

Akut Karaciğer Yetmezliğinde spesifik tedavilerin yeri

Sezgin VATANSEVER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği



Akut Karaciğer Yetmezliği Etiyolojileri

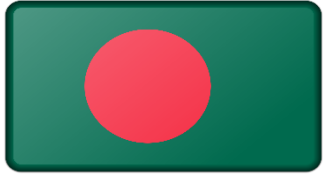
Presipitan

Örnek

Klinik

Viral	Hepatitis A, E, B (CMV, HSV, VZV, Dengue)	Akut/fulminan
İlaç/toksin	Parasetamol , fosfor, Amanita phalloides, Anti-tbc, KT, statin, NSAİ, fenitoin, karbamazepin, ekstazi, flucloxacillin	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan Akut/fulminan
Vaskular	Budd Chiari Hipoxic hepatit	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan Akut/fulminan
Gebelik	Pre-eklamptik KC rüptürü, HELLP, GYK	Akut/fulminan
Diğer	Wilson Hast, Otoimmün, lenfoma, malignite, HLH	Akut/fulminan ve subakut/subfulminan

Coğrafi bölgelere göre Akut Karaciğer Yetmezliği



Bangladesh

HEV 75%
HBV 13%
Unknown 6%



India

HEV 44%
Unknown 31%
HBV 15%



Sudan

Unknown 38%
Other causes* 27%
HBV 22%



Germany

Other causes* 28%
Unknown 21%
HBV 18%



Japan

HBV 42%
Unknown 34%
Other drugs 9%



UK

Paracetamol 57%
Unknown 17%
Other drugs 11%



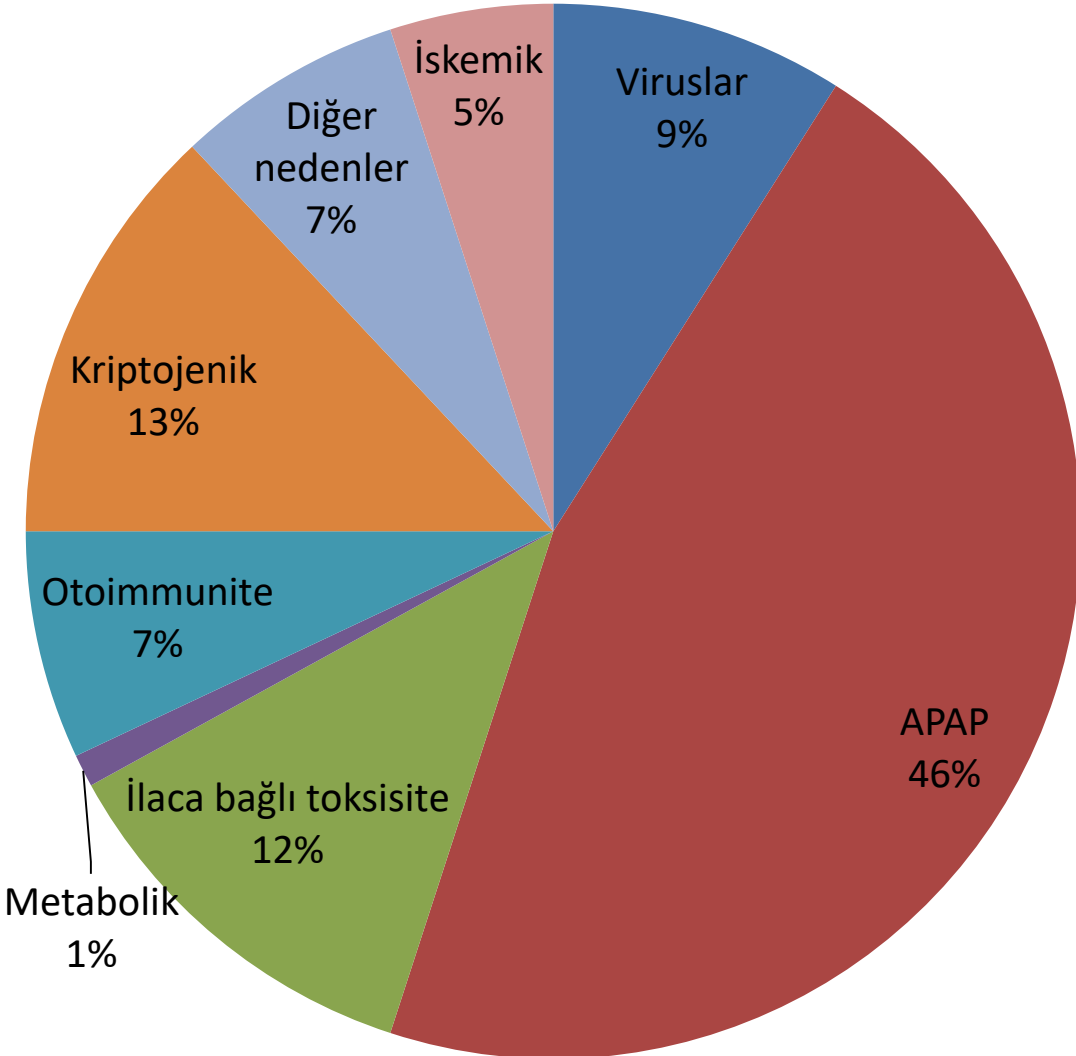
USA

Paracetamol 39%
Other causes* 19%
Unknown 18%

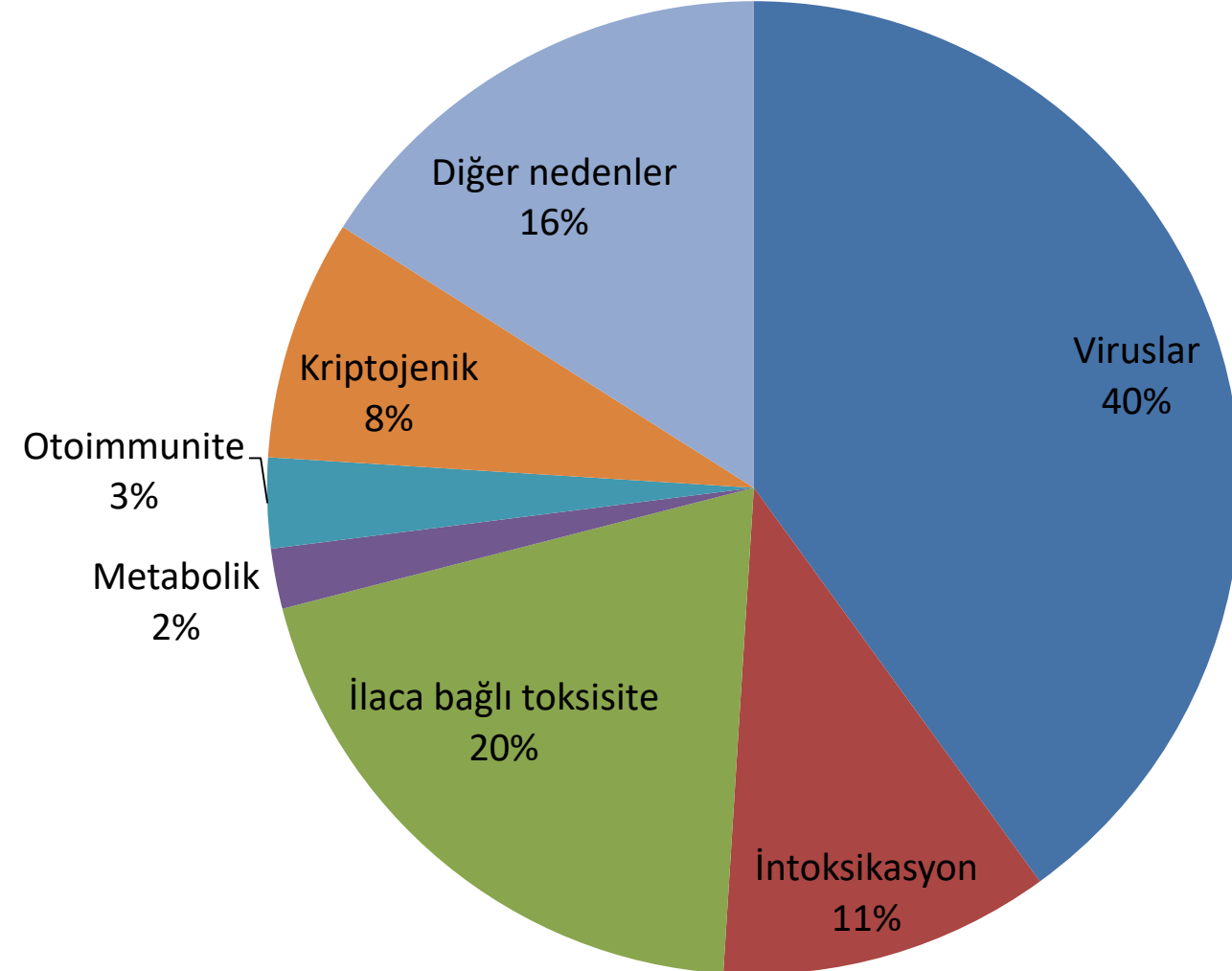
*'Other causes' refers to identified causes that are not: HAV, HBV, HEV, paracetamol or other drugs

Akut KC Yetmezliđinin Etiyolojisi

ABD

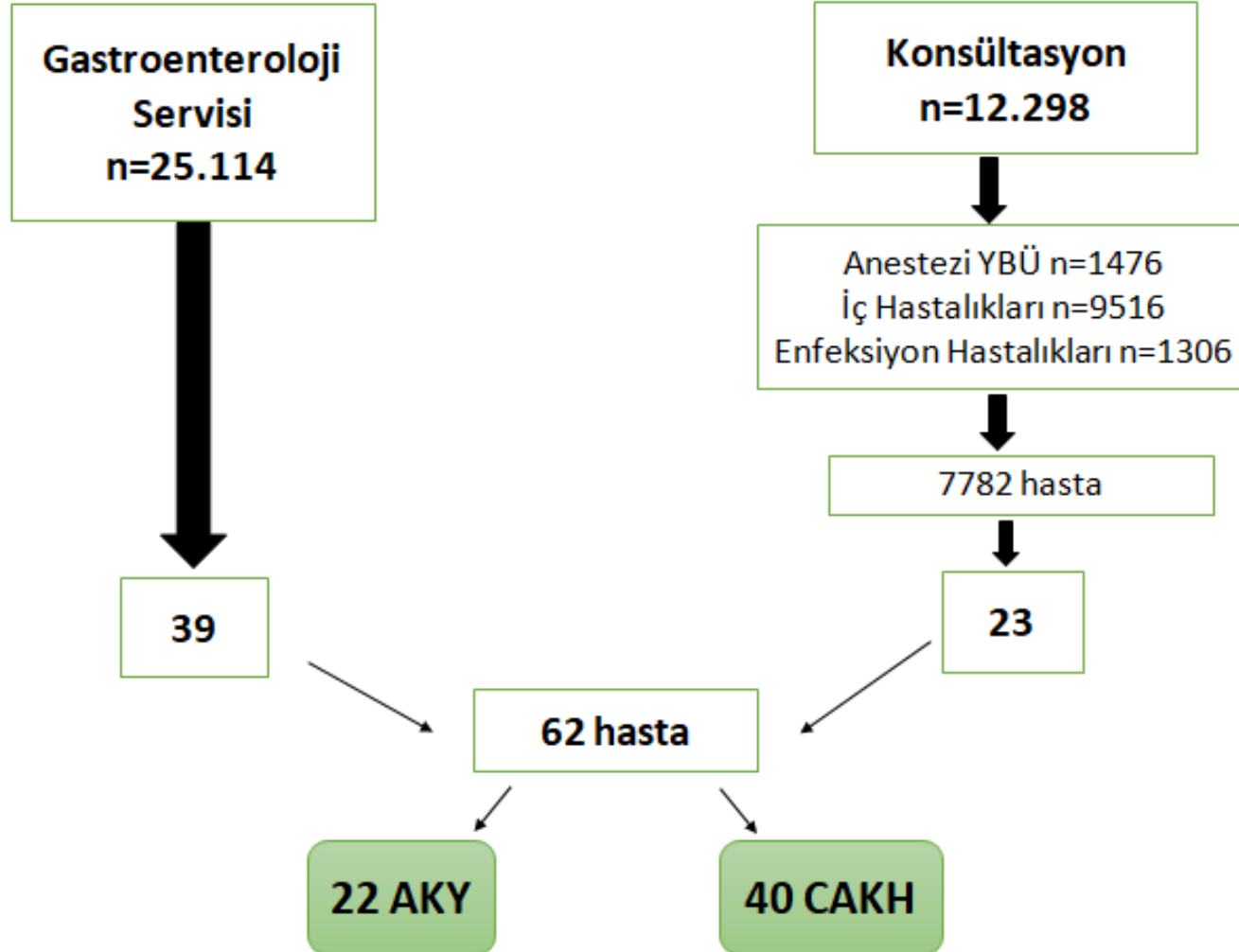


Türkiye



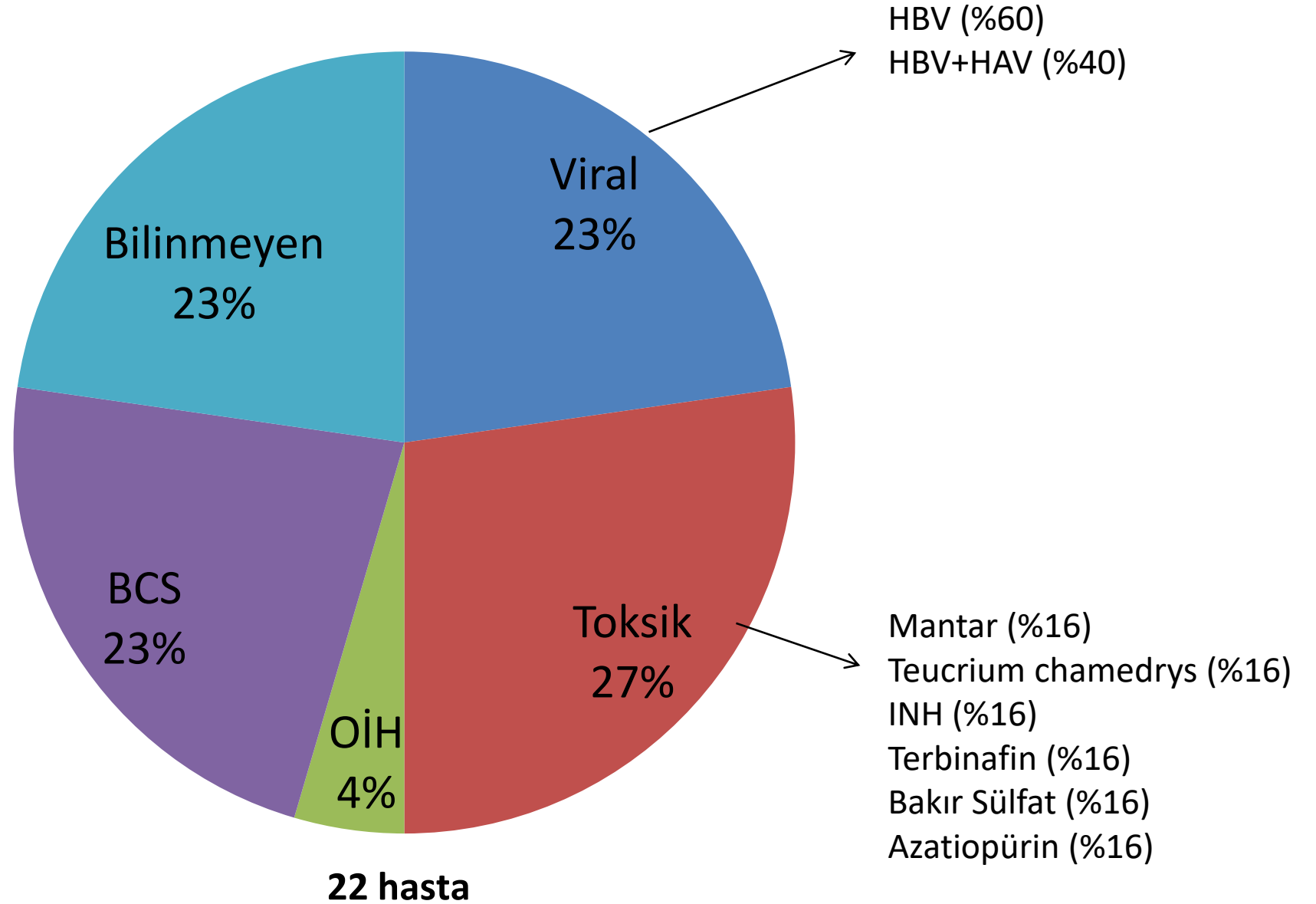
İAEH'de Akut Karaciğer Yetmezliği

2006-2019 yılları



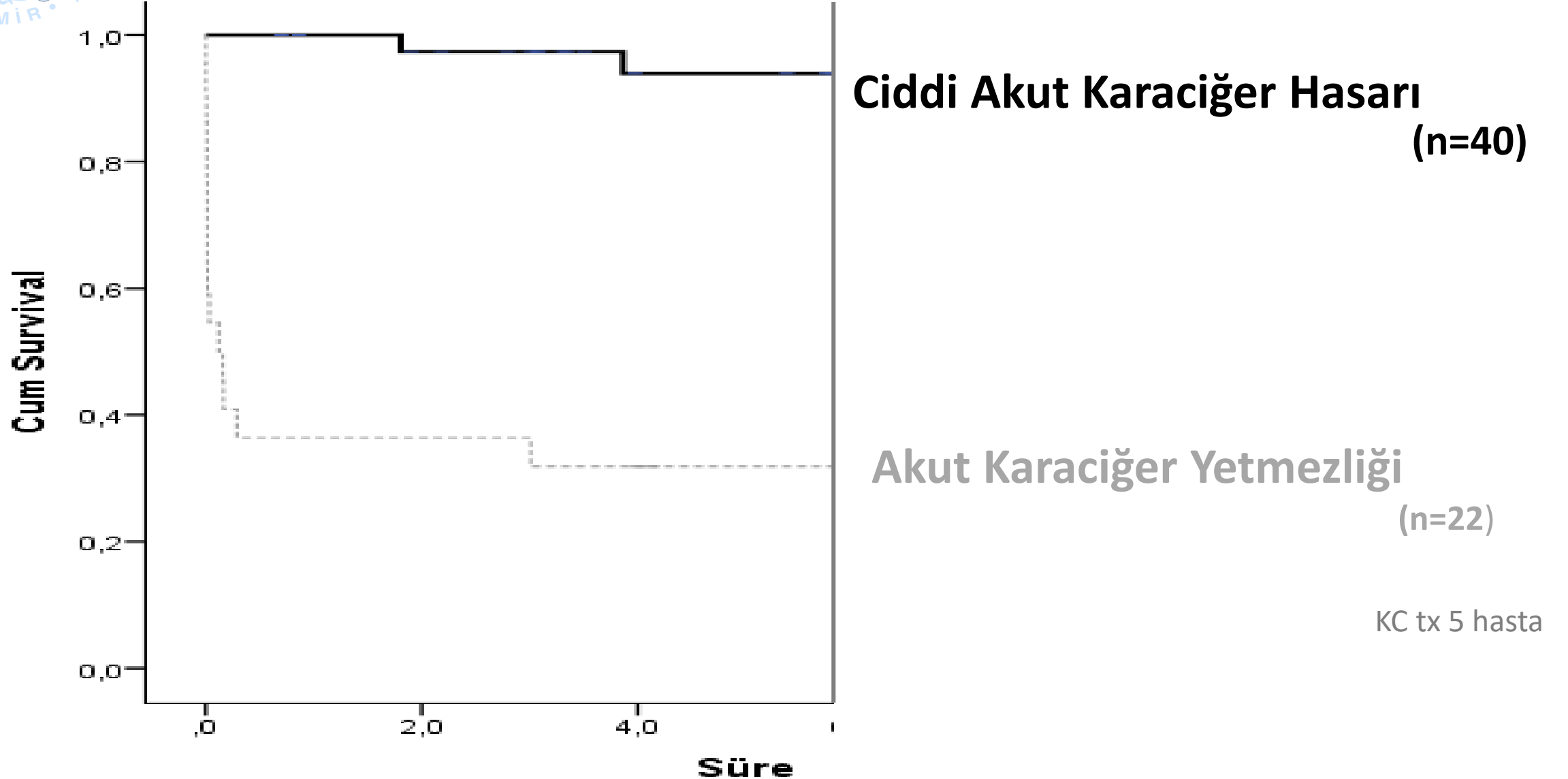
Ekstrahepatik/sekonder
AKY dışlandı

İAEH'de Akut Karaciğer Yetmezliği 2006-2019 yılları





İAEH'de **Akut Karaciğer Yetmezliği** 2006-2019 yılları





Mantara bağlı Akut Karaciğer Yetmezliği spesifik tedavisi

Dünyada 10.000'den fazla
Türkiye'de 2.500 civarı
100'ü toksik

Tarihte mantar zehirlenmeleri



- Buda
- Papa VII Clement
- İmparator VI. Charles
- Mozart, karısı ve çocukları
- Locusta Roma İmparatoru Nero'nun annesi
- Agrippina Nero'un üvey babası Claudius'u

mantar zehirlenmesinden ölmüşlerdir

Ülkemizde gıda kaynaklı zehirlenmelere göre dağılım

	Olgu Sayısı	%
Enfeksiyon kaynaklı	493	17.4
Bulaşlar	185	6.66
İçecekler	244	8.78
Mantarlar	1210	43.54
Gıdalar ve katkı maddeleri	428	15.40
Diğer bilinmeyen gıdalar	40	1.44
Kombine kullanımlar	179	6.44
Toplam	2779	100

Hepatotoksik mantarlar

- **Amanita phalloides**
 - *A. virosa*
 - *A. verna*
 - *A. bisporigera*
 - **Galerina autumnalis**
 - *G. marginata*
 - *G. venenata*
 - **Lepiota helveola**
- } %95



Köygöçüren, evcikkıran,
ölüm meleği (destroying angel)



Toksinler

- Amatoxins (alpha)
- Phallotoxins



Patogenez

- **Cyclopetid toksin**

Amatoxin, alfa-amanitin: Toksisiteden en çok **sorumlu**

Phallotoxin: Mukozal membran bütünlüğünün bozulmasında dolayı subakut **Gİ toksisite**

Verotoxin: Daha az toksik, **suda çözünmez**

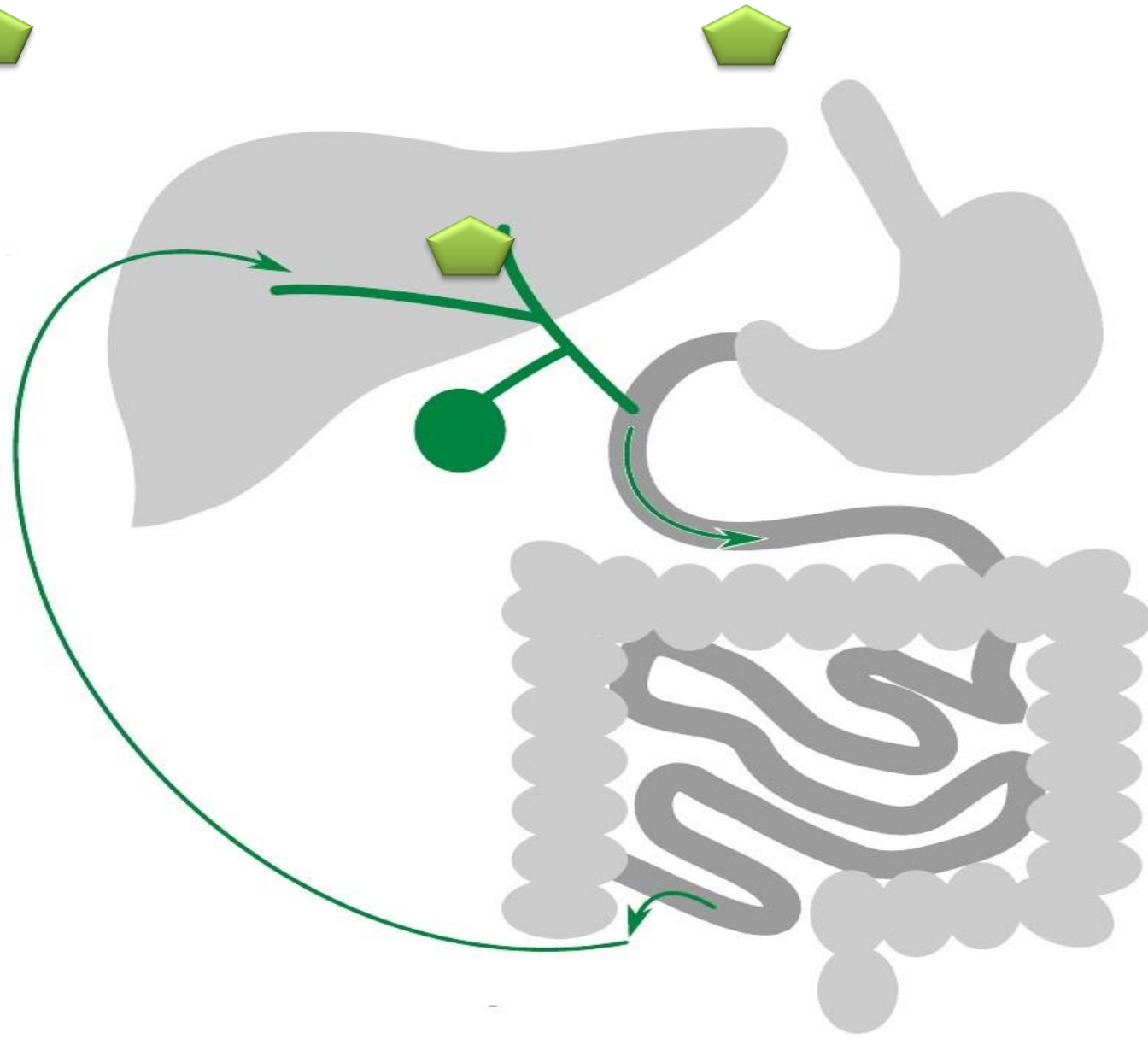
Amatoksin letal dozu: 0.1 mg/kg (iki mantar)



- **Amatoksinin saptanması**

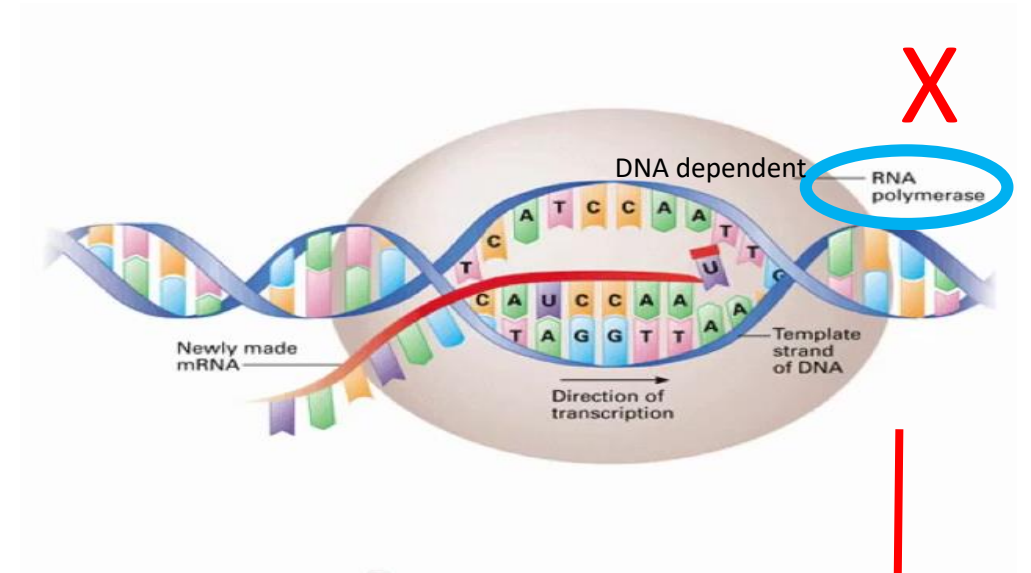
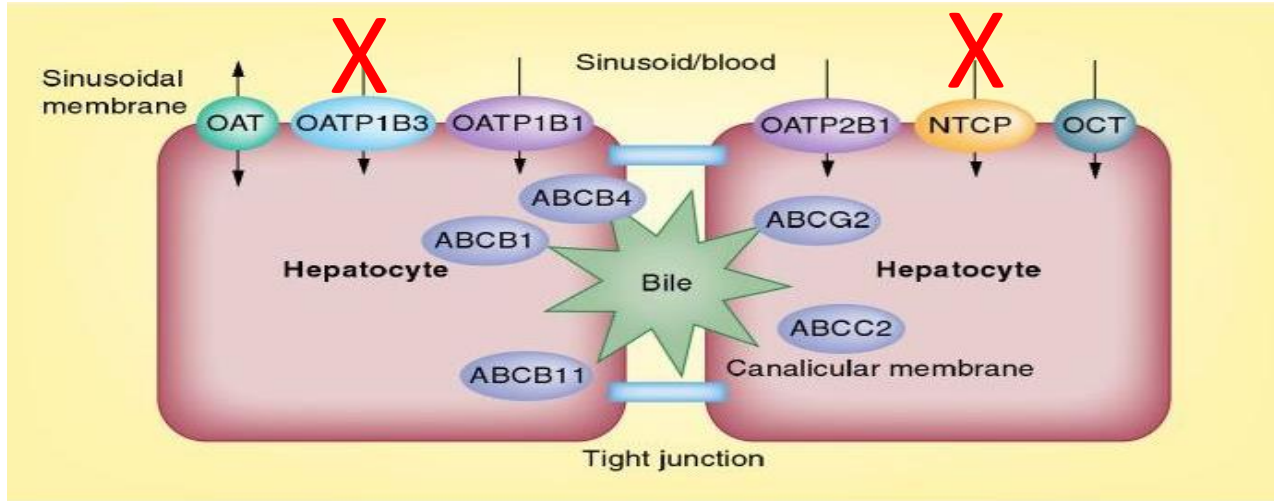
İdrar, kan, gastrik aspiratta (Wieland testi: mavi yeşil renk değişikliği)

Amatoksinler



Enterohepatik sirkulasyona uğrar
30 saatten fazla kalır

Amatoksin etkileri



Protein sentezinin durması

Mantar Zehirlenmesi

Klinik

- **3 ayrı klinik faz**

1. faz: Alımı takiben 6 saat sonra kusma, diyare, karın ağrısı ve takiben dehidratasyon, **KCFT normal**

2. faz: 24-36 saat sonra (sakin-quiescent-faz) semptomlar hafifler, hepatotoksisitenin lab bulguları olabilir

3. faz: 48 saatten sonra progresif hepatik yetmezlik (koagulopati, asidoz, HE, kanama, BbY)

Mortalite %30

Mantar Zehirlenmesi

Genel Tedavi Prensipleri

Tedavi için laboratuvar doğrulaması beklenmemeli

1. Aktif karbon ile GI dekontaminasyon, enterohepatik sirkülasyonun önlenmesi
2. Sıvının agresif olarak yerine konması
3. Amatoksinlerin hepatoselüler alımının **silibinin** ile azaltılması, yoksa, yüksek doz IV **penisilin G**
- 4. IV NAC** ile antioksidan tedavi
5. KC tx yapılabilen merkezde AKY'nin destek tedavileri

Tedavi başlamak için optimal zaman 24 saat içinde olsa da, 24 saatten sonrada başvuran vakalarda da tedavi başlanmalıdır

Mantar Zehirlenmesi

Gastrointestinal dekontaminasyon

- Amatoksinler aktif karbona iyi bağlanır
- **Her 4 saatte bir 0.5 gr/kg (maks 50 gr), 4 güne kadar verilmelidir**
- Kusma olan hastalarda daha düşük doz daha sık aralarla NG infüzyon uygulanabilir.(Gerekirse antiemetikler (ör:ondensatron))
- **HD, hemoperfüzyon** normal renal fonksiyonlu kişilerde amatoksinlerin uzaklaştırılmasında **etkisiz**



Amatoksin Uptake İnhibitörleri (Silibinin dihemisuccinate)

- Milk thistle (Silybum marianum) ekstraktı
- OATP1B3 ve NTCP uptake'ni inhibe eder
- İntrasellüler etkiler: RNA polimeraz I stimülasyonu, antioksidan etkiler, safraya amatoksin atılımını arttırır
- **İlk 24 saat içinde** mortalite üzerinde etkili
- **Legalon® SIL**, 350 mg silybin dihidrojen süksinat
- **Ulusal Zehir Merkezinden (114) sağlanabilir**
- %5 Dx veya %0.9 NaCl ile verilebilir
- **5 mg/kg yükleme** (70 kg için 1 flakon)
- **20 mg/kg/gün idame** (Günde 4 kez, 2 saat infüzyon ile – 70 kg için 4x1 flakon- veya kontinü infüzyon) **6 gün süreyle veya klinik düzelme olana kadar**



Silymarin



- Milk thistle ekstraktı, silybin (silibinin'in doğal formu) içerir (her kapsül ~%50 silybin)
- Oral absorpsiyon %20-40
- Silibinin bulunamazsa, IV Pen G ve NAC ile beraber oral silymarin verilebilir
- **Legalon fort kapsül (Abdi İbrahim) 140 mg Silymarin**
- Başlangıç dozu **50-100 mg/kg x 3** (maks. 2 gr)
tolere edilirse **200 mg/kg x 3** (maks. 3 gr)
- PO (70 kg için) 3x13 kaps
tolere ederse 3x20 kaps
- Yüksek dozlarda ciddi **diyare** yapabilir !

Mantar Zehirlenmesi

Penisilin G

- En çok kullanılan ajan, ancak çalışmaların analizinde etkili bulunmamıştır*
- **Doz: 1. gün 1.000.000 U/kg/gün, IV infüzyon**
- **2-3. gün: 500.000 U/kg/gün**
- 3. günden sonra kullanımı önerilmiyor
- **Dekstroz içinde verilmemeli** (PenG inaktive olmakta)
- Oda sıcaklığında PenG 6 saat stabil, 24 saat içinde aktivitede %10-12 azalma
 - Yüksek dozlar Allerji, anafilaksi
 - Elektrolit imbalansı (**özellikle K⁺ a dikkat!**)
 - Ciddi granülositopeni
 - Konvülzyon (serebral ödem gelişmekte olanlarda)
 - 3. günden sonra kullanımı önerilmiyor
- Penisilin allerjisi: IV **Setazidim** 4.5 gr 2 saatte bir

Kristasil 1.000.000 IU (Bilim)
Penicillin G 1.000.000 IU
(İ.E.Ulagay)
Pensilina 1.000.000 IU (Tüm Ekip)

* Enjalbert F, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002

Mantar Zehirlenmesi

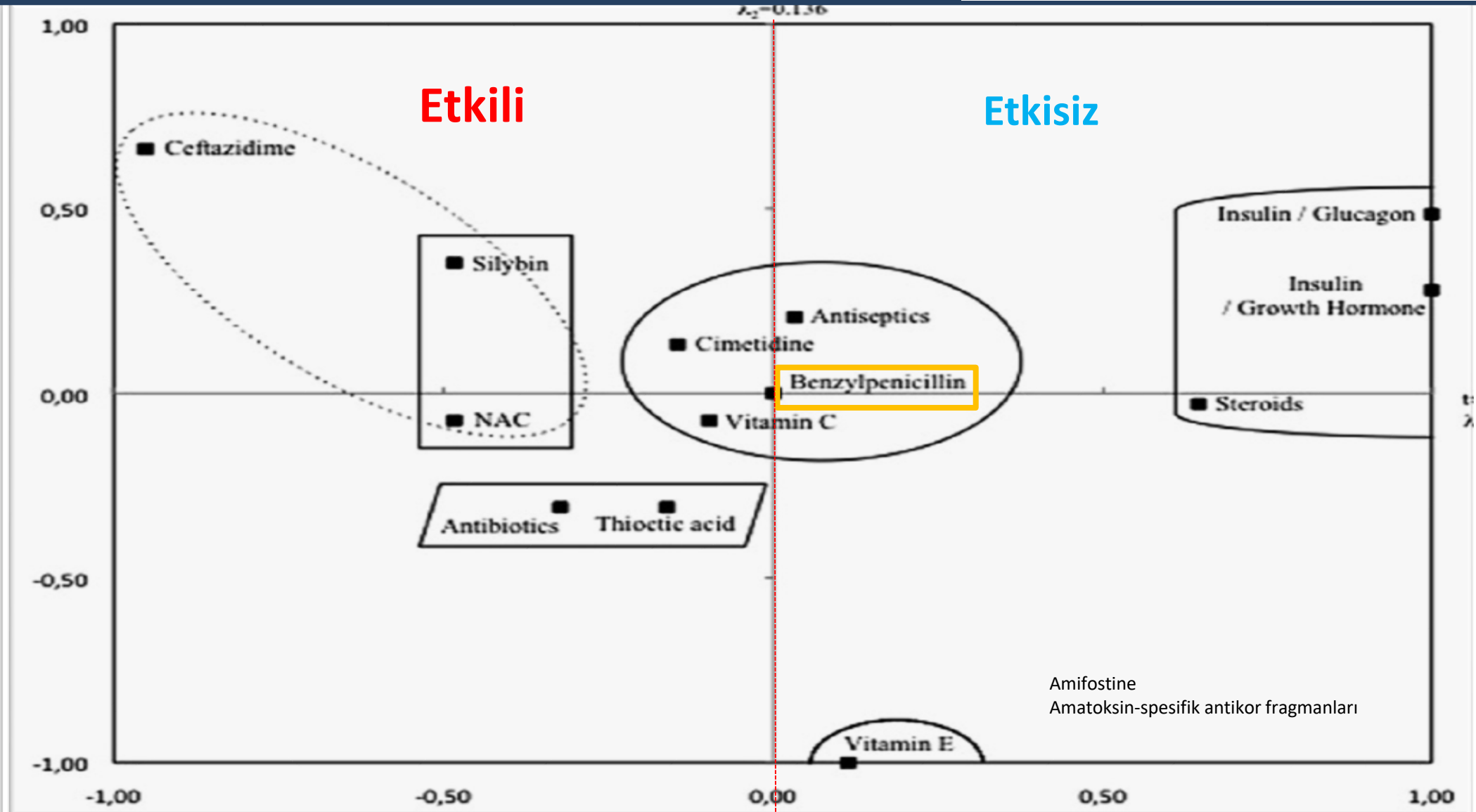
N-acetyl Cysteine

- Parasetamol toksisitesinde kullanılan doz ve sürede
- 2100 mantar zehirlenmesi hastasının analizinde*
 - Mortalite
 - NAC : %6.8
 - Tüm grupta: %11.6

*Poucheret P, et al. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis. Toxicon. 2010

Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis

Toxicon 55 (2010) 1338–1345



Mantar Zehirlenmesinde Hangi Ajanı Kullanalım?



AASLD
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:
The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

RECOMMENDATION 7

In ALF patients with known or suspected mushroom poisoning, consider administration of penicillin G and N-acetylcysteine (III).

RATIONALE 7

Penicillin G and silibinin (silymarin or milk thistle) are the accepted antidotes despite a lack of controlled trials proving their efficacy.²⁷⁻³⁰

- **Bulunabilirse (özellikle ilk 24 saat içinde) Silibinin (+ NAC)**
- **Silibinin bulunamazsa, Pen G + NAC**
- **Silibinin + Pen G beraber KULLANMA !**

Parasetamol Toksisitesi

- 24 saat içinde hastaların çoğu asemptomatik
- Bulantı, kusma en sık erken semptom
- Geç dönemde hepatik yetmezlik bulguları (sarılık, BbY, HE, serebral ödem, hipotansiyon)

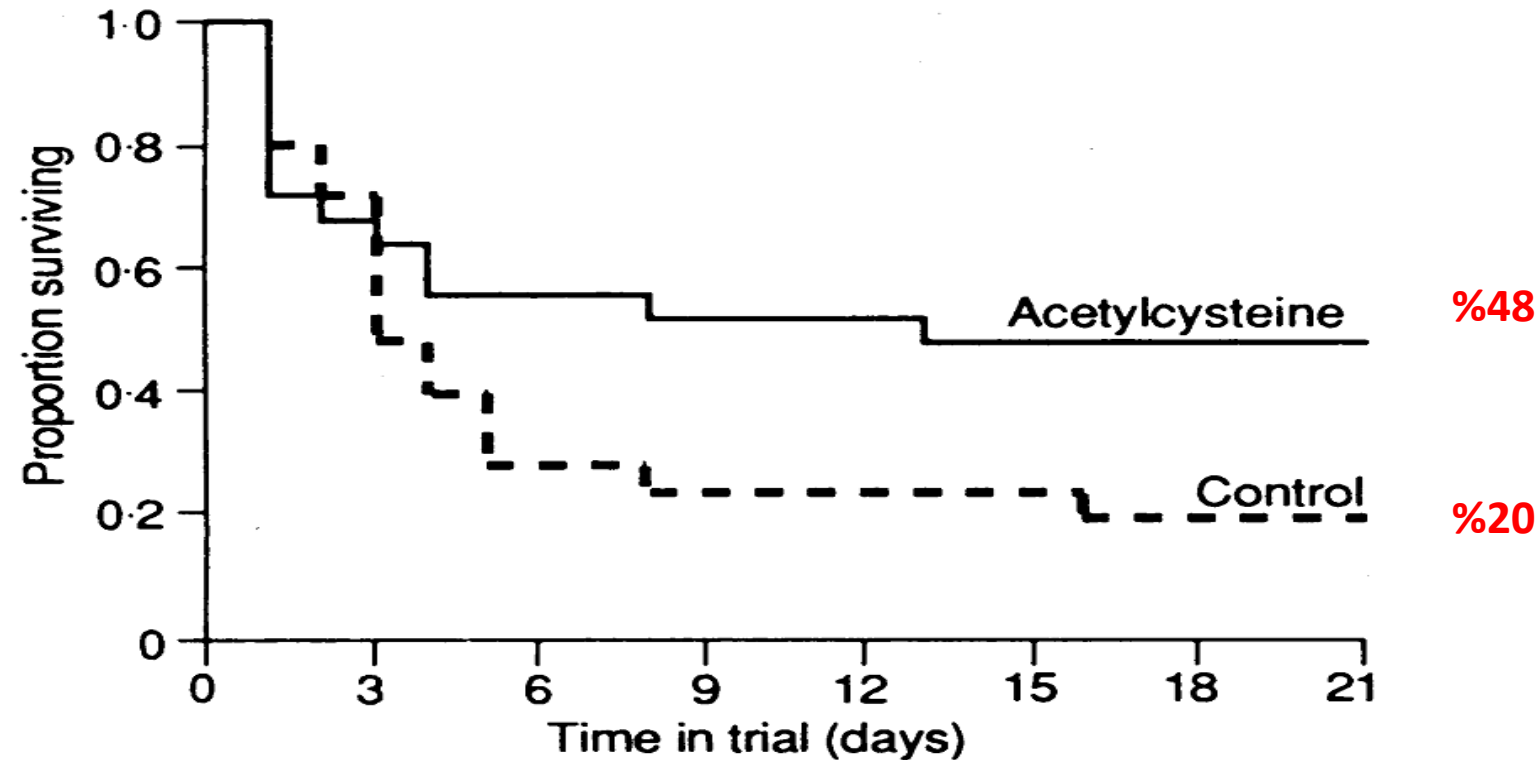
N-acetyl Cysteine

- İlk 8 saat içinde verilirse ciddi hepatotoksisite nadir (<%10), ölüm nadir
- AKY gelişen hastalarda IV NAC tedavisi mortaliteyi azaltır ve hepatik mikrosirkülasyonu düzeltir
- Alınan dozun miktarı çoğu zaman net olmadığından, NAC verilmesi için belli bir parasetamol doz sınırı yoktur
- Düzenli **alkol** alan kişilerde **4 gram** gibi düşük dozlarda bile hepatotoksisite olabilir

Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial

R Keays, P M Harrison, J A Wendon, A Forbes, C Gove, G J M Alexander, Roger Williams

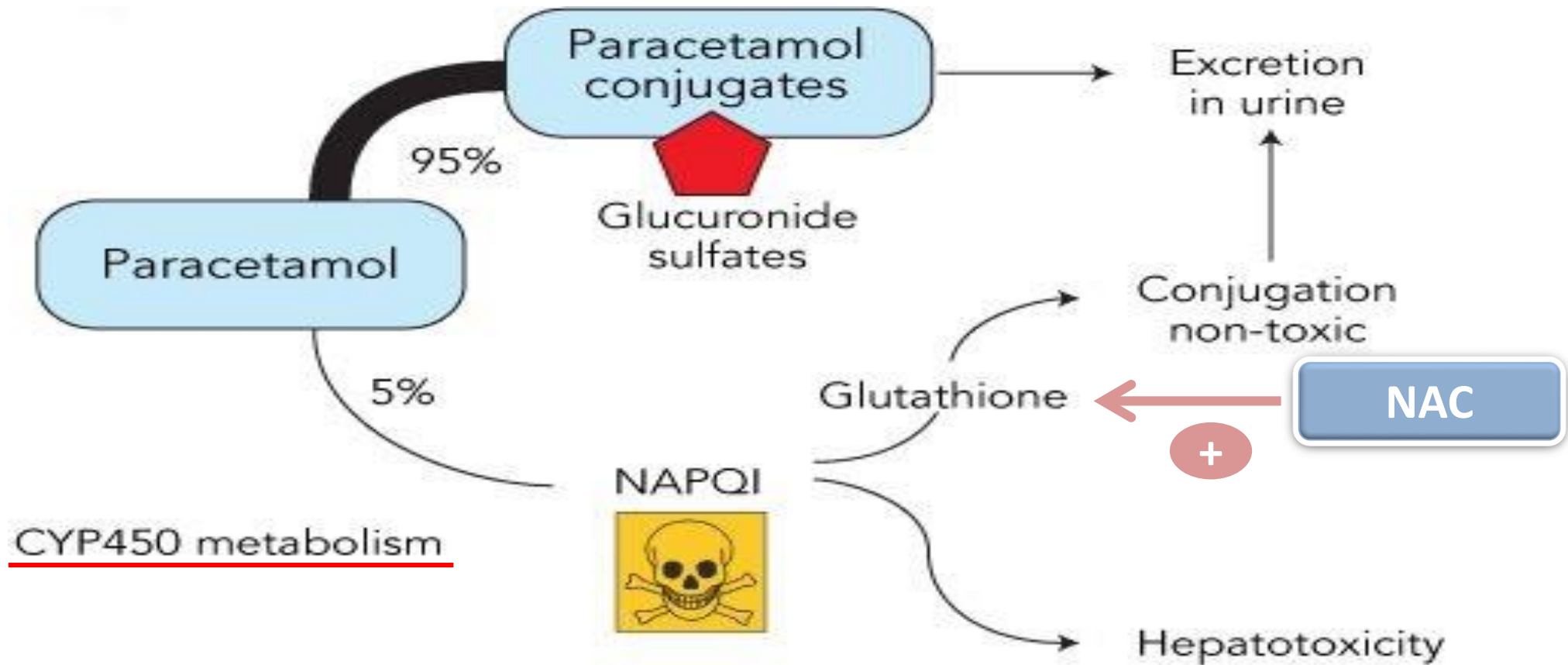
BMJ 1991



Proportions of patients surviving in acetylcysteine treated and control groups on each day after start of trial

Parasetamol Toksisitesi

N-acetyl Cysteine



N-acetyl Cysteine Uygulanması

- **IV** verilmeli (oral NAC çalışması yok)
- Acetadote (6 g/30 ml) %5 Dx, %0.45 NaCl, 24 saat stabil
- Asist amp (300 mg/3 ml) (%5 Dx, %0.9 NaCl (prospektüs bilgisi))
- **Yükleme dozu: 150 mg/kg**
 - 70 kg → 35 ampul, 200 ml %5 Dx , 1 saat infüzyon
- **12,5 mg/kg/saat**
 - 70 kg → 11 ampul, 500 ml %5 Dx , 4 saat infüzyon
- **6,25 mg/kg/saat**
 - 70 kg → 17 ampul, 1000 ml %5 Dx içinde 12 saatte...(tedavi sonuna kadar) HE düzelene ve INR 2'nin altına düşene kadar veya KC tx olana kadar devam edilir



Parasetamol Toksisitesi

Diğer Tedaviler

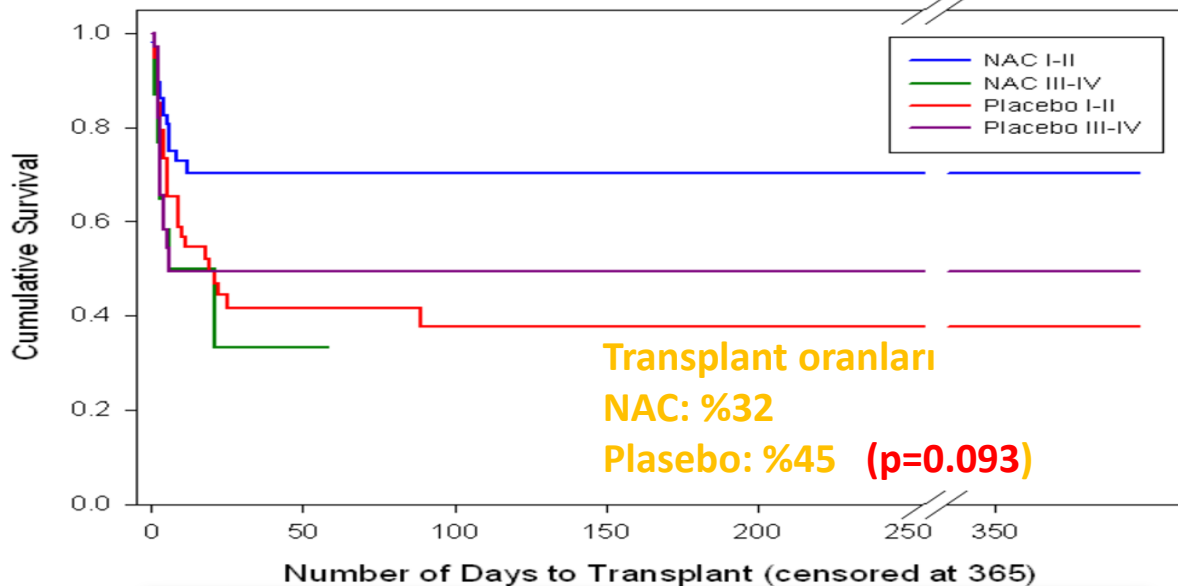
- Gastrointestinal dekontaminasyon
 - 4 saat içinde başvuran tüm hastalara **1 g/kg (maks 50 gr) Aktif Karbon**
 - > 4 saatten sonra başvuran asemptomatik hastada yarar ?
 - **Kusturma, Gastrik Lavaj** > aktif karbondan daha az etkili > **rutin önerilmez**
- Hemodiyaliz
 - Parasetamol diyaliz ile temizlenir
 - Ancak NAC tedavisine üstün değil, sistemik çalışması yok > NAC tedavisine alternatif olarak düşünülmemeli
 - ABY ile komplike toksisitelerde gerekli

Parasetamol Dışı Nedenlere Bağlı AKY'de NAC Tedavisi

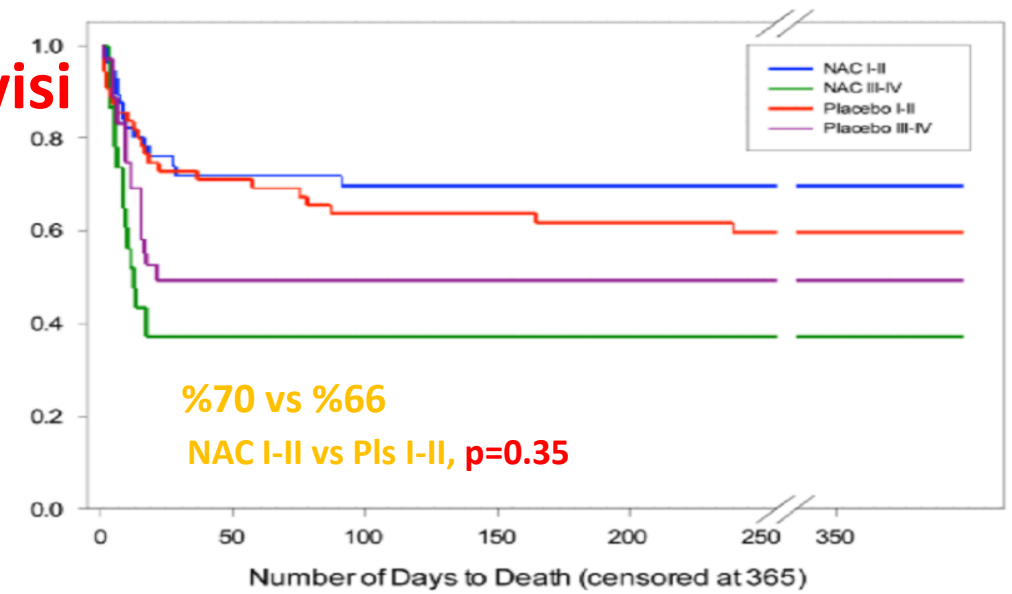
INTRAVENOUS N-ACETYL CYSTEINE IMPROVES TRANSPLANT-FREE SURVIVAL IN EARLY STAGE NON-ACETAMINOPHEN ACUTE LIVER FAILURE

Gastroenterology 2009

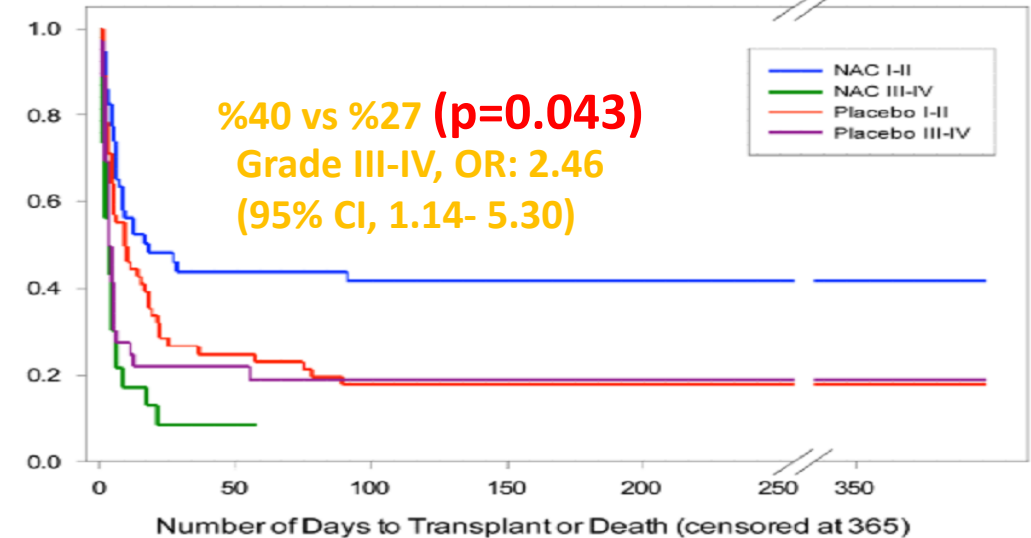
- Acute Liver Failure Study Group, 1998-2006
- **NAC veya plasebo** (dextroz) infüzyonu, **72 saat**
- 173 hasta: NAC (n=81), plasebo (n=92)
- Primer sonlanım: 3. hafta survi
- Sekonder sonlanım: Transplant-free survi ve transplantasyon oranı



Transplantasyona kadar geçen süre



Overall survi



Transplant-free survi

Parasetamol Dışı Nedenlere Bağlı AKY'de NAC Tedavisi

	Overall Survival		Transplant-free survival	
Etiology	Placebo	NAC	Placebo	NAC
DILI	65%, n=26	79%, n=19	27%, n=26	58%, n=19
N=45	45% – 86%	58% – 100%	8% – 46%	33% – 83%
AIH	67%, n=15	64%, n=11	27%, n=15	9%, n=11
N=26	34% – 94%	31% – 97%	1% – 52%	0% – 31%
HBV	50%, n=12	76%, n=25	17%, n=12	40%, n=25
N=37	18% – 83%	57% – 95%	0% – 42%	19% – 61%
Indeterminate	69%, n=26	60%, n=15	23%, n=26	40%, n=15
N=41	50% – 89%	32% – 88%	5% – 41%	12% – 68%

p<0.05

n.s.

p<0.05

n.s.

Hepatit B Enfeksiyonuna Bağlı AKY’de Tedavi

Use of Nucleoside (Tide) Analogues in Patients with Hepatitis B-Related Acute Liver Failure

The Acute Liver Failure Study Group

Dig Dis Sci (2012) 57:1349–1357

Characteristics	Total HBV-ALF (<i>N</i> = 85)	NA use (<i>N</i> = 43)	Non-NA use (<i>N</i> = 42)	Univariate <i>P</i> value ^c
Spontaneous survival, <i>n</i> (%)	24 (28)	9 (21)	15 (36)	0.13
Transplanted, <i>n</i> (%)	32 (38)	18 (42)	14 (33)	0.42
Overall survival, <i>n</i> (%)	53 (62)	26 (61)	27 (64)	0.72

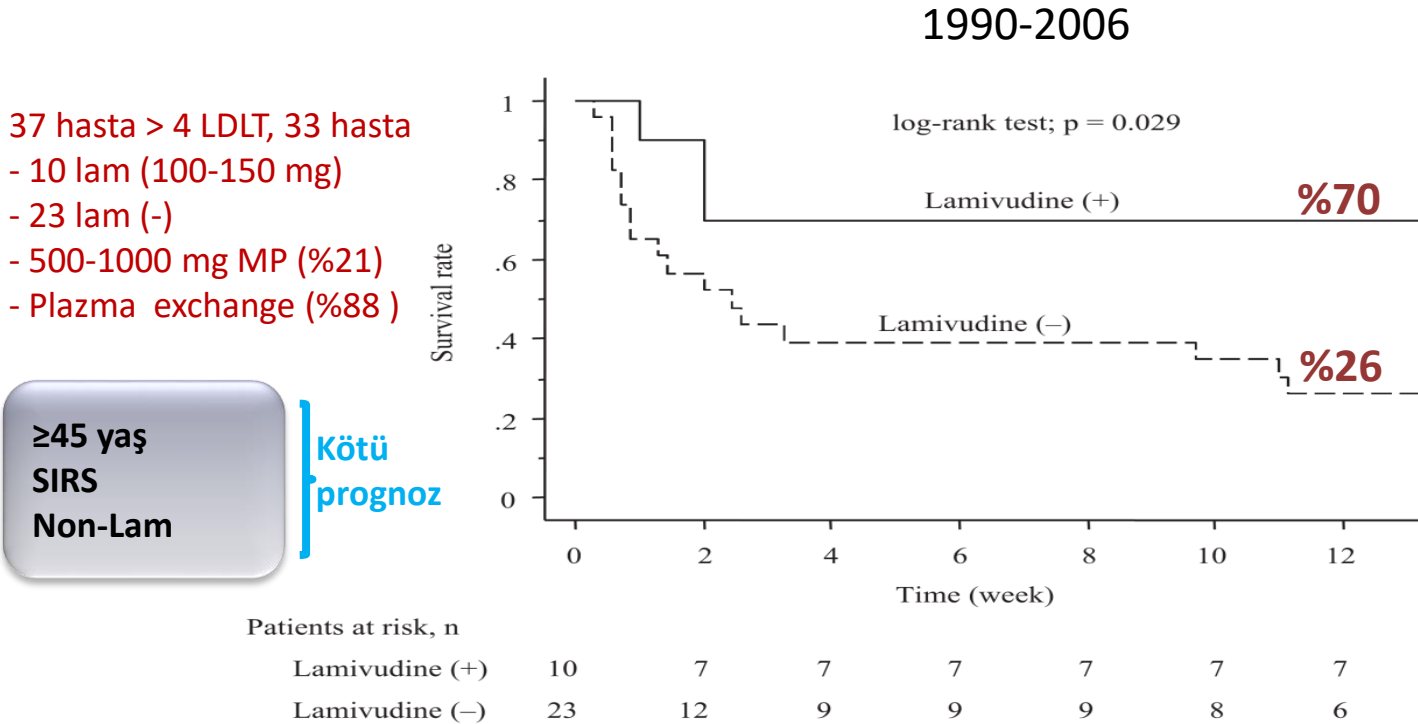
Characteristics	AHBV-ALF (<i>N</i> = 61)	NA use (<i>N</i> = 27)	Non-NA use (<i>N</i> = 34)	Univariate <i>P</i> value ^c
Spontaneous survival, <i>n</i> (%)	20 (33)	6 (22)	14 (41)	0.12
Transplanted, <i>n</i> (%)	23 (38)	13 (48)	10 (29)	0.13
Overall survival, <i>n</i> (%)	42 (69)	18 (67)	24 (71)	0.74

Lamivudine (31) %72 Lamivudine + Adefovir (3) %7

Entecavir (8) %19 Tenofovir (1) %2

Ort. NA kullanım süresi: 6 gün (1-21)

Hepatit B Enfeksiyonuna Bağlı AKY'de Tedavi



- 17 hasta (2000-2004)
- INR>2, 7 hastada HE (6 Grade I, 1 Grade 4)
- 100-150 mg LAM
- 14 hastada (%82) **transplantasyonsuz iyileşme**, HBsAg negatifleşme (<6 ay)
- 12 hastada 1 hafta içinde INR normale dönmüş
- 2 hasta LT, 1 ölüm

Miyake Y, et al. Lamivudine Treatment Improves the Prognosis of Fulminant Hepatitis B . Inter Med 2008

Tillman HL, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006



RECOMMENDATION 14

Nucleos(t)ide analogues should be considered for hepatitis B-associated acute liver failure and for prevention of post-transplant recurrence (III).

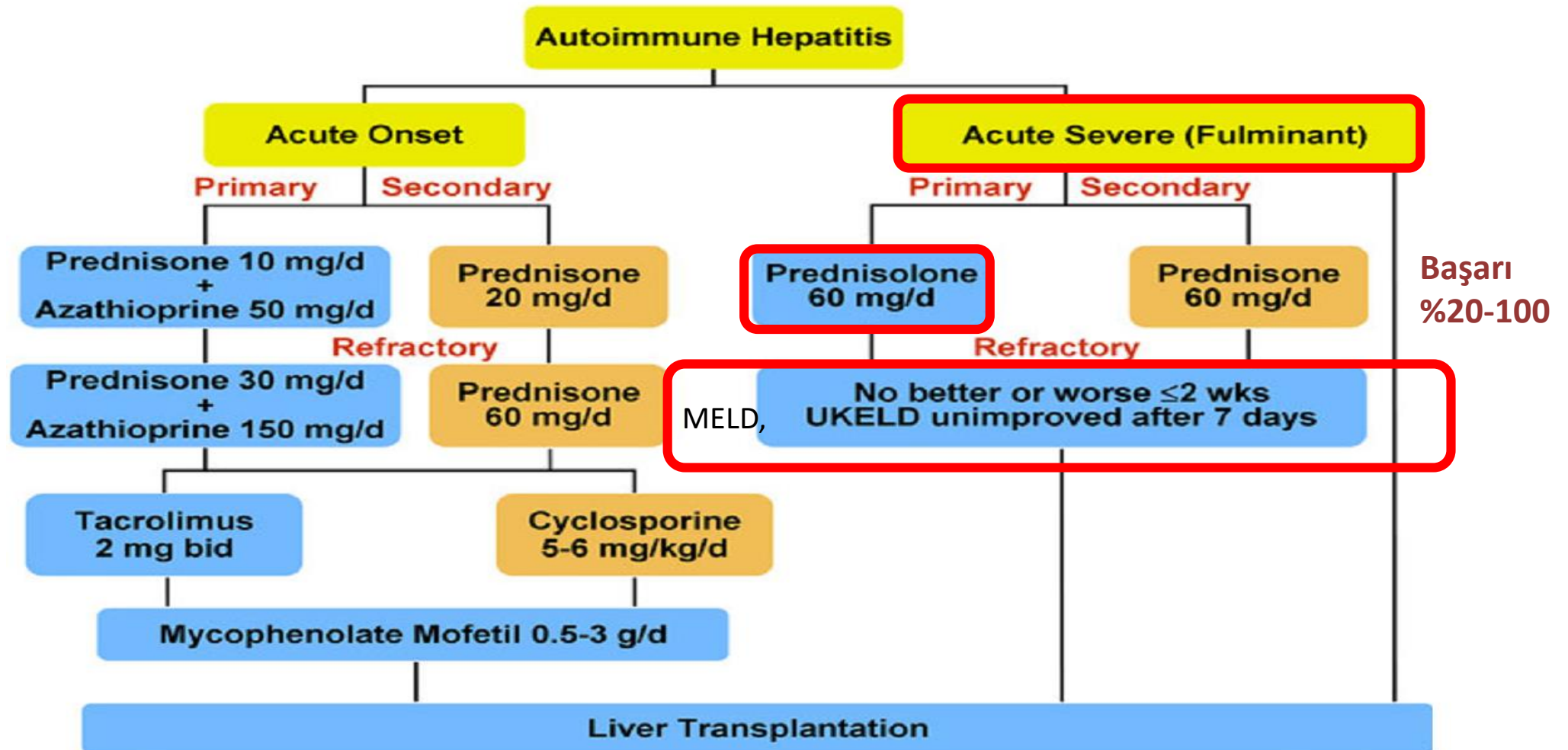
RATIONALE 14

The nucleoside analog **lamivudine (and possibly other nucleos(t)ide analogues)**, used widely in the treatment of chronic hepatitis B, may be considered in patients with acute hepatitis B, although evidence of efficacy is equivocal.^{40,41}

Otoimmün Hepatite Bağlı AKY'de Tedavi

- **Cevapsız sorular**
- **STEROİD**
 - Optimal doz ?
 - Oral vs IV ?
 - Prednisone, Prednisolon, Hidrokortizon ?
 - Düşük grade HE kontrendikasyon mu ?

Otoimmün Hepatite Bağlı AKY'de Tedavi





RECOMMENDATION 19

Patients with coagulopathy and mild hepatic encephalopathy due to autoimmune hepatitis may be considered for corticosteroid treatment (prednisone, 40-60 mg/day) (III).

RATIONALE 19

Initiation of steroid therapy may be considered for some patients with early stage acute liver failure without multi-organ failure (prednisone starting at 40-60 mg/day).

RECOMMENDATION 20

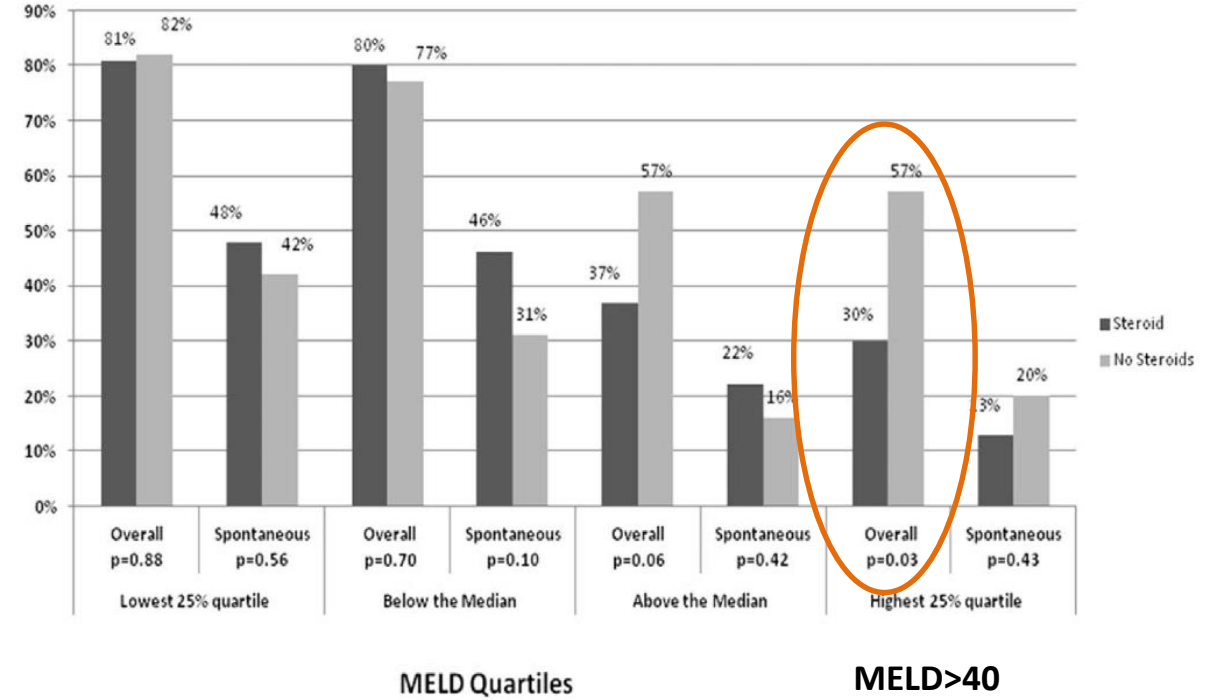
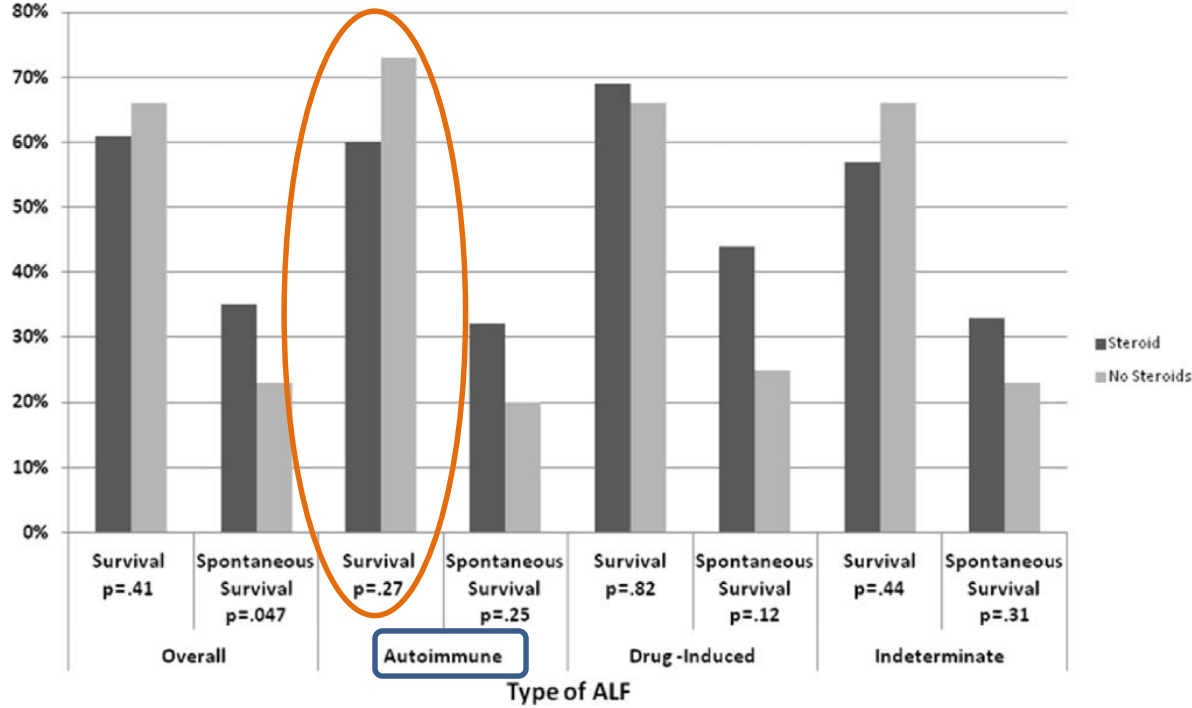
Patients with autoimmune hepatitis should be considered for transplantation even while corticosteroids are being administered (III).

RATIONALE 20

Initiation of steroid therapy may be considered for some patients with early stage acute liver failure without multi-organ failure (prednisone starting at 40-60 mg/day). However, in some patients this may be deleterious and consideration for liver transplantation should not be delayed while awaiting a response to corticosteroid treatment.^{53,54}

Akut Karaciğer Yetmezliğinde **Steroid** Kullanımı

361 HASTA – 66 OIH [25 Steroid (+), 41 Steroid (-)]



Düşük MELD ve yüksek ALT olan hastalarda spontan survi steroid alanlarda daha iyi (%54 vs %25)

Budd-Chiari Sendromuna Bağlı AKY

- Akut BCS
 - TIPS, trombolizis, cerrahi şant
- **Akut karaciğer yetmezlikli hasta ensefalopatik, koagülopatik**
- Polycythemia Vera Presenting with Fulminant Hepatic Failure Due to Acute Budd-Chiari Syndrome: Case Report (Turk J Haematol 2002)
 - **Kontinü heparin infüzyonu, tekrarlayan flebotomiler ve hidroksiüre**
- Acute Budd-Chiari syndrome with hepatic failure and obstruction of the inferior vena cava as presenting manifestations of hereditary protein C deficiency (*Gut* 1990)
 - **Acil mezoatrial şant**
- Rescue TIPS in Acute Budd-Chiari Syndrome (Interventional Radiology 2005)
- **TIPS** Can Be Lifesaving in Acute Liver Failure Associated with Portal Vein and Inferior Vena Cava Thrombosis in a Case of Budd Chiari Syndrome Due to Protein S Deficiency (Cardiovasc Intervent Radiol 2008)

Wilson Hastalığına Bağlı AKY

- Şelasyon tedavisinin AKY gelişmiş hastada **yeri yok**
- 1 vaka sunumu. D-penisilamin + Plazmaferaz (Rev Esp Enferm Dig 2003)
- **Karaciğer Tx**
- Köprü tedavi olarak **TDP ile plasma exchange** yapılabilir
(Hemodiyaliz, periton diyalizi ve hemofiltrasyona göre daha fazla bakır uzaklaştırılır)

Herpes Simplex Virus Hepatitis

- Nadir (<%1), ancak sıklıkla AKY
- Sıklıkla immünoompromise hastalar (~%25 hasta immünokompetent), 3. trimesterdeki kadınlar
- %74 vakada ölüm veya LT ihtiyacı
- Çoğu postmortem tanı almakta !
- Ateş (%98)
- Koagulopati (%84)
- Ensefalopati (%80)
- Akut böbrek yetmezliği (%65)
- Döküntü (<%50) (Tüm hastalarda mukokutanöz lezyon yok !)

Herpes Simplex Virus Hepatitis

Anti-viral tedavi

- Ölüm veya LT ihtiyacı
 - Asiklovir tedavisi alanlarda **%51**
 - Almayanlarda **%88**
- Tedaviye başlama zamanı önemli
 - Geç başlananlarda ölüm veya LT ihtiyacı daha fazla
 - **Şüpheli vakalarda kesin tanı konana kadar, beklenmeden pre-emptive tedavi başlanmalı**
- **Asiklovir 10 mg/kg, her 8 saatte, IV – En az 7 gün veya tanı dışlanana kadar**
- 7 transplanta giden hastada: 4 ölüm (1 tanesi rekürren HSV'ye bağlı)
- LT sonrası ömür boyu Asiklovir ile tedavi
- Asiklovir-dirençli vakalarda: Foscarnet
- Famsiklovir, Valasiklovir (Valtrex) tedavileri açısından data yok !

CMV, HHV6

- Nadir
- Genelde immüno Kompromize hastalarda
- **Gansiklovir (Cymevene), Valgansiklovir (Valcyte)**

Gebelikte AKY

- **Gebeliğin akut karaciğer yağlanması**
- **HELLP sendromu**
- Spesifik medikal tedavi yok
- Gebelik acilen sonlandırılmalıdır

Tedavi

- **Spesifik tedaviler**

Kolestramin (4X4 gr (2 hf)) Enterohepatik dolaşımdaki toksik ilaçlara etkili

Terbinafin, leflunamid

Karnitin: Valproik asit toksisitesi

NAC: parasetamolde etkili. Diğer ilaç toksisitelerinde anlamlı etkisi yok.

UDCA: KC hastalığını engellemede etkisi onaylanmamıştır

Genel Tedavi Yaklaşımları

- Sıvı açığını yerine koy
- Koagülopatiyi düzeltmek için profilaktik olarak TDP **verme**
- Na, Cl ve laktat düzeylerini yakın takip et (AKG)
- İleri evre HE geliştiğinde Na: 145-150 mEq/l ,pCO²:35-40 mmHg, baş 30°
- Mg, P düzeylerini normal tut
- Grade 3-4 HE geliştiğinde profilaktik **antibiyotik** başla

İlaç ilişkili karaciğer yetmezliği

- Karaciğer destek sistemleri (MARS)
- İlaç ilişkili KC yetmezliğinde **KC nakli** bir tedavi seçeneği
- İlaç ilişkili Akut KC yetmezliğinde **NAC** erken dönemde (grade I-II) verilmesi gerekir.
- İdyosinkratik DILI de **kortikosteroidlerin** rutin kullanımı onaylanmamıştır

Akut Karaciğer Yetersizliğinde Spesifik Tedaviler

Etyoloji	Tedavi	RCT
Asetaminofen	N-acetyl Cysteine	Evet
Non-asetaminofen DILI	N-acetyl Cysteine	Hayır
Hepatit B	Nükleozid Analogları	Hayır
Herpes simplex	Asiklovir / Foscarnet	Hayır
Otoimmün hepatit	Steroid	Hayır
Budd-Chiari	Anti-koagulan / TIPSS	Hayır
Amantia phalloides	Silibinin / Penisilin G	Hayır
Gebeliğe bağlı karaciğer hastalıkları	Gebeliğin sonlandırılması	Hayır

- 12 saat önce mantar yeme öyküsü olan ve penisilin allerjisi olan hastaya aşağıdaki tedavilerin hangisini uygularsınız?(Silibinin bulunamadı)

A-Glukagon

B-Seftazidim

C-Aktif karbon

D-Amatoksin spesifik antikorları

E-Steroid



Sabrınız için teşekkürler....