

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİKLERİNDE, KARACİĞER
NAKLİNE RAĞMEN, BEYİN ÖLÜMÜ GELİŞEN HASTALAR
ÖNCEDEN TAHMİN EDİLEBİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kemal Barış SARICI
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemalettin AYDIN

MALATYA-2016

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİKLERİNDE, KARACİĞER
NAKLİNE RAĞMEN, BEYİN ÖLÜMÜ GELİŞEN HASTALAR
ÖNCEDEN TAHMİN EDİLEBİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kemal Barış SARICI
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemalettin AYDIN

MALATYA-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Fulminan Karaciğer Yetmezliği Tanımı	1
1.2. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Etyoloji	1
1.3. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Klinik Belirtiler ve Semptomlar	3
1.4. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Tanı.....	3
1.5. Hepatik Ensefalopati Patogenezi.....	4
1.6. Hepatik Ensefalopatinin Evreleri	5
1.7. FKY' nin Akut Tedavisi.....	5
2. AMAÇ	8
3. MATERYAL METOD	9
3.1. İstatistik	9
4. SONUÇLAR.....	10
5. TARTIŞMA	13
6. SONUÇ.....	17
7. ÖZET	18
8. ABSTRACT.....	19
9. KAYNAKLAR	20

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardım, bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, insan sevgisi ve meslek aşkına sahip olmamda büyük pay sahibi olan, İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürü ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Sezai Yılmaz'a, ayrıca eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Cüneyt Kayaalp, Prof. Dr. Cengiz Ara, Prof. Dr. Burak Işık, Prof. Dr. Mehmet Yılmaz, Prof. Dr. Bülent Ünal, Doç. Dr. Cemalettin Aydın, Doç. Dr. Abuzer Dirican, Doç. Dr. Turgut Pişkin, Doç. Dr. Mustafa Ateş, Doç. Dr. Dinçer Özgör, Doç. Dr. Ahmet Sami Akbulut, Doç. Dr. Emrah Otan, Doç. Dr. Sait Murat Doğan, Yrd. Doç. Dr. Fatih Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Veysel Ersan, Yrd. Doç. Dr. Volkan İnce, Yrd. Doç. Dr. Cemalettin Koç, Yrd. Doç. Dr. Adil Başkıran, Yrd. Doç. Dr. Bora Barut, Yrd. Doç. Dr. Koray Kutlutürk, Yrd. Doç. Dr. Fatih Sümer, Yrd. Doç. Dr. Fatih Gönültaş hocalarıma ve uzun zamandır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Serdar Karakaş'a, Dr. Hüseyin Yönder'e, Dr. Ertuğrul Karabulut'a, Dr. Hüsamettin Bayraktar'a, Dr. Hüseyin Kocaaslan'a, Dr. Ceyhun Erdem'e, Dr. Emrah Şahin'e, Dr. Felat Çiftçi'ye, Dr. Emre Avcı'ya, ameliyathane, servis ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırları ile her zaman yanımda olan eşim Didem ve oğullarım Arda ve Umut'a, anneme, bu süreçte kaybettiğim rahmetli canım babama ve abime ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Kemal Barış SARICI

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Fulminan hepatik yetmezlik etyolojisi	2
Tablo 2. HE' nin evrelendirilmesinde West-Haven kriterleri.....	5
Tablo 3. FKY' de genel tedavi prensipleri	6
Tablo 4. King's College kriterleri	7
Tablo 5. Grupların demografik özellikleri	11
Tablo 6. Grupların preoperatif biyokimyasal ve hematolojik değerlerin değerlendirilmesi	12



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Fulminan Karaciğer Yetmezliği Tanımı

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY), önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın, karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize bir durumdur. Sıklıkla hepatik ensefalopatinin (HE) eşlik ettiği, geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek bir süreçtir (1).

FKY' de birçok sınıflama yapılmış olup en çok kabul gören O' Grady ve arkadaşlarının sarılık ve ensefalopati gelişim süresini temel alarak yaptıkları sınıflamadır (2).

Buna göre:

- Sarılık ve HE gelişimi arasındaki süre 7 gün ise hiperakut,
- Sarılık ve HE gelişimi arasındaki süre 8 ile 28 gün ise akut,
- Sarılık ve HE gelişimi arasındaki süre 29 ile 84 gün ise subakut, FKY olarak değerlendirilir.

1.2. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Etyoloji

FKY olgularının % 60-80' inde etyolojik ajan belirlenebilmekte olup, ilk sırayı hepatit virüsleri, ikinci sırayı ise toksinler ve ilaçlar alırlar (3). FKY' ye neden olanlar etyolojik ajanlar kısaca Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Fulminan hepatik yetmezlik etyolojisi

Viral	Hepatit (A, B, C, D, E) virüs, Cytomegalovirüs, Herpes simplex virüs, Epstein-Barr virüs, Varicella Zoster virüs, Human Papilloma virüs 6, Parvo-virus B19, Parainfluenza virüs
İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları	Halojen hidrokarbonlar, Kumarinler, Metildopa, Fenitoin, Karbamazepin, Valproik asit, Rifampisin, Penisillin, Sulfonamidler, Chinolonlar, vb.
Toksik-doz bağımlı	Asetaminofen (Parasetamol), Isoniazid, Tetrasiklin, Metotreksat, Karbon tetraklorid, Amfetaminler, Amanita phalloides-Toksini
Toksik-sinerjistik	Etanol + Asetaminofen, Barbiturat + Asetaminofen, Isoniazid + Rifampisin
Metabolik	Wilson, Alfa-1-Antitripsin-eksikliği, Galaktozemi, Tirozinemi, Reye-Sendromu, NASH (Alkole bağı olamayan karaciğer yağlanması)
Gebelikle ilişkili	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP Sendromu
Vasküler	Budd-Chiari, venö-okluziv hastalık, şok, kalp yetmezliği
Diğer	Otoimmün-hepatit, malign infiltrasyon, hipertermi, sepsis

1.3. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Klinik Belirtiler ve Semptomlar

FKY aşağıdaki semptom ve belirtileri içerir (4):

- Ensefalopati
- Serebral ödem: Artmış kafa içi basınç sonucu oluşur
- Sarılık
- Assit
- Sağ üst kadran da hassasiyet
- Karaciğer ömründe azalma: Budd – Chiari Sendromu, viral hepatitler gibi
- Hematemez veya melena
- Hipotansiyon ve taşikardi: Azalmış sistemik vasküler direnç nedeniyle

1.4. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Tanı

FKY' li hastayı değerlendirirken dikkatli bir mental durum değerlendirmesi yapılmalı, Protrombin Zamanı (PT) ve International Normalized Ratio (INR) ölçümü yapılmalıdır. Mental durum değişikliği ve uzamış PT ve INR değerleri tanıda önem taşır ve varlıkları hastaneye yatış gerektirir (5).

FKY' nde rutin yapılması gereken laboratuvar tetkikleri (4):

- Tam kan sayımı: Pansitopeni olabilir.
- Pıhtılaşma testleri: PT ve INR de uzama
- Karaciğer fonksiyon testleri: AST, ALT, ALP, genellikle yüksektir.
- Serum bilirubin düzeyi: Genellikle yükselmiştir.
- Serum amonyak düzeyi: Dramatik olarak yüksektir.
- Serum laktat düzeyi: Genellikle yükselmiştir
- Serum glukoz düzeyi: Tehlikeli düzeyde düşmüştür.
- Arteriyel kan gazı: Hipoksemi mevcuttur.
- Serum kreatinin düzeyi: Yükselmiş olabilir.
- Serum fosfat düzeyi: Düşmüş olabilir.
- Serum bakır ve seruloplazmin düzeyi: Wilson da düşmüş olabilir.
- İlaç tarama testleri: İlaç bağımlılarında bakılabilir.
- Viral seroloji markerları: Hepatit A, B, C, D, E
- Otoimmün markerlar: ANA, ASMA

- Kan kültürleri: Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda

FKY' de görüntüleme tetkikleri:

- Hepatik Doppler USG
- Abdominal CT veya MRI
- Cranial CT

Bunlar dışında

- Electroensefalografi
- İntrakranial basınç monitörizasyonu
- Perkütan veya transjuguler karaciğer biyopsisi yapılabilir.

1.5. Hepatik Ensefalopati Patogenezi

HE gelişimine neden olan faktörler arasında, kesin olmamakla birlikte bu süreçte üretilen toksinler (amonyak, merkaptanlar, GABA, endojen benzodiyazepinler, yalancı nörotransmitterler, reseptör aktivasyonları) sayılabilir. Toksinlerden de esas olarak amonyak sorumlu tutulmaktadır. Kan beyin bariyerindeki bozulma sonucunda bu toksinler rahatça beyin omurilik sıvısına geçerler. Amonyacı beyinde detoksifiye eden astrositler amonyağı glutamine çevirirler. Böylece glutamin birikir, trikarboksilik asit siklusu azalır, fosfat bileşiklerinin üretimi artar, enerji üretimi azalır, bunun sonucunda astrositler şişer ve beyin ödemi oluşur. Serbest oksijen radikalleri astrosit mitokondrilerine zarar verir, hücrel disfonksiyon gelişir. Bunun sonucu olarak da serebral perfüzyon bozulur (6, 7). HE yi tetikleyen bir çok faktör (hipokalemi, enfeksiyon, gis kanaması) amonyak üretimini artırabilir veya karaciğer tarafından eliminasyonunu azaltabilir (8). Kan amonyak düzeyinin 200 ($\mu\text{mol/L}$)' nin üzerinde olması serebral herniasyona ve ölüme neden olabilir (9).

Her ne kadar HE' nin patofizyolojisi belirsiz olsa da, elde edilen bilgiler ışığında nöropsikiyatrik ve nöromuskuler sekellerin daha uzun süre seyredildiği ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun dönemde daha ciddi sonuçlara yol açabildiği tahmin edilmektedir (10).

HE' nin klinik evrelemesi FKY' nin değerlendirilmesinde önemli bir aşama olup buna yönelik sistematik bir yaklaşım amacıyla West-Haven Kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.6. Hepatik Ensefalopatinin Evreleri

Hepatik ensefalopatinin West-Haven kriterlerine göre evrelendirilmesi Tablo 2’de verilmiş olup, hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi tedavinin planlanması ve uygulanan tedavinin başarısının kontrolü açısından önem taşımaktadır (11, 12).

Tablo 2. HE’ nin evrelendirilmesinde West-Haven kriterleri

Evre 0:	Bilinç, kişilik, entelektüel fonksiyon ve davranışta hiçbir değişiklik olmaması.
Evre I:	Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, dikkat süresinin kısalması, irritabilite.
Evre II:	Letarji, oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, konuşmanın bozulması, ataksi
Evre III:	Somnolans, belirgin konfüzyon, ısrarlı uyarılara cevap.
Evre IV:	Koma, uyarılara cevapsızlık

HE’ nin derecelendirilmesi mortaliteyi belirlemektedir. Evre 2 HE % 30, Evre 3 HE % 45-50, Evre 4 HE % 80 mortal seyretmektedir. Hızlı HE gelişen hastaların sağ kalımları uzun zamanda HE gelişen hastaların sağ kalımlarına göre daha iyi olmaktadır (2).

1.7. FKY’ nin Akut Tedavisi

FKY’ li hastaların yaklaşık olarak % 10-20’ si tıbbi medikasyonla geri dönüşümlüdür. Bu hastaların % 36 ine karaciğer nakli yapılmaktadır (13). Tıbbi tedavinin ana başlıkları Tablo 3’ de verilmiştir.

Tablo 3. FKY' de genel tedavi prensipleri

Patoloji	Tedavi
Portal sistemik ensefalopati	Oral protein alımının engellenmesi Fosfat enema Sedasyonun engellenmesi Laktuloz verilmesi Karaciğer destek sistemleri
Serebral ödem	Iv mannitol
Hipoglisemi	Kan glikoz düzeyi 60 mg/dl nin altında ise 100 ml % 50 glikoz 24 saatte 3 lt % 10 glikoz infüzyonu Hipokaleminin düzeltilmesi Saatlik kan glukoz düzeyi takibi yapılması
Hipokalsemi	10 ml. %10 kalsiyum glikonat Iv günlük
Renal yetmezlik	Hemofiltrasyon ve dializ
Solunum yetmezliği	Pulse oksimetre ile takip edilmeli Entübasyon, ventilator, oksijen
Hipotansiyon	Dopamin, Noradrenalin
İnfeksiyon	Sık kültür alınması ve antibiyotik proflaksisi
Kanama	TFP ve platelet infüzyonu

FKY' de karaciğer nakli önemli bir tedavi metodudur. Bunun içinde zamanında, geç kalınmadan karaciğer nakil endikasyonu konulması gerekmektedir. Bu amaçla King's College kriterleri (Tablo 4).

Tablo 4. King's College kriterleri (2)

Asetaminofen ilişkili FKY
*Arteriyel pH < 7,3 (HE' den bağımsız)
*PT > 100 sn, INR > 6,5
*Serum kreatinin > 3,4 mg/dl
*Grade III-IV HE
Asetaminofen ilişkisiz FKY
*PT > 100 sn, INR > 6,5 (HE' den bağımsız) (Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu listesi için) Aşağıdaki kriterlerden en az 3' ünün (+) olması
*Yaş > 10 veya < 40
*Serum bilirubin > 17,4 mg/dl
*Etyoloji (non-A, non-B hepatiti, ilaç reaksi.)
*PT > 50 sn, INR > 3,5
*Sarılık ile HE arası süre > 7 gün

2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, FKY' de gelişen HE' de karaciğer nakli sonrası beyin fonksiyonlarının geri dönüşümünü etkileyen faktörleri ortaya koyup, geri dönüş olmayan hasta gruplarını belirleyip, gereksiz karaciğer nakli yapılmasının önüne geçilmesini sağlamaktır.



3. MATERYAL METOD

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü' nde Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında FHY nedeniyle, Ulusal Koordinasyon Merkezi' ne acil bildirimde bulunan 168 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve bunlardan karaciğer nakli yapılan 69 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrıldı.

Grup 1, Karaciğer nakli olup beyin fonksiyonları geri dönen 52 hasta

Grup 2, Karaciğer nakli olup beyin fonksiyonları geri dönmeyen ve beyin ölümü gerçekleşen 17 hastadan oluşmaktadır.

Tüm hastalar, klinik ensefalopati evresi, ışık refleksi (IR) ve konvüzyon varlığı açısından karaciğer naklinden önce değerlendirilmiştir. Hastaların transplantasyon kararı erişkin hastalarda, King's College Kriterleri' ne göre, pediatrik hastalarda ise ilgili uzmanların klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine göre verilmiştir. Gruplar yaş (yetişkin > 16 yaş ve pediatrik ≤ 16 yaş), body mass index (BMI), etyolojik faktör, preop laboratuvar değerleri, transplantasyon türü, mortalite ve ensefalopati düzeyine göre değerlendirilip kıyaslandı.

Hastalara beyin ölümü tanısı hastanemizin beyin ölümü komitesi tarafından konulmuştur.

3.1. İstatistik

Veriler Excel (Microsoft) dosyasında depolandıktan sonra SPSS 17.0 sürümü ile analiz edildiler. Devamlı değişkenler homojen ise ortalama ve standart sapma ile değerlendirildi. Heterojen dağılımlar ortanca ve alt-üst değerler ile rapor edildi. Sınıflandırılan değişkenlerde tanımlayıcı istatistik olarak yüzdeler kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında devamlı değişkenlerin varlığında Student-t testi tercih edildi. Sınıflandırılan verilerde beklenen frekans 5' in üstünde ise Ki-kare beklenen frekans 5' in altında ise Fisher-exact testi kullanıldı. P değeri 0,05' in altında çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Tüm hastalarda IR pozitifliği. İki hasta konvüzyon geçirdi ve bu hastalar karaciğer nakli sonrası beyin ölümü tablosu ile kaybedildiler.

Grup1 ve Grup 2 arasındaki yaş açısından değerlendirme de istatistiksel anlam saptanmadı. Hastaların BMI' lerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda etyolojik faktör açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p < 0.90$). Çalışmaya aldığımız 69 hastanın 39' u çocuk, 30' u erişkindi. Çalışmaya alınan hastaların 38' i erkek, 31' i kadın cinsiyette idi. Hastaların 34' üne canlı vericili, 35' ine kadaverik karaciğer nakli yapılmıştır. Beyin fonksiyonları geri dönenlerde mortalite %19 iken, geri dönmeyenlerde mortalite %100 dür. Klinik ensefalopati düzeyine göre hastalar değerlendirildiğinde, klinik ensefalopati düzeyi arttıkça beyin ölümü oranının da arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da klinik ensefalopati düzeyi ile beyin fonksiyonlarının geri dönmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Gruplar arası laboratuvar bulguları olarak serum elektrolitlerinden magnezyum ve kalsiyum düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel fark yoktur. Yine serum elektrolitlerinden sodyum ve potasyum düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak her iki gruba ait ortalamalar normal sınırlar içindedir. Arteriyel kan gazı analizleri parametreleri (pH, baz eksisi, bikarbonat) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Protrombin zamanı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). INR değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ($p < 0,05$). Her iki grup serum Total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Amonyak, laktat düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri

PARAMETRELER	GRUP 1	GRUP 2	Total	p
Yaş grubu				0.73
Çocuk	30 (77%)	9 (23%)	39	
Erişkin	22 (73%)	8 (27%)	30	
Yaş grubu				0.55
Yaş <10	24 (80%)	6 (20%)	30	
10 ≤ Yaş ≤40	21 (75%)	7 (25%)	28	
Yaş >40	7 (64%)	4 (36%)	11	
BMI	20.8 ± 5.8	21.8 ± 6.7		0.57
Etyoloji				0.90
Kriptojenik	27	23	35	
Viral (HAV, HBV, CMV)	11	4	15	
Toksik (ilaç, mantar, çatpat)	9	4	13	
Wilson	3	1	4	
Diğer (Budd Chiari, post hepatectomy)	2	0	2	
Cinsiyet				0.18
Erkek	31 (82%)	7 (18%)	38	
Kadın	21 (68%)	10 (32%)	31	
Tx tipi				0.18
Canlı	28 (82%)	6 (18%)	34	
Kadavra	24 (69%)	11 (31%)	35	
Mortalite				0.00
Var	10 (19%)	17 (100%)	27	
Yok	42 (81%)	0 (0%)	42	
Ensefalopati derecesi				0.003
Grade 2	14(78%)	4(22%)	18	
Grade 3	37(84%)	7(16%)	44	
Grade 4	1(14%)	6(86%)	7	

Tablo 6. Grupların preoperatif biyokimyasal ve hematolojik değerlerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	GRUPLAR		P
	GRUP 1	GRUP 2	
PT	35,5 ± 16,4	48,7 ± 16,6	0,005
INR	3,2 ± 1,4	4,2±1,4	0,011
CREATİNİN	0,7 ± 0,6	0,6 ± 0,2	0,688
T.BİLİRUBİN	17,4 ± 8,8	24,9 ± 13,4	0,01
AMONYAK	245,4 ± 189,0	278,8 ± 249,5	0,562
LAKTAT	31,0 ± 21,8	28,8 ± 17,3	0,697
AST	2204,6 ± 2273,1	1862,2 ± 3559,2	0,644
ALT	2010,0 ± 2230,0	1375,0 ± 2226,9	0,312
Na	134,7 ± 4,5	137,3 ± 5,7	0,054
K	4,1 ± 0,7	3,7 ± 0,6	0,019
Ca	8,6 ± 1,0	8,5 ± 0,7	0,679
P	3,3 ± 1,7	2,9 ± 2,2	0,431
Mg	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,3	0,419
Ph	7,4 ± 0,08	7,4 ± 0,08	0,133
BE	4,8 ± 4,6	3,6 ± 3,0	0,308
HCO ₃	21,3 ± 4,8	24,0 ± 3,9	0,097

5. TARTIŞMA

FKY' de hastalık süresince herhangi bir aşamada gelişen HE varlığı hastalığın karaciğer nakli ile tedavisi sonrasındaki prognozunu doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, karaciğer nakli gibi majör bir tedavi yöntemi uygulanmadan önce hastada nörolojik fonksiyonların klinik laboratuvar testleri ve gerekirse radyolojik yöntemlerle incelenip HE' nin varlığının (varsa geriye dönebilirliğinin) ortaya konulması ve evrelendirilmesi önemlidir. Biz bu çalışmada HE' nin geriye dönebilirliğini öngörebilecek, herhangi bir laboratuvar klinik parametre olup olmadığını inceledik.

Karaciğer nakli öncesi HE varlığı, karaciğer nakli sonrası nörolojik komplikasyonlar için ciddi bir risk faktörüdür. Burada hastanın transplantasyon öncesi I.R.' nin olmaması ve beraberinde konvülzyon geçirmesi hastanın transplantasyon sonrası beyin ölümü açısından çok büyük risk taşımaktadır. Bizim çalışmamızda transplantasyon sonrası beyin ölümü ile kaybettiğimiz tüm hastaların, transplantasyon öncesi I.R.' leri vardı. I.R.' leri olmayan hiçbir hastaya transplantasyon yapılmadı.

Karaciğer nakli yapılan 69 hastanın 67' sinde konvülzyon öyküsü yoktur. Sadece iki hasta konvülzyon geçirmiştir. Bu iki hasta da grup 2 içinde yer almakta olup, karaciğer nakli sonrası kaybedilmiştir.

Clemmesen FKY' li hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek serum amonyak düzeylerinin HE' li hastalarda mortalite ile sonuçlanan komplikasyonlar açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (14). Bernal FKY' li hastalarda, HE ve intra kranial basınç artışı ve gelişimini izledikleri çalışmalarında, serum amonyak düzeyinin 200 ($\mu\text{mol/L}$) nin üzerinde olmasının ensefalopati ve mortalite ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (15). Bizim çalışmamızda her iki grupta da ortalama amonyak düzeyi 200 ($\mu\text{mol/L}$)' nin üzerinde idi. Gruplar arasında beyin fonksiyonlarının geri dönmesi açısından amonyak düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Her iki grupta da amonyak düzeylerinin 200 ($\mu\text{mol/L}$) üzerinde olması transplante ettiğimiz FKY' li hastaların ne kadar riskli olduğunun bir göstergesidir.

Torres FKY' ne dair çalışmalarında hastalarda mental durum bozukluğunun genellikle sarılık ortaya çıktıktan sonra görüldüğünü ve bu değişikliklerin erken dönemde gözleendiği, hastalarda serebral ödem ve intra kranial hipertansiyon riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda total bilirubin düzeyi

açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Her iki grupta serum total bilirubin düzeyi normal laboratuvar aralığının üzerindedir. Hiperbilirubineminin santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri göz önüne alındığında gruplar arasında HE' nin geri dönebilirliğine ait risk faktörü kabul edilecek, eşik bir değerin saptanması için gelecekte bu konuda yeni çalışmalar yapmak gerekebileceğini düşünüyoruz.

HE' nin West-Haven evrelemesi, hastaların prognozu ile yakından ilişkilidir (4). Castaldo FKY' deki hastalarda karaciğer nakline dair çalışmalarında Evre 1 ve 2 HE olan hastalarda spontan iyileşme oranının Evre 3-4 HE' li hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. İleri evre HE olan hastalarda mortalite ve komplikasyon sıklıklığı anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir (2). Bizim çalışmamızda da West-Haven sınıflamasına göre Evre 4 hastalarda transplantasyon sonrası beyin fonksiyonlarının geriye dönmediği istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

FKY' de etyoloji prognozu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (4). En kötü prognoz idiosenkrazik ilaç reaksiyonları ve FKY ile seyreden Wilson hastalığında görülür (17). Literatürde FKY' de beyin fonksiyonlarının geri dönmesi ile etyolojik faktörlerin ilişkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda beyin fonksiyonlarının geri dönüp dönmemesi ile etyolojik nedenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

FKY' de hastanın yaşı morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olup 10 yaşından küçük 40 yaşından büyük hastalarda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızdaki hastalarda yaş grubuna göre beyin fonksiyonlarının geri dönmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

FKY' de semptomların ortaya çıkışından HE gelişmesine kadar geçen süre uzadıkça mortalite artmaktadır (18). Bizim verilerimizde FKY' nin gelişimi ile HE' nin gelişimi arasında geçen süreye ait bilgiler sağlıklı olarak elde edilemediğinden bu veri değerlendirilememiştir. Ayrıca, beyin görüntüleme yöntemlerinin ve EEG nin de çok az hastada mevcut olması da bizim çalışmamızın eksikliklerindedir.

FKY nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların serum sodyum konsantrasyonunun mortalite üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma olup, bu hastalarda beyin fonksiyonlarının geri dönüşüne dair bulguya saptanmamıştır. Bu çalışmalarda serum sodyum konsantrasyonu düştükçe hastanede yatış süresinin ve

mortalitenin anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (19, 20). Bizim çalışmamızda da serum sodyum konsantrasyonu ile beyin fonksiyonlarının geri dönüşü açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak her iki grubun ortalama değerleri normal sınırlar içerisinde olduğundan, hastaların potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmesine karşın, her iki grubunda serum potasyum değerleri, referans aralıkları içinde bulunduğu için bu bulguyu gözardı edebileceğimizi düşündük.

FKY sonuçlarını inceleyen çalışmalarda serum fosfor düzeyinin hastalığın prognozu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu hastalardan hipofosfatemi gözlenenlerde ve fosfor replasmanı erken başlananlarda prognozun daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (20, 21). Bizim çalışmamızda beyin fonksiyonlarının geri dönmesi ile hastaların serum fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Arteriyel kan gazı analizinde $pH < 7,26$ nin altında olması birçok çalışmada kötü prognostik faktördür. Ancak kan gazı analiz parametreleri ile HE' nin geriye dönüşü arasındaki ilişkiye dair bir çalışma literatürde yoktur. Bizim çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında hastaların kan pH düzeyleri ile, beyin fonksiyonlarının geri dönmesi arasında, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

FKY tablosundaki hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların sağ kalımı ile ilişkisi ortaya konulan prognostik faktörler arasında serum transaminaz (AST, ALT) düzeyleri yer almamaktadır (4, 22). Bizim çalışmamızda AST, ALT düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Laktat yüksekliği literatürde bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (23). Ancak HE' nin geri dönmesiyle ilgili literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda grupların laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

FHY hastalarında karaciğer nakli endikasyonunu ortaya koymada kullanılan King's College kriterleri arasında $PT > 100$ sn veya $INR > 6,5$ olması da vardır. Hemostaz parametrelerinin bozulması hastanın konservatif tedavilere yanıt vermeyip karaciğer nakli adayı olmasının belirtilerinden biridir. Literatürde HE olgularında hemostaz test sonuçları ile nakil sonrası HE' nin geri dönebilirliğini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda PT ve INR değerleri açısından her iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$). Her iki hemostaz test sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın varlığı HE' de beyin fonksiyonlarının karaciğer nakli sonrası geri dönebilirliğini öngörmeye bu testlerin klinik uygulamada yeri olabileceğine işaret edebilir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak FKY de HE' nin transplantasyon sonucunda geriye dönüşünün belirlenmesinde West-Haven ensefalopati derecelendirmesinin önemli olduğu, evre arttıkça ve özellikle evre 4' te HE' nin geri dönüş olasılığının anlamlı derecede azaldığı, ayrıca PT ve INR' nin yüksek olmasının, hiperbilirubinemi, serum sodyum ve potasyum konsantrasyonu bozukluğunun da HE' nin geriye dönmesi açısından risk faktörü olduğu bu çalışmada saptanmıştır.



7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY), önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın, karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize bir durumdur. Sıklıkla hepatik ensefalopatinin (HE) eşlik ettiği, geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek bir süreçtir. Biz bu çalışmada FKY’ de gelişen HE’ de karaciğer nakli sonrası beyin fonksiyonlarının geri dönüşümünü etkileyen faktörleri ortaya koyup, geri dönüş olmayan hasta gruplarını belirleyip, gereksiz karaciğer nakli yapılmasının önüne geçilmesini sağlamaktır

Materyal Metod: İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü’ nde Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında FHY nedeniyle, Ulusal Koordinasyon Merkezi’ ne acil bildirimde bulunan ve karaciğer nakli yapılan 69 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1 de 52 hasta, Grup 2 de 17 hasta değerlendirildi. Tüm hastalar, klinik ensefalopati evresi, ışık refleksi (IR) ve konvülzyon varlığı açısından preoperatif değerlendirildi. Gruplar yaş (yaş > 40, 10-40 yaş ve yaş <10), body mass index (BMI), etyolojik faktör, preoperatif laboratuvar değerleri, transplantasyon türü, mortalite ve ensefalopati düzeyine göre değerlendirilip kıyaslandı.

Sonuçlar: Protrombin zamanı, INR ve total bilirubin değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Amonyak, laktat düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Serum elektrolitlerinden, sodyum ve potasyum düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Ancak her 2 gruba ait ortalamalar normal sınırlar içindedir.

Tartışma: HE’ li hastalarda karaciğer nakli sonrasında, HE’ nin geriye dönebilirliği, mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Dolayısıyla karaciğer nakli öncesinde HE’ li FKY hastalarının geriye dönebilirliğini önceden öngerebilmek için West-Haven klinik evrelemesi ve serum INR, PT ve Total bilirubin yüksekliği yardımcı olabilir.

Sonuç olarak FKY’ de HE’ nin transplantasyon sonucunda geriye dönüşünün belirlenmesinde West-Haven ensefalopati derecelendirmesinin önemli olduğu, evre arttıkça ve özellikle evre 4’ te HE’ nin geri dönüş olasılığının anlamlı derecede azaldığı, ayrıca PT ve INR’ nin yüksek olmasının, hiperbilirubinemi, serum sodyum ve potasyum konsantrasyonu bozukluğunun da HE’ nin geriye dönmesi açısından risk faktörü olduğu bu çalışmada saptanmıştır.

8. ABSTRACT

Background: Fulminant liver failure is described as deterioration of liver function tests suddenly with no previous liver disease. It's a period with high mortality rates, possibility of recovery, and usually run on with hepatic encephalopathy. The aim of this study is to reveal the factors that effect the recovery of brain functions of fulminant liver disease cases after liver transplantation.

Material And Method: Totally 69 patients included for this study, that have been allocated for urgent declaration list between 2012 and 2015 at Inonu University Institute Of Liver Transplantation. Patients divided to two groups. The amount of group 1 was 52, and group 2 was 17. All patients evaluated by encephalopathy grade, pupil reflex and convulsions preoperatively. Groups compared by age, body mass index (BMI), etiologic factors, preoperative laboratory tests, transplantation type, mortality rates and encephalopathy grades.

Results: Results are meaningful between two groups by prothrombin time, INR and total bilirubin levels. There are no differences by ammonia levels between two groups. Sodium and potassium levels detected as meaningful at some patients, but mean levels of two groups are statistically do not differ.

Discussion: The recovery of HE after transplantation is important for mortality and morbidity. In order to evaluate the recovery of HE preoperatively, West-Haven Clinic Staging, serum INR, PT, and Total bilirubin levels can be useful.

Result: Recovery of HE after liver transplantation at FLD patients, is statistically correlated with West-Haven Clinic Staging. Especially with high stages (such as stage 4), recovery of HE is unusual. Also, high serum INR, PT, bilirubin, sodium and potassium levels are detected with high morbidity of HE in this study.

9. KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary System. 10. ed. Oxford, UK. Blackwell Scientific Publications 1997; Hepatic cirrhosis, 103-117.
2. O' Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R, Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45.
3. Sass DA Shakil AO. Fulminant hepatic failure.Liver transplant 2005;11:594-605.
4. Gagan K Sood, BS Anand, Acute liver failure: Practice essentials, background, pathophysiology: <http://emedicine.medscape.com/article/177354-overview> (E. T. 09-08-2016).
5. Özdemir S, Akın P. Fulminant hepatic failure: Its etiological, clinical and prognostic features. Cerrahpaşa med 2003;34:58-66.
6. Bayram Y, Türkay C. Akut karaciğer yetmezliği, Güncel gastroenteroloji 14/3 eylül 2010;138-144.
7. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. Hepatology 2007;46(6):1844-52.
8. S. M. Riordan, R. Williams, Treatment of hepatic encephalopathy, New England Journal of Medicine, 1997; 337(4):473-9.
9. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondurup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatology 1999;29(3):648-53.
10. L.W.Teperman. Impact of pretransplant hepatic encephalopathy on liver posttransplantation outcomes, Internal journal of hepatology 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/952828>, (E. T. 09-08-2016).
11. P. Akın, B. Erden, Hepatik EnsefeloPATI, Hepatobiliyer sistem ve pancreas hastalıkları sempozyum Dizini No:28, Ocak 2002; 111-120.
12. Bajaj J.S. The Modern management of hepatic encephalopathy, Aliment Pharmacol Therapeutic, 2010: 31 (5): 537-47.
13. Kırnap M, Liver transplant for fulminant hepatic failure: Single center experience, Experimental and Clinical Transplantation 2015; 13(4): 339-43.
14. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatolog 199; 29(3): 648-53.
15. 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 Dec;46(6):1844-52.
16. Torres DMD, Stevens RD, Gürakar A, et all. Acute liver failure:A management challenge for the practicing gastroenterologist.Gastroenterology&Hepatology 2010;6(7):444-50.
17. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, et al. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. American journal of gastroenterology 2001;96:1217-23.

18. Castaldo E.T., Chari R.S., Liver transplantation for acute hepatic failure, Hepato Pancreato Biliary Volume 8, Issue 1 February 2006 Pages 29–34.
19. Leise MD, Yun BC, Larson JJ, et al. The effect of pretransplant serum sodium concentration on outcome following liver transplantation Liver Transplantation 2014;20(6):687-97.
20. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver Transplantation: A cohort multicenter study Liver Transplantation 2007;13(8):1115-24.
21. Chung PY, Sitrin MD, Te H Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. Liver Transplantation. 2003;9(3):248-53.
22. O' Grady JG, Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure, Journal of Hepatology 2014;60(3):663-70.
23. Lai WK, Murphy N. Management of acute live failure. Continuing education in anesthesia critical care & pain 2004;1(2):40-3.

