



Akut Karaciğer Yetmezliği Tanım, Etyoloji ve TKAD Verileri

Doç. Dr. İlker TURAN

Ege Üniversitesi

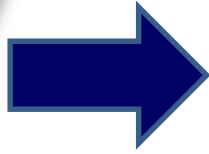
Namık Kemal Mentеш Gastroenteroloji Kliniđi

Akut Karaciğer Yetmezliği

- AKY altta yatan sebebe ve hastanın referre edildiği kliniğin tecrübesine bağlı olarak mortalitesi %60 – 80 arasında değişen bir klinik sendrom

Akut Karaciğer Yetmezliği

*Normal Karaciğer
Fonksiyonu*



Hepatosellüler
fonksiyonda ani
kayıp

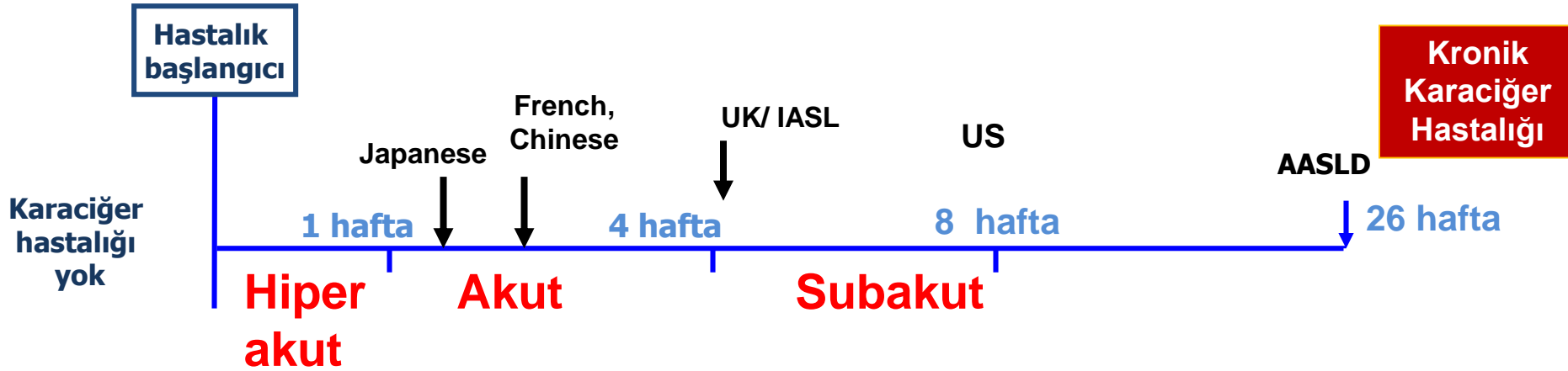


**Koagülopati
ve
Hepatik Ensefalopati**

Akut Karaciğer Yetmezliğinin İlk Tanımı

- ‘Fulminant Hepatic Failure’
 - ‘..syndrome of sudden hepatic dysfunction in the absence of prior liver disease that results in hepatic encephalopathy (within 8 weeks)..’

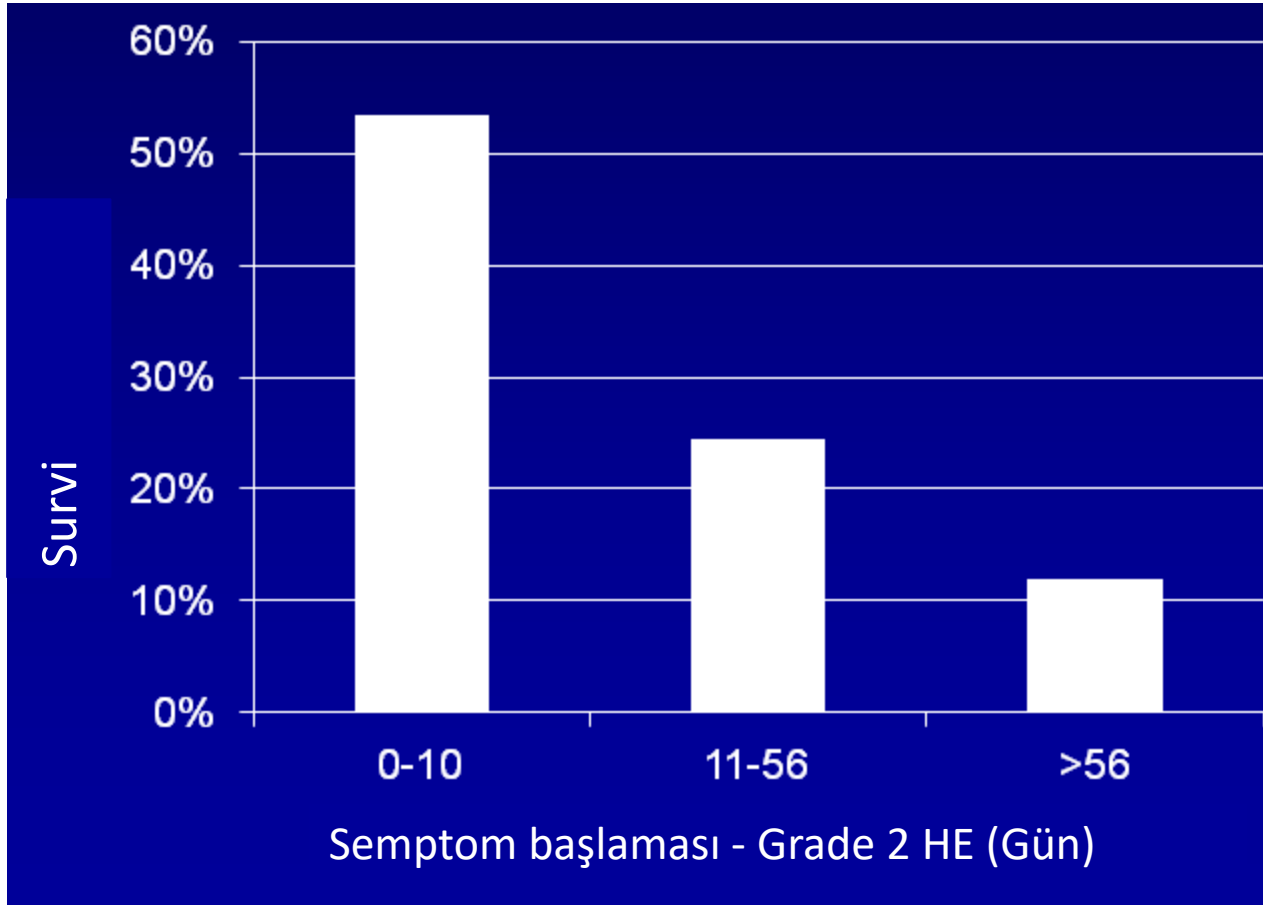
Akut Karaciğer Yetmezliği



Ensefalopati Başlangıcı Hastalık Fenotipi ve Etyoloji

	Koagulopati	Serebral Ödem	Survivans
Hiper-akut Parasetamol HEV	+++	++	İyi
Akut HBV	++	+	Orta/İyi
Sub-akut Toksik İndetermine	+	+	Kötü

Hepatik Ensefalopati: Başlangıç ve Prognoz



Etyoloji Prognoz İlişkisi

ALFSG Adult Registry, USA 1998–2014, n = 2000

	APAP n = 916	DILI n = 220	Indeterminate n = 245	HAV n = 36	HBV n = 142	All others n = 441
Age (median years)	37	46	39	49	43	45
Sex (% F)	76	69	59	44	44	71
Jaundice to coma (median days)	1	12	11	4	8	7
HE grade ≥ 3 (%)	53	35	48	56	52	38
ALT (median IU)	3773	640	865	2275	1649	681
Bilirubin (median $\mu\text{mol/L}$)	74	339	361	210	315	238
Transplanted (%)	9	40	42	33	39	32
Spontaneous survival (%)	66	24	22	50	21	31
Overall survival (%)	73	58	60	72	55	58

Akut Karaciğer Yetmezliği - Tanımlar

Definitions criteria					Number of studies that used the definition	
HE	Weeks from onset	Coagulopathy	No pre-existing liver disease	Other		
1	+	8	+		19	
2	+	26	INR \geq 1.5	+	Three studies used INR \geq 1.5 or PT > 15 s.	8
3	+	12		+	HALF - jaundice-HE interval of 0-7 days, ALF - 8-28 days, SALF - 29 days-12 weeks.	6
4	+	4		+	In one study: SAHF - (a) persistent or progressive jaundice for 4 weeks after its first appearance, (b) development of unequivocal ascites after 4 weeks (but within 5 months) of the onset of jaundice, (c) biochemical evidence of hepatocellular necrosis and (d) submassive or bridging necrosis on liver biopsy.	5
5	>2	8	PT < 40%		In two studies: ALF - HE within 10 days, SALF - HE > 11 days.	3
6	>2	8	PT < 40%	+		3
7	+	8	INR > 1.5	+	Jaundice; one study used INR > 1.5 or PT > 15 s.	2
8	+	12			HALF - jaundice-HE interval of 0-7 days, ALF - 8-28 days, SALF - 29 days-12 weeks.	2
9	+	26	INR > 1.5	+		2
10	+	2		+	SubFHF - jaundice-HE interval of 2 weeks to 3 months.	2
11	2-4					2
12	+		INR > 1.5	+		2
13	+		INR \geq 1.5			2
14	+		+	+	Jaundice	2
15	+	8				1
16	+	8			Late-onset - HE between 8 and 24 weeks after the onset of symptoms.	1
17	+	12	+	+	HALF - jaundice-HE interval of 0-7 days, ALF - 8-28 days, SALF - 29 days-12 weeks.	1
18	+		+			1
19	+		INR > 1.5			1
19	+		+			1
20	2	8	+		Asterixis, hyperbilirubinaemia, or hypoglycaemia	1
21	+	8	+	+		1
22	+	8	+		Jaundice, hyperbilirubinaemia, hypoglycaemia, or renal impairment in absence of HE	1
23	\geq 2	8	PT < 40%	+		1
24	+	8			Impaired synthetic function	1
25	>2	8	PT < 40%		ALF - HE within 10 days, SALF - HE presented later	1
26	+	8		+	Jaundice	1
27	+	8	PT < 40%			1
28	\pm	4	INR \geq 1.5	+		1
29	>2	4	PT and HPT < 40%			1
30	+	2			Jaundice; SubFHF - 2 weeks to 3 months after the onset of jaundice	1
31	\geq 2		PT \leq 40%	+		1
32	>2		PT < 40%	+		1
33	>2		PT < 40%		ALF - HE within 10 days, SALF - HE presented later	1
34	3-4					1
35	+		INR \geq 1.5	+		1
36	+		PT and/or factor V < 50% (INR > 1.7)			1
37	+				MOF, acute renal failure, haemodynamic instability	1
38	+		+	+	Jaundice; frequently circulatory shock with MOF	1
39	+			+		1
40	\geq 2	8				1
41		4		+		1

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

Definition of Acute Liver Failure (ALF)

“Acute”

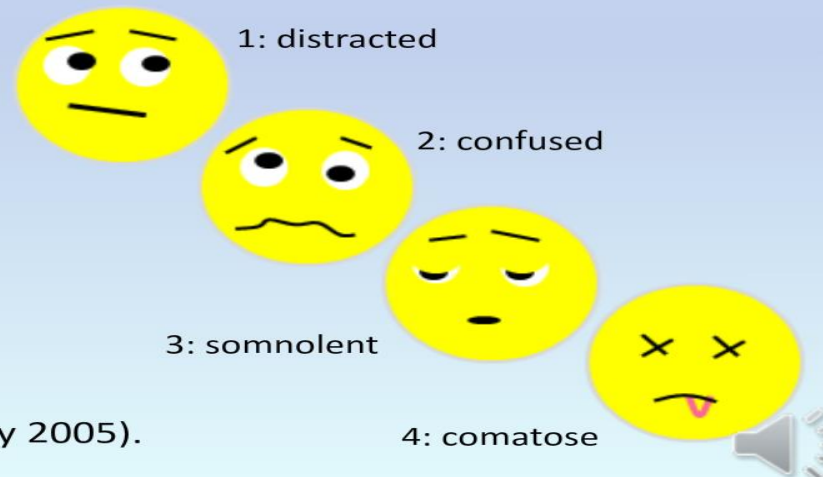
- duration < 26 weeks*
- no underlying chronic liver disease or cirrhosis



*AASLD definition (Polson and Lee, Hepatology 2005).

“Liver Failure”

- INR ≥ 1.5
- Encephalopathy (any grade)



Epidemiyoloji

Lokasyon	Era	Yaş	Cinsiyet	Mortalite	İnsidans
İspanya ¹	1992-00	37	%56 K	%41	1.4/milyon/yıl
Georgia, USA ²	2000-04	37	%63 K	%47	5.5/milyon/yıl
İskoçya ³	1992-09	38	%56 K	%29	6.2/milyon/yıl

¹Escorsell et al. Liver Transpl 2007

²Bower et al. Am J Gastroenterol 2007

³Bretherick et al. QJM 2011

Etyoloji - ABCs

A

Acetaminophen, hepatitis A, autoimmune hepatitis, *Amanita phalloides*, adenovirus

B

Hepatitis B, Budd-Chiari syndrome

C

Cryptogenic, hepatitis C, CMV

D

Hepatitis D, drugs and toxins

E

Hepatitis E, EBV

F

Fatty infiltration - acute fatty liver of pregnancy, Reye's syndrome

G

Genetic - Wilson disease

H

Hypoperfusion (ischemic hepatitis, SOS, sepsis), HELLP syndrome, HSV, heat stroke, hepatectomy, hemophagocytic lymphohistiocytosis

I

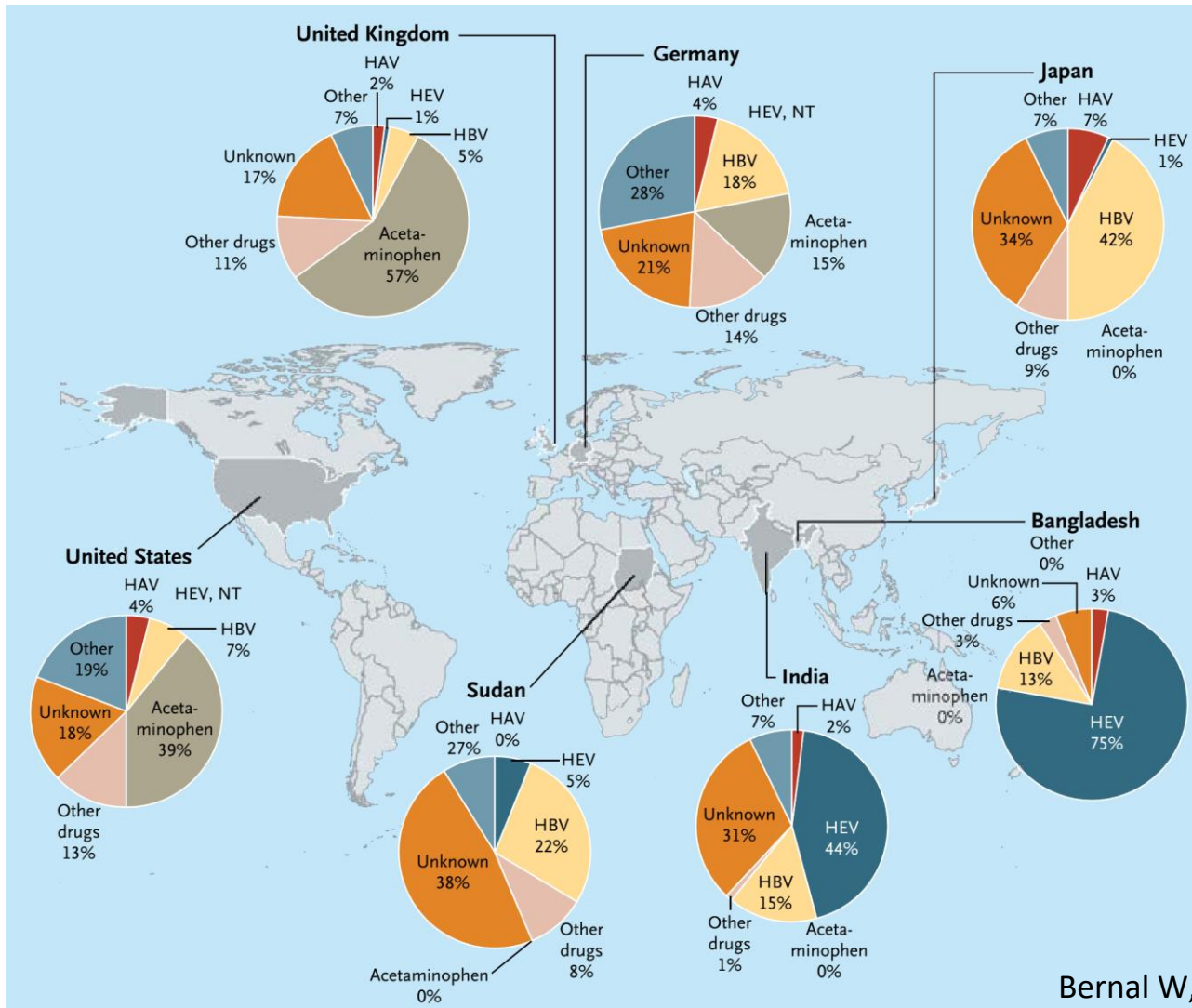
Infiltration by tumor

Konfüze Edici Etyolojiler

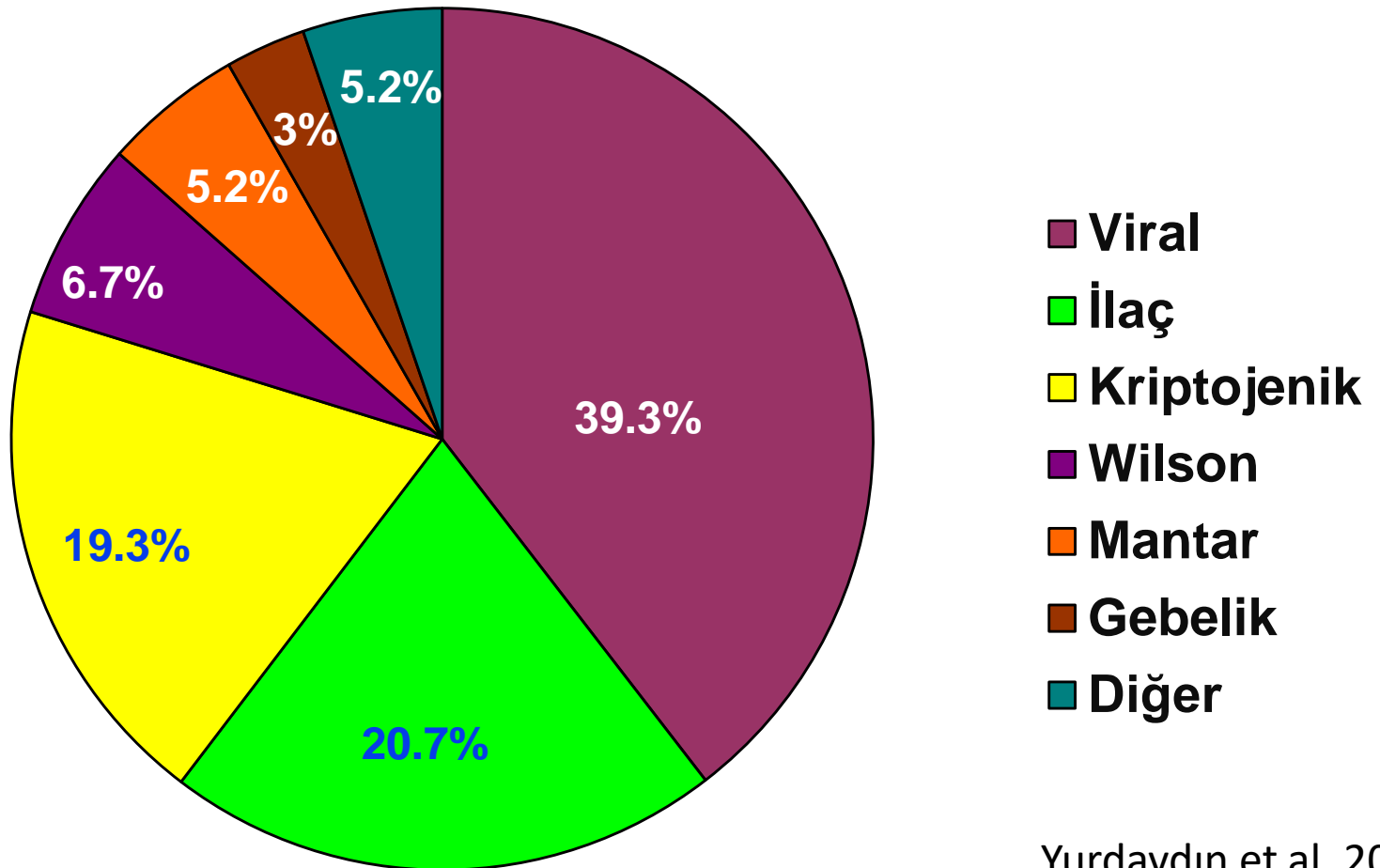
- AKY ve ACLF ayırımının her zaman kolay olmadığı durumlar
 - **Akut Wilson hastalığı**
 - **Hepatit B reaktivasyonu**
 - **Otoimmün hepatit**
- Karaciğer biyopsisi yardımcı
 - Histolojide bile AKY için karakteristik olan yapısal kollapsı bazen fibrozisten ayırmak güç olabilir
- Akut alkolik hepatit AKY'den çok ACLF olarak düşünülmelidir



Etyolojik Nedenlerin Dünyada Dağılımı



Etyoloji - Türkiye



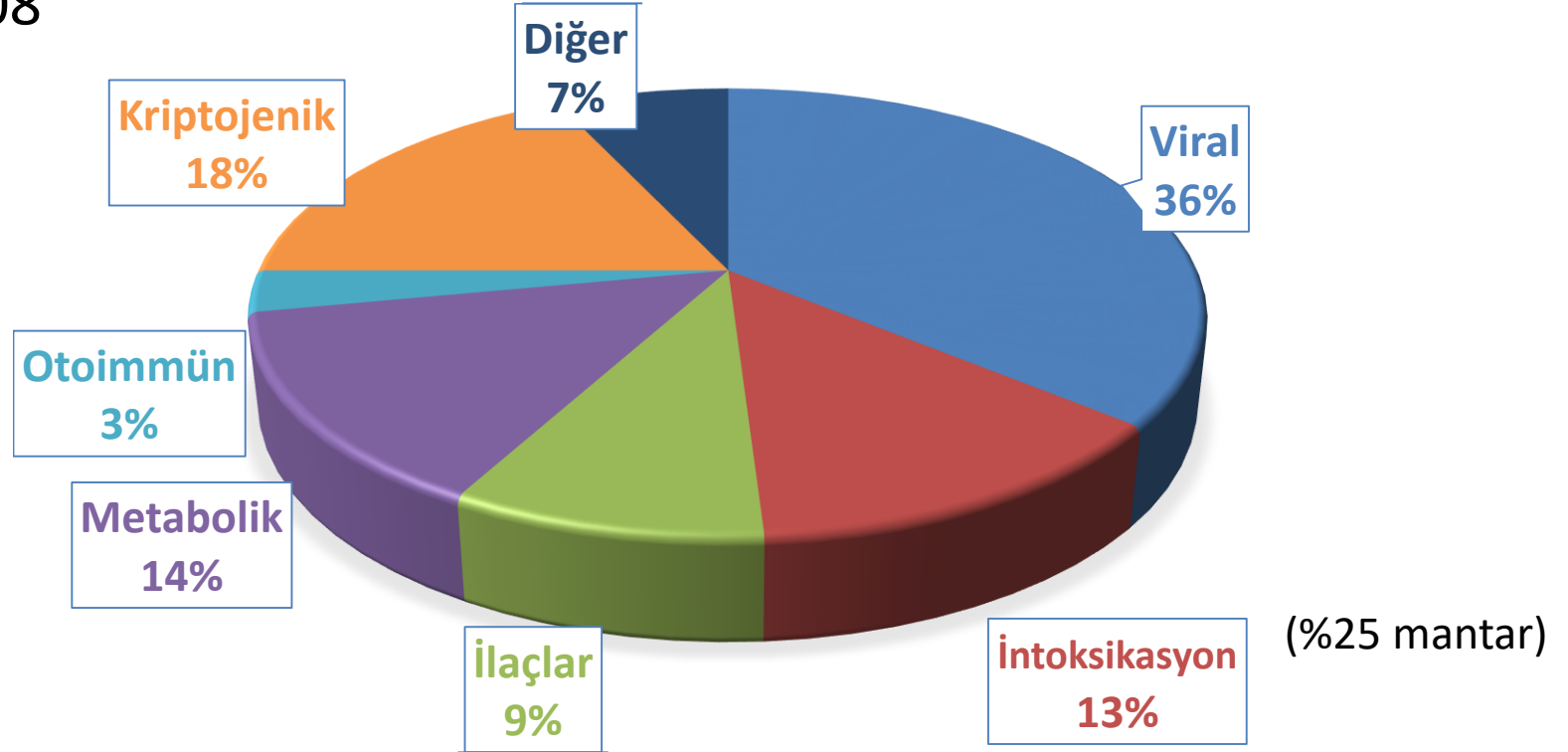
Etyoloji - Türkiye

En sık:

Erişkin: HBV
(%35)

Çocuk: HAV
(%21)

n=308



NATURAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH ACUTE LIVER FAILURE UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION: A NOVEL INDEX FOR PREDICTING EARLY MORTALITY

İlker Turan¹, Murat Aladağ², Murat Harputluoğlu³, Sezai Yılmaz⁴, Genco Gençdal⁵,
Çiğdem Arıkan⁶, Kamil Yalçın Polat⁷, Figen Özçay⁸, Mesut Akarsu⁹, Tarkan Ünek¹⁰,
Zeki Karasu¹, Murat Zeytunlu¹¹, Hale Gökcan Sümer¹², Meral Akdoğan Kayhan¹²,
Erdal Birol Bostancı¹³, Aysun Çalışkan Kartal¹⁴, Deniz Balcı¹⁵, Murat Dayangaç¹⁶,
Haydar Adanır¹⁷, Dinç Dinçer¹⁷, Hakan Dursun¹⁸, Murat Taner Gülşen¹⁹, Feyza
Gündüz²⁰, Ender Dulundu²¹, Yasemin Balaban²², Ahmet Bülent Doğrul²³, Gökhan
Kabaçam²⁴, Murat Akyıldız⁵, Fulya Günşar¹, Ulus Salih Akarca¹, Ahmet Gürakar²⁵,
Ramazan İdilman¹⁴

And Turkish Association for the Study of the Liver (TASL), Acute Liver Failure and
Liver Transplantation Special Interest Group.



14 MERKEZ

JANUARY 2002

SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

OCAK 2002 – KASIM 2019



236 ERIŞKİN



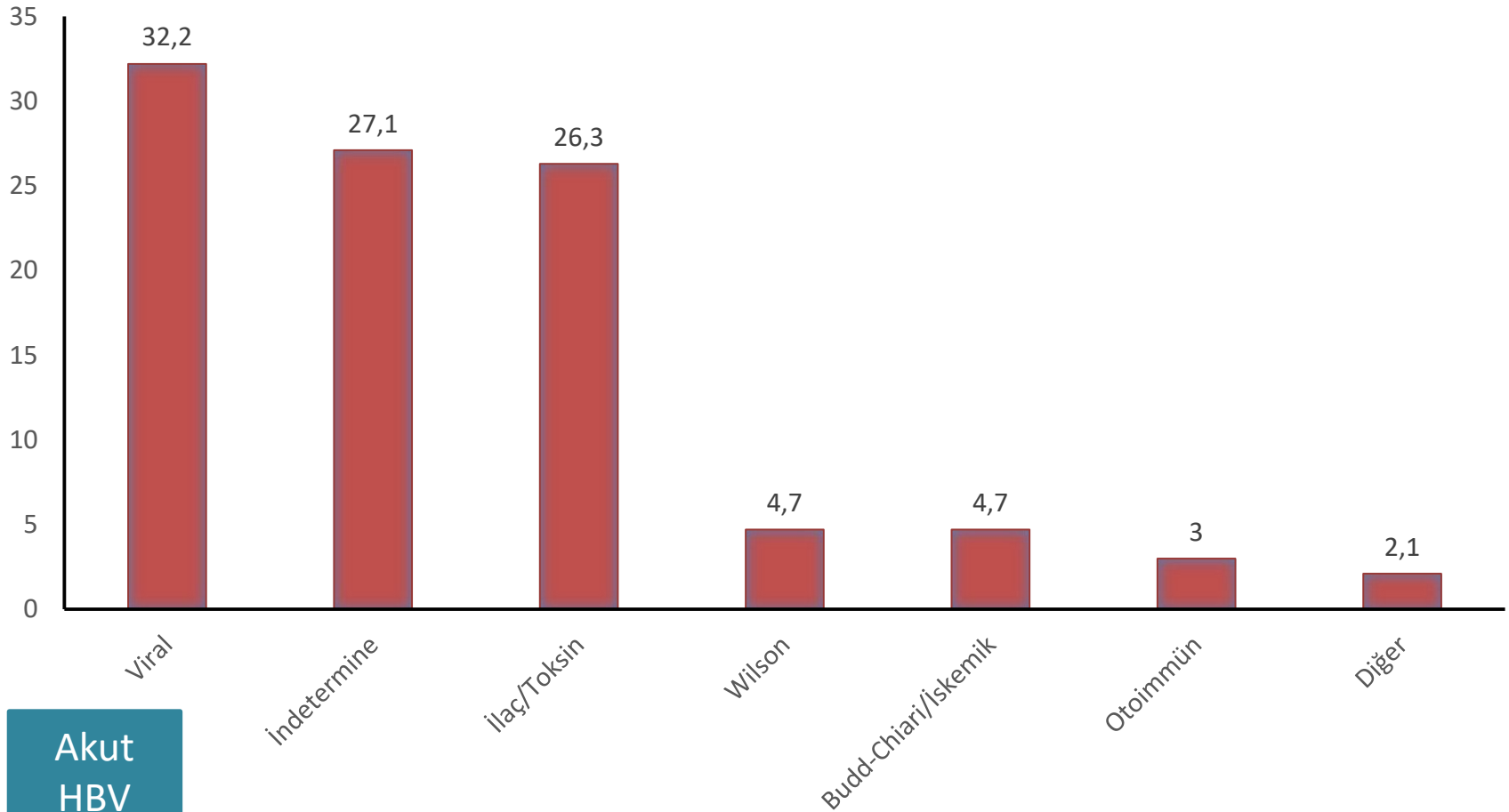
100 PEDIATRİK

Yaş - Cinsiyet

	Erişkin (n=236)	Pediyatrik (n=100)
Yaş (yıl)	36.8±13.5	7.6±6.0
Cinsiyet – K (%)	%57	%60

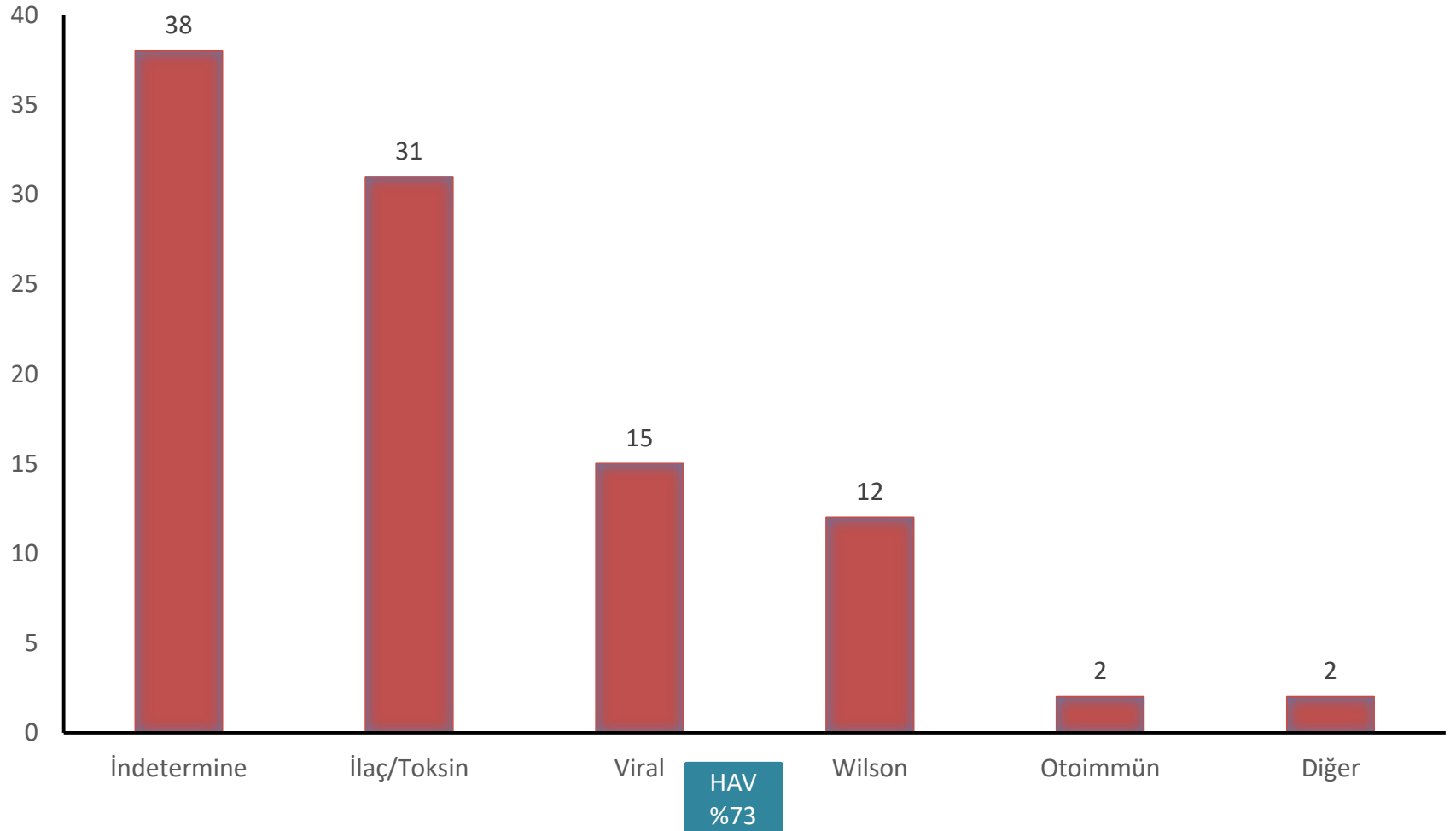
	Total (n=336)	Adult (n=236)	Pediatric (n=100)
Total Bilirubin (mg/dL)	18.0±12.1	18.1±11.3	16.8±14.5
Albumin (mg/dL)	3.0±0.7	2.9±0.7	3.4±0.7
INR	4.02±2.4	3.9±2.4	4.2±3.2
Creatinine (mg/dL)	0.84±0.8	0.92±0.8	0.55±0.5
Sodium (mEq/L)	137±6	137±5	138±5
Pre-LT MELD/PELD score		31.1±7.2	27.5±9.6
Arterial lactate (mmol/L)	4.8±4.2	4.6±4.0	5.4±4.5
Arterial ammonia (µmol/L)	223±150	266±159	185±118
Arterial pH	7.38±0.10	7.38±0.06	7.38±0.1
HE Grade (%)			
1	4.1	3.5	5.4
2	23.0	19.0	32.6
3	40.9	38.1	47.8
4	32.1	39.4	14.1
Time until LT (day), median (range)	4 (0-34)	4 (1-33)	3 (0-34)
Transplant type (%)			
LDLT	65.8	57.2	86.0
DDLT	34.2	42.8	14.0

Etyoloji - Erişkin



Akut
HBV
%88

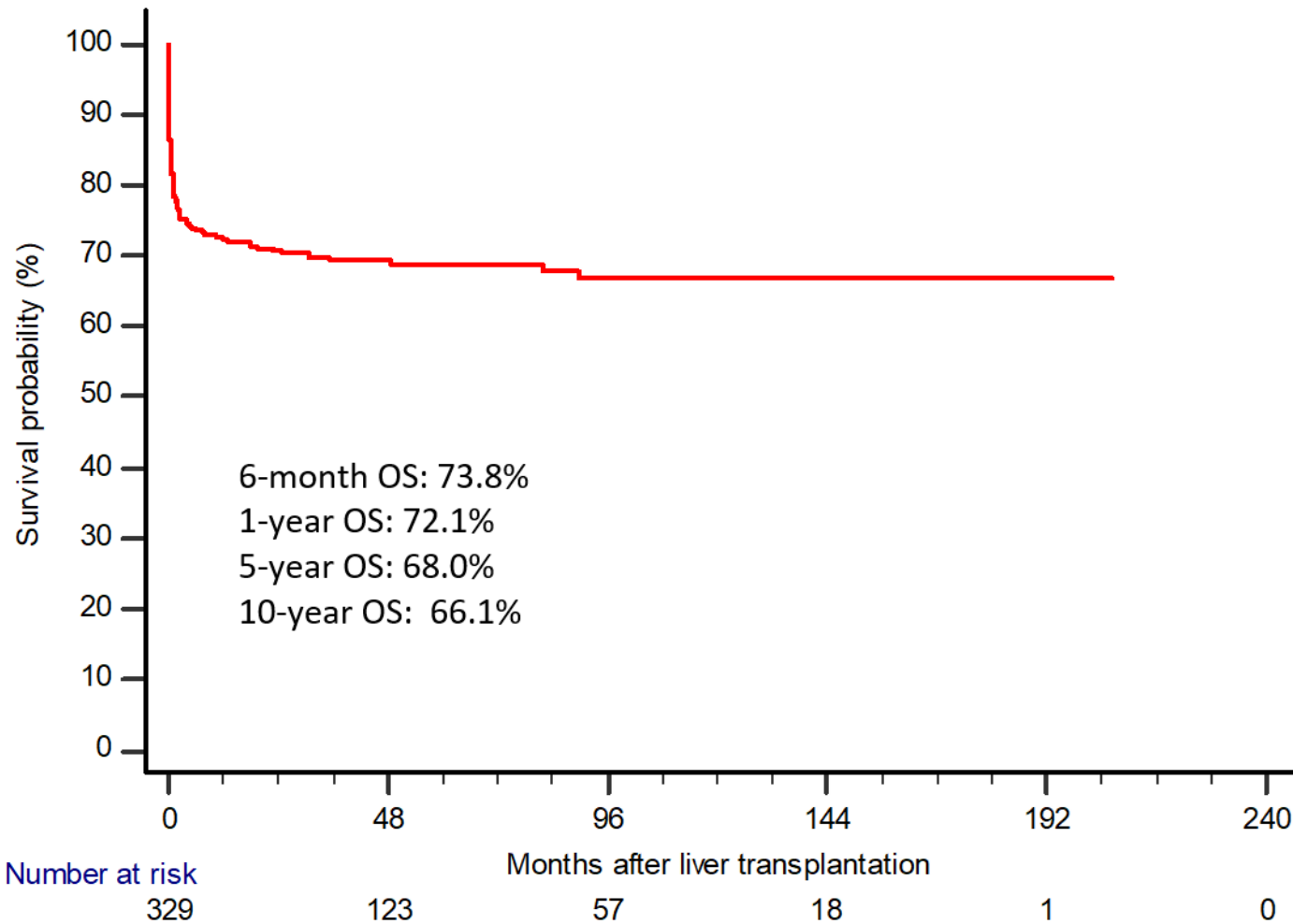
Etyoloji - Pediatrik



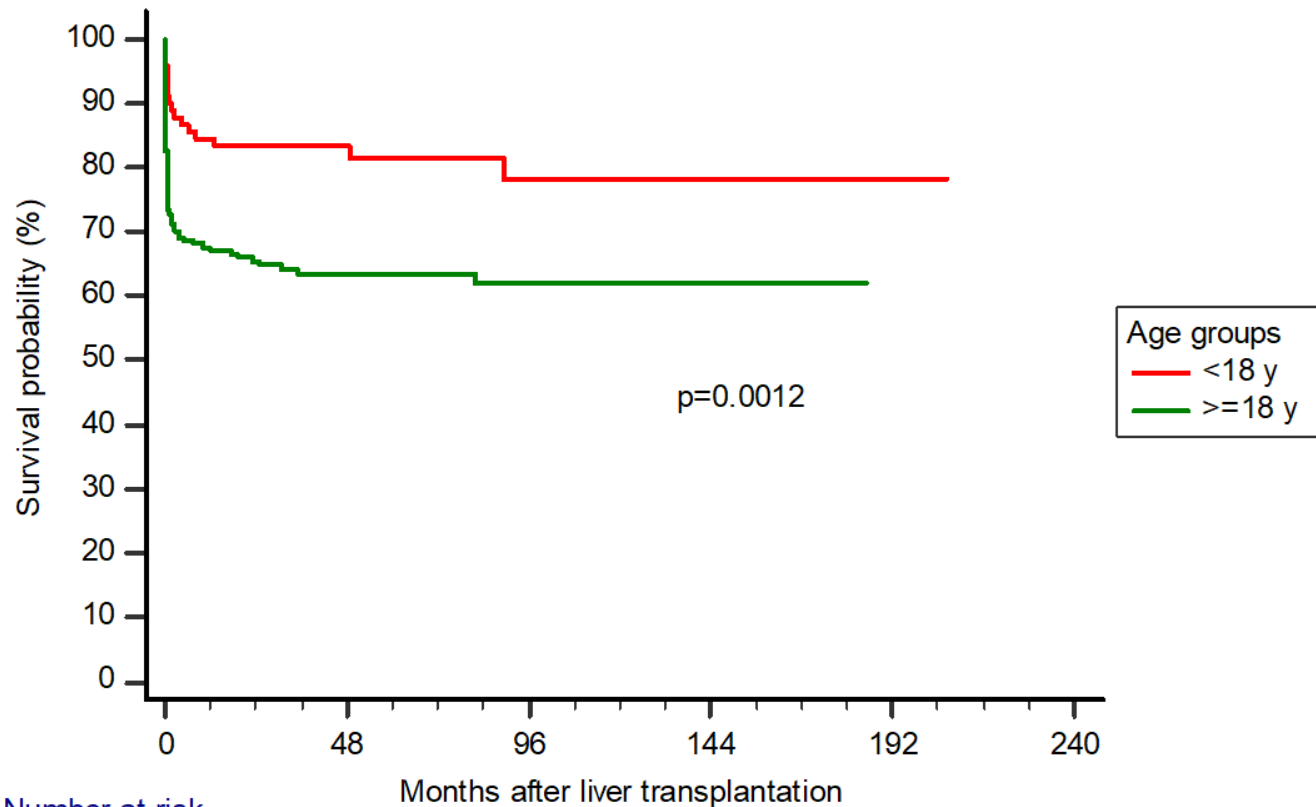
İlaçlar/Toksinler

Drug/Toxin	n	%
Amanita phalloides	25	29,8
Amoxicilline/Clavulonate	5	6,0
Paracetamol	8	9,5
Ornidazole	5	6,0
Anti-tbc	6	7,1
Firecracker (yellow phosphorus)	3	3,6
NSAID	1	1,2
Chemotherapy	1	1,2
Ectasy	1	1,2
Others	29	34,5
Total	84	100,0

Yaşam Süresi



Yaşam Süresi – Erişkin vs Pediatrik



Number at risk

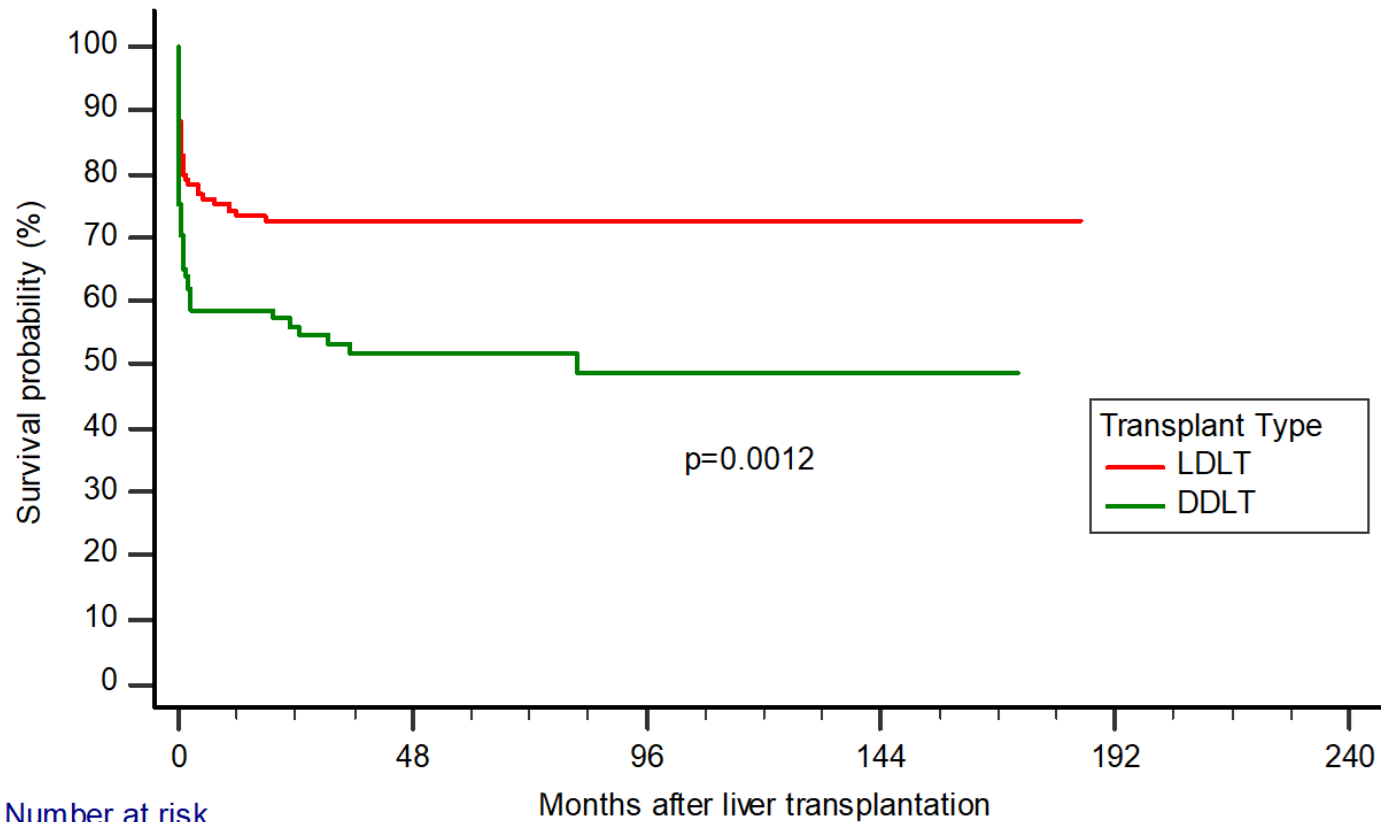
Group: <18 y

100 45 24 14 1 0

Group: >=18 y

229 78 33 4 0 0

Yaşam Süresi – Erişkin LDLT vs DDLT



Number at risk

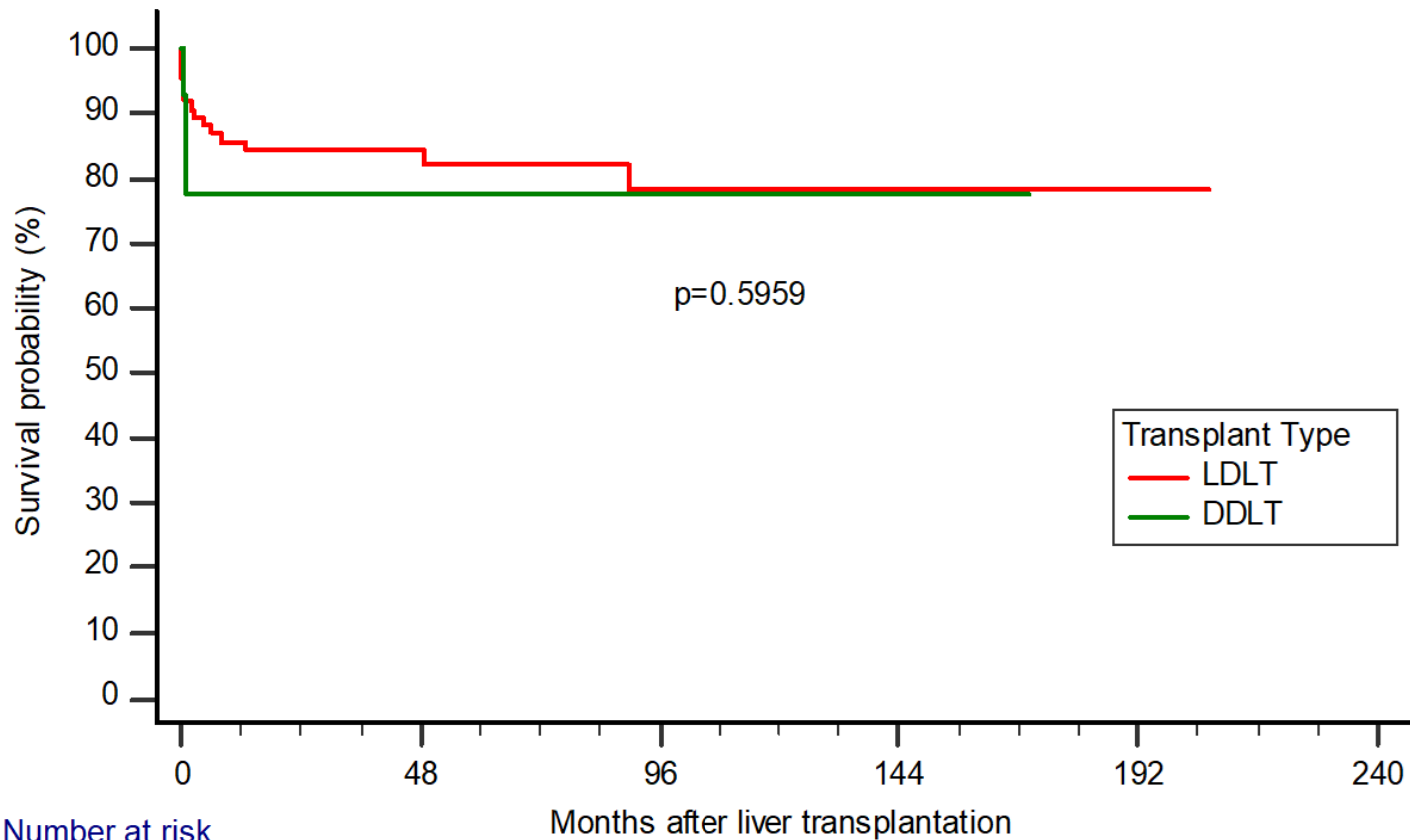
Group: LDLT

132	47	22	2	0
-----	----	----	---	---

Group: DDLT

97	31	11	2	0
----	----	----	---	---

Yaşam Süresi – Pediatrik LDLT vs DDLT



Number at risk

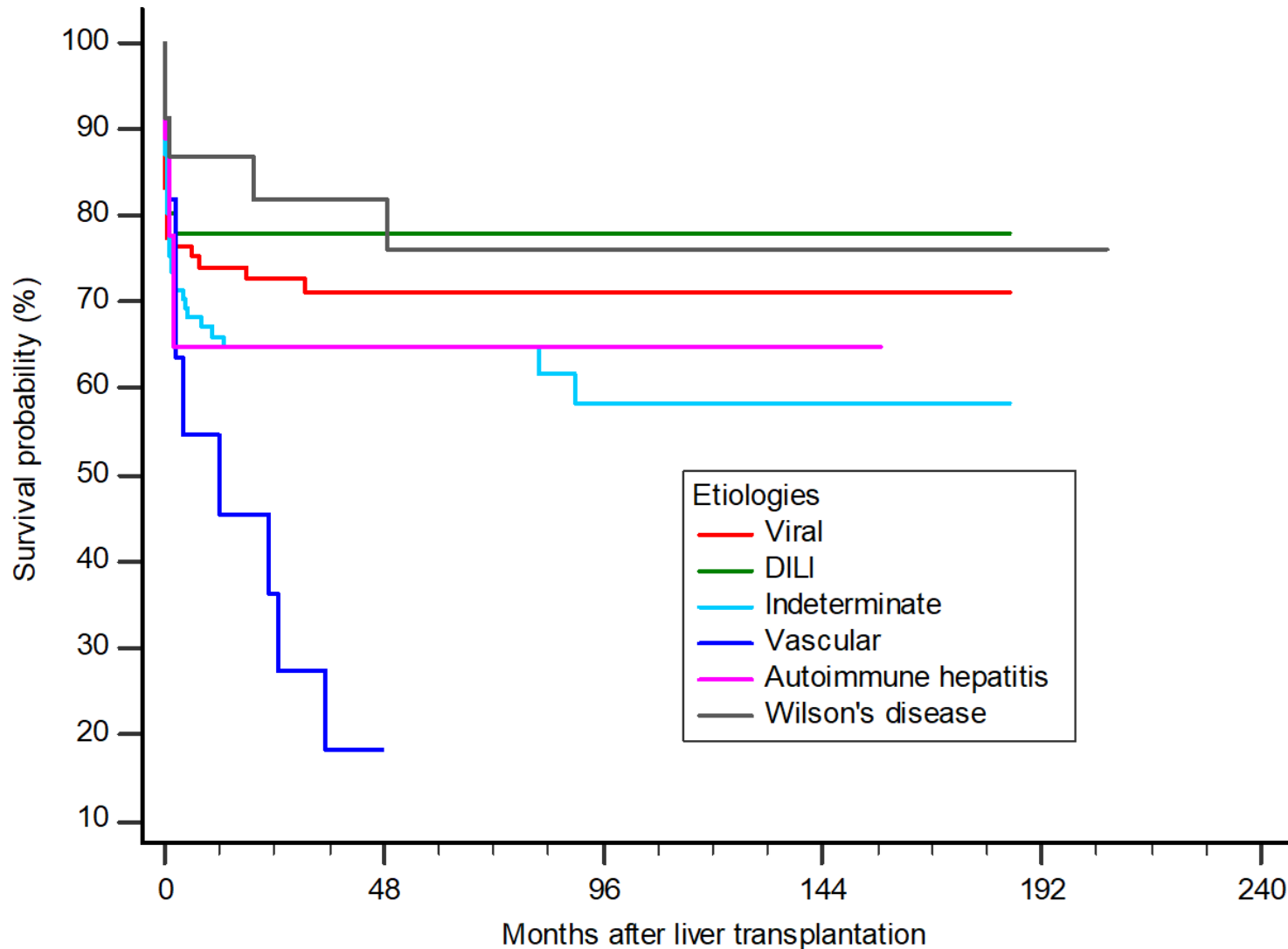
Group: LDLT

86 39 19 12 1 0

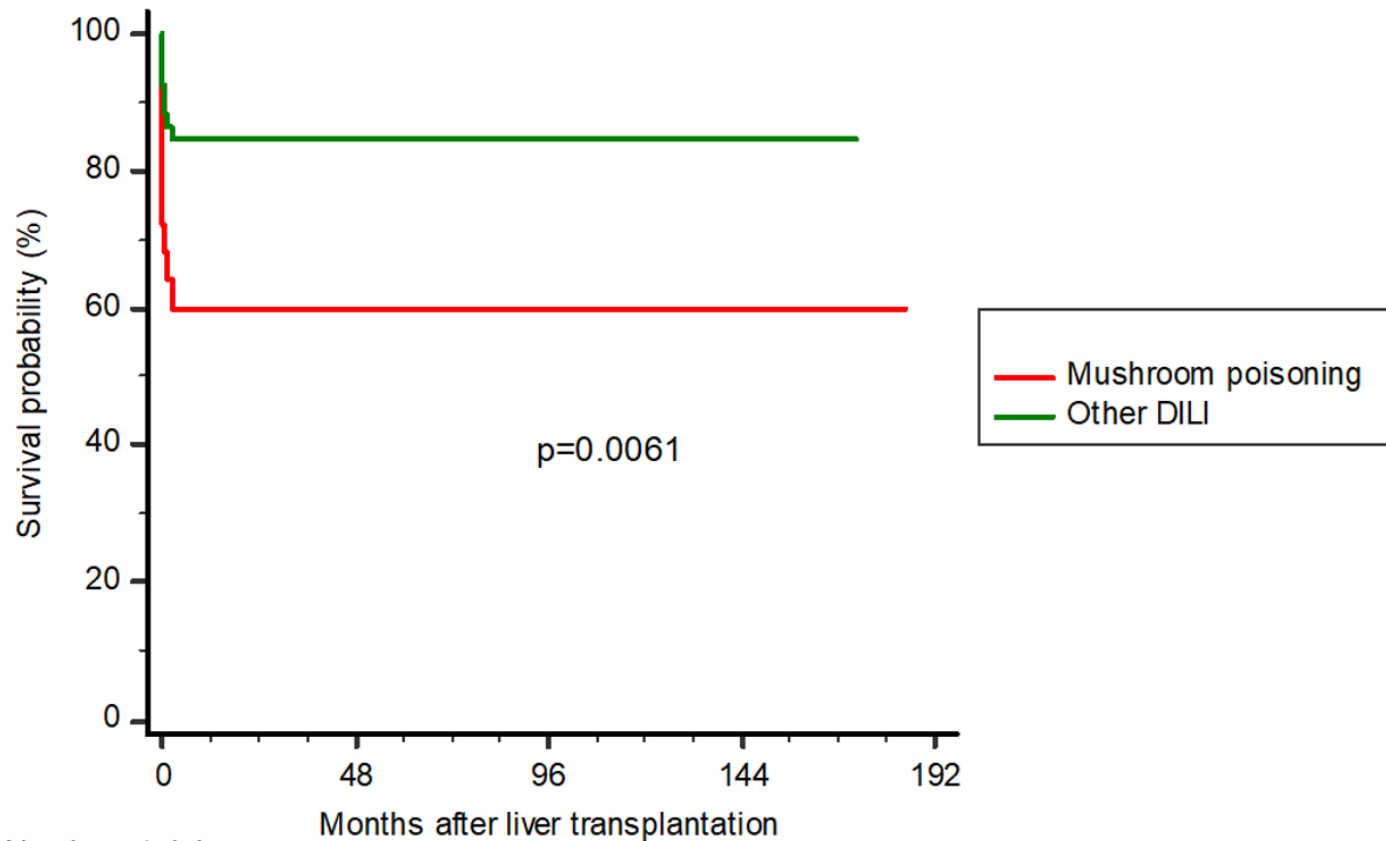
Group: DDLT

14 6 5 2 0 0

Etyoloji – Yaşam Süresi



Mantar Zehirlenmesi vs İlaç/Toksin



Number at risk

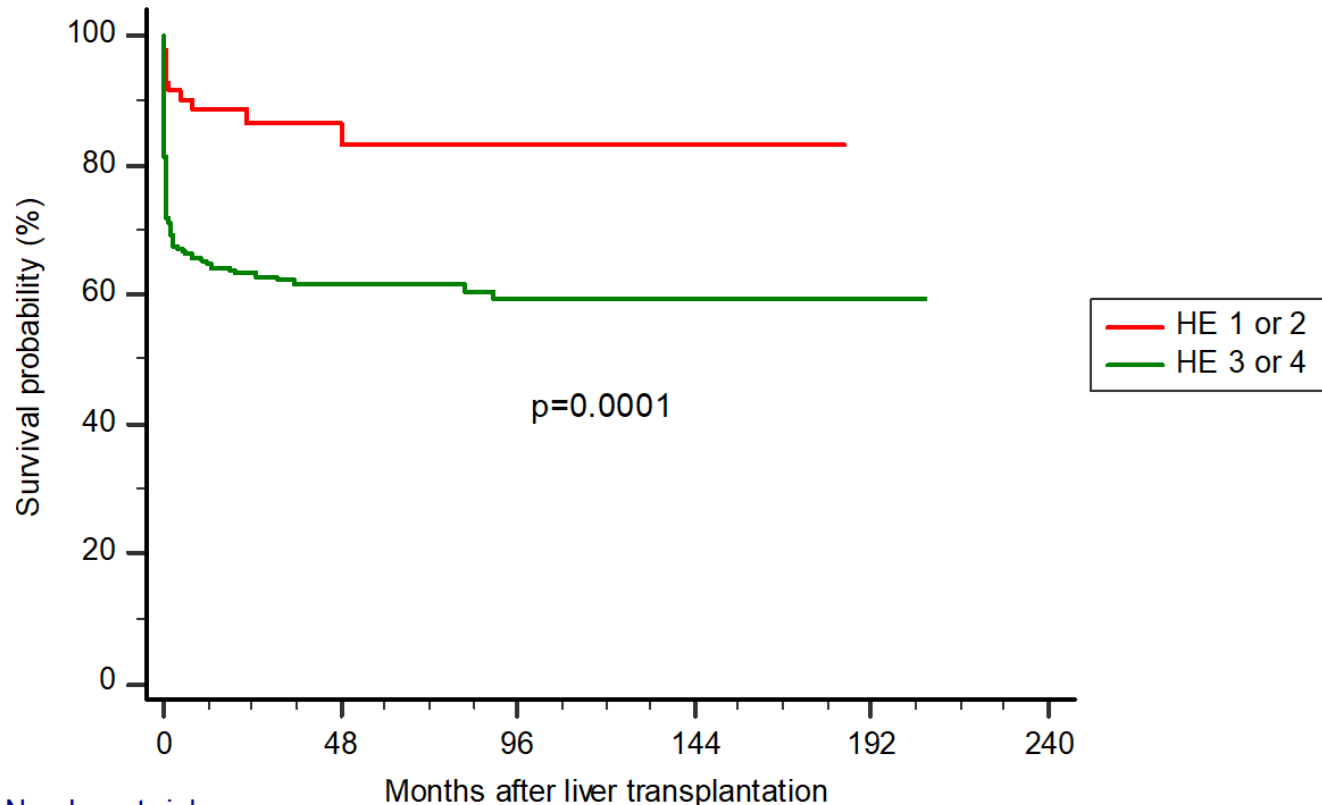
Group: Mushroom poisoning

23 10 1 1 0

Group: Other DILI

68 22 10 5 0

Yaşam Süresi – Hepatik Ensefalopati Derecesi



Number at risk

Group: HE 1 or 2

85 26 9 5 0 0

Group: HE 3 or 4

226 91 46 13 1 0

6-aylık Mortalite Multivariate Analiz

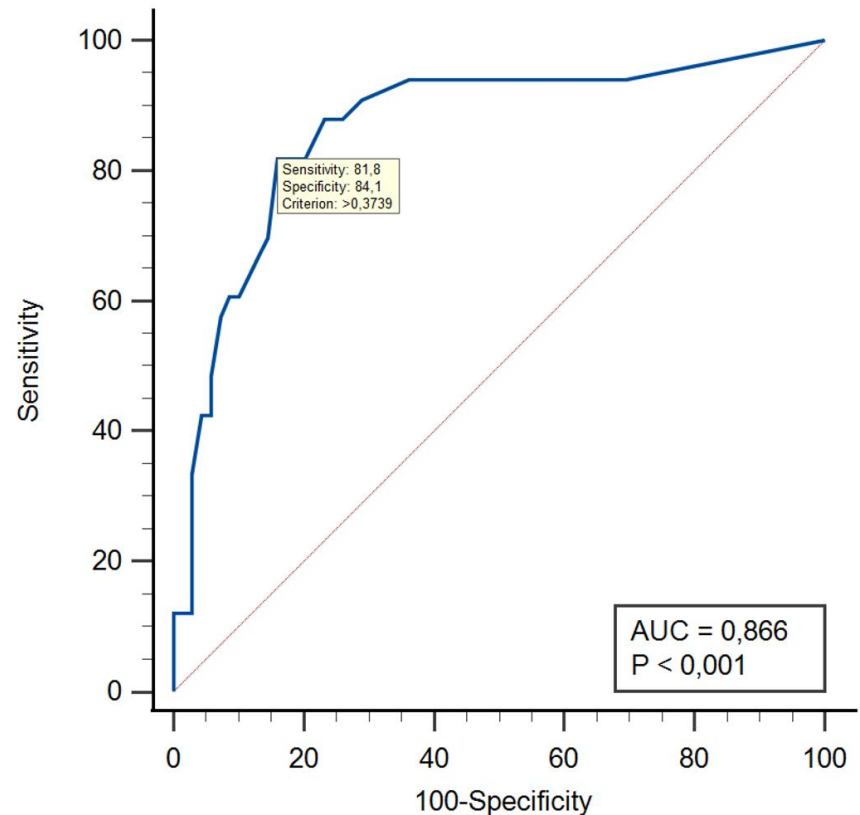
	OR	%95 CI	p
HE Evre IV	6.4	2.9265 – 14.0026	<0.0001
Yaş >34	2.9	1.3426 – 6.0668	0.0064
INR >1.6	0.1	0.0170 – 0.5273	0.0071
pH >7.3	0.2	0.1030 – 0.5827	0.0015
Pre-transplant MELD >35	3.4	1.5165 – 7.7552	0.0031
Na >140 Meq/L	4.7	2.0221 – 10.8522	0.0003

Prognostik İndeks

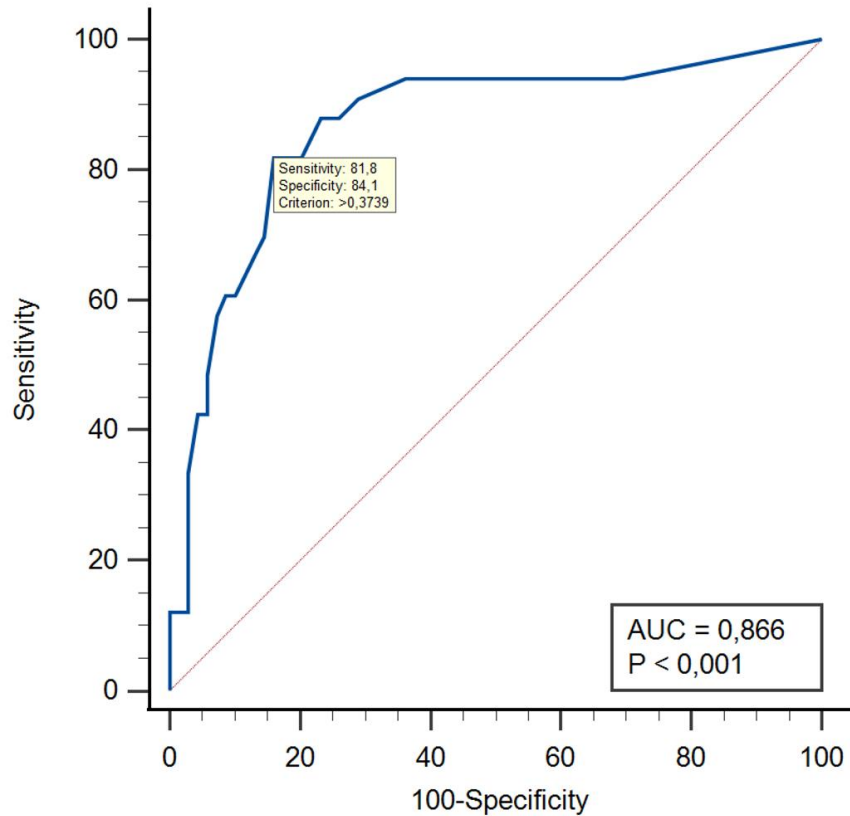
Prognostik indeks formülü:

$R = 0,47265 + 1,85653$ (Eğer HES evre 4 ise) $+ 1,04872$ (Eğer yaş >34 ise) $- 2,35826$ (Eğer INR $>1,6$ ise) $- 1,40654$ (Eğer pH $>7,3$ ise) $+ 1,23237$ (Eğer MELD >35 ise) $+ 1,54426$ (Eğer Na >140 mEq/L ise)

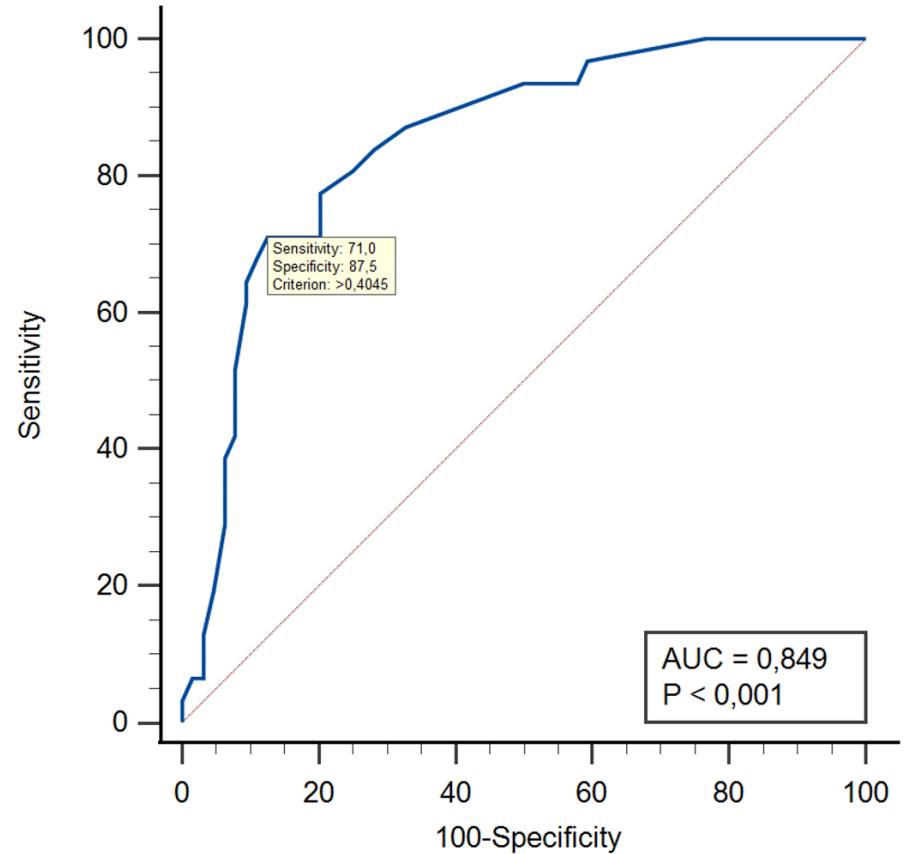
$$\text{Prognostik indeks} = \frac{1}{1 + e^R}$$



Prognostik İndeks – ROC Eğrileri

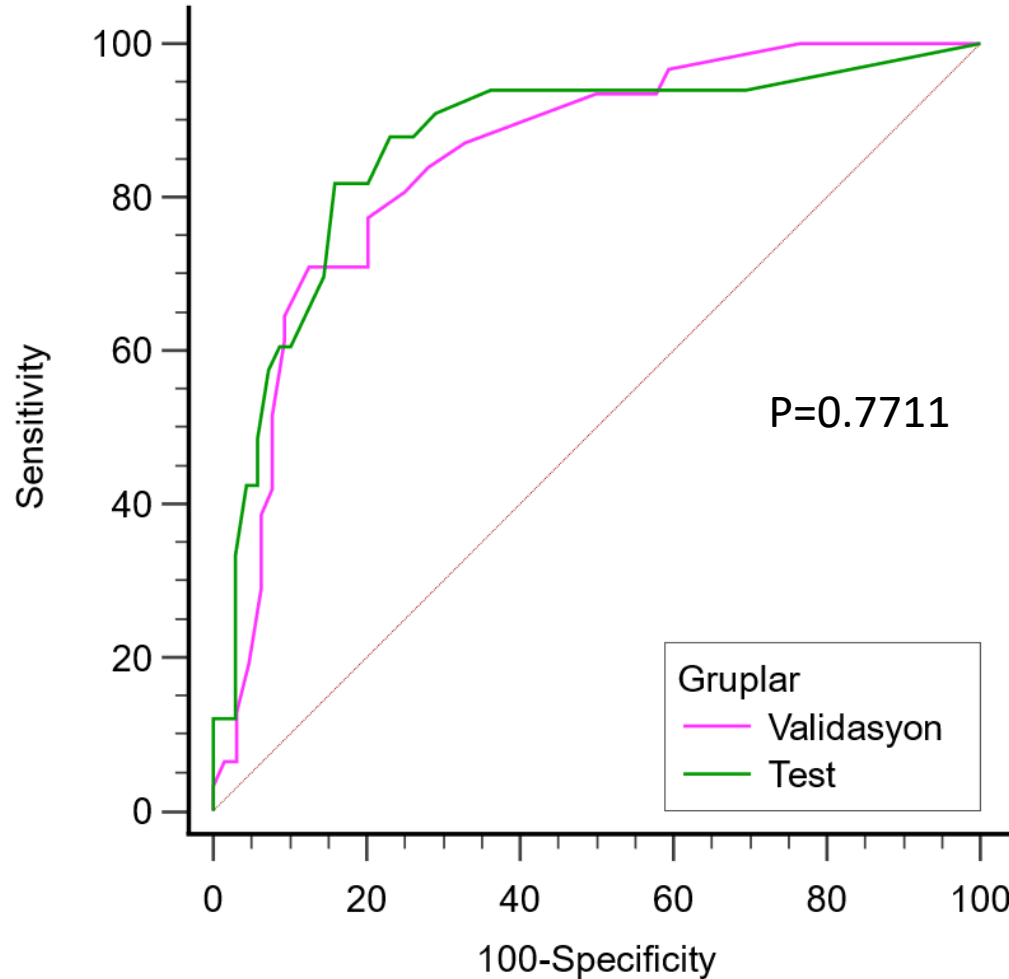


TEST GRUBU, n=119



VALİDASYON GRUBU, n=119

Test ve Validasyon Gruplarının Karşılaştırılması





MEMORIAL



ARAŞTIRMA HASTANESİ
Research Hospital



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GÜVEN



Akut Karaciğer Yetmezliği ve Karaciğer Transplantasyonu

Tanım: TKAD bünyesinde kurulmuş olan karaciğer nakli ve akut karaciğer yetmezliği alanında çalışan, çalışmak isteyen ve ilgi duyan üyelere oluşturulmuş bir çalışma grubudur.

Amaç: AKY ve/veya KN konusunda özelleşmiş ya da ilgi duyan farklı bilim dallarından hekimleri bir araya getirmek.

Retrospektif ve prospektif ulusal ve uluslararası çalışmaların planlanması ve bilimsel dergilerde yayımlanması ve kongrelerde sunulması

AKY ve KN konusunda bilimsel yazılar ve kılavuzlar hazırlamak.

AKY için temel hedefler:

- 1. Akut Karaciğer yetmezliği ile ilgili veri tabanı oluşturmak
- 2. AKY ulusal verilerin toplanması
- 3. Verilerin ulusal ve uluslararası toplantılarda sunulması
- 4. Biyobanka oluşturulması
- 5. Retrospektif ve prospektif çalışmalar yapılması

KN için temel hedefler:

- 1. Karaciğer nakli ile ilgili veri tabanı oluşturmak



Akut Karaciğer Yetmezliği ve Karaciğer Transplantasyonu

Başkan		
Mesut Akarsu	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	mesut.akarsu@deu.edu.tr
Başkan Yardımcısı		
İlker Turan	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	ilkerturan@gmail.com
Sekreterler		
Genco Gençdal	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	gencogencdal@yahoo.co.uk
Gökhan Kabaçam	Güven Hastanesi Ankara	gokhankabacam@yahoo.com
Üyeler		
Gupse Adalı	Prof. Dr. İlhan Varank EAH	gupseadali@gmail.com
Nafiye Urgancı	Şişli Etfal EAH	nafiyeurganci@yahoo.com
Aydın Ş. Köksal	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	koksalas@yahoo.com
Hakan Dursun	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	hadursun@hotmail.com
Yasemin Balaban	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	yhbalaban@gmail.com
Murat Harputluoğlu	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	mharputluoglu@hotmail.com
Ramazan İdilman	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	ramazan.idilman@medicine.ankar.edu.tr

H. Savaş Göktürk	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi	savasgokturk@yahoo.com
Aysun Çalışkan Kartal	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	aclskn@hotmail.com
Dinç Dinçer	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	dinc@akdeniz.edu.tr
Murat Taner Gülşen	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	mtgulsen@hotmail.com
Ahmet Gürakar	Amerikan Hastanesi	agurakar@gmail.com
Nilay Danış	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	nilaydanis17@gmail.com
Sadettin Hülagü	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	shulagu@hotmail.com
Murat Dayangaç	Florance Nigtingale Hastanesi	mdayangac@hotmail.com
Ebubekir Şenates	Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi	ebubekirsenates@yahoo.com
Tuba Erürker Öztürk	Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi	drozturktuba@gmail.com
Osman Cavit Özdoğan	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	drcemcekic@hotmail.com
Şencan Acar	Memorial Ataşehir	sancanacar@yahoo.com
Murat Kıyıcı	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	mkiyici@uludag.edu.tr
Çiğdem Arıkan	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	cigdemarikanmd@hotmail.com
Kadir Dökmeci	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	akdokmeci@hotmail.com

AKY ve KN özel ilgi alanı grubu çalışmaları;

1. Yapılan çalışmalar

1. TKAD Karaciğer nakli sonrası HBIG kullanım kılavuzu
2. The COVID-19 pandemic: Clinical practice advice for gastroenterologists, hepatologists, and liver transplant specialists
3. Natural outcomes of patients with acute liver failure undergoing liver transplantation: a novel index for predicting early mortality
4. Recommendations for hepatitis b immunoglobulin and antiviral prophylaxis against hepatitis b recurrence

1. Devam eden çalışmalar

1. Karaciğer nakli yapılan hastalarda Covid 19 enfeksiyonu
2. Türkiye’de karaciğer nakli etyolojisinde değişim

1. Planlanan çalışmalar

1. Karaciğer nakli sonrası gelişen denovo kanserler
2. Karaciğer nakli sonrası nüks delta enfeksiyonu
3. Türkiye’de akut karaciğer yetmezliği veri tabanı oluşturma
4. Türkiye’de karaciğer nakli sonrası gelişen biliyer sorunlar
5. Eksplant karaciğer ve biyolojik materyal biyobanka oluşturma
6. Türkiye’de HCC ve karaciğer nakli

TKAD AKY ve KN özel ilgi alanı grubunun giderek gelişerek ulusal ve uluslararası düzeyde değerli çalışmalar yapması en önemli hedeflerimizdir. Tüm üyelerimizin bu konuda destek vermesini diliyoruz ve önemsiyoruz.

Soru

- Aşağıdaki viral etyolojilerden hangisinde AKY gelişimi en nadirdir?

- A. Hepatit A
- B. Hepatit B
- C. Hepatit C
- D. Hepatit E