

AKUT KARACİĞER YETERSİZLİĞİ

Sorular & Cevaplar

Uz. Dr. Mustafa Serdar Cantez - Prof. Dr. Özlem Durmaz

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

1. 3.5 yaşında sarılık, KC yetersizliği ve şuur bulanıklığı ile gelen böyle bir olguya nasıl yaklaşmak gerekir?

Öncelikle hastayı gören hekimin, bu vakanın hangi tablo içinde olduğuna karar vermesi gerekmektedir. Klinik bulgu olarak, sarılık ve şuur bulanıklığı, hepatik ensefalopatiyi akla getirir; ancak sadece bu iki bulgunun varlığında ayırıcı tanıda bu semptomlara neden olabilecek diğer durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Sarılık karaciğer hastalığının bir bulgusu olabileceği gibi, ağır hemoliz (hemolitik anemiler) veya leptospiroz gibi bir enfeksiyonun da işaretçisi olabilir. Henüz laboratuvar bulgularını görmemiş bir hekimin, ağır hemoliz ile seyreden/giden (örn: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği) durumlarda, hemoglobin değerinin ani ve ciddi olarak düşmesi sonucu hipoksiye bağlı şuur bulanıklığının gelişebileceği mutlaka hatırlanmalıdır. Ayırıcı tanı listesi mümkün olduğunca geniş tutulmalı ve hastanın durumu, aşağıda açıklanan laboratuvar bulguları ile aydınlatılmalıdır. Bunun yanı sıra, hastaya yaklaşırken aileden öğrenilmesi gereken bazı öğeleri sıralamakta ve bunları neden sorguladığımızı irdelemekte fayda var:

Şikayetlerin ne zaman başladığı: Bu soruyla hastanın içinde bulunduğu durumun akut mu yoksa kronik bir sürece mi bağlı olduğu konusunda fikir sahibi olunabilir. Akut karaciğer yetersizliği, daha önce karaciğer hastalığı olduğu bilinmeyen kişilerde haftalar ya da aylar içinde ortaya çıkan karaciğer yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Süre, haftalar ya da aylar olarak tanımlandığı gibi, 8 hafta içinde ortaya çıkan karaciğer yetersizliği olarak tanımlayan yazarlar da bulunmaktadır. Karaciğer yetersizliğinin tanımı, INR (International Normalized Ratio) değerinin 2'den yüksek bulunması ve parenteral K vitamini uygulanması ile düzeltilmemesi olarak kabul edilir. Bu tanımla ilgili olarak akılda tutulması gereken önemli hususlar: karaciğer yetersizliğini tanımlarken sarılık ve ensefalopatinin tanım içinde yer almamasıdır. Çocuklarda ensefalopati olmadan ya da henüz gelişmeden de akut karaciğer yetersizliği olabileceği bilinmelidir. Bazı vakalarda sarılık/hiperbilirubinemi çok yüksek değerlere ulaşmadan da akut karaciğer yetersizliği gelişebilir. Ciddi karaciğer yetersizliğinin yeteri kadar uzun sürmesi durumunda, klinikte belirgin sarılığın, hastalık tablosuna eklenmesi beklenir.

Benzer şikayetlerin evde yaşayanlarda ya da yakın temas halinde bulunulan başka bireylerde olup olmadığı: Bu soruyla benzer vakaların çevrede bulunması durumunda salgın veya enfeksiyöz nedenler ön planda (örnek Hepatitler) düşünülebilir. Vakaların izole/sporadik görülmeleri, enfeksiyöz nedenleri dışlamaz.

Acil olarak şuur bulanıklığı ile başvurmuş hasta acaba akut mu yoksa kronik karaciğer yetersizliğine ikincil ensefalopati midir? Bu ayırım, acilde hastayı gören hekimin karar vermesi gereken çok önemli bir karardır. Önemi şuradan kaynaklanmaktadır: akut karaciğer yetersizliğine bağlı ensefalopatiler, kronik hastalığın ensefalopatisine göre daha ağır ve ölümcül seyretmeye eğilimliken, kronik karaciğer hastalarının konservatif tedavilerle ensefalopatiden çıkmaları daha olasıdır. Diğer taraftan, spontan rejenerasyon şansının olmadığı durumlarda akut karaciğer yetersizliğinin etkili tek tedavisi karaciğer naklidir. Akut yetersizliklerde, eğer belli şartlar oluşmuş ise (örneğin INR > 4 ise ve/veya ensefalopati evre ≥ 3 ise) kadaverik organ istemi yapmak olasıdır. Bu durumda, ülke genelinde nakil için hazır bulunan ilk kadaverik organ, adına acil organ istemi yapılan kişi için kullanılacaktır. Oysa ki, kronik karaciğer hastalığının akut alevlenmelerinde, ülke

genelinde akut istek ile beklemekte olan tüm vakaların önüne geçerek, kadavra organ istemi yapmak mümkün değildir. Bu durumda hekim vakanın akut mu yoksa kronik mi olduğuna ivedilikle karar vermelidir. Karaciğer yetersizliğinin kronik bir sürece ikincil olduğunu düşündüren belirteçler şunlardır: vakada portal hipertansiyon bulgularının saptanması: portal hipertansiyon triadı splenomegali, asit ve kollateral ya da özofagus varislerinin bulunmasıdır; karaciğerin sağ lobunun palpe edilemezken, sol lobunun palpe edilebilir olması; çomak parmak varlığı; palmar eritemin saptanması; hastada siyanozun bulunması (hepatopulmoner sendrom), karaciğerin görüntüleme yöntemleriyle (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, MR) sirotik görülmesi (sirotik karaciğer, normalden daha küçülmüş görülür, ayrıca karaciğer yüzeyinde nodüler yapı fark edilebilir, ileri vakalarda, tomografide aksiyal kesitlerde, karaciğer baklava dilimi gibi görülür), kronik süreci destekleyen bulgulardır. Diğer taraftan siroz gelişmiş vakalarda tipik voltaire yüzü, jinekomasti, örümcek anjiyom, kas atrofisi, testiküler atrofi görülebileceği anımsanmalıdır.

Sarılıkla şuur bulanıklığı arasında geçen süre: eğer vakada, önce sarılık başlamış ve ardından ensefalopati ortaya çıkmışsa, bu iki bulgu arasındaki süre, prognostik önem taşımaktadır. Eğer sarılıktan sonra erken dönemde ensefalopati ortaya çıkarsa, bu hastalığın daha gürültülü seyredeceğini gösterirken, diğer taraftan prognoz bu vakalarda daha iyidir. Sarılık başladıktan sonra ensefalopatinin 2 haftadan daha uzun süre sonra ortaya çıkması kötü prognoza işaretir.

2. Hepatik ensefalopati ayırıcı tanısında, etiyolojik nedenler açısından yaşın önemi var mıdır?

Vardır. Bkz Tablo–1. Bazı hastalıklar/enfeksiyonlar sadece belli dönemlerde etken olarak karşımıza çıkarken (örneğin Echoviruslar sadece yenidoğan döneminde akut karaciğer yetersizliği nedenidir), bazı hastalıklar ise belli yaştan önce görülmezler (örnek: Wilson Hastalığı 3 yaşından önce çok nadiren görülür).

3. Olguda eşlik eden ensefalopatinin önemi nedir?

Ensefalopati, hepatit geçiren bireyde, karaciğer yetersizliğinin ağırlığını işaret eden klinik gösterge olarak kabul edilebilir. Sağlıklı bireylerde, karaciğerin elimine/metabolize ettiği veya normal şekilde ürettiği ürünlerin birikmesi ve üretilememesi sonucunda beyin işlevlerinde aksama görülür. Ensefalopati, 4 evrede değerlendirilir (Bkz. Tablo–2). Diğer taraftan, hastada ensefalopati ortadan kalksa da, koagülopatinin devam etmesi, akut karaciğer yetersizliğinin devam ettiğini, bu durumun geçici ve görünürde bir iyileşme hali olabileceğini düşündürmelidir. Sadece ensefalopatinin iyileşmesi, hekimi yanıltmamalı, karaciğer yetersizliği açısından hasta takip edilmelidir.

4. Hepatik ensefalopatilerde yaşa göre değerlendirme nasıl yapılmalıdır?

Farklı yaş gruplarına göre kesin ayırım yapılmamakla beraber, çocukluk çağı, süt çocukluğu ve daha büyük çocuklar olarak hepatik ensefalopatide ayrılabilir ve klinik bulgular, evrelemede farklılık gösterebilir (Bkz. Tablo–2).

5. Bu olguda değerlendirmede flapping tremor olması ile hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi nasıl yapılmalıdır?

Hepatik ensefalopatinin 2. ve 3. evresinde flapping tremor (asteriksiz) ortaya çıkar. Tekrar hatırlatmak gerekirse, flapping tremor, hastanın kollarının kaldırılarak, elleri açılır ve dorsal fleksiyona getirilir. Bu pozisyonda, hastanın elleri, öne ve arkaya (fleksiyon – ekstansiyon) ritmik istemsiz hareket ediyorsa, hastada flapping tremor bulgusu pozitiftir. Flapping tremor/asteriksiz varlığı, hastanın en az evre 2 ensefalopatide olduğunu bildiren bulgu olduğundan, hasta acilen nakil merkezine sevk edilmelidir.

6. Hepatik ensefalopatide yoğun bakım endikasyonları nelerdir?

Uyuklamaya başlayan her akut karaciğer yetersizliği vakası, veya INR değeri >4 saptanan her vaka, mutlaka yoğun bakım hekimlerine konsülte edilerek yoğun bakımda izlenmesi için uygun aday haline gelmiş kabul edilmelidir.

7. Ne durumda entübe edilmelidir?

Entübasyon kararı, yoğun bakım hekiminin insiyatifindedir; ancak genel bilgi olarak, Glasgow koma skoru 9 ve altında saptanan ya da Evre II'yi geçmiş hepatik ensefalopati düşünülen hastaların, entübe edilerek izlenmesi daha güvenli olarak kabul edilebilir.

8. KİBAS tedavisi ne zaman nasıl yapılmalıdır?

Beyin ödemine veya kanama komplikasyonuna ikincil gelişebilen KİBAS (Kafa içi basınç artışı sendromu) bulguları, anizokori, ışık reflekslerinin kaybolması veya azalması, hipertansiyon ve bradikardi gelişmesi, hastanın fokal veya jeneralize nöbet geçirmesi, uygunsuz ADH (anti diüretik hormon) salınımına bağlı elektrolit dengesizlikleri ve idrar çıkışında azalma olarak klinik bulgu verebilir. Bu durumlarda hastanın acil kafa tomografisinin çekilerek, uygun beyin ödemi tedavisi (mannitol veya hipertonic salin) alma endikasyonu ortaya çıkar. Pratikte şüpheli bulgular ortaya çıktığında görüntüleme planlandıktan sonra zaman kaybetmeden tek doz antiödem tedavi uygulama yoluna gidilmektedir.

9. Böyle olgularda hangi koagülasyon testleri ile karaciğer yetersizliği ve karaciğer nakil gerekliliğine karar verilir?

Karaciğer yetersizliğinin monitorizasyonu, hastanın bilirubin değerlerindeki artış (karaciğer enzimleri düşerken bilirubin artması kötü prognoz göstergesidir), davranış ve bilinç değişikliği ve INR değerinin takibi ile yapılır. Kliniğimizdeki monitorizasyonun en önemli unsuru, hastanın INR değerleri takip edilirken, kanama bulgusu olmadıkça ya da invaziv bir işlem planlanmıyorsa INR 4 olana kadar hastaya TDP verilmesinden kaçınılmasıdır. Plazma verilmediği takdirde INR değeri 4'e ulaşıyorsa hastanın spontan düzelmeye olasılığı azalmış olup karaciğer nakli endikasyonu ve nakil için kadavra organ isteği yapılması gündeme gelir ve bu noktadan sonra hastaya TDP desteği ve/veya plazmaferez yapılabilir; ancak bu noktadan önce TDP verilmesi prognoz bakımından çok önemli bir göstergeden yoksun kalınmasına yol açarak çoğu kez yalancı bir iyilik hali ile gecikmeye yol açabilir. Bu yüzden yaşamsal bir zorunluluk doğmadıkça INR değerlendirmesi bağlamında hasta doğal seyrinde izlenmelidir.

10. Enfeksiyon ensefalopatisi ile hepatik ensefalopatinin klinik farklılığı var mıdır?

Vardır. Karaciğer yetersizliğine bağlı gelişen ensefalopatinin olmazsa olmazı koagülopatidir. Koagülopati olmadan hasta da karaciğer yetersizliği olamaz. Bu yüzden çocukluk çağında akut karaciğer yetersizliğinin tanımı ensefalopatisi olmayan çocuklarda INR'nin 2'nin üzerinde, ensefalopatisi olan hastalarda ise INR'nin 1.5'un üzerinde bulunması ve parenteral K vitamini uygulanması ile düzeltilememesi şeklindedir. Yani klinikte ensefalopati olmadan koagülopatiyeye dayanılarak akut karaciğer yetersizliği tanısı konabilirse de ensefalopatisi olan hastalarda koagülopati saptanmamışsa akut karaciğer yetersizliği tanılanamaz.

11. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda INR değeri ve K-vitaminine yanıt nasıl değerlendirilir?

Karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan ve/veya şüphelenilen olgularda, IV K vitamini (2-10 mg) uygulandıktan 4-6 saat sonra, INR kontrol değeri bakılmalıdır. K vitamini uygulanmasına rağmen INR değeri düşmeyen olgular, K vitaminine yanıtızsız olarak kabul edilir. K vitaminine yanıt vermeyen olgularda, hepatosellüler hasarın yaygın olduğu sonucuna varılır.

12. K vitaminine yanıtızsız olgularda ne yapılmalıdır?

K vitaminine yanıtızsız olgularda yapılması gereken, akut olgularda INR değeri >4 olana kadar, TDP veya plazmaferez uygulanmadan, diğer destek tedavileri sürdürmek ve spontan iyileşme ve rejenerasyon olasılığı yönünden prognostik göstergeleri izlemektir. INR değeri > 4 olup birden fazla ölçümde bu değer üstünde kalıyorsa spontan iyileşme olasılığının çok azaldığı, karaciğer nakli gereksinimi doğduğu kabul edilerek, hasta adına acil organ isteği yapıldıktan sonra, TDP desteği ve Plazmaferez uygulaması başlatılabilir.

13. Karaciğer nakline kadar karaciğer fonksiyonlarını sağlamak için hangi tedaviler uygulanabilir?

Karaciğer yetersizliği gelişmiş olgularda, ne yazık ki, sağlıklı bir karaciğerin tüm işlevlerini yerine getirebilecek ideal bir karaciğer replasman tedavisi henüz bulunmamaktadır. Albumin kullanan sistemler (MARS) ve prometheus gibi özellikle mantar zehirlenmesi ya da intoksikasyona bağlı karaciğer yetersizliklerinde daha etkili köprü tedavisi sağlayan düzenekler, diğer nedenlere bağlı akut karaciğer yetersizliklerinde aynı derecede başarılı olamayabilir. Karaciğer yetersizliğine ikincil olarak gelişen ya da gelişebilecek durumların profilaksisi veya tedavisi ile hasta karaciğer nakli olana kadar semptomatik destek sağlanmalıdır. Kliniğimizde destek tedavisi, gereken hastalarda yoğun bakım şartlarında plazmaferez ve hemodiafiltrasyon ile sağlanmaktadır. Bunların bulunmadığı ortamda hastaya TDP verilerek koagülasyonun düzeltilmesi sağlanabilir; ancak hatırdta tutulması gereken nokta, INR>4 olmadan hastaya plazmaferez veya TDP tedavisi uygulanacak olursa çok değerli bir prognostik göstergelyi değerlendirme şansının kaybedileceğidir.

14. Akut hepatik yetersizliğinde hepatit A nın yüzdesi ne kadardır? Hangi olgularda karaciğer nakli kararı verilmektedir? Kötü prognostik kriterler nelerdir?

Karaciğer yetersizliği olan vakalarda kötü prognoz kriterleri, hastanın ensefalopatisinin geç dönemde ortaya çıkması, non A non G hepatit geçirmesi (hepatit A göreceli olarak daha iyi prognozla seyreden bir hepatit türü olmasına rağmen, sıklığının fazla olması nedeniyle gene de akut karaciğer yetersizliğinde en sık mortalite nedenleri arasındadır), karaciğer enzimleri düşerken, bilirubin değerlerinde hızlı yükselme saptanması, serum fosfor düzeyinin normal olması (fosforun düşük bulunması, karaciğerin rejenerasyonuna işaret ettiğinden iyi prognoz göstergesi kabul edilir), beyin ödemi gelişmesi, eşlik eden enfeksiyon varlığı kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir.

15. Ülkemizde akut karaciğer yetersizliğinde kadavra organ bulma şansı ne kadardır? Süre konusunda bir bilgi verebilir misiniz?

Bu konuda kesin bilgi bulunmamakla birlikte Avrupa ve Amerika'ya göre organ bağıışı oranlarının çok düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle üzerinde durulması gereken halkımızda organ bağıışı konusunda farkındalığın artırılmasıdır.

16. Hepatit A asisi koruyuculuğu ne kadardır?

Hepatit A aşısı koruyuculuğu yaklaşık % 95 olarak kabul edilmektedir.

17. Erişkinler hepatit asisi yaptırmalı mıdır?

Erişkin ve çocuklara hepatit A aşısı uygulaması, henüz T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından rutin aşılama programında değildir. ABD'nin CDC (Centers for Disease Control – Hastalık Kontrol Merkezi) organizasyonu, ülkemizi Hepatit A'nın orta seviyede endemik olduğu bir ülke olarak göstermektedir. CDC, ABD vatandaşlarına Hepatit A'nın orta-yüksek düzeyde endemik olduğu bölgelerde seyahat edecek veya çalışacak bireylerine aşılınmayı önermektedir. Öte yandan Hepatit A ile sık karşılaşan sağlık ve laboratuvar çalışanlarına, homoseksüel ilişkiye giren erkeklere ve yasadışı ilaç (uyuşturucu vs) kullanan bireylere ve ayrıca Hepatit A aşısı olmak isteyen bireylere hepatit A aşısının yapılması önerilmektedir. Bu bağlamda, Hepatit A aşısı yaptırılabilir.

18. Aşı yapmadan antikor bakılması gerekir mi? Koruyucu bir antikor düzeyi var mıdır?

Aşı olmadan önce hepatit A serolojisi bakılmasına gerek yoktur.

Tablo 1.

Etiyoloji	Hastalık
Yenidoğan	
İnfeksiyonlar	Herpesvirüsler, Echovirüsler, Adenovirüsler, HBV
Metabolik	Gaaktozemi, Tirozinemi, Neonatal hemokramatoz, Mitokondriyal hastalık
Büyük Çocuklar	
İnfeksiyonlar	HAV, HBV, Non-A - non G hepatit, Herpesvirüsler, sepsis, diğer
İlaçlar	Valproat, İNH, parasetamol, karbamezapin, halotan
Toksinler	Amanita (mantar), karbon tetraklorür, fosfor
Metabolik	Hediter fruktoz intoleransı, Wilson hastalığı
Otoimmün	Tip 1 ve tip 2
Diğer	Malignitelr, Hemofagositik lenfohistiositoz

HAV = Hepatit A, HBV = Hepatit B

Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, Wyllie ve Hyams 3rd edition'dan alınmıştır.

Tablo 2. Hepatik Ensefalopati Evrelemesi.

Evre	Klinik Bulgu	Asteriks / Refleksler	Nörolojik Bulgular	EEG Değişiklikleri
1	Konfüzyon, mood değişiklikleri, uyku düzeninde değişikliklik, konum/uzay oryantasyonunda bozulma, unutkanlık	Yok / Normal	Psikometrik testlerde anormal bulgular, büyük çocuklarda proton manyetik spektroskopide anormal bulgular	Olmayabilir; diffüz yavaşlama, teta ritmi, trifazik dalga görülebilir
2	Uykuya meyil, uygunsuz davranışlar ve inhibisyonunda azalma	Var / Hiperrefleksi	Dizartri / ataksi	Anormal, genel yavaşlama, trifazik dalgalar
3	Büyük çocuklarda stupor; ancak hala basit emirlere yanıt verebilir; küçük çocuklar genelde uyurlar; ancak uyandırılabilir	Var / hiperrefleksi Babinski bulgusu pozitifleşir	Kaslarda rijidite	Anormal, genel yavaşlama, trifazik dalgalar
4	Çocuk komadadır, eğer ağırlı uy-aranla uyandırılabiliriyorsa ever 4a, uyandırılmıyorsa ever 4b	Yoktur	Deserebre ya da dekortike	Anormal, çok yavaş delta aktivitesi

Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, Wyllie ve Hyams 3rd edition'dan alınmıştır.