektedir (123). Yapılan çalışmalara bakıldığında cinsiyet ile KY arasındaki ilişki incelenmiş fakat net bir ilişki gözlenmemiş (74,81,111). Çalışmamızda cinsiyet ile KY görülme sıklığında arasında fark olmadığı saptadık. Yapılan litaratür taramasında da AKY'deki en fazla görüldüğü yaş grubu 26-35 yaş aralığındadır (111,122,124).

YBÜ'de mortalitenin belirlenmesinde yaygın olarak APACHE II ve SOFA skorlama sistemini kullanılmaktadır (125,126). MELD skorlama sistemi; son dönem KY olan hastalarda kısa dönemdeki mortaliteyi gösterebilmek açısından son derece güvenlidir (127,128,129,130). Destek ve medikal tedavi sistemlerinin takiplerde APACHE II, MELD ve SOFA skorlama sistemlerini olumlu yönde etkilediğini ve yüksek değerlerin mortalite ile korele olduğu bildirilmiştir (111,128,130,131,132,133,134). Medikal ve destek sistemleri uygulanan hastalarda komplikasyon görülen ve tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyen diğer durumlarda skorların arttığını görmekteyiz (127,135,136). Giriş APACHE II skorunu, medikal tedavi alan hasta grubunda yaş ortalamasının ve kronik hastalığın daha fazla olmasından dolayı yüksek bulduk. Medikal tedavi grubu kendi içinde değerlendirildiğinde %55'nin ölmesi sonucu çıkış APACHE II değerlerinin daha yüksek olmasına neden olmuştur. Destek tedavisi grubunun APACHE II değerlerindeki artışın, hastaların karaciğer

transplantasyonu yapılmış olması ve acil operasyon nedeniyle çıkış APACHE II skorlarının yüksek olduğu izlenmektedir. Çalışmamızda, destek tedavisi alan hasta grubunda; karaciğer transplantasyon oranının yüksek olması ve destek tedavisi ile karaciğer fonksiyonlarının hızla iyileştirilmesi sonucunda laboratuvar değerlerinde hızla düzelme sağlamakta ve bu da MELD skorunda anlamlı düşüşlere neden olmaktadır. Medikal tedavi alan hasta grubunda KKY oranı yüksek olduğundan bu grupta seyri etkileyecek bir patoloji eklenmediği sürece kısa dönemli mortaliteyi belirlemede giriş ve çıkış MELD skorlarında değişiklik olmamaktadır fakat araya giren durumu kötüleştirecek bir hastalık ya da cerrahi durum KY'yi ağırlaştırıp MELD skorunu artırabilir.

SOFA değerlendirmesinde; medikal grubun PLT ve GKS değerlerinin düştüğü, diğer PaO2/FiO2, kreatinin, bilirubin ve OKB değerlerinin değişmediği izlendi ve buna bağlı olarak SOFA artışının hematolojik ve nörolojik sistemden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Destek tedavi grubunda SOFA değerlerindeki artış ise, daha çok respiratuar ve hematolojik (PLT değerlerinin azalması) sistem değerlendirmesine bağlı olmakta ve bunun sonucunda da SOFA değerleri artırmaktadır. SOFA değerlerini incelendiğinde 2.haftaya kadar azalma eğiliminde iken; 2.haftadan sonra değerlerin arttığını görmekteyiz. Sağ kalımın tahmininde ve takibinde SOFA değerinin önemli olduğuna düşünüyoruz.

Kan amonyak düzeyi ile şuur durumunun yakın korelasyon gösterdiği ve yüksek amonyak düzeylerinin düşürülmesi ile şuur bulanıklığının düzeldiği bilinmektedir (9,92,100). Klinik pratikte bu durumun takibi amacıyla sıklıkla HE derecelendirmesi ve GKS kullanılmaktadır (21,24,75). Çeşitli yayınlarda destek sistemleri sonucu yapılan tedavilerde, düşen amonyak düzeyi ile GKS, şuur ve HE'nin düzeldiği gösterilmiştir (111,137,138,139,140). Her iki gruptada, ortalama GKS değerleri ölen hastalardan dolayı düşmektedir. Çalışmamızda amonyak ile GKS değerleri incelendiğinde arasında yakın korelasyon görülmektedir. KY'nin takibinde GKS; metabolitlerin şuur üzerine etkisi ve intrakranial kanama gibi yan etkilerin erken tesbitinde önemlidir.

AKY'de hematolojik parametreler etkilenebilir (100). Destek sistemileri uygulama öncesi ve sonrasında Hb ve PLT değerlerinde bir değişikliğin olmadığı bildiren yayınlar mevcuttur (111,112,141). Dethloff ve ark. sirotik hastalarda PROMETHEUS, MARS ve hemodializ gruplarını karşılaştırmışlar. Çalışmalarının sonucuna göre tedavi sonrasında PROMETHEUS grubunun PLT değerinde, diğer iki gruba göre daha anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir (142). KY'de PLT düzeylerinin düşük seyrettiğini görmekteyiz (111,112,142).

AKY ya da KKY'nin akut döneminde PLT düzeyinde düşüklük olabileceği ve özellikle yoğun tedavinin uygulandığı ilk haftalarda takibinin önemli olduğu, bu dönemde PLT replasmana fazla ihtiyaç olacağını düşünmekteyiz. Medikal tedavi grubunun giriş Hb değerinin düşüklüğü; bu grupta kronik vaka oranın daha yüksek olması ve buna bağlı olarak, kronik hastalık anemisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Her iki grubunda çıkış Hb değerlerinin düşmesi; KY'de en önemli komplikasyonlar arasında kanamaların olması ve kan üretiminin düşmesinden kaynaklanmaktadır.

KY'de takip amaçlı yaygın olarak kullanılan PT ve INR değeri prognozu belirlemede önemli bir parametredir (24,100). Literatürde destek sistemleri (MARS,PF) ve medikal tedavi ile yapılan birçok araştırma incelendiğinde INR değerinin azaldığı görülmektedir (143,144,145,146,147) Shakil ve ark. AKY'li hastalarda yaptıkları çalışmada INR ile prognoz arasındaki ilişkiye baktıklarında; INR değerinin yüksek olduğu hastalarda prognozun daha kötü olduğunu izlemişlerdir (148). Hem medikal, hem de destek sistemlerinin genel anlamda KY'de yüksek olan INR değerini azalttığını izlenmektedir. PROMETHEUS sisteminin diğerlerinden farklı olarak literatür çalışmalarında görüldüğü üzere antikoagülasyon eklenmesinden dolayı INR değerlerinde yükselme yaptığını görmekteyiz (111,135,142) .

Mitzner ve Rifai KY'li hastalarda destek sistemleri (MARS, PROMETHEUS) uygulamışlar. Tedavi öncesi ve sonrası albümin değerlerinde anlamlı farklılık bildirmemişlerdir (111,114). Medikal tedavi grubunda KKY oranı fazla olduğundan karaciğerin albümin sentezi etkilenmekte ve albümin düzeyi daha düşük olmaktadır. Destek tedavi grubunun AKY oranı fazla olduğundan albümin sentezi daha geç etkilenmekte ve KKY'ye göre albümin düzeylerindeki düşüş daha geç ortaya çıkmaktadır (9,22). Her iki grubunda tedavileri esnasında karaciğerin albümin sentez fonksiyonu bozulduğundan çıkıştaki albümin değerleri, giriş değerlerine göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur.

İndirekt ve direkt bilirubin KY'de etkilenen önemli bir serum parametresidir (22). KY'li olgularda PROMETHEUS ve MARS destek tedavisi uygulaması ile bilirubinlerin düştüğünü (111,135,141,142) ve karaciğer fonksiyon testlerinden olan AST ve ALT değerlerini olumlu yönde etkileyerek; karaciğerde daha fazla hasar oluşmasını önlediğini görmekteyiz (14,100,112,137,146,149). Destek tedavi sistemlerinin bilirubin düzeylerini azaltmakta, medikal tedaviye göre daha etkili olduğunu tespit ettik. KY'de yüksek bilirubin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olabileceği ve takiplerde önemli birer parametre olduğunu düşünmekteyiz. Destek tedavi grubumuzun giriş AST ve ALT değerlerinin daha yüksek

olması; bu grubun daha çok AKY'li vakaların çok olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda olduğu gibi AKY'li olgularda AST ve ALT değerlerinin daha yüksek seyretmektedir (122). KY'de AST ve ALT değerlerinin azalması her zaman karaciğerdeki hasarın iyileştiği yada uygulanan tedavinin etkin olduğu anlamına gelmez; hasarın daha da arttığı durumlarda da (nekroz) görülebilir (150). Medikal ve destek tedavi sistemleri ile AST ve ALT değerlerinin azalacağını ve destek sistemlerinin daha belirgin bir düzelme sağladığı; hastanın kinik durumunun yakın takibinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Beyin fonksiyonları açısından önemli olan amonyak kan düzeyi KY'de artmaktadır (18,24,92). Destek tedavisi ve medikal tedavi uygulanan (NAS, kristalize penisilin ve steroid) KY'li hastalarda amonyak düzeyinde azalmalar tesbit edilmiştir (151,152,153,154,155). Amonyak düzeyi ile HE arasında da yakın korelasyon bulunmaktadır (156). Destek tedavi grubunun AKY oranının fazlalığı literatürde de izlendiği gibi AKY'de KKY'den daha yüksek oranda amonyak düzeyi ile karşılaşıldığı görülmektedir. Diagnostik öneme sahip olan amonyak düzeyi; beyin fonksiyonları ve mortalite açısından önemli bir parametre olmanın yanında, tedavi sürecinde yüksek olan düzeyinin düşürülmesi de önemlidir (156,157).

Wai ve ark. AKY ve KKY akut atak hastalarda destek tedavisine rağmen laktat düzeyi yüksek olan olgularda mortalite oranının yüksek olduğunu ve bu hastalarda ivedi şekilde transplantasyonun gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirilmişlerdir (158). Literatürde olduğu gibi çalışmamızda ve KY'li hastalarda tedavi sürecince laktat düzeyi takibinin; metabolik yük açısından önemli bir parametre olduğu ve mortaliteyi değerlendirmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz (9,24,100).

Sonuç olarak KY'nin nihai tedavisinin karaciğer transplantasyonu olduğu fakat hastaların transplantasyona giden süreçte özellikle AKY'nin geliştiği hastalarda morbiditenin hızla ilerlemesini önlemek ve donör bulunana kadar geçen süreçte, tedavi desteği çok önemlidir. Bu amaçla medikal ve destek tedavi sistemleri kullanılmaktadır. Tedavi modellerini karşılaştırdığımızda destek tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkısı daha fazla izlenmekte fakat destek tedavi sistemlerinin maliyetinin yüksek olması önemli bir sorundur. Maliyet yükü; sistemin pahalı olması ve hastaların YBÜ'de kalış süresini uzamasına bağlıdır. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde bu bir dezavantajdır. KY'li hastalarda transplantasyona kadar olan süreçte hasta takibi çok önemli olduğundan her iki tedavinin avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırarak hastaya göre tedavi modeli belirlenmeli ve ivedi şekilde tedavi başlanmalıdır.

SONUÇLAR

1. KY'nin etyolojisinde viral nedenler büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ülkemizde viral hepatitler çok sık görüldüğünden viral hepatitlere bağlı ölüm oranları her geçen gün artmaktadır.

2. Mortalitenin belirlenmesinde yaş önemli bir faktördür. Ülkemizde her geçen gün artan ortalama yaşın artmasına bağlı olarak KY'ye bağlı ölüm oranları artmaktadır.

3. AKY'de mortalite oranı yüksektir. AKY ve KKY'nin akut atak tedavisinde 2 haftalık takiplerin önemli olduğu; 2.haftayı aşan vakalarda artan miktarda görülen komplikasyonlar nedeniyle hastalığın seyri olumsuz olarak etkilenmektedir. Hastanede kalış süresinin uzaması ayrıca kan ve kan ürünleri replasmanı miktarınıda artırmaktadır.

3. Giriş MELD, APACHE II, SOFA skorları yüksek olan hastalarda mortalite yüksek seyretmekte; bundan dolayı mortalitenin belirlenmesinde bu skorlar önemlidir.

4. Hasta takiplerinde GKS ve SOFA skorları önemlidir. GKS'nin azalması, SOFA skorunun artması yeni oluşan klinik tablonun seyrinin belirlenmesinde faydalıdır.

5. Laktat, total bilirubin, direk bilirubin, INR, amonyak değerlerinin yüksek oluşu mortalite ile ilişkili olabilir.

6. KY'de pıhtılaşma parametreleri etkilendiğinden; kanama takibi açısından PLT düzeyleri önemlidir. PT ve INR değerinin KY'de prognozu belirlemede ve takipte çok önemli bir parametre olduğunu bilmeli ve buna yönelik takip ve tedavimizi yönlendirmeliyiz.

7. Enfeksiyon varlığı mortaliteyi etkilediği için, enfeksiyon takibinde WBC önemli bir parametredir.

8. KY'de tranplantasyon en etkili tedavidir. Karaciğer transplantasyonu mortaliteyi azaltmaktadır.

9. KY'de transplantasyon için gerekli donörün bulunmasına kadar geçen sürede medikal ve destek tedavi sistemlerinin kullanılması önemli olup, hastalığın seyrine olumlu katkısı mevcuttur. Fakat destek tedavi sistemlerinin maliyetinin yüksek olması önemli bir sorundur. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde bu bir dezavantajdır. Her iki tedavinin avantaj ve dezavantajları karşılaştırılarak hastaya göre tedavi modeli belirlenmeli ve ivedi şekilde tedavi başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1) Androlli TE, Bennett J, Carpenter CJ, Plum F. (2008) Cecil Essentials of Medicine, Ed: Tuzcu M. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.321-344.

2) Şentürk E. (2008). Yoğun bakımda karaciğer destek tedavisi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi.6;(1):25-32.

3) Scherlock S., Dooley J. (1997). Disease of the liver and miliary system.10.ed.Balckwell Scientific Publications.Oxford p.103-117.

4) Cross T., O'Beirne J., Wendon J. (2009). Akut Karaciğer Yetmezliği. Klinik Yoğun Bakım. Ed: Albert RK. Çeviri Ed: Akpir K, Tuğrul S. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul. p.531-42.

5) O'Grady J., Schalm SW., Williams R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet, July 31;342(8866):273-275.

6) Hoffnagle JH, Carithers RL., Shapiro C., Ascher N. (1995). Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology. Jan;21(1):240-52.

7) Schiodl FV., Atillasoy E., Shakil AO., et al.(1999).Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. Liver Transpl Surg; 5:29-34.

8). Polson J., Lee WM. (2005). AASLD Position Paper: The management of acute liver failure. Hepatology;41:1179-1197.

9) Çakaloğlu Y. (2001). Akut Karaciğer Yetersizliği. İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.417-32.

10) Watanabe FD., Rosenthal P. (1996). Medical therapy. In Demetriou AA (ed): Support of the Acutely Failing Liver. Austin, RG Landes, p.22-32.

11) Jalan R., Sen S., Williams R. (2004). Prospects for extracorporeal liver support. Gut.53: 890-8.

12) Topaloğlu S., Yankol Y., Küçükkartallar T. (2010). Karaciğer yetmezliği tedavisinde non-biyolojik destek sistemlerinin yeri. Yoğun Bakım Dergisi; 1: 14-22.

13) Fong Y., Moldawer LL., Shires GT., Lowry SF. (1990). The biologiccharacteristics of cytokines and implication in surgical injury.Surg Gynecol Obstet; 170: 363-78.

14) Oda S., Hirasawa H., Shiga H., et al. (2002).Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. Ther Apher. 6: 193-8.

15) Carcillo JA. (2008). Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. Pediatr Clin N Am; 55: 617-46.

16) Guyton and Hall (1996). Tıbbi fizyoloji, Nobel tıp kitabevi, İstanbul, p. 883-888.

17) Lucke B, Mallory T. (1946). Fulminan form of epidemic hepatitis. Am J Pathol ;22:867-945.

18) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. (1986). Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis;6:97-106.

19) Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Porlmann B, Williams R.(1986). Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology;6:288-294.

20) Bower WA., Johns M., Margolis HS., Williams IT., Bell BP. (2007). Population-based surveillance for acute liver failure. Am J Gastroenterol. Nov;102(11):2459-63.

21) Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J. (2010). Acute liver failure. Lancet. Jul 17;376(9736):190-201.

22) Şimşek İ. (2011). İç hastalıkları Gastroenteroloji. 2.Ed: Çetin E. Nobel tıp kitabevi, Ankara, p. 137-154, 155-158.

23) Sqro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. Aug;36(2):451-5.

24) Gören İ. (2011). Akut Karaciğer Yetmezliği. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Ed: Şahinoğlu AH. 3.ed. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.1594-1601.

25) Brandsaeter B., Höckerstedt K., Friman S. Et al. (2002). Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. Liver Transpl.Nov;8(11):1055-62.

26) Bernal W., Cross TJ., Auzinger G. et al. (2009). Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. J Hepatol. Feb;50(2):306-13.

27) Sumioka I., Matsura T., Yamada K. (2004). Acetaminophen induced hepatotoxicity: Still an important issue. Yonago Acta Medica.47;(31): 17-28.

28) Watkins PB., Kaplowitz N., Slattery JT., Colonese CR., Colucci SV., Stewart PW., Harris SC. (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA. Jul 5;296(1):87-93.

29) Saltık İN., Sarkayalar F. (2001): Mantar zehirlenmesi ve tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi.22:534-40.

30) Ganzert M., Felgenhauer N., Zilker T. (2005). Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. J Hepatol. Feb;42(2):202-9.

31) Enjalbert F., Rapior S., Nouguier-Soulé J. et al. (2001). Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 40(6):715-57.

32) Bianco E., Stroffolini T., Spada E. et al. (2003). Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995-2000. An update. Dig Liver Dis. Jun;35(6):404-8.

33) Taylor RM., Davern T., Munoz S. (2006). Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. Hepatology. Dec;44(6):1589-97.

34) Daniels D., Grytdal S, Wasley A. (2009). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. MMWR Surveill Summ. May 22;58(3):1-27.

35) Rantala M., Van de Laar MJ. (2008). Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveill. May 22;13(21).

36) Yeo W., Zee B., Zhong S., et al. (2004). Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer. Apr 5;90(7):1306-11.

37) Mindikoglu AL., Regev A., Schiff ER.(2006).Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. Clin Gastroenterol Hepatol. Sep;4(9):1076-81.

38) Kumar V, Cotran RS, Robbıns SL. (2000). Temel Patoloji. Ed: Çevikbaş U. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.517-555.

39) Gill RQ., Sterling RK. (2001). Acute liver failure. J Clin Gastroenterol. Sep;33(3):191-8.

40) Dalton HR., Bendall R., Ijaz S., Banks M.(2008). Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis. Nov;8(11):698-709.

41) Brewer GJ., Yuzbasiyan-Gurkan V.(1992).Wilson disease. Medicine (Baltimore). May;71(3):139-64.

42) Uata Y., Yüce A. (2007). Wilson hastalığı. Katkı Pediatri Dergisi.29:245-54.

43) Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y. et al. (1994). Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore). Jan;73(1):21-36.

44) Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, Van Heerden JA.(1990). Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. Mayo Clin Proc. Jan;65(1):51-5.

45) Valla DC.(2003). The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. Hepatology. Oct;38(4):793-803.

46) Wang ZG., Jones RS. (1996). Budd-Chiari syndrome. Curr Probl Surg. Feb;33(2):83-211.

47) Sen S., Williams R., Jalan R. (2002). The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. Liver. 22 Suppl 2:5-13.

48) Karagöz İ., Haktanır A. (2004). Kronik karaciğer hastalıkları. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2;(2):33-40.

49) Ökten A. Türkiye'de karaciğer sirozunun etyolojisi. (1998). Hepatoloji'de güncel gelişmeler sempozyumu kitabı. Diyarbakır.

50) Tsukamoto H. (2002). Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. Antioxid Redox Signal. Oct;4(5):741-8.

51) Bataller R., Schwabe RF., Choi YH, et al. (2003). NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. J Clin Invest. Nov;112(9):1383-94.

52) Yönem Ö., Türkay C. (2003):Otoimmün hepatit.Güncel Gastroenteroloji.Mart7;(1):55-63.

53) Manns MP, Strassburg CP. (2001). Autoimmune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology. May;120(6):1502-17.

54) Homberg JC., Abuaf N., Bernard O, et al. (1987). Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. Hepatology. Nov-Dec;7(6):1333-9.

55) Zakim D., Boyer TD., Montgomery C. (1990). Alcolic liver disease. Ed: Zakim D., Boyer TD. Hepatology. A Textbook of Liver Disease. 2.ed. Philadelphia, WB Saunders Co. p.821-69.

56) National ınstitute on alcohol abuse and alcolism. (1990). U.S. Deparment of health and human services. Public Health Service: Medical consequenses. Seventy special report to the US congress on alcohol on health. p. 107-161.

57) Fraser R, Bowler LM, Day WA. (1980). Damage of rat liver sinusoidal endothelium by ethanol. Pathology. Jul;12(3):371-6.

58) Stewart SF., Day CP. (2003). The management of alcoholic liver disease. J Hepatol.38 Suppl (1):2-13.

59) Palabıyıkoğlu M. (2003). Primer biliyer siroz. Türkiye klinikleri. 2:(3);166-72

60) Türkoğlu S.(2003). Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği.p. 186-98.

61) Topçu A., Söyletir G., Doğanay M. (2002). Hepatit C virüsü. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.2.cilt. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.p.1377-96.

62) Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al.(2002): Early changes in hepatitis C viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. Proc Natl Acad Sci USA. Mar 5;99(5):3081-6.

63) Erensoy S, Göksel S, Akarca US, ve ark. .(2002): Hepatit C virüsünün polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplemesi. Flora.7(2):104-11.

64) Mendel I, Muraine M, Riachi G, et al. (1997): Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. Mar;51(3):231-3.

65) Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al. (1993): Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. J Infect Dis. Jan;167(1):66-71.

66) Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. (1997): Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. N Engl J Med. Mar 27;336(13):919-22.

67) Akkız H. (2003): HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. Viral hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği. p.199-216.

68) Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. (1999): Binding of hepatitis C virus to CD81. Science. Oct 30;282(5390):938-41.

69) Koziel MJ. (1999): The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. J Viral Hepat.Apr Suppl(2):31-41.

70) Tulunay Ö. (2003): Kronik viral hepatit patolojisi. Viral hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği. s.330-45.

71) Dökmeci A., Sarıoğlu M. (2001): Hepatit C Virus infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, p.12:883-888.

72) Şentürk H., Canbakan B., Yıldırım B. (2004): Hepatit C, gastroenterolojide klinik yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. s:38:151-7.

73) Mandell GL., Douglas RG., Benefit JE., Dolin R. (2004): Choronic hepatitis C. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5.ed.p.(1):1307-31.

74) Bucuvalas J, Yaziqi N, Squires RH. (2006): Acute liver failure in children. Clin Liver Dis. Feb;10(1):149-68.

75) Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. (2007): Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. Hepatology. Dec;46(6):1844-52.

76) Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. (1999): Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatology. Mar;29(3):648-53.

77) Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. (2007): Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med. Nov;35(11):2498-508.

78) Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. (1982): Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. Gut. Jul;23(7):625-9.

79) Pereiran SP, Langley PG, Williams R. (1996): The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. Semin Liver Dis. Nov;16(4):403-14.

80) Steinhorn DM, Alonso EM, Bunchman TE. (2006): Acute liver failure, liver transplantation, and extracorporeal liver support. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ. eds, Pediatric Critical Care. 3. ed. Elsevier INC. Philadelphia, USA. p.1272-84.

81) Munoz SJ, Maddrey WC. (1988): Major complications of acute and chronic liver disease. Gastroenterol Clin North Am. Jun;17(2):265-87.

82) Sass DA, Shakil AO. (2007): Fulminant hepatic failure. Liver Transpl. Jun;11(6):594-605.

83) Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, et al. (2009): The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. Gut. Mar;58(3):443-9.

84) Epstein M. (1994): Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. J Am Soc Nephrol. Apr;4(10):1735-53.

85) Arroyo V, Guevara M, Gines P. (2002): Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. Gastroenterology. May;122(6):1658-76.

86) Akkil İ., Kasırga E. Hepatorenal sendrom. (2004): Erciyes Tıp Dergisi. 26(3):32-120.

87) Ginès P. Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. (2000): Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. Dec;14(6):945-57.

88) Sherlock S. (1990): Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. Gut. Apr;31(4):365-7.

89) Such J, Runyon BA. (1998): Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis. Oct;27(4):669-74;

90) Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, ve ark. (2003): Sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2(2): 69-75.

91) Sonsuz A. (2007): Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. Kasım 2007;99-112.

92) O'Grady JG, Wendon J. (2005): Acute liver failure. In: WM Weinstein, CJ Hawkey, J Bosch, Eds, Clinical Gastroenterology and Hepatology, First Ed, Elsevier INC. Philadelphia, USA, p.745-53.

93) Boyer T. (1990): Portal Hypertension and Bleeding Oesophagial Varices. Zakim D, Boyer TD (ed): Hepatology, Philadelphia, W.B Saunders Comp, p.572- 615.

94) Ökten A. (2001). Portal Hipertansiyon. İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.433-47.

95) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. (2000): A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology Apr;31(4):864-71.

96) Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. (2005): Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. Dec; 42(6):1364-72

97) Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, et al. (2008): Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. Jan;14(1):25-30.

98) Heard KJ. (2008): Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med. Jul 17;359(3):285-92.

99) Judizh E., Tintinalli . (2004): Emergency Medicine. 6.ed. Ed: McGraw Hill.p.1242-46.

100) Lee WM. (1997): Medikal Management of acute liver failure. In "Acute Liver Failure" Eds: WM Lee, R Williams, Cambridge University Press. p. 115-31.

101) Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. (2004): The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology. Feb;39(2):464-70

102) Larse FS. (2004): Optimal management of patients with fulminant hepatic failure: targeting the brain. Hepatology. Feb;39(2):299-301.

103) Harry R, Auzinger G, Wendon J. (2002): The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. Hepatology Aug;36(2):395-402.

104) Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. (1990): Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of 50 patients. Hepatology. Jan;11(1):49-53.

105) Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. (2001): Continuous renal replacementtherapy in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 16 Suppl 5:67-72

106) Ronco C. (2006): Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. Crit Care. Feb;10(1):123.

107) Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. (2001): Effects of highvolume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. Am J Gastroenterol. Apr;96(4):1217-23

108) Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. (2002): Cytokine removal by plasma Exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. Ther Apher. Dec;6(6):419-24.

109) Ozdemir FN, Tutal E, Sezer S, ve ark. (2006): Effect of supportive extracorporeal treatment in liver transplantation recipients and advanced liver failure patients. Hemodial Int. Oct;10 Suppl 2:S28-32

110) Van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RAFM, van Gulik TM (2004): Clinical application of bioartifi cial liver support systems. Ann Surg ; 240: 216-30.

111) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. (2003): Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. J Hepatol. Dec;39(6):984-90.

112) Jalan R, Sen S, Steiner C, et al. (2003): Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. J Hepatol. Jan;38(1):24-31.

113) Sen S, Davies NA, Mookerkee RP, et al.(2004): Pathophysiological effects of albümin dialysis inacute on chronic liver failure: a randomized controlled study. Liver Transpl; 10: 1109-19.

114) Mitzner SO, Stange J, Klammt S, et al. 2000;. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinicaltrial. Liver Transpl. May;6(3):277-86

115) Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. (1968): Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg. 168: 392-415.

116) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al. (1994): Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet. 343,1233–4.

117) De Villa VH, Lo CM, Chen CH. (2003): Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. Transplantation. 15(Suppl), S2–S5.

118) Kasapoğlu G., Yalçın KS., Türkay C. (2010): Güncel Gastroenteroloji. Haz:96-102.

119) O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. (2008): Indications for liver transplantation. Gastroenterology. May;134(6):1764-76.

120) Takayashi Y, Shimizu M. (1991): Aetiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: a multicentre study. The Stufy Group of Fulminant Hepatitis. J. Gastroenterol. Hepato. Mar-Apr;6(2):159-64l;6:159-164.

121) Allen J, Hassenein T, Bhatia S. (2001): Advances of bioartificial liver devices. Hepatology. Sep;34(3):447-55.

122) Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. (2002): Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. Dec 17;137(12):947-54.

123) Bellentani S,Tiribelli C, Saccoccio G, et al. (1994): Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. Hepatology. Dec;20(6):1442-9.

124) Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. (2003): Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. JAMA. Jan 8;289(2):217-22.

125) Ulusoy H. (2011). Yoğun bakım ünitesinde kullanılan skorlama sistemleri. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Ed: Şahinoğlu AH. 3.ed. Nobel tıp kitabevi, İstanbul p.320-36.

126) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. (2001): Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. Oct 10;286(14):1754-8.

127) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. Jan;124(1):91-6.

128) Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. (2005): Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. Ann Surg. Aug;242(2):244-51.

129) Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. (2005): MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology. Feb;41(2):353-8.

130) Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al.(2006): Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit.Aliment Pharmacol Ther.Apr 1;23(7):883-93.

131) Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Notas G, et al. (2003): A comparison of Child-Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. BMC Gastroenterol. May 8;3:7.

132) Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, et.al; (2008): Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. Transplant Proc. May;40(4):1169-71.

133) Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et.al; (2006): Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. Artif Organs. Apr;30(4):276-84.

134) Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. (2012): The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. Aliment Pharmacol Ther. Jan 20.1365-2036

135) Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, et al. (2010): The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. J Clin Apher. 25(4):195-201.

136) Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et.al; (2006): Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. Intensive Care Med. Nov;32(11):1817-25. Epub 2006 Aug 29.

137) Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I. (2010): Is MARS system enough for A. phalloides-induced liver failure treatment? Hum Exp Toxicol. Oct;29(10):823-32. Epub 2010 Feb 23.

138) Trittenwein G, Boigner H, Mostafa G, et.al; (2006): Bridging to transplantation in acute liver failure in a 7-month-old infant. Wien Klin Wochenschr. May;118(9-10):298-301.

139) Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et.al; (2006): A 3-year experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): our results on 63 patients with hepatic failure and color Doppler US evaluation of cerebral perfusion Liver Int. 2003;23 Suppl 3:10-5.

140) Perry HE, Shannon MW. (1998): Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. J Pediatr. Jan;132(1):149-52.

141) Schmidt LE, Sørensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. (2001): Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. Liver Transpl. Dec;7(12):1034-9.

142) Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, et al. (2008): Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. World J Gastroenterol. Apr 7;14(13):2065-71.

143) Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al. (2002): MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. Liver. 22 Suppl 2:43-7.

144) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et.al; (2001): Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. J Am Soc Nephrol. Feb;12 Suppl 17:S75-82.

145) Steiner C, Mitzner S. (2000): Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. Liver. 22 Suppl 2:20-5.

146) Akdogan M, Camci C, Gurakar A, , et al. (2006): The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. J Clin Apher. Jul;21(2):96-9.

147) Yao FY, Bass NM. (2000): Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. J Hepatol. Aug;33(2):301-7.

148) Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. (2000): Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. Liver Transpl. Mar;6(2):163-9.

149) Erguven M, Yilmaz O, Deveci M, et al. (2007): Mushroom poisoning. Indian J Pediatr. 2007 Sep;74(9):847-52.

150) Akar H, Şentürk T,Yükselen V.(2001):Hipotansiyonun yol açtığı bir iskemik Hepatit Olgusu: ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi; 2(3):27 - 30

151) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et.al; (2005): The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. Blood Purif. 23(4):298-302. Epub 2005 Jun 23.

152) Sebe A, Satar S, Rana Alpay N, Murt M, Güvenç B. (2009): Severe acetaminophen poisoning treated with a fractionated plasma separation and absorption system: A case report. Hum Exp Toxicol. Nov;28(11):729-32. Epub 2009 Oct 7.

153) Stefanutti C., Novelli G., Morabito V, et al. (2010): Liver Dysfunction Supportive Therapies–From Therapeutic Plasmapheresis to Molecular Adsorbent Recirculating System. Transplantations Medizin. 22. Jahrg., S. 325-332.

154) Smith SW, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. (2001): Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. Ann Pharmacother. Sep;42(9):1333-9. Epub 2008 Jul 15.

155) Giouleme O, Mpoumponaris A, Aslanidis S, et al. (2011): Polyarteritis nodosa in a patient with type 1 autoimmune hepatitis. South Med J. Jan;104(1):49-52.

156) Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. (2005): Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. Clin Biochem. Aug;38(8):696-9.

157) Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW et.al; (2004): Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. Ann Surg. May;239(5):660-7; 667-70.

158) Wai CT, Lim SG, Aung MO, et al. (2007): MARS: a futile tool in centres without active liver transplant support. Liver Int. Feb;27(1):69-75.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Selçuk DAŞCİ
Doğum Tarihi	31.05.1979
Doğum Yeri	Erzurum
Medeni Durumu	Evli
Adres	Mimar Sinan Mah. 75.Sk. No:12 Birsen Apt D:5 Esenler/İSTANBUL
Telefon	0212 569 29 35
e-posta	drselcukdasci@hotmail.com

Eğitim Durumu

1994-1997	Erzurum Fen Lisesi
1997-2003	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
2007- 2012	İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.D

Çalıştığı Kurumlar:

2004-2006	Erzurum Narman Merkez Sağlık Ocağı (Pratisyen Dr.)
2006-2007	İstanbul Başakşehir Devlet Hastanesi (Pratisyen Dr.)
2007-2012	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.D. (Uzmanlık Eğitimi)

Yabancı Dil: İngilizce