

Karaciğer Yetmezliği Tedavisinde Non-Biyolojik Destek Sistemlerinin Yeri

The Current Status of Non-Biologic Liver Support in the Treatment of Liver Failure

Serdar Topaloğlu^{1,2}, Yücel Yankol¹, Tevfik Küçükartallar^{1,3}, İlhan Ocak⁴, Kadir Doğruer⁴, Burak Koçak¹, Turhan Kanmaz¹, Aydın Türkmen^{5,6}, Koray Acarlı¹, Münci Kalayoğlu¹

¹İstanbul Memorial Hastanesi, Organ Nakli ve Genel Cerrahi Bölümü, Şişli, İstanbul, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴İstanbul Memorial Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Şişli, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Memorial Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Şişli, İstanbul, Türkiye

Özet

Karaciğer yetmezliği yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir klinik süreçtir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda sorunun kalıcı tedavisinde karaciğer transplantasyonuna alternatif bir yöntem ortaya konulamamıştır. Karaciğer destek sistemleri, sınırdaki fonksiyonel karaciğer kütlesi kalan hastaların karaciğer fonksiyonları geriye dönene dek veya karaciğer nakli için uygun donör bulunana kadarki süreçte hastaları desteklemek için geliştirilmiştir. Etkin karaciğer destek tedavisinin önündeki en büyük engel karaciğer yetmezliğinin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılabilmesi olmuştur. Günümüzde karaciğer destek sistemleri biyolojik, non-biyolojik ve biyo-artifisiyel (hibrid) sistemler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de non-biyolojik karaciğer destek sistemleri sıklıkla tercih edilmektedir. Bu derlemede non-biyolojik karaciğer destek sistemlerinin çalışma prensipleri, tedavi algoritması, olası komplikasyonları ve günümüzdeki statüsü tartışılmıştır. (Yoğun Bakım Derg 2010; 1: 14-20)

Anahtar sözcükler: Karaciğer yetmezliği, non-biyolojik karaciğer destek sistemleri, renal replasman tedavisi

Geliş Tarihi: 15.09.2009

Kabul Tarihi: 29.10.2009

Abstract

Hepatic failure is associated with high morbidity and mortality. Up to date, no realistic alternative to liver transplantation for permanent liver replacement has been developed. Liver support systems have been developed to support patients with borderline functional mass until their liver recovers or until a donor liver becomes available for transplantation. The major limitation to the provision of effective liver support is lack of a clear understanding of the pathophysiology of liver failure. In the current era, liver support systems are divided into biologic, non-biologic and bio-artificial (hybrid) liver support systems. In Turkey, as in other European countries, the non-biologic liver support systems are commonly preferred for liver support. We reviewed the operative principles, treatment algorithm, complications and current status of non-biologic liver support systems. (Yoğun Bakım Derg 2010; 1: 14-20)

Key words: Liver failure, non-biologic liver support systems, renal replacement therapy

Received: 15.09.2009

Accepted: 29.10.2009

Giriş

Karaciğer yetmezliği (KY) destek tedavilerine karşın yüksek mortalite ile seyretmekte olan bir tablodur. KY'nin en etkin, en kolay ve en ucuz tedavi seçeneği karaciğer nakli olmakla birlikte, transplantasyona kadar geçen süreçte yoğun destek tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Transplantasyon sonrasındaki dönemde ise özellikle greft fonksiyon bozukluklarında destek tedavileri etkin şekilde kullanılmaktadır. Karaciğer nakli için kesin veya göreceli kontrendikasyon teşkil eden koşullar olan metastatik karsinom varlığı, ağır enfeksiyon, aktif alkolizm, ilaç bağımlılığı ve eşlik eden medikal sorunlar nedeni ile organ naklinin yapılmadığı hallerde de destek tedavileri ön plana çıkmaktadır. Viral veya toksik nedenlerle gelişen yetmezlik tablosunun destek tedavisi ile spontan olarak gerileme potansiyeline sahip olması da transplantasyon

dışındaki destek tedavilerinin önemini arttırmaktadır. Bu derlemede non-biyolojik karaciğer destek yöntemleri gerek literatürdeki çalışmaların gerekse de kliniğimizin deneyimleri ışığında değerlendirilecektir.

Karaciğer yetmezliği tanımı

Sarılık başlangıcından itibaren ilk 8 hafta içinde ensefalopati ve genel durum bozukluğunun gelişmesi fulminant KY olarak kabul edilmektedir. Fulminant yetmezlik iki alt gruba ayrılmaktadır. İlk 7 gün içinde ensefalopati tablosu gelişmesi hali hiperakut KY, ensefalopati tablosunun 8 ile 28 gün arasında ortaya çıkması hali akut KY olarak adlandırılır. Sürecin 28 günden sonra başlaması ise subakut (subfulminant) KY olarak tanımlanmaktadır (1). Akut KY'nin tüm alt grupları için genel olarak kabul gören ortak özellik, bu gruplara dahil edilen hastaların önceden bilinen karaciğer hastalığına sahip olmamalarıdır. Ancak kronik karaciğer has-

talığı teşhisi ile takip edilen hastalarda da klinik seyir sırasında akut yetmezlik tablosu gelişebilmekte ve bu tablo kronik hastalık zemininde akut KY olarak tanımlanmaktadır.

Karaciğer yetmezliği etyolojisi ve klinik seyir

KY tablosuna yol açan nedenler başlıca dört başlık altında toplanmaktadır; viral hepatitler, ilaçlara bağlı hepatotoksisite, toksinlere bağlı hepatotoksisite ve diğer nedenlere bağlı hepatotoksisite (Tablo 1). Viral nedenler ve ilaca bağlı hepatotoksisite akut KY ile başvuran hastaların büyük kısmından sorumludur. Sıklıkla gözlenen seyir akut karaciğer hastalığına bağlı gelişen ve sarılığın ön planda olduğu klinik tabloya eklenen ensefalopati ile özetlenebilir. Hastaların büyük çoğunluğu (%60-80) her türlü ileri destek tedavisine rağmen hızla çoklu organ yetmezliği tablosuna girmekte ve karaciğer transplantasyonu yapılmadığı takdirde kaybedilmektedir (2, 3). Karaciğer transplantasyonu ile sağ kalım %60-90 düzeylerine çıkarılmaktadır (4-6).

Karaciğer yetmezliğinde medikal tedavi prensipleri

KY'de hastaya yaklaşım medikal destek tedavisi ile başlamaktadır. Hastalarda sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) benzeri klinik bir tablo görülmektedir. Bu dönemde hipotansiyon ve göreceli hipovolemik tablo invaziv monitörizasyon ile izlenmelidir. Yeterli volüm desteğine rağmen cevap alınamayan olgularda vazoaktif ajanların kullanımı gerekebilir. Ekstraselüler sıvı birikiminden kaçınılmalıdır (1). Hipoperfüzyona ve vazopressör ajan kullanımına bağlı ortaya çıkan inatçı laktik asidozun kontrolü için N-asetil sistein ve hidrokortizon desteği önerilmektedir (7, 8). Mekanik ventilatör tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda kafaiçi basıncın azaltılması amacı ile hiperventilasyon (PCO₂; 25-30 mmHg) protokolü uygulanmalıdır. KY'li hastada izlenen ensefalopati tablosunun altında yatan en önemli patoloji serebral ödemdir. Beyin sapı herniasyonu veya hipoksik beyin hasarı, beyin ödemeine bağlı gelişebilen ve hastanın hızlı bir şekilde kaybedilmesine neden olan komplikasyonlar olduğundan bu tabloların oluşumunu engelleyici tedavi başlanmalıdır (Mannitol tedavisi, hiperventilasyon, sodyum tiopenton, hipertonic sıvı tedavisi vs.) (1, 9). SIRS tablosuna bağlı akut tübüler nekroz veya altta yatan karaciğer hastalığına bağlı hepatorenal sendrom gelişimi takip

edilmeli, oligüri, sodyum ve su retansiyonu gibi tabloların tedavisi derhal yapılmalıdır (1, 7). KY tablosundaki hastaların büyük çoğunluğunda bakteriyel (%80) enfeksiyonlara rastlanmaktadır. Profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmemekle birlikte en küçük şüphe varlığında kültür sonucu beklemezsizin geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlaması önerilmektedir (1, 7). Koagülasyon faktör eksiklikleri ve trombosit sayısı-fonksiyonlarındaki bozukluklar etkin destek tedavisi ile çözümlenmelidir.

Karaciğer destek sistemleri

KY'deki hastalara altta yatan tablo gerileyene veya transplantasyon yapılabilece kadar geçen sürede destek olmak amacı ile geliştirilmiş sistemlerdir. Karaciğerin karmaşık fizyolojik, biyokimyasal ve metabolik fonksiyonları, gerçek anlamda tam bir replasman tedavisinin yapılabilmesini mümkün kılmamaktadır. Ayrıca KY fizyopatolojisinin karmaşıklığı, özellikle de serebral ödem ve ensefalopati gibi prognozu etkileyen önemli tabloların altında yatan mekanizmaların ortaya konulamaması destek tedavilerinin önündeki en önemli engellerdir. Karaciğer desteğine yönelik yaklaşımlar non-biyolojik, biyolojik ve biyo-artifisiel (hibrid) sistemler adı altında üç gruba ayrılmaktadır. Non-biyolojik sistemler sınırlı geçirgen membran vasıtası ile non-spesifik detoksifikasyon temeline dayanmaktadır. Biyolojik destek sistemlerinde ise çeşitli hücre (hepatosit) kültürlerinden faydalanılarak doğal karaciğer dokusuna yakın bir detoksifikasyon ortamı yaratılmaya çalışılmaktadır (1, 7, 10). Biyolojik sistemlerin maliyetinin yüksekliği, hepatositlerin tedarik edilmesinde ve uzun süre canlılıklarını devam ettirebilmelerinde yaşanan teknik zorluklar nedeni ile Avrupa ülkelerinin önemli bir kısmında ve merkezimizde non-biyolojik destek üniteleri kullanılmaktadır.

Non-biyolojik Karaciğer destek sistemleri

Non-biyolojik destek üniteleri değişik özelliklere sahip ekstrakorporeal pompa makineleri ile uygulanmaktadır. Genellikle kullanılan pompa makinelerinde değişik destek ünitelerinin uygulanabilmesini sağlayan seçenekler bulunmaktadır. Subklavien, internal juguler veya femoral ven'e yerleştirilen 2 yollu geniş lümenli kateterler yoluyla uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalardaki temel amaç taşıyıcı proteinlere bağlı olan esansiyel hormonların, büyüme faktörlerinin, immüno-

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliği nedenleri

Viral hepatitler	Hepatit B (AKY vakalarının %34-43'ü) Hepatit A (AKY vakalarının %0.01'i) Hepatit D (süperenfeksiyon veya koenfeksiyon) Hepatit E (özellikle gebelerde artmış risk) Hepatit C (çok düşük oranlarda görülür) Seronegatif hepatitler İnfant dönemi viral hepatitler (Adenovirüs, Coxsackievirüs, CMV)
İlaca bağlı hepatotoksisite (AKY vakalarının %35'i)	Sık nedenler: Asetaminofen, Halotan, İzoniazid-Rifampisin, NSAID's, Sulfanamidler, Flutamid, Sodyum valproat, Karbamazepin Nadir nedenler: Fenitoin, İzofloran, Enfloran, Tetrasiklin, Allopürinol, Ketokonazol, MAO inhibitörleri, Disülfram, Metildopa, Amiodaron, Trisiklik antidepressanlar, Propiltiüresil
Toksine bağlı hepatotoksisite	Mantar zehirlenmesi (Amanita phalloides), Sanayide kullanılan hidrokarbonlar (Karbon tetraklorid ve trikloroetilen), Aflatoksin, Herbal ilaçlar
Diğer nedenlere bağlı hepatotoksisite	Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu, Malign infiltrasyon, İskemik hepatit, Otoimmün kronik hepatit, Akut alkolik hepatit, Hamilelik sırasında karşılaşılan hepatotoksik tablolar (HELLP sendromu, Akut karaciğer yağlanması ve Eklampsi veya preeklampsi'ye bağlı toksemi), Neonatal hemokromatozis, Metabolik nedenler (Tirozinemi, Galaktozemi, Fruktoz intoleransı)

bulunların, koagülasyon faktörlerinin ve kompleman sistem proteinlerinin (molekül ağırlığı > 50-60 kDa) haricinde kalan moleküllerin dolaşımdan temizlenmesidir. Bu yolla suda çözünebilir (amonyak, üre, laktat, kreatinin, vb.) ve yağda çözünebilir (safra asitleri, bilirubin, aromatik aminoasitler, kısa ve orta zincirli yağ asitleri vb.) toksinler etkin olarak temizlenebilmektedir. Ayrıca KY'nin etyopatogenezinde etkin rol oynayan sitokinlerden başlıcaları olan TNF- α (17.5 kDa), IL-1 β (17 kDa), IL-6 (21 kDa), IL-8 (8 kDa) ve IL-10'un (18.7 kDa) dolaşımdan uzaklaştırılması yolu ile hastaların klinik tablosunun düzeltilmesi de amaçlanmaktadır (11, 12).

Non-biyolojik karaciğer destek sistemleri başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır(13);

- I. Sürekli renal replasman tedavileri (Sürekli venö-venöz hemodiyaliz, Sürekli venö-venöz hemofiltrasyon, Sürekli venö-venöz hemodiafiltrasyon, Sürekli yavaş ultrafiltrasyon, Sürekli yüksek değişimli diyaliz, Sürekli plazmafiltrasyon adsorbsiyon)
- II. Plazmaferez ve Plazma exchange (değişimi)
- III. Hemoperfüzyon
- IV. Karaciğer replasman tedavisi (MARS ve PROMETHEUS)

Devamlı renal replasman tedavileri

Genellikle geniş lümenli bir santral yol ile yapılmasına karşın A-V fistül kullanılarak da yapılabilir. Hastadan gelen venöz kan, venö-venöz devresi olan peristaltik pompa içine girer. Aralıklı hemodiyaliz uygulamasına göre sınırlı volümde ancak sürekli olarak sıvı çekilerek hastanın hemodinamisinin daha az etkilenmesi amaçlanmaktadır (12). Sistem içindeki devir sırasında pıhtılaşma sitrat veya heparin kullanılarak önlenir. Sürekli renal replasman tedavileri ağırlıklı olarak ekstraselüler alandaki fazla sıvıyı çekmek amacı ile kullanılırlar. Albümine bağlı olmayan toksinlerin uzaklaştırılmasında etkin olarak kullanılırlar (13, 14). Ünitelerde kullanılan membranlar kompleman ve diğer humoral sistemlerin aktivasyonunu sınırlayacak şekilde biyo-uyumlu materyalden yapılır (poliakrilonitril, polimetilmetakrilat, vb.). Yüksek ultrafiltrasyon sabiti nedeniyle pıhtılaşmaya eğilim minimaldir. Seçilen devamlı renal replasman tedavisi tekniği ile ilişkili olarak işlem sırasında diyalizat ve replasman sıvısı kullanılmaktadır. Diyalizat kandan temizlenen toksin ve atık maddelerin toplandığı sıvıdır. Replasman sıvısı ise kanın geçtiği filtre öncesinde veya sonrasında vücut homeostazını korumak amacı ile hastaya geri dönen venöz kana eklenen dengeli elektrolit solüsyonudur. Bileşim oluşturulurken normal elektrolit ve asit-baz durumunun korunması amaçlanmaktadır. Kullanılan sıvılarda sodyum konsantrasyonu 150 mmol/L'dür. Gerekli hallerde KCl, kalsiyum ve magnezyum eklenebilir. Bikarbonat veya laktat kullanılarak pH tamponu edilebilmektedir. Sistemin antikoagülasyonu için sıklıkla heparin (fraksiyone olmayan) tercih edilmekle birlikte düşük molekül ağırlıklı heparin, sitrat, prostasiklin veya nafamostat mesilat' da kullanılabilir (12, 15). İşlem sonrasında kan tekrar hastaya replasman sıvısı ile veya replasman yapılmadan verilir. Altı farklı devamlı renal replasman uygulaması yapılabilmektedir.

Devamlı venö-venöz hemodiyaliz (CVVHD): Difüzyon yöntemi ile kanda çözünen toksinlerin atılımının sağlanması esasına dayanır. Toksinler yarı geçirgen membranın (düşük geçirgenlikte) bir tarafından diğer tarafına elektrokimyasal (konsantrasyon) gradiente bağlı olarak geçerler. Moleküller yüksek konsantrasyonlu bölümden düşük konsantrasyonlu bölüme geçerler. Bu yöntemle asit, potasyum ve üremik toksinler gibi düşük molekül ağırlıklı (5-15 kDa) toksinler atılmaktadır. Ancak sentetik polimer yapıdaki membranların kullanımı ile (poliakrilonitril, polimetilmetakrilat, vb.) 30 kDa büyüklüğe kadar ulaşan moleküller dolaşımdan temizlenebilmektedir (12, 15). Hastadan gelen kanın pompa sistemi yardımı ile dializatlatması gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde replasman sıvısı kullanılmamaktadır (Şekil 1). Difüzyon yönteminin bazı komp-

leks moleküllerin kanda temizlenmesinde yetersiz kalması ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda kan akımının yetersizliği nedeniyle büyük miktarlarda kan volümünün filtreden geçirilmesinde yaşanan sorunlar nedeni ile CVVH ve CVVHDF gibi yöntemler geliştirilmiştir (12).

Devamlı venö-venöz hemofiltrasyon (CVVH): Konveksiyon yöntemi ile kanda çözünen toksinlerin atılımının sağlanması esasına dayanır. İnsan böbreğinin normal fonksiyonuna benzer bir mekanizma ile çalışmaktadır. Eriyikler yüksek basıçlı bölgede solvent ile çözümler yüksek basıçlı bölümden düşük basıçlı bölüme doğru yüksek geçirgenlikteki membrandan geçerek hareket ederler. Bu mekanizmada transmembran basınç gradienti önem taşır. Konveksiyon filtrasyon hızına, membran geçirgenliğine ve eriyik konsantrasyonuna bağlıdır. Orta büyüklükteki moleküller (<60 kDa) difüzyon yöntemine oranla daha etkili olarak uzaklaştırılır (12, 13, 15). Bu yöntemde pompa sisteminde replasman sıvısı (filtre öncesi veya filtre sonrası) kullanılarak yüksek volümlerde (36-48 saate dek kesintisiz uygulama yoluyla) hemofiltrasyon yapılabilir (Şekil 1) (15). Devamlı venö-venöz hemofiltrasyon uygulamasında ünitenin pompası 120-160 ml/saat hız aralığında çalışmakta, replasman sıvısı ise 20-40 ml/kg/saat infüzyonla sisteme girmektedir. Bu yöntemde ultrafiltrat (atık toksinlerin birikimi) 2-15 ml/kg/saat hızında olmaktadır. CVVH uygulamasının 24 saatten az süre ile uygulanması önerilmemektedir (15).

Devamlı venö-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF): Diffüzyon ve konveksiyon yöntemleri birlikte kullanılmaktadır. Yüksek geçirgenlikteki membran aracılığı ile küçük ve orta büyüklükteki moleküllerin (<60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır (Şekil 1). Bu yöntemde CVVH yöntemine

<p>CVVHD-Devamlı V-V Hemodiyaliz</p>	<p>Düşük permeabilitesi olan membran aracılığıyla kanın difüzyonla purifikasyonu sağlanır. Diyalizat solüsyonunun akımı ters yöndedir. Replasman sıvısı kullanılmaz. Sadece düşük molekül ağırlıklı moleküller süzülür.</p>
<p>CVVH-Devamlı V-V Hemofiltrasyon</p>	<p>Yüksek permeabilitesi olan membran aracılığıyla kanın konvektif olarak purifikasyonu sağlanır. Ultrafiltrasyon kontrol altındadır. Ultrafiltrat replasman solüsyonuyla yer değiştirir.</p>
<p>CVVHDF-Devamlı V-V Hemodiafiltrasyon</p>	<p>Difüzyv ve konvektif kan purifikasyonu. Ters akımlı diyalizat. Yüksek permeabilitesi olan membranla küçük ve orta büyüklükte moleküllerin uzaklaştırılması sağlanabilir.</p>
<p>SCUF-Devamlı Yavaş Ultrafiltrasyon</p>	<p>Sadece sıvı kontrolünde kullanılan bir tekniktir. Konvektif mekanizmayla çalışır. Ultrafiltrat kanla izosmotiktir. Ultrafiltrasyon kontrol altındadır.</p>
<p>CVVHDF-Devamlı Yüksek Değişimli Diyaliz</p>	<p>Difüzyv ve konvektif kan purifikasyonu. Yüksek permeabilitesi olan membran kullanılır. Membranda geri difüzyon vardır. Ultrafiltrasyonu kontrol etmek amacıyla yardımcı bir pompa daha vardır. Filtrasyonun düzenlenmesi çok iyi olduğundan ve geri difüzyon nedeniyle replasmana gerek duyulmaz.</p>
<p>CPFA-Devamlı Plazmafiltrasyon Adsorbsiyon</p>	<p>Yüksek permeabilitesi olan plazmafiltrasyon sıvı filtre edilir. Plazma adsorban bulunan bir yatağa alınır (karbon veya resin). Sıvı dengesi sürdürülür. CVVH veya CVVHDF ile birlikte kullanılabilir.</p>

Şekil 1. Devamlı renal replasman tedavisi çeşitleri ve temel çalışma mekanizmaları

V- ven, D; diyalizat, R- replasman solüsyonu, UF- ultrafiltrat, UFc- ultrafiltrat kontrol pompası

ek olarak sisteme diyalizat da eklenmektedir. Diyalizat 30-50 ml/kg/saat hızla sisteme girmektedir. Pompa hızları ve replasman sıvısı infüzyon hızı *CVVH* yönteminde verilen sınırlarda uygulanmaktadır (12, 15).

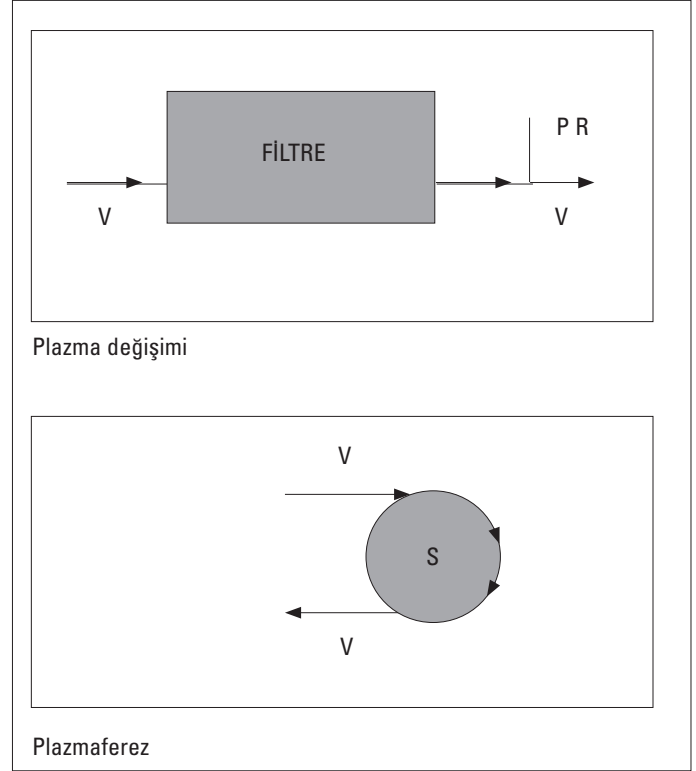
Devamlı yavaş ultrafiltrasyon (SCUF): Özellikle vücudundası fazla olan hastalarda (kardiyovasküler hastalığı olan ve sıvı yüklenmiş hastalar, diüretik rezistansı, kalp yetmezliği ve transplantasyon bekleyen hastalar) kullanılan bir tekniktir. Ultrafiltrasyonun mekanizması konveksiyon yöntemine benzemekle birlikte kandan eriyik uzaklaştırılması çok sınırlandırılmıştır (sadece sıvılar yüksek basınçlı bölümden membranı geçerek düşük basınçlı bölüme doğru hareket ederler) (Şekil 1) (16). Bu yöntemle özellikle su (18 Da) gibi düşük molekül ağırlığı olan moleküllerin (sıvıların) uzaklaştırılması sağlanmaktadır. *SCUF* uygulamasında pompa 140-160 ml/saat hızda çalıştırılmakta ve ultrafiltrat 10-40 ml/kg/saat hızında birikmektedir. Sıvı çekilme miktarının 24 saatte 12 litre ile sınırlandırılması önerilmektedir (15).

Devamlı yüksek değişimli diyaliz (CVVHDF): Difüzyon ve konveksiyon mekanizmalarının bir arada kullanıldığı diğer bir yöntemdir. Yüksek geçirgenlikteki membranın aynı zamanda geri difüzyon özelliği de bulunmaktadır. Ultrafiltrasyonu kontrol etmek amacı ile yardımcı bir pompa daha sisteme entegre edilmiştir (17). Filtrasyonun düzenlemesi çok iyi olduğundan replasman sıvısı verilmesine gerek duyulmaz (Şekil 1). Bu yöntemle küçük ve orta büyüklükteki moleküllerin (60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır.

Devamlı plazmafiltrasyon adsorpsiyon (CPFA): Molekül veya partiküllerin katı bir materyal üzerine yapışması ve burada tutulması adsorpsiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu katı materyaller sorbent olarak adlandırılır (aktif karbon, resin veya kömür). Yüksek geçirgenlikteki plazma filtresi ile sıvı filtre edilmektedir. Plazma adsorban bulunan bir yatağa alınır (karbon veya resin). Bu yöntemle büyük moleküllerin (>60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır (18). Bu nedenle hasta için yararlı moleküllerin (hormon ve büyüme faktörleri) atılmasını önlemek için *CVVH* veya *CVVHDF* ile birlikte kullanılabilir (Şekil 1).

Plazmaferez ve Plazma değişimi (exchange)

Plazma değişimi (exchange) uygulamasında hastanın kanından yüksek geçirgenlikteki membran yardımıyla ayrılan plazma dışarı alınırken hastaya taze donmuş plazma verilerek değişim gerçekleştirilmektedir. Plazmaferez yönteminde ise hastanın kanından santrifüj yöntemi ile ayrılan plazma replase edilmez (13) (Şekil 2). Her iki tedavi yöntemi de daha önce bahsi geçen non-biyolojik karaciğer destek tedavileri gibi santral venöz kateter yoluyla ve aynı makinelerde modül değişikliği ile uygulanmaktadır. Dolaşımdaki antikorların uzaklaştırılması ve sitokin yükünün azaltılması amaçlanmaktadır (15, 18, 19). Bu yöntemde büyük moleküllerin (>60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Bu moleküller içinde büyüme hormonları, immünglobulinler (150-900 kDa), albümin (66.3 kDa), transferrin (76 kDa), fibrinojen (341 kDa) gibi moleküller de olduğu için, özellikle plazmaferez yöntemi, pek çok otoimmün hastalıkta ve ABO uyumsuz veya cross-match pozitif böbrek naklinde de kullanılmaktadır. Plazma değişimi yöntemi ise özellikle hiperbilirubinemi hallerinde etkin olarak dolaşımdan bilirubin uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (20, 21). Karaciğer yetmezliği tedavisinde ise plazma değişimi veya plazmaferez tedavisinin devamlı renal replasman tedavileri ile birlikte uygulanması önerilmektedir (22-24). Bu yolla hasta için yararlı büyüme faktörleri ve hormonların dolaşımda kalması sağlanmaya çalışılmaktadır. Plazma değişimi uygulamasında seanslar 4 saat sürmekte ve hastadan uzaklaştırılan plazma (40-50 ml/kg/seans), taze donmuş plazma (8-10 ünite/seans) veya Human albumin (%5'lik H. Albumin, 2500 ml/seans) veya serum fizyolojik (3000 ml/seans) ile replase edilmektedir (15, 18).



Şekil 2. Plazmaferez ve plazma değişimi tedavilerinin çalışma mekanizmaları
V- ven, PR- plazma replasmanı, S- santrifüj

Hemoperfüzyon

Hemoperfüzyon, kandan özellikle suda çözünebilen (amonyak, üre, laktat, kreatinin, vb.) toksinlerin uzaklaştırılması amacıyla yüksek volümlü (300ml/dk) hasta kanının adsorban (emici) bir yüzeyden geçirilmesi ve tekrar hastaya verilmesi işlemidir. Hemoperfüzyonda kullanılan adsorbe edebilen kimyasal sorbentler resin, aktif karbon veya kömürdür. Kömür hemoperfüzyonu, üzerinde en fazla çalışma yapılmış non-biyolojik karaciğer destek tedavisidir. Başlangıçta KY tablosundaki hastalarda sağ kalım ve nörolojik tablonun düzelmesinde hemodiyaliz tedavisine göre daha etkin olduğunun izlenmesine karşın kontrollü çalışmalarda bu fark gösterilememiştir. Ancak aktive kömür, halen, en etkin non-biyolojik karaciğer destek sistemlerinin (MARS, PROMETHEUS) içinde kullanılmaya devam etmektedir (25). Resinler (nötral, anyonik, katyonik) plazmadan proteine bağlı olan ve diyalizle atılmayan maddeleri (bilirubin, safra asitleri, barbitüratlar-nefrotoksik ilaçlar gibi) ayırır. Ancak, aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerini ve diğer molekülleri de tuttuğu için hipotansiyon, trombositopeni, lökopeni ve kanamaya neden olur (26). Hemoperfüzyon yöntemi 4 ila 5 saatlik seanslarda uygulanmakta, işlem sırasında pompa hızı 160 ml/saat olarak ayarlanmaktadır.

Karaciğer replasman tedavisi (MARS ve PROMETHEUS)

Sürekli renal replasman tedavisinde kullanılan vasküler yol ile *MARS* (Molecular Adsorbent Recirculating System, Gambro AB, Stockholm, Sweden) veya *PROMETHEUS* (Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis system, Fresenius Medical Care AG&Co. KGaA, Homburg, Germany) uygulanabilmektedir (27). *MARS* temelde üç ana ünitelerden oluşur; proteine bağlı toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan sürekli albümin diyaliz devresi (albüminin geçemeyeceği, 60 kDa'dan küçük moleküllerin geçişine izin veren polisülfon yapıdaki membran), albümine bağlı toksinleri tutan, albümini reaktif eden ve tekrar dolaşıma dönmesini sağlayarak geniş volümde albümin deste-

ği yapılmasını önleyen sütun ve klasik hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yapılmasını sağlayan sürekli renal replasman devresi. *MARS* kartununun 8 saatte bir değiştirilmesi gerekmektedir (28-30). *PROMETHEUS* sisteminde ise albümin içeren hastanın plazması molekül geçirgenliği 250 kDa olan membran vasıtası ile ayrılmakta ve farklı adsorbanların bulunduğu iki sütundan geçirilmektedir. Suda çözülen maddeler yüksek değişimli diyalizer ile temizlenmektedir. Her iki yöntemle amonyak, üre, kreatinin gibi suda çözünen metabolitlerle, safra asidi ve bilirubin gibi albümine bağlı maddelerin atılımı etkin olarak sağlanmaktadır.

Non-biyolojik destek ünitelerinde heparinizasyon genellikle sistemik yapılmakla birlikte nadiren rejyonel (filtre öncesinde heparin infüzyonu başlanmakta, filtre sonrasında dolaşıma 10-20 mg/saat dozdan protamin verilmekte) uygulanabilmektedir. Heparin 5-10 U/kg dozla verilmekte, ACT 200-250, PTT ise normalin 1.5-2 katı değer aralığında tutulmaktadır. Trombositopeni (<80.000) tablosundaki hastalarda veya izotonik NaCl solüsyonu kullanılarak yapılan plazmaferezisde filtrede pıhtı oluşma olasılığı düşük olduğu için antikoagülasyon uygulanmaz. Non-biyolojik destek üniteleri ile yapılan uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedavi algoritması

Non-biyolojik destek ünitelerinin karaciğer yetmezliğindeki hastanın tedavisine entegrasyonunda başlıca iki farklı yaklaşım uygulanabilmektedir. İlk yaklaşımda öncelikle medikal destek tedavisinin uygulanması, cevap alınamayan vakalarda destek üniteleri devreye sokulmaktadır. Böylelikle destek ünitelerinin tedaviye getireceği maliyet artışının sınırlandırılması amaçlanmaktadır. Diğer yaklaşımda ise medikal tedavi ile aynı anda destek üniteleri de devreye sokularak yetmezliğin hızla kontrol altına alınması amaçlanmaktadır.

Şekil 3'de belirtilen klinik parametrelere uyan hastalarda non-biyolojik destek ünitelerinden hangisi ile tedaviye başlanması gerektiği ile ilgili tam bir görüş birliği oluşmamakla birlikte kliniğimizde tercih edilen algoritma özetlenmiştir. Karaciğer yetmezliğinin klinik seyrine hakim olan tablolar (hepato-renal sendrom, ensefalopati, hiperbilirubini, hepato-pulmoner sendrom ve multiorgan yetmezliği) dikkate alındığında, destek ünitelerinin farklı özellikleri ön plana çıkarılarak tedaviler şekillendirilmektedir. Hepato-renal sendromun hakim olduğu KY tablosunda devamlı venö-venöz hemodiyalizasyon tedavisi ilk seçenek olarak tercih edilmekte, yanıt alınamayan durumda ise *MARS* veya *PROMETHEUS* uygulamalarına geçilmektedir. Hepatik ensefalopatinin

hakim olduğu KY'de ise ilk yaklaşım olarak plazmaferez(veya plazma değişimi) tercih edilmekte, tabloya hepato-renal sendromun da eklenmesi halinde devamlı venö-venöz hemodiyalizasyon uygulamasına da başlanmaktadır. Bu tedavilere yanıt alınamayan vakalarda ise *MARS* veya *PROMETHEUS* kullanılmaktadır. Hiperbilirubineminin hakim olduğu KY tablosunda plazmaferez (veya plazma değişimi) tedavisi ile başlanmakta, yanıt alınamaması halinde tedaviye hemoperfüzyon uygulaması da eklenmektedir. Klinik düzelenin olmadığı durumlarda *MARS* veya *PROMETHEUS* kullanılmaktadır. Hepato-pulmoner sendromun hakim olduğu KY tablosunda ise plazmaferez (veya plazma değişimi) ve devamlı yavaş ultrafiltrasyon birlikte uygulanmakta, cevapsız durumlarda ise *MARS* veya *PROMETHEUS* kullanılmaktadır. Çoklu organ yetmezliği tablosunda ise diğer klinik tabloların aksine ilk seçenek olarak *MARS* veya *PROMETHEUS* kullanılmaktadır.

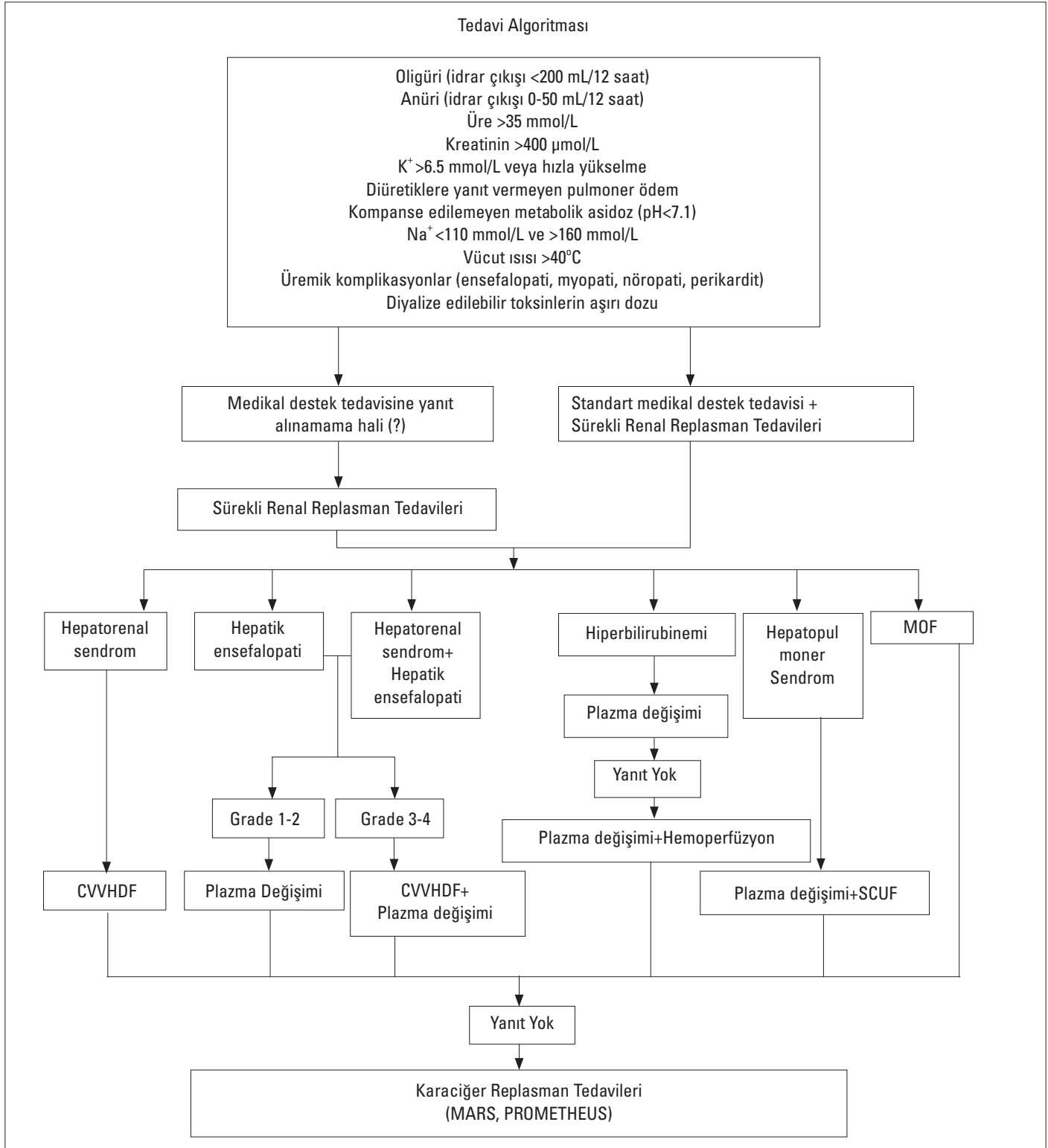
Non-biyolojik destek ünitelerinin işlem maliyetleri incelendiğinde, en ileri metodlar olan *MARS* veya *PROMETHEUS* uygulamalarında (ekstra-korporeal pompa makinelerinin fiyatları göz ardı edildiğinde) seans başına 5000 € civarında sabit bir gider gerekmektedir. Devamlı renal replasman tedavilerinde ise seans başına sabit gider 100 ile 1000 € civarında değişmektedir. Sabit gider miktarı plazma değişimi uygulamalarında ise seans başına 1000 € civarında olmaktadır. Tedavi algoritmasının oluşturulmasında yukarıda belirtilen maliyetler dikkate alındığında devamlı renal replasman tedavileri ve plazma değişimi uygulamaları daha ekonomik seçenekler olarak öne çıkmaktadır.

Tartışma

Non-biyolojik destek sistemlerinin KY'nin tedavisindeki etkinliği günümüzde tartışılmaya devam etmektedir. Literatürde yayınlanan meta-analizlerde non-biyolojik destek sistemlerinin özellikle kronik hastalık zeminindeki akut karaciğer yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (10, 31, 32). Ancak aynı meta-analizlerde bu yaklaşımın akut karaciğer yetmezliğindeki mortalite üzerinde etkisi olmadığı da saptanmıştır. Bu meta-analizlere hemoperfüzyon ile ilgili bir (He, 2000; 64 denek, 60 kontrol), kömür hemoperfüzyonu ile ilgili bir (O'Grady, 1988; 29 denek, 33 kontrol) ve *MARS* ile ilgili toplam üç (Mitzner, 2001, Heemann, 2002, Schmidt, 2003, toplam; 28 denek, 22 kontrol) randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir (26, 33-36). Hasta sayılarının az olması ve çalışmada planlamadaki sorunlar sağlıklı değerlendirme yapılmasını zorlaş-

Tablo 2. Non-biyolojik destek sistemi uygulamalarının potansiyel komplikasyonları

Kardiyovasküler sistem	Hipotansiyon; hipovolemi, kardiyak disfonksiyon, hava embolisi Angina, Myokard infarktüsü Kardiyak disritmiler Steal sendromu; Damar yolunun distalinde kan akımının azalması
Solunum sistemi	Hipoksemi, hava embolisi, lökosit veya kompleman indüksiyonuyla oluşan pulmoner reaksiyonlar
Nörolojik sistem	Disequilibrium sendromu; mental konfüzyon, delirium, koma, nöbet
	Kas krampları
Hematolojik sistem	Kanama, lökopeni, trombositopeni, hemoliz, DIC
Metabolik	Elektrolit ve asid-baz bozuklukları
Diyalizör ile ilgili sorunlar	Dializör rüptürü ve pıhtılaşması (tıkanması) Dializat kontaminasyonu (florid)
Damar yolu ile ilgili sorunlar	Mekanik komplikasyonlar Tromboz ve enfeksiyon
Diğer	Allerjik ve biyo-uyumsuzluk reaksiyonları



Şekil 3. Non-biyolojik karaciğer destek sistemlerinin karaciğer yetmezliği olgularında kullanım şeması

tırmaktadır. Bu nedenlerle daha iyi düzenlenmiş kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Devamlı renal replasman tedavileri içinde KY tedavisinde daha fazla öne çıkan *CVVH* ve *CVVHDF* yöntemlerinin etkinliği retrospektif vaka serileri ile araştırılmıştır (23, 24, 37, 38). Bu çalışmalarda her iki yöntemin sağ kalım üzerinde olumlu yöndeki etkinliği gösterilememiş olmakla birlikte, hastaların laboratuvar değerlerindeki düzelmeye dikkat çekilmiştir.

Plazmaferez (24) veya plazma değişimi (23, 37) uygulamalarının da devamlı renal replasman tedavilerine eklenmiş olması da sonuçların değerlendirilmesinde zorluklar yaratmaktadır. *Plazmaferez* veya plazma değişimi tedavilerinin izole kullanımına ilişkin retrospektif serilerde de KY tedavisinde belirgin sağ kalım avantajı saptanamamakla birlikte, hepatic ensefalopati tablosunun ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesinde etkili bulunmuştur (39, 40).

Non-biyolojik destek sistemlerinin en gelişkin üyeleri olan *MARS* ve *PROMETHEUS*'un kronik hastalık zeminindeki akut KY'nin tedavisindeki etkinlikleri, sitokin yükünü belirgin olarak azaltabilmeleri ile açıklanmaya çalışılmıştır (27). Her iki yöntem ile IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve sTNF- α R1'in dolaşımdan uzaklaştırıldığı gösterilmiş olmasına karşın, bu sitokinlerin serum düzeylerinde belirgin düşüş sağlanamadığı bildirilmiştir (27). *MARS* uygulamasının ensefalopati tablosu üzerindeki olumlu etkileri ise kan amonyak düzeyindeki azalmaya ek olarak, henüz beyin ödemi etyolojisi ile ilişkilendirilmemiş bazı sitokinlerin de dolaşımdan uzaklaştırılması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (10). Ancak bu uygulamalarda immün sistem ve karaciğer rejenerasyonu sürecinde önemli rol oynayan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasının getireceği olumsuzluklar konusunda şüpheler devam etmektedir (41).

Ayrıntıları ile tanımlanan ve tüm tartışmalı yönleri irdelenen non-biyolojik destek sistemlerinin karaciğer yetmezliği tedavisinde kullanımı hastanemizde Organ Nakli Kliniği ve Yoğun Bakım Ünitesinin ortak yaklaşımı ile uygulanmaktadır. Non-biyolojik destek sistemlerinin KY tedavisinde yakın gelecekte teknolojik altyapı ve eğitilmiş personel olarak yeterli yoğun bakım ünitelerinde ve maliyet-yararlılık dengesi dikkate alınarak daha yaygın olarak kullanılması beklenmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- O'Grady JG. Management of liver failure. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. (Eds: Blumgart LH) 2007, Saunders, pp: 1541-7.
- Detry O, Honore P, Meurisse M, Jacquet N. Management of fulminant hepatic failure. *Acta Chir Belg* 1998; 98: 235-40.
- Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
- Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP, Quinones-Baldrich WJ, Busuttill RW. Fulminant hepatic failure: the role of liver transplantation as primary therapy. *Am J Surg* 1987; 154: 137-41
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, Azoulay D, Ducot B, Chiche L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 109-19
- Bernal W, et al. Blood lactate as an early indicator of outcome in paracetamol-induced acute liver failure. *Lancet* 2002; 359: 558-63.
- Watanabe FD, Rosenthal P. Medical therapy. In Demetriou AA (ed): *Support of the Acutely Failing Liver*. Austin, RG Landes, 1996; pp22-32.
- Harry R, et al. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395-402.
- Murphy N, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464-70.
- Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut* 2004; 53: 890-8.
- Fong Y, Moldawer LL, Shires GT, Lowry SF. The biologic characteristics of cytokines and implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 363-78.
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 2002; 6: 193-8.
- Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 617-46.
- Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 67: 653-8.
- Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl): 67-72.
- Paton M. Continuous renal replacement therapy. *Nursery* 2003; 33: 48-50.
- Lonnemann G, Bechstein M, Linnenweber S, Burg M, Koch KM. Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. *Kidney Int (Suppl)* 1999; 72: S84-7.
- Ronco C. Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. *Crit Care* 2006; 10: 123-8.
- Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1217-23.
- Baumbauer R, el-Saadi R, Graf N, Jesberger HJ, Limbach HG, Cordes H. Plasmapheresis in newborns with hyperbilirubinemia. *Artif Organs* 1992; 16: 472-6.
- Kondrup J, Almdal T, Vilstrup H, et al. High volume plasmaexchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs*. 1992; 15: 669-76.
- Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by Plasma Exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002; 6: 419-24.
- Akdogan M, Camci C, Gurakar A, Gilcher R, Alamian S, Wright H, Nour B, Sebastian A. The effect of total plasma Exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher* 2006; 21: 96-9.
- Ozdemir FN, Tural E, Sezer S, Gur G, Bilgic A, Haberal M. Effect of supportive extracorporeal treatment in liver transplantation recipients and advanced liver failure patients. *Hemodial Int* 2006; 10: S28-S32.
- van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RAFM, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004; 240: 216-30.
- O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1988; 94: 1186-92.
- Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by MARS and PROMETHEUS on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006; 10: R169.
- Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute on chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004; 10: 1109-19.
- Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006; 10: R108.
- Mitzner SO, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.
- Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217-22.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 1099-106.
- He JQ, Chen CY, Deng JT, et al. Clinical study on the treatment of fatal hepatitis with artificial liver support system. *Chin Crit Care Med* 2000; 12: 105-8.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (suppl 17): S75-S82.
- Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949-58.
- Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FT. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003; 9: 290-7.
- Biancofiore G, Bindi LM, Urbani L, Catalano G, et al. Combined twice-daily plasma Exchange and continuous veno-venous hemodiafiltration for bridging severe acute liver failure. *Transplant Proc* 2003; 35: 3011-4.
- Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YS, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: Effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 266-76.
- Bektas M, Idilman R, Soykan I, Soydan E, Arat M, Cinar K, et al. Adjuvant therapeutic plasma Exchange in liver failure. Assessments of clinical and laboratory parameters. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 517-21.
- Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001; 234: 418-24.
- Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. Artificial liver support. Potential to retard regeneration? *Arch Surg* 2004; 139: 670-7.