

Fülminan Hepatit B Tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Fulminant Hepatitis B: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Mehtap Aydın¹, Bilgehan Aygen², Reşit Mıstık³, Oral Öncül⁴, Nazan Tuna⁵, Günay Tuncer-Ertem⁶, Orhan Yıldız², Zerrin Yuluğkural⁷

¹Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

⁵Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁶Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, bazı üyelerine, etkin bir antiviral yaklaşımın söz konusu olduğu fülminan hepatit B üzerine odaklanan bir uzlaş raporu hazırlama görevini vermiştir. Raporunda hem antiviral hem de antiviral dışı tedaviler gözden geçirilmiştir. Üç uluslararası kuruluşun (European Association for the Study of the Liver, American Association for the Study of Liver Disease ve Asian Pacific Association for the Study of the Liver) konuyla ilgili kılavuzlarındaki bazı pratik öneriler de benimsenerek kanıt düzeyi ve öneri dereceleriyle birlikte raporun sonunda sıralanmıştır.

Klinik Dergisi 2013; 26(Özel Sayı 1): 2-11.

Anahtar Sözcükler: Akut karaciğer yetmezliği, fülminan hepatit B, antiviral ajanlar.

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases set up a task force to develop a consensus report focused on fulminant hepatitis B, the only infection for which an effective antiviral approach is available. Both antiviral and non-antiviral therapies were reviewed in the report. Some practical recommendations from relevant guidelines of three international associations (i.e., European Association for the Study of the Liver, American Association for the Study of Liver Disease, and Asian Pacific Association for the Study of the Liver) were adopted, and listed with the level of evidence and the grade of recommendation at the end of the report. *Klinik Dergisi 2013; 26(Suppl. 1): 2-11.*

Key Words: Acute liver failure, fulminant hepatitis B, antiviral agents.

Giriş

Karaciğer yetmezliği, ya önceden bir karaciğer hastalığı olmaksızın akut bir süreç biçiminde kendini gösterir (1,2) ya da bilinen veya bilinmeyen bir kronik karaciğer hastalığının akut olarak kötüleşmesi sonucunda ortaya çıkar (3). Sirozlu hastalardaki karaciğer yetmezliği ise bunlardan farklı olarak, kronik bir süreçtir (3). Akut karaciğer yetmezliği, viral hepatitlerin seyri sırasında %0.2-0.4 oranında görülür (2). Hepatit viruslarından özellikle hepatit A virusu (HAV), hepatit B virusu (HBV) ve hepatit E virusu (HEV)'na bağlı akut enfeksiyonlarda karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu da, karaciğer yetmezliğinin, özellikle Asya ülkelerinde

sık karşılaşılan bir nedenidir (3). Etkin bir antiviral tedavi, yalnız HBV enfeksiyonuyla ilişkili karaciğer yetmezliği (fülminan hepatit B) için söz konusudur (4). Bu nedenle, bu uzlaş raporu, fülminan hepatit B üzerine odaklanmıştır.

Tanımlar

Fülminan Hepatit B: Fülminan hepatit B, HBV enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliğidir. Fülminan hepatit B, akut hepatit B (AHB) enfeksiyonuna, kronik hepatit B (KHB) reaktivasyonuna ve hepatit D virusu (HDV) süperenfeksiyonuna bağlı olarak gelişebilir.

Akut Karaciğer Yetmezliği: Akut karaciğer yetmezliği ya da fülminan karaciğer yetmezliği, bilinen bir karaciğer

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel./Phone: +90 352 437 49 01 Faks/Fax: +90 352 222 44 41 E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr

(Geliş / Received: 23 Mayıs / May 2013; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2013)

DOI: 10.5152/kd.2013.13

hastalığı olmayan kişilerde ağır karaciğer hasarı sonucu gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve hepatik ensefalopatiyle kendini gösteren, nadir ve mortalitesi yüksek bir sendromdur (1). "Akut" karaciğer yetmezliğinde karaciğer hastalığı semptomlarının başlamasıyla hepatik ensefalopati gelişmesi arasındaki süre 8-28 gün arasındadır. Bu süre 29-72 gün arasındaysa, "subakut" karaciğer yetmezliği; 7 gün ve daha kısaysa "hiperakut" karaciğer yetmezliği söz konusudur (5).

Kronik Karaciğer Hastalığında Akut Yetmezlik: Akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı zemininde de ("acute-on-chronic liver failure") gelişebilmektedir. Önceden bilinen veya bilinmeyen kronik karaciğer hastalarında, sarılık ve koagülopatiyle nitelenen ve dört hafta içinde asit gelişmesi ve/veya hepatik ensefalopatiye değin ilerleyen akut bir kötüleşme söz konusu olabilir (3).

Akut Karaciğer Yetmezliği Ölçütleri: Sarılık (serum bilirübin düzeyi ≥ 5 mg/dl), koagülopati (INR ≥ 1.5 veya protrombin aktivitesi $< 40\%$), asit ve/veya hepatik ensefalopati saptanmasıdır (3).

Akut Alevlenme: Aminotransferaz düzeylerinde normalin üst sınır değerinin on katından fazla ve bazal değerlerin iki katından fazla olan aralıklı yükselmelerdir.

Hepatit B Reaktivasyonu: İnaktif HBsAg taşıyıcılığı veya iyileşmiş hepatit B öyküsü olan kişilerde karaciğerdeki nekro-inflamasyon sürecinin yeniden ortaya çıkmasıdır (1,2,4).

Klinik Bulgular

Akut karaciğer yetmezliğinin en önemli bulgusu, hepatik ensefalopatidir. Hepatik ensefalopatiden kan amonyak düzeyinin artışı sorumlu tutulurken, kan amonyak düzeyi hastalığın prognozu veya komanın derinliğiyle paralellik göstermemektedir. Hipotansiyon, karaciğer yetmezliğinin tipik bir özelliğidir. Akut karaciğer yetmezliğinde doku düzeyinde hipoksi ve laktik asidoz gelişir. Atelektazi, aspirasyon pnömonisi, solunum depresyonu, pulmoner ödem ve erişkinin sıkıntılı solunum sendromu gibi pulmoner komplikasyonlar görülebilir. Akut karaciğer yetmezliği sırasında sepsis gelişirse, bu durum, kanama, hipotansiyon ve akut tübüler nekroz gelişmesini de kolaylaştırmakta ve böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Erken dönemdeki bulantı, kusma ve halsizlik

gibi özgül olmayan klinik belirtileri izleyerek, sarılık, koagülopatiyon bozukluğu, ensefalopati, beyin ödemi, infeksiyonlar, gastrointestinal kanama, renal, pulmoner ve kardiyovasküler yetmezlik bulguları ve metabolik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (1,2).

Hepatik ensefalopatinin ilk belirtisi, uyku düzeninde bozulmadır. Derece I hepatik ensefalopatide, kişilik değişikliği ve konuşma bozukluğu gözlenebilir. Bununla birlikte asteriksis, hipertoni, hiperrefleksi, sensöriyal semptomlar, halüsinasyonlar ve nöbetler gibi nöromusküler anormallikler görülebilir. Derece II'de, Derece I'deki belirtiler belirginleşir; uykuya eğilim ve inkontinans ortaya çıkar. Derece III'te hasta sürekli uyur, ancak uyandırılabilir. Bu sırada hastanın konuşmaları anlamsızdır ve anlaşılmaz. Derece IV ise komayı temsil eder. Ağrılı uyarılara yanıt alınmaz (Tablo 1).

İlerlemiş hepatik ensefalopatide hiperventilasyon gözlenebilir. Derece II'den itibaren canlı tendon refleksleri, klonus, deserebre postür, opistotonus ve beyin ölümünden hemen önce fleksibilite gelişir. Derece IV'teki hastaların %80'inde beyin ödemi görülür. En başta gelen ölüm nedeni beyin ödemidir. Bu sırada kafa içi basıncın artmasıyla birlikte beyin perfüzyon basıncı azalır; iskemik beyin hasarı veya beyin sapı herniasyonu gelişebilir (5).

Tetikleyen Faktörler: Konstipasyon, gastrointestinal sistem kanaması, kusma, ishal, sedatifler, hipnotik ilaçlar, opiyat türü analjezikler, aşırı diürez, metabolik alkaloz, hipokalemi, diğer metabolik anormallikler, azotemi, diyetle aşırı protein alımı, büyük volümlü parasentez, cerrahi girişim, altta yatan karaciğer hastalığında ani kötüleşme, hipoksi, hipoglisemi, hipotansiyon, infeksiyonlar, sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinom, cerrahi şantlar ve diüretik tedavi, hepatik ensefalopatiye gidişi hızlandırabilmektedir (6). Akut karaciğer yetmezliği olgularının erken dönemde tanınması yoğun bakım koşullarında izlenmesi ve zaman kaybedilmeden karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevk edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Gebelikte Fülminan Hepatit: Gebelik bir immünoşüpresyondur. Sağlıklı hepatit B taşıyıcılarında bile doğumda veya doğum sonrasında fülminan hepatit gelişen olgular yayımlanmıştır. Fülminan hepatit, özellikle gebeliğin geç dönemin-

Tablo 1. Hepatik Ensefalopatinin Dereceleri (5)

Derece	Bilinç Durumu	Davranış Durumu	Nörolojik Bulgular	EEG Bulguları
0	Normal	Normal	-	-
Subklinik	Normal	Normal	Sadece psikometrik testlerde anormallikler	-
I	Gündüz/gece dönüşümlü uykuya eğilim, huzursuzluk	Unutkanlık, orta düzeyde konfüzyon, ajitasyon, iritabilite	Tremor, apraksi, koordinasyon bozukluğu, el yazısında bozulma	Trifazik dalga (5 Hz)
II	Letarji, yanıtlarda azalma	Zaman dezoryantasyonu, inhibisyon kaybı, davranış bozukluğu	Asteriksis, dizatri, ataksi, hipoaktif refleksler	Trifazik dalga (5 Hz)
III	Somnolans, konfüzyon	Yer dezoryantasyonu, agresif davranışlar	Asteriksis, müsküler sertlik, Babinski bulgusu, hiperaktif refleksler	Trifazik dalga (5 Hz)
IV	Koma	-	Deserebrasyon	Delta/yavaş dalga

de gözlenir ve hepatik ensefalopati, koagülopati, hepatorenal sendrom ve infeksiyonlarla nitelenir. Fatalite hızı yüksektir (7). Gebelik sırasında üretimi artan kortizolün, gebeliğin geç dönemlerindeki ve doğum sonrasındaki düzeyinde ani azalma, alevlenmeye neden olabilir (8). Gebelikte plasentanın kan ve oksijen yetersizliği sonucu fetal distres ve fetüs ölümü gözlenebilir (9). Akut yağlı karaciğere bağlı fulminan hepatitte derhal erken doğum önerilir. Fakat diğer nedenlerle olan fulminan hepatitte gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili yeterli bilgi ve deneyim yoktur.

Tanı

Akut karaciğer yetmezliğinde karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı faktör II, V, VII ve X eksikliğine bağlı olarak koagülopati gelişir. Protrombin zamanı (PTZ) ya da INR, prognozu gösteren, kolay yapılabilen ve en duyarlı testtir. Aminotransferazların düzelmesiyle birlikte bilirubin ve PTZ/INR değerlerinin bozulması, karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir. Fibrinojen, antitrombin III, plazminojen, protrombin, faktör V, VII, IX ve X düzeyleri azalırken, fibrin yıkım ürünleri artmaktadır. Hipoglisemi, sık karşılaşılan bir durumdur; karaciğerden yetersiz glikoz salınımına ve glikoneojenezin bozulmasına bağlıdır. Ayrıca plazma insülin konsantrasyonu da yetersiz yıkım nedeniyle artmıştır. Akut karaciğer yetmezliğinde hipofosfatemi, hiponatremi, hipomagnezemi ve asid-baz dengesi bozuklukları da görülmektedir (1,2,4).

Antiviral Tedavi

Akut Hepatit B

AHB infeksiyonu seyri sırasında erişkinlerde %20 oranında semptomatik bir klinik tablo izlenirken, %1 oranında da akut karaciğer yetmezliği görülmektedir. Akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen her hasta karaciğer nakline adaydır ve bu açıdan değerlendirilmelidir. Antiviral kullanımı, virus yükünün düşürülmesiyle karaciğer yetmezliği tablosunun ilerlemesinin önlenmesi, özellikle de karaciğer nakli yapılamayacak durumlarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yararlı olabilir (10-13).

Fülminan AHB'de lamivudin (LAM) kullanımı, karaciğer nakline hazırlık aşamasında, yetmezlik sürecine olumlu etki göstermekte; ayrıca hastaların çoğunda nakil gerekmesizin klinik tabloda hızlı düzelleme sağlamaktadır (10,14,15). Gebelikteki fulminan AHB de karaciğer transplantasyonu ve gebeliğin sonlandırılması gerekmesizin LAM ile tedavi edilebilmiştir (16).

LAM dışındaki antivirallerin kullanımı açısından bilgiler sınırlıdır. Tenofovir (TDF) kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, viral yük üzerinde başarılı baskılama elde edilmiş ve özellikle KHB'nin alevlenmesi durumunda kullanımının yararlı olduğu vurgulanmıştır (11). Entekavir (ETV) de akut yetmezlikte başarıyla kullanılmıştır (13). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, fulminan AHB tablosunda, genetik bariyeri düşük olsa da LAM, hızlı viral baskılama sağlamaktadır. Gerek maliyetinin daha az olması, gerekse kısa dönemdeki tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMD) mutasyon oranının düşük olması göz önüne alındığında, fulminan AHB tablosunda LAM kullanımı mantıklı bulunmuş; ancak KHB'nin akut

alevlenmesine bağlı yetmezliklerde ETV ve TDF gibi yüksek genetik bariyerli antivirallerin kullanımı da tavsiye edilmiştir (12,13).

LAM ile yapılmış çalışmalar doz açısından irdelendiğinde, günlük dozun 100-150 mg ya da 200 mg gibi kullanıldığı görülmektedir. Erken dönemde başlanan antiviral kullanımı hızlı iyileşme ve tam bir geri dönüşüm sağlamaktadır (10,14).

Antiviral tedavi başlanması kararı verilirken, karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve protrombin aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. INR ≥ 2 ya da protrombin aktivitesi < 40 ise antiviral tedaviye gecikmeden başlanmalıdır (10,13). Tedavinin ne kadar süreceği belli değildir. European Association for the Study of the Liver (EASL) rehberinde anti-HBs serooversiyonundan sonra en az üç ay; HBsAg kaybı olmayan olgularda ise anti-HBe serooversiyonundan sonra en az 12 ay sürdürülmesi önerilmiştir (12).

Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB olgularında spontan akut alevlenme riski vardır. KHB zemininde gelişen akut alevlenme, kendiliğinden veya tedaviyle iyileşme gösterebilir ya da fulminan bir gidiş göstererek karaciğer yetmezliğine doğru ilerleyebilir. Karaciğer yetmezliğine ilerlemeyi önleyebilmek için antiviral tedavi başlanmalıdır (1,17). Dekompansasyona neden olabileceğinden bu hastalara interferon verilmesi kontraindikedir (17). Net bir veri olmamakla birlikte, mevcut nükleoz(t)id analoglarından herhangi biri kullanılabilir. En çok deneyimin olduğu antiviral ilaç, LAM'dır (17-22). Antiviral ilaçlarla bildirilen çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Lamivudin: LAM ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında hem olumlu hem de cesaret kırıcı olanlar vardır. Çin'de yapılan bir çalışmada, KHB zemininde akut yetmezlik gelişen 130 hastaya 100 mg/gün LAM tedavisi verilmiş ve bu hastalar tedavi verilmeyen 130 hastadan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (18). MELD ("Model for end-stage liver disease") skoru 20-30 olanlarda tedavisiz gruba göre üç aylık mortalite hızının daha düşük olduğu (sırasıyla %50.7 ve %75.7) saptanmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, ağır akut alevlenme olan olgulara (n=60) LAM (150 mg/gün) verilmiş ve bu olgular plasebo verilen (n=31) hastalarla karşılaştırılmıştır (19). Altı haftanın sonunda tedavi alanlardan başlangıç bilirübini < 20 mg/dl olanların hepsi yaşarken, plasebo grubundakilerden %25'inin fatal bir gidiş gösterdiği saptanmıştır.

Çin'de yapılan bir diğer çalışmada, ciddi reaktivasyona bağlı fulminan karaciğer yetmezliği olan 24 hastaya LAM (100 mg/gün) verilmiştir (20). Özellikle ölen hastalar (n=16) (üçüne transplantasyon da uygulanmasına karşın) arasında komorbiditesi olanların (%62.5) oranının, sağ kalanlar (n=8) arasında komorbiditesi olanlardan (%12.5) belirgin biçimde yüksek olduğu bildirilmiştir. Japonya'dan bildirilen bir çalışmada ağır akut alevlenme nedeniyle LAM (100 mg) alanlarda (n=25), almayanlara (n=25) oranla üç aylık dönemde karaciğer yetmezliğine ilerleme oranları sırasıyla %24 ve %28 bulunmuştur. Karaciğer yetmezliği gelişen hastalar arasında ise tedavi alanların %50'si; almayanların ise %29'u sağ kalmıştır (21). Hong Kong'ta yapılan bir diğer çalışmada ağır akut alev-

lenmenin olduğu 28 hastaya günde 100 mg LAM verilmiş, 18 hastaya ise tedavi uygulanmamıştır (22). Ölen veya transplantasyon yapılanların oranları, LAM alanlarda %21.4 iken; kontrol grubunda %27.8 olmuştur ($p=0.62$). Ayrıca trombositopeni ($\leq 143 \times 10^9/\text{lt}$) ve yüksek bilirübin düzeyi ($> 172 \mu\text{mol}/\text{lt}$) mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

KHB zemininde fülminan bir gidiş gösteren akut alevlenme için kısa süreli uygulamada LAM kullanılabilir. YMDD motifinde mutasyon riskinin artması nedeniyle altı aydan uzun sürecek bir tedavi planlanan hastalarda ise genetik bariyeri yüksek olan antiviral ilaçlar yeğlenmelidir (3,12).

Adefovir: Adefovir (ADV) ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Fülminan gidişli iki reaktivasyon olgusunda ADV ve LAM birlikte kullanılmış; ancak iki olgu da karaciğer yetmezliğine ilerlemiştir (23).

Entekavir: Son yıllarda fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda ETV'nin kullanıldığı olgu bildirimleri veya serileri artmaktadır (13,24-26). Çin'de yapılan retrospektif bir kohort araştırmasında, akut alevlenme gelişen olgularda antiviral tedavilerin etkinliği plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır (25). ETV verilen 33 hasta, LAM verilen 34 hasta ve tedavi uygulanmayan 37 hastayla karşılaştırıldığında, ensefalopati gelişme hızının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavisiz grupta daha yüksek olduğu (ETV grubu %18.1, LAM grubu %23.5 ve kontrol grubu %29.7) görülmüştür. Üç aylık mortalite hızlarının benzer olduğu (sırasıyla %51.5, %50 ve %59.4), ancak uzun dönemde relaps olasılığının tedavi alanlarda düştüğü saptanmıştır. Hong Kong'ta yapılan diğer bir çalışmada, akut alevlenme gösteren olgulara ETV verildiğinde ($n=36$), LAM alanlara ($n=117$) oranla, kısa dönemdeki (48 haftada) mortalite hızının daha yüksek olduğu (sırasıyla %19 ve %4, $p=0.01$) bildirilmiştir (26). Uzamış sarılık, asit ve hepatik ensefalopati gelişme oranı, ETV alanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak 48. haftada, ETV alanlarda daha hızlı ve yüksek bir virolojik yanıt (sırasıyla %71 ve %40) sağlanmıştır. ETV grubunda mortalitenin artmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Araştırmacılar hızlı viral baskılanmanın konakta aşırı immün yanıtı yol açarak karaciğer hasarını artırabileceğini savunmuşlardır. ETV tedavisiyle ilişkili olumlu sonuçların yanı sıra olumsuz sonuçların saptandığı bu çalışmalar dikkate alındığında, ETV'nin potent bir antiviral ilaç olması ve bu ilaca karşı direnç olasılığının düşük olması nedeniyle, fülminan gidişli seçilmiş hasta grubunda kullanılabilirliği sonucuna varılmaktadır.

Tenofovir: Fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda TDF'nin kullanımıyla ilgili yayınlar çok sınırlıdır. Hindistan'dan bildirilen prospektif randomize bir çalışmada, spontan reaktivasyon olup, akut yetmezliğe ilerleyen 14 olguya TDF tedavisi verilmiş ve 13 hastalık plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır (11). Üç aylık izlemde TDF grubunda plasebo grubuna oranla sağkalımın daha yüksek olduğu (sırasıyla %57 ve %15) bildirilmiştir. KHB'nin TDF ile tedavisinde başarılı sonuçlar alınması ve ilacın yüksek genetik bariyere sahip olması nedeniyle bu ilacın fülminan gidişli hastalarda da kullanılabilirliği öngörülebilir.

Telbivudin: Fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda telbivudinin kullanımıyla ilgili çalışma yoktur.

Özetle, fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda antiviral tedavinin kullanımı konusunda kesinleşmiş veriler yoktur. Bazı

çalışmalarda, antivirallerle sağlanan viral baskılanmanın, erken dönemdeki mortalite hızına çok etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak daha iyi planlanmış ve çok sayıda olguyla yapılacak çalışmalar, konuyu aydınlayacaktır. Bununla birlikte, günümüzde önerilen yaklaşım antiviral tedavi uygulanmasıdır. Ayrıca iyileşen hastalarda, başlanmış olan antiviral tedavi relapsların önlenmesine de yarar sağlayacaktır.

Antiviral Dışı Tedavi

Akut karaciğer yetmezliğinin tedavisinde en önemli basamak hastalara iyi bir yoğun bakım hizmeti sunmaktır. Derece I hepatik ensefalopatili hastaların monitörizasyonunun yapılacağı ve daha yakın izleneceği yer, tercihen bir yoğun bakım ünitesi (YBÜ) olmalıdır. Hepatik ensefalopati geliştiğinde birinci öncelik, hava yolunun korunmasıdır. Akut karaciğer yetmezliği olan hastaların birçoğunda dolaşım fonksiyonlarını belirli oranda sınırlayan olumsuz gelişmeler yaşanır. Sıvı replasmanı ve hemodinamik dengenin korunması, hava yolundan sonra ikinci öncelikli konudur. Metabolik parametrelerin monitörizasyonu, infeksiyon sürveyansı, nütrisyon desteği ve gastrointestinal kanamanın erken dönemde belirlenmesi son derece önemlidir. Hasta çevresel uyaranların en az olduğu bir ortamda bulundurulmalıdır. Ani pozisyon değişikliği, ani baş rotasyonu ve fleksiyonundan kaçınılmalıdır. Baş nötral pozisyonda olmalı, yatağın baş kısmı 30° yükseklikte olmalıdır. Valsalva mekanizmasıyla intratorasik basıncı artırabileceğinden, endotrakeal aspirasyon öncesinde profilaktik olarak endotrakeal lidokain verilmelidir. Yüksek ateş, kafa içi basınç artmasına neden olacağından vücut sıcaklığı acilen ve kontrollü olarak düşürülmelidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ve asetaminofen kullanımından kaçınılmalıdır. Titreme, kafa içi basıncı artıracağından sedasyon sağlanmalıdır. Hepatotoksik olabileceği düşünülen tüm ilaçlar kesilmelidir (27).

Fülminan hepatit tablosundaki hasta, gerekli tedavi uygulanmadığı takdirde, derin komaya girer. Bu hastalarda hava yolunun aspirasyondan korunması giderek zorlaşır. Derece II ensefalopatide mide dekompresyonunu sağlamak için nazogastrik sonda takılmalıdır. Derece III ensefalopati geliştiğinde endotrakeal intübasyon uygulanmalıdır. Solunum yetmezliği ve aşırı ajitasyonu olan hastaların da intübe edilmeleri gerekebilir (27).

Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastaların yaklaşık %30'unda pulmoner ödem ve pulmoner infeksiyonlar ortaya çıkar (28). Yeterli oksijen desteğini sağlamak üzere olguların çoğuna mekanik ventilasyon gerekli olabilir. Bununla birlikte "positive end-expiratory pressure" (PEEP), beyin ödemi daha da kötüleştirebileceğinden akut karaciğer yetmezlikli hastalarda ekspirasyon sonu basıncı düzeylerine dikkat edilmelidir.

Kontrol edilemeyen ağrı ve ajitasyonlar kafa içi basıncı artırır. Bu nedenle yeterli analjezi ve sedasyon sağlanmalıdır. Sedasyon için, kısa etkili benzodiazepinler düşük dozlarda (örneğin midazolam 2-3 mg) kullanılabilir. İleri derecede hepatik ensefalopatide, intübasyondan önce propofol (50 gr/kg/dakika) başlanarak, intübasyon boyunca sürdürülür. Propofol, beyin kan akımını ve kafa içi basıncını azaltıcı etkiye sahiptir. (29). Öte yandan her iki sedatif de γ -aminobütirik asiderjik nörotransmisyonu artırır ve bundan dolayı hepatik

ensefalopatiyi alevlendirebilir (30,31). Analjezik olarak kısa etkili fentanil yeğlenmelidir (27).

Kafaıçı Basınç Artmasının Önlenmesi / Yönetimi

Akut karaciğer yetmezliğinde kafaıçı basınç artması ve beyin ödemi, ensefalopatinin derecesiyle ilişkilidir. Beyin ödemi, Derece I-II ensefalopatili hastalarda nadiren görülür. Derece III hastalarda beyin ödemi riski %25-35'e ve Derece IV komalı hastalarda %65-75'e yükselir (32). Ensefalopatinin ileri derecelerinde, hastalarda daha yakın izlem gereklidir.

Derece I ensefalopatili hastalar bazen YBÜ gereksiz servislerde izlenebilir. Ancak mental durumda değişiklik ya da Derece II ensefalopati gelişen hastalar hızla YBÜ'ye nakledilmelidir. Hastaların başı 30° kaldırılacak şekilde elevasyonda iken beyin perfüzyon basıncının 50 mmHg'nın altına düşmesi durumunda, tekrar supin pozisyonuna getirmek ve elevasyonu düzeltmek gerekir (33).

Hemodinamik ve renal parametrelerin monitörizasyonu, glikoz, elektrolit ve asid-baz dengesinin sağlanmasında olduğu gibi önem taşır. Kafaıçı basınç artmasını gösteren her türlü nörolojik bulgu değerlendirilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Laktüloz: Beyin ödeminin ve kafaıçı basınç artmasının patogeneğinde amonyak önemli rol oynar. Serum amonyak düzeyinin >75 gr/dl (normali 300 ng/dl) olması, hepatik ensefalopati gelişmesinde etkili olur (34). Laktülozun enteral yoldan verilmesiyle amonyak düzeyinin düşürülmesi, beyin ödeminin tedavisine ya da önlenmesine yardımcı olabilir. Bu amaçla verilen laktülozun sağkalım süresinde küçük bir artış sağladığı gözlenmiştir (35). Ensefalopatinin geç döneminde aspirasyon riskini artırabileceği için laktülozun ağız yoluyla ya da nazogastrik yoldan verilmesinden kaçınılmalıdır.

Nöbetler: Nöbetler kafaıçı basıncı artırır ve derhal fenitoinle kontrol altına alınmalıdır (36). Fenitoin yanıtız olgularda kısa etkili benzodiazepinler verilmelidir. Profilaktik antikonvülzan kullanımıyla ilgili veriler yetersizdir (35).

Kafaıçı Basıncın İzlenmesi

Derece III ve IV ensefalopatili hastalarda kafaıçı basınç monitörizasyonu yerleştirilmelidir. Kafaıçı basınç monitörü, beyin ödeminin erken dönemde belirlenmesi için oldukça önemlidir. Kafaıçı basınç artmasının klinik bulgusu, hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum (Cushing triadı) her zaman saptanmayabilir. Bu ve diğer nörolojik değişiklikler (pupiller dilatasyon veya deserebrasyon bulguları gibi) ileri dönemlerde ortaya çıkabilir. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), ödemin saptanmasında özellikle erken dönemde güvenilir olmayabilirse de kafaıçı basınç artmasına yol açan patolojilerin saptanması amacıyla çekilmelidir. BT sonucunda herhangi bir bozukluk saptanamazsa, hastalarda kısa sürede mental değişikliklere yol açabilecek kafaıçı kanama gibi nedenler de araştırılmalıdır (32).

Kafaıçı basınç monitörizasyonu öncesinde, hastalardaki koagülasyon bozuklukları düzeltilmiş olmalıdır. Kafaıçı basınç monitörizasyonunun ilk amacı, kafaıçı basınç artması ve beyin perfüzyon basıncındaki azalmanın belirlenmesidir. Kafaıçı basınç monitörizasyonu, şu üç parametrenin yakından izlen-

mesini sağlar: [1] kafaıçı basınç, [2] beyin perfüzyon basıncı, [3] beyin oksijen tüketimi.

Beyin perfüzyonunu hesaplamak için "beyin perfüzyonu = ortalama arteriyel basınç - kafaıçı basınç" formülü kullanılır. Beyin oksijen tüketimi beyin kan akımının fonksiyonel bir parametresi olarak kabul edilir. Jügüler arter ve ven arasındaki oksijen gradyanı olarak hesaplanır. Beyin perfüzyonunun korunmaya çalışılması, herniasyon gelişmesini önler. Bu tür tedavi yaklaşımlarının temel amacı, nörolojik bütünlüğü sürdürmek ve uygun organ donörü bulunana kadar yaşamı idame ettirmek veya hepatositlerin kalan bölümüne ait fonksiyonları korumaktır. Ayrıca refrakter kafaıçı basınç artması ve/veya azalan beyin perfüzyon basıncı, birçok merkezde karaciğer transplantasyonu için bir kontraindikasyon olarak kabul edilir.

Kafaıçı basınç monitörü yerleştirildiği zaman, kafaıçı basınç mümkünse 20-25 mmHg altında ve beyin perfüzyon basıncı da 50-60 mmHg üstünde tutulmalıdır (37). Beyin perfüzyon basıncının sürdürülmesi için sistemik kan basıncının desteklenmesi gerekli olabilir. Kafaıçı basınç artması saptanan hastalara kontrolsüz sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. Hastalar, sıvı ve elektrolit replasmanı sırasında monitörize edilmelidir.

Kafaıçı Basınç Artmasının Özgül Tedavisi

Mannitol: Ozmotik ajanlar, beyin ödeminin geçici olarak azaltırlar. İV mannitol hafif beyin ödeminin ilk basamak tedavisinde önerilir (İV bolus 0.5-1.0 gr/kg). Fakat şiddetli beyin ödeminde (kafaıçı basınç >60 mmHg) anlamlı düzeyde etkili olmaz (36). Serum ozmolaritesi <320 mOsm/lt ise ikinci doz verilmelidir.

Hiperventilasyon: Yaşamı tehdit eden kafaıçı basınç artması, mannitol infüzyonuyla ortadan kaldırılamadığı takdirde, akut kafaıçı basınç regülasyonu ve herniasyon gelişmesinin önlenmesi amacıyla geçici hiperventilasyon uygulanabilir. Hiperventilasyon, özellikle kafaıçı basınç 20 mmHg'nin üzerindeyse yararlı olabilir. Hiperventilasyonla PaCO₂ yaklaşık 25-30 mmHg azaltılarak vazokonstriksiyon sağlanır ve kafaıçı basınç düşürülür. Ancak bu etki kısa sürelidir ve beyin iskemisini artırdığı yönünde görüşler de bulunmaktadır. Profilaktik olarak da önerilmez (35,39,40).

Hipertonik Sodyum Klorür: Kafaıçı basınç artmasını önleyici yaklaşımlardan biri de hipernatremi oluşturulmasıdır. Bu sayede beyne sıvı geçişi azaltılarak beyin ödemi kontrol edilebilir. Akut karaciğer yetmezliği olan Derece III ve IV ensefalopatili 30 hasta üzerinde gerçekleştirilen kontrollü bir çalışmada hipertonik NaCl infüzyonuyla serum sodyum düzeyleri 145-155 mmol/lt düzeyine getirildiğinde, beyin ödemi üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu saptanmıştır (39). Ancak bu çalışmada kontrol grubunun bulunmaması ve bunu destekleyecek daha kapsamlı çalışmaların eksikliği, tedavi alanında güçlü kanıtlar sunamamaktadır.

Barbitüratlar: Kısa etkili barbitüratlarla refrakter kafaıçı basınç azaltılabilir. Sistemik hipotansiyona neden oldukları için kullanımları kısıtlıdır (42).

Kortikosteroidler: Deksametazonun akut karaciğer yetmezliğinde herhangi bir olumlu etkisi saptanmadığından uygulanmaması gerekir (43).

Hipotermi: Ilımlı hipotermimin (32-34°C) akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda kafaiçi basıncı azalttığı, beyin ödemi kontrol altına aldığı ve beyin perfüzyonunu artırdığı bildirilmiştir (44,45). Bununla birlikte, hipotermimin, enfeksiyon riskinde artış, koagülasyon bozukluğu ve kardiyak aritmi riskinde artış gibi potansiyel zararları da vardır (46).

Hiperamonyeminin Farmakolojik Tedavisi: L-ornitin L-aspartat (LOLA)'nın, amonyak eliminasyonu ve detoksifikasyonunu sağladığı için, beyin ödemi tedavisinde kullanılabilirliği yönünde teoriler vardır. Ancak plasebo kontrollü bir çalışmada, LOLA, amonyak düzeylerini azaltmada etkili olmamıştır (47).

Hemodinamik Monitörizasyon ve Böbrek Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliğinde multipl organ yetmezliğine neden olan hemodinamik bozukluklar ortaya çıkar. Hastaların %15'inde (sistolik kan basıncı <80 mmHg) hipotansiyon meydana gelir. Oral alımda azalma ya da gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle intravasküler volüm azalabileceği için başlangıçta hastaların çoğuna sıvı replasmanı gerekir. Hepatorenal sendromlu hastalarda sepsis ya da siroza bağlı gelişen hemodinamik bozukluklar daha ön plandadır. Bu hastalarda normal ya da artmış kardiyak volüme karşın, düşük vasküler direnç söz konusudur. Sürekli kan basıncı takibi için bu hastalara arteriyel bir kateter takılmalıdır. Bu amaçla bir Swan-Ganz kateteri yerleştirilebilir; kolloid, albümin ve sıvı replasmanı dolum basıncına göre uygulanır. Fülminan hepatitli hastaların tedavi yönetiminde sıvı desteği önemlidir. Hastalar normovolemik olmalı, dengeli sıvı desteği sağlanmalıdır. Çoğu hastada volüm kaybı vardır ve bu renal yetmezliğe yol açabilir. Prerenal azotemiye önlemek için İV sıvı verilmelidir. Büyük volümlü glikoz içeren solüsyonlardan kaçınmak gerekir. Beyin ödemi ve herniasyonu engellemek için sıvı desteği dikkatli yapılmalıdır. Genellikle fülminan hepatite eşlik eden elektrolit dengesizliği tehlikeli olabilir. Beyin ödemi tetikleyebildiğinden hiponatremiden kaçınılmalıdır. Diğer elektrolitlerden magnezyum ve fosfat bikarbonatın da dengede tutulması gerekmektedir (35). Hipotansiyonu dengelemek amacıyla dopaminden çok norepinefrin yeğlenir. Epinefrin ise fülminan hepatitli hastalarda mezenter kan akımını azaltarak karaciğer kan akımını bozabileceği için yeğlenmez. Beyinde vazodilatasyon yaptığı için vazopresinden kaçınmak gerekir. Sıvı replasmanı yapılmasına ve norepinefrin verilmesine karşın hipotansiyon seyreden hastalarda hidrokortizon denenebilir. Bir çalışmada beyin perfüzyonunu artırmak amacıyla kullanılan terlipresin de etkili bulunmuştur (27).

Karaciğerde üre sentezinin azalması nedeniyle, serum üre düzeyi böbrek fonksiyonlarının iyi bir göstergesi değildir. Serum kreatinin düzeyi daha sağlıklı bilgi verir. Belirgin bir renal vazokonstriksiyon vardır (48). Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda sıklıkla akut böbrek yetmezliği ve oligüri tablosu da gelişir. Böyle durumlarda ultrafiltrasyon ya da devamlı venöz hemofiltrasyon yöntemi uygulanarak fazla sıvının uzaklaştırılması gerekir (49).

Koagülopatinin Yönetimi

Fülminan hepatiti olan hastalarda şiddetli koagülopati vardır. Bununla birlikte spontan ve klinik olarak anlamlı ka-

namalar yaygın değildir. Kanama yoksa, kanama eğilimini düzeltmek amacıyla taze donmuş plazma (TDP) verilmesine gerek yoktur (38). TDP kanama riskini azaltmadığı gibi volüm yüklenmesine de neden olur (50). Ancak invazif bir girişim gerektiğinde ya da INR >7 olduğunda, kanama olmasa da TDP verilebilir.

PTZ ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) plazma koagülasyon komponentlerinin dilüe olması (%30'dan daha az) ve kaybı (%17'nin altında) durumunda kanama başlar. Bir ünite TDP, koagülasyon faktörlerini %5, iki ünite ise yaklaşık %10 artırır. Açığı kapatacak TDP dozu 15 ml/kg olmalı ya da total 4 ünite verilmelidir. Fibrinojen düzeyi çok azalmışsa (<80-100 mg/dl) kriyopresipitat uygulaması düşünülmelidir.

Trombosit süpsansiyonu, ancak trombosit düzeyi 10 000/µl'nin altına düşerse ya da 50 000/µl altında ve invazif bir işlem uygulanacaksa verilmelidir. Toplam 6-8 random donör trombosit (bir random donör ünitesi trombosit/10 kg) trombosit sayısını 50 000/µl artırır. Trombosit sayısı bir saat ve 24 saat sonra kontrol edilmelidir. Transfüzyonla verilen trombosit ömrü yaklaşık 3-5 gündür (51).

Fülminan hepatitli hastalarda K vitamini eksikliği olabileceğinden, ampirik olarak K vitamini verilmesi tavsiye edilir (52). TDP verilmesine karşın PTZ'de değişiklik olmuyorsa, 2-5 dakika içinde İV olarak 4 µg/kg rekombinan aktive faktör VII (rFVIIa) verilmelidir. PTZ, 20 dakikada normale döner ve 3-4 saat bu şekilde kalır. rFVIIa, tromboz riskini artırdığı için myokard infarktüsü, anstabil angina, derin venöz tromboz olan hastalara verilmemelidir (53). Kontrindike olduğu durumlarda "exchange" transfüzyon önerilir.

Kanama: YBÜ'deki akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda gastrointestinal sistem kanamasını önlemek için mide asiditesini azaltmak gereklidir. Bunun için profilaktik olarak H₂ reseptör blokerleri ve proton pompası inhibitörleri (ya da sukralfat gibi ikinci seçenek ilaçlar) verilmelidir (54,55).

Beslenme ve Metabolik Sorunların Kontrolü

Akut karaciğer yetmezliğinde önemli tedavi yaklaşımlarından biri de beslenmedir. Fülminan hepatitli hastalar kataboliktir ve bu yüzden nütrisyon desteğine gereksinim duyarlar. Derece I ve II ensefalopati hastalarda metabolik gereksinimleri karşılamak amacıyla düşük protein içerikli oral ya da enteral besleme sağlanmalıdır (28). Hipozömlariteden kaçınmak ve beyin ödemi önlemek için yaklaşık 25-30 kcal/kg/gün gibi yüksek bir kalori değeri hedeflenmelidir. Protein alımı günde 1 gr/kg/gün olmalı ve amonyak üretimini artırdığı için glutamin vermekten kaçınılmalıdır (27). Nazogastrik tüp uygulaması, kafaiçi basıncı artmasına neden olabileceğinden, yalnızca intübe ve sedatize hastalarda yeğlenmelidir. İleri dönem ensefalopati hastalarda, depolanmış protein katabolizmasının önüne geçilmesi amacıyla erken dönemde parenteral nütrisyon planlanmalıdır. Dallanmış yan zincire sahip aminoasitler, iyi bir protein desteği sağlamalarına karşın, diğer protein içerikli preparatlara karşı bir üstünlükleri gösterilmemiştir (56).

Fülminan hepatitli hastaların hipoglisemiye eğilimi vardır. Bundan dolayı kan şekeri 1-2 saatte bir gibi sık aralıklarla izlenmeli ve hipoglisemi durumunda İV glikoz infüzyonu yapıl-

malıdır (1.5-2.0 gr/kg/gün). Kafaîçi basınç kontrolünü bozacağı için hiperglisemiden de kaçınmak gerekir.

Akut karaciğer yetmezlikli hastalarda metabolik hemostaz dikkatle sürdürülmelidir. Bütün metabolik durum değerlendirilmeli, ayrıca glikoz, fosfat, potasyum ve magnezyum düzeyi sık aralarla değerlendirilmelidir.

Antibiyotik Profilaksisi ve Tedavisi

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar birçok nedenle ciddi infeksiyon ve sepsis riski taşırlar. İmmünolojik durumun bozulması, kompleman eksikliği, opsonizasyon işlevinde bozulma, barsakta bakteri translokasyonunun artması, beyaz seri hücrelerde fonksiyonel bozukluklar ve NK ("natural killer") hücrelerinde fonksiyon kaybı sonucunda infeksiyon riski belirgin oranda artış gösterir (57). İnfeksiyonlar en fazla, solunum sistemi, üriner sistem ve dolaşım sisteminde görülür (58). İnfeksiyon bulguları çoğunlukla yetersiz olup, inflamasyon bulguları, ensefalopati ve renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle son derece az görülür. İnfeksiyonların tanı ve tedavisinde agresif bir yaklaşım gereklidir. Bunun için rutin testlerin yanı sıra kan, idrar, balgam kültürleri alınmalı, radyolojik tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Gerekirse tanıya yönelik invazif işlemlere başvurulur. Ensefalopatinin ileri derecelerine hızlı bir ilerleme gösteren, refrakter hipotansiyonu olan ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişmiş hastalarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır (27,59). Aminoglikozid gibi nefrotoksik antibiyotiklerden mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir. Selektif intestinal dekontaminasyon, Gram-negatif çomak infeksiyonu riskini azaltabilir (60). Bununla birlikte selektif dekontaminasyonu rutinde uygulamak için kanıt düzeyi yüksek yeterli çalışma yoktur.

Fungal infeksiyonlar oldukça yaygın olarak görülür ve çoğu kez tanı ve tedavi için geç kalınmış olur (61). Bu nedenle antifungal ajan kullanılması için, fungal infeksiyon kuşkusu, çoğu kez yeterli olur. Uzun süreli hastanede yatış, "continuous veno-venous hemofiltration" (CVVH), antibiyotik ve glukokortikoid kullanımı risk faktörleri arasındadır.

Profilaktik antibiyotik kullanımı konusu tartışmalıdır. İnfeksiyon, fulminan hepatit hastalarında önemli mortalite nedenlerinden olsa da bir antibiyotik profilaksisi önerilmez.

Karaciğer Transplantasyonu

Yüksek derecede ensefalopatisi olan hastalarda kafaîçi basınç yakından izlenmeli, uzman önerisiyle de hasta karaciğer transplantasyonuna alınmalıdır (35). Ortotopik karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezliğinin kesin tedavisidir; %15 olan sağkalımı, %65'e çıkarabilmektedir (1). Ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın, PTZ >100 saniye (INR >6.5) olması veya aşağıdaki beş ölçütten üçünün olması, kötü prognozla ilişkili ve transplantasyon ölçütleri olarak kabul edilir: (a) Olgunun <10 ya da >40 yaşında olması; (b) etyolojik nedenin ilaç toksisitesi olması; (c) ensefalopati gelişmeden önceki sarılık süresinin 7 günden uzun olması; (d) PTZ >50 saniye (INR >3.5) olması; (e) serum bilirübin düzeyinin >17.6 mg/dl (300 µmol/l) olması (62).

Allograftı bulunmayan karaciğer yetmezliği olan hastalarda acilen biyolojik kökenli yapay karaciğer desteği sağlanmalıdır. Karaciğer kendiliğinden iyileşmez ya da uygun

donörle replase edilmezse, bu önlemlerin tümü kısa sürelidir (63,64). Yapay karaciğer desteği iki büyük kategoride ele alınır. Bunlar biyolojik ve non-biyolojik yapay karaciğer desteğidir. Biyolojik kökenli karaciğer, ekstrakapiler alanı memeli ya da domuz hepatositlerinden hazırlanan kasetlerin oluşturduğu bir doku yapısına sahiptir. Bu tür karaciğer dokusu çeşitli uygulamalarda başarılı sonuç doğurmuştur. Çok merkezli bir çalışmada, domuz hepatosit kaynaklı yapay karaciğerle tedavi edilen akut karaciğer yetmezliği olan hastaların bir grubunda kısa süre de olsa yaşam süresinin uzadığı saptanmıştır (64). Hemodiyaliz, hemofiltrasyon, kömür hemoperfüzyonu, plazmaferez ve "exchange" transfüzyon gibi biyolojik olmayan destek sistemi de tedavi amacıyla kullanılabilir. Bununla birlikte bu tür tedavilerin uzun süreli yararları konusunda yapılmış kanıt düzeyi yüksek çalışma bulunmamaktadır. Bu tür destekleyici tedavi yaklaşımları uygun donör bulunana kadar geçici süre destek sağlayabilir. Bununla birlikte kömür ve diğer inert maddelerle hemoperfüzyon uygulaması bazı salgısal fonksiyonları engelleyicidir.

Günümüzdeki mevcut karaciğer destek sistemi içinde, albümin diyalizini kullanan "molecular adsorbent recirculation system" (MARS) en yaygın şekilde araştırılan tedavi yöntemidir. Bu sistemde kanın, bir albümin emdirilmiş membran içinden %20'lik albümin bulunan ortama diyalizi gerçekleştirilir. Sistemdeki anyon değişimini gerçekleştiren reçine ve kömür sütunları albümin diyalizatını temizler ve düzenlenmesini sağlar. Klinik çalışmalar bu sistemin hiperbilirübinemi ve ensefalopatili hastalarda iyileştirici etkisinin olduğunu göstermiştir. Albümin bağlanan toksinlerin uzaklaştırılmasına yönelik diğer sistem (fraksiyone plazma ayrımı ve adsorpsiyonuyla albümin diyalizi) halen akut karaciğer yetmezliği bulunan hastaların tedavisinde araştırması devam eden tedavi sistemleridir (65).

Günümüzde mevcut karaciğer destek sistemi, klinik uygulamaların dışında rutin olarak önerilmemektedir. Gelecekte, hepatosit transplantasyonu gibi hayvan çalışmalarında son derece etkili sonuçlar veren yöntemlerin, akut karaciğer yetmezliği bulunan hastaların tedavisinde yerini alması beklenmektedir.

Öneriler*

1. Akut olarak ortaya çıkan HBV infeksiyonuyla ilişkili karaciğer yetmezliğinde sağkalım ve iyileşme üzerine olumlu etki sağladığından antiviral tedavi verilmelidir (B1) (III) (3b, C) (3,12,35).
2. INR ≥ 2 ya da protrombin aktivitesi <%40 ise antiviral tedaviye gecikmeden başlanmalıdır (2a, B) (3,10,13).
3. Naif hastalarda direnç oranlarının düşük olması nedeniyle kısa süreli tedavi için ilk tercih edilecek antiviral ajan LAM olmalıdır (3b, C) (3).
4. Fulminan gidişli KHB reaktivasyonunda interferon kontraindikedir. Uzun sürecek bir tedavi planlanan hastalarda genetik bariyeri yüksek olan antiviral ilaçlar kullanılmalıdır (A1) (12,17).
5. Tedavi süresi, anti-HBs serooversiyonundan sonra üç ay; HBsAg kaybı olmayan olgularda ise anti-HBe sero-konversiyonundan sonra 12 ay olmalıdır (C2) (12).

6. Prognostik göstergeleri ölüm olasılığının yüksek olduğunu gösteren akut karaciğer yetmezliğinde acil karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (A1) (II-3) (2b, B) (1,3,35).
7. Ensefalopatinin erken dönemlerinde mümkünse sedasyondan kaçınılmalıdır (II-2) (1).
8. Ensefalopatinin erken dönemlerinde laktüloz kullanılabilir. Ancak karında distansiyona neden olabileceğinden transplantasyon aşamasında sorun oluşturabilir (III) (1,35).
9. Derece III ya da IV ensefalopatiye ilerleyen hastalarda, baş 30° yukarı kaldırılmalıdır ve endotrakeal intübasyon uygulanmalıdır (III) (1).
10. Nöbetler fenitoin ya da düşük doz benzodiazepinlerle tedavi edilmelidir. Profilaktik fenitoin önerilmez (III) (35).
11. Kafaiçi basınç monitörizasyonu, bu konuda deneyimli merkezlerde, hepatik ensefalopatisi yüksek derecede olan, transplantasyon uygulanmasını bekleyen ve uygulanan hastalarda önerilir (III) (35).
12. Kafaiçi basınç monitörizasyonu uygulanmadığında, kafaiçi basınç artmasının erken bulgularını saptamak için sık (saatlik) nörolojik değerlendirme önerilir (III) (35).
13. Kafaiçi basınç artması olan hastalara ilk basamak tedavide bolus tarzında mannitol (0.5-1.0 gr/kg) önerilir. Ancak profilaktik mannitol uygulaması önerilmez (II-2) (35).
14. Beyin ödemi riski en yüksek olan hastalarda (serum amonyağı >150 µM, derece III/IV hepatik ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, ortalama arter basıncını sürdürmek için vazopresör gereksinimi) hipertonic sodyum klorürle sodyum düzeyini 145-155 mEq/l'te çıkararak profilaktik hipernatremi oluşturulması önerilir (I) (35).
15. Ozmotik ajanlara yanıtız kafaiçi basınç artması için karaciğer transplantasyonuna hazırlık sırasında kısa etkili barbitüratlar ve hipotermi (kor vücut sıcaklığı 34-35°C) oluşturulması düşünülebilir (II-3) (35).
16. Kortikosteroidler, akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda kafaiçi basınç artmasını kontrol etmek amacıyla kullanılmamalıdır (I) (1,35).
17. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda en baştan sıvı replasmanı yapılması ve intravasküler volümün korunması önerilir. Hipotansiyonun ilk tedavisi İV izotonik sodyum klorürle yapılmalıdır (III) (35).
18. Akut böbrek yetmezliğinde diyaliz desteği gerektiğinde aralıklı uygulama yerine sürekli uygulama önerilir (I) (1,35).
19. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu nadiren gerekir ve önemli ölçüde morbiditeye neden olur. Bunun yerine uygun volüm desteği sağlanmalıdır (III) (35).
20. Volüm replasmanına yanıtız hipotansiyonda ya da yeterli beyin perfüzyon basıncı sağlamak üzere norepinefrin gibi ajanlarla sistemik vazopresör desteği verilmelidir. Norepinefrine yanıtız olgularda norepinefrine vasopresin ya da terlipresin eklenebilir. Ancak kafaiçi

- basınç artması olan ileri derecede ensefalopatik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (II-1) (35).
21. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda dolaşım desteğiyle ortalama arter basıncının ≥ 75 mmHg ve beyin perfüzyon basıncının 60-80 mmHg olması hedeflenir (II) (35).
22. Trombositopeni ve/veya PTZ uzaması için replasman tedavisi yalnız kanama varsa ya da invazif işlem öncesinde önerilir (III) (1,35).
23. Bakteriyel ve fungal patojenleri olabildiğince erken saptamak için periyodik sürveyans kültürleri önerilir. Aktif infeksiyonun ya da kötüleşmenin ilk bulguları (yüksek dereceli hepatik ensefalopatiye ilerleme ya da SIRS ögeleri) çıktığında sürveyans kültürü sonuçlarına göre hemen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (III) (35).
24. Akut karaciğer yetmezliğinde profilaktik antibiyotiklerin ve antifungallerin prognozu düzelttiği gösterilmemiştir. Bu nedenle her hastada, özellikle hafif hepatik ensefalopatisi olanlarda önerilmez (III) (35).

* Önerilerin yanlarında gösterilen harf ve/veya rakamlar, ya *European Association for the Study of the Liver (EASL) rehberindeki (12) bir kanıt ve öneri derecesini (C1 gibi) ya American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) rehberindeki (1,35) bir önerinin dayandığı kanıtın kalite derecesini (II-1 gibi) ya da Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) rehberindeki (3) kanıt düzeyini ve öneri derecesini (3b, C gibi) göstermektedir.*

Kaynaklar

1. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005; 41(5): 1179-97. [CrossRef]
2. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J*. 2005; 81(953): 148-54. [CrossRef]
3. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009; 3(1): 269-82. [CrossRef]
4. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*. 2008; 14(Suppl. 2): S67-79. [CrossRef]
5. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993; 342(8866): 273-5. [CrossRef]
6. Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(7): 1968-76. [CrossRef]
7. Li XM, Deng LZ, Shen HM, et al. Liver synthetic function in predicting the prognosis of pregnancy complicating fulminant hepatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2007; 120(24): 2311-3.
8. Singhal A, Kanagala R, Jalil S, Wright HI, Kohli V. Chronic HBV with pregnancy: reactivation flare causing fulminant hepatic failure. *Ann Hepatol*. 2011; 10(2): 233-6.
9. Li XM, Ma L, Yang YB, Shi ZJ, Zhou SS. Clinical characteristics of fulminant hepatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(29): 4600-3.
10. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006; 13(4): 256-63. [CrossRef]
11. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reac-

- tivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011; 53(3): 774-80. [\[CrossRef\]](#)
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57(1): 167-85.
 13. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int*. 2012; 32(4): 544-53. [\[CrossRef\]](#)
 14. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci*. 2008; 5(6): 309-12. [\[CrossRef\]](#)
 15. Sirmatel F, Sirmatel Ö, Hocoaoğlu S, Dağlı Ö. Akut fulminan hepatit B tedavisinde lamivudin. *Klimik Derg*. 2003; 16(1): 38-40.
 16. Potthoff A, Rifai K, Wedemeyer H, Deterding K, Manns M, Strassburg C. Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy. *Z Gastroenterol*. 2009; 47(7): 667-70. [\[CrossRef\]](#)
 17. Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(4): 662-9. [\[CrossRef\]](#)
 18. Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, Kang P, Li SC. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(3): 583-90. [\[CrossRef\]](#)
 19. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003; 38(3): 322-7. [\[CrossRef\]](#)
 20. Tsang SW, Chan HL, Leung NW, et al. Lamivudine treatment for fulminant hepatic failure due to acute exacerbation of chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(11): 1737-44. [\[CrossRef\]](#)
 21. Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20(3): 426-32. [\[CrossRef\]](#)
 22. Chan HL, Tsang SW, Hui Y, Leung NW, Chan FK, Sung JJ. The role of lamivudine and predictors of mortality in severe flare-up of chronic hepatitis B with jaundice. *J Viral Hepat*. 2002; 9(6): 424-8. [\[CrossRef\]](#)
 23. Cheng J, Li JB, Sun QL, Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2011; 38(1): 181-2. [\[CrossRef\]](#)
 24. Sanchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodriguez-Frias F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol*. 2009; 51(6): 1091-6. [\[CrossRef\]](#)
 25. Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(8): 2373-80. [\[CrossRef\]](#)
 26. Wong VW, Wong GL, Yiu KK, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2011; 54(2): 236-42. [\[CrossRef\]](#)
 27. Kumar R, Bhatia V. Structured approach to treat patients with acute liver failure: a hepatic emergency. *Indian J Crit Care Med*. 2012; 16(1): 1-7. [\[CrossRef\]](#)
 28. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis*. 1993; 13(4): 395-413.
 29. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002; 30(1): 119-41. [\[CrossRef\]](#)
 30. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991; 325(7): 473-8. [\[CrossRef\]](#)
 31. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(29): 3639-49. [\[CrossRef\]](#)
 32. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995; 21(1): 240-52.
 33. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993; 329(25): 1862-72. [\[CrossRef\]](#)
 34. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1844-52. [\[CrossRef\]](#)
 35. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. *Hepatology*. 2012; 55(3): 965-7. [\[CrossRef\]](#)
 36. Gabor AJ, Brooks AG, Scobey RP, Parsons GH. Intracranial pressure during epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 57(6): 497-506. [\[CrossRef\]](#)
 37. O'Grady JG, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure. In: Schiff L, Schiff R, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 566-97.
 38. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg*. 1986 Jul;65(1):41-3. [\[CrossRef\]](#)
 39. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med*. 2002; 347(1): 43-53. [\[CrossRef\]](#)
 40. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1994; 19(6): 1407-13. [\[CrossRef\]](#)
 41. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004; 39(2):464-70. [\[CrossRef\]](#)
 42. Forbes A, Alexander GJ, O'Grady JG, et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1989; 10(3): 306-10. [\[CrossRef\]](#)
 43. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut*. 1982; 23(7): 625-9. [\[CrossRef\]](#)
 44. Traber P, DalCanto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology*. 1989; 96(3): 885-91.
 45. Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2010; 36(2): 210-3. [\[CrossRef\]](#)
 46. Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet*. 1999; 354(9185): 1164-8. [\[CrossRef\]](#)
 47. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136(7):2159-68. [\[CrossRef\]](#)
 48. Özdemir S, Akın P. Fulminan karaciğer yetersizliği: etyolojik, klinik ve prognostik özellikleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg*. 2003; 34(1): 58-66.
 49. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet*. 1995; 345(8943): 163-9. [\[CrossRef\]](#)
 50. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut*. 1975; 16(8): 617-20. [\[CrossRef\]](#)
 51. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2 Pt 1): 347-51. [\[CrossRef\]](#)
 52. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol*. 2005; 42(3): 365-70. [\[CrossRef\]](#)

53. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, *et al.* FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth.* 2005; 52(1): 26-9. [\[CrossRef\]](#)
54. MacDougall BR, Williams R. H2-receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure: a controlled trial. *Gastroenterology.* 1978; 74(2 Pt 2): 464-5.
55. Cook D, Guyatt G, Marshall J, *et al.* A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(12): 791-7. [\[CrossRef\]](#)
56. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989; 97(4): 1033-42.
57. Gimson, AE. Bacterial infections in acute liver failure. *In:* Rodés J, Arroyo V, eds. *Therapy in Liver Diseases.* Barcelona: Doyma, 1992: 407-34.
58. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1997; 349(9058): 1081-5. [\[CrossRef\]](#)
59. Vaquero J, Polson J, Chung C, *et al.* Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2003; 125(3): 755-64. [\[CrossRef\]](#)
60. Salmerón JM, Titó L, Rimola A, *et al.* Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992;14(2-3):280-5. [\[CrossRef\]](#)
61. Rolando N, Harvey F, Brahm J, *et al.* Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12(1): 1-9. [\[CrossRef\]](#)
62. Vaquero J, Blei AT. Etiology and management of fulminant hepatic failure. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003; 5(1): 39-47. [\[CrossRef\]](#)
63. Burra P, Bizzaro D, Ciccocioppo R, *et al.* Therapeutic application of stem cells in gastroenterology: an up-date. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(34): 3870-80. [\[CrossRef\]](#)
64. Sanal MG. Future of liver transplantation: non-human primates for patient-specific organs from induced pluripotent stem cells. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(32): 3684-90. [\[CrossRef\]](#)
65. Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int.* 2011; 31(Suppl. 3):13-5. [\[CrossRef\]](#)