

Karaciğer Destek Sistemleri

Extracorporeal Liver Support System

Dinçer YILDIZDAŞ^a

^aÇocuk Yoğun Bakım BD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dinçer YILDIZDAŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakım BD,
Adana, TÜRKİYE
dyildizdas@gmail.com

ÖZET Karaciğer yetmezliği destek tedavilerine karşın yüksek mortalite ile seyretmekte olan bir tablodur. Karaciğer yetmezliğinde mevcut tedavi yaklaşımları; olayı tetikleyen faktörlerin ortadan kaldırılması, mevcut ya da olası metabolik, hemodinamik komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Bu müdahaleler ile karaciğer eski haline dönebilir fakat bu arada geçen süreyi en kısa ve hasarsız bir şekilde atlama ya da yapılması zorunlu hale gelmiş karaciğer transplantasyonu işlemine hastayı ulaştırıp en uygun şartlarda cerrahiye almak hasta sağlığını açısından hayati önem taşır. Ekstra-korporal karaciğer destek sistemleri, bu kritik dönemde karaciğer fonksiyonlarını mümkün olduğunca sürdürebilmek amacıyla güden, bu amaçla oluşturulmuş yaşam destek üniteleridir. Karaciğer yetmezliğinde kullanılan destek sistemleri üzerindeki çalışmalar son 30 yıldır devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer destek sistemleri; plazmaferez

ABSTRACT Liver failure is progressing with high mortality against to support treatments. Present treatment approaches for liver failure are to remove triggering factors, and to treat of present or possible metabolic, hemodynamic complications. The liver can return to its old situation with these responses; but, it is vitally important for survival of patient to elude this elapsed time in a shortest time and as non-damaged as much as possible, and to take the patient to surgical intervention in the most appropriate way through getting the patient to obligatory liver transplantation. Extracorporeal liver support systems are life support units formed with the aim of proceeding liver functions as much as possible in this critical period. Studies on supports, used for liver failure have been continuing for 30 years.

Key Words: Extracorporeal liver support system; plasmapheresis

Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):99-103

Karaciğer yetmezliği (KY) nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 27.000'den fazla ölüm meydana gelmektedir.¹ Bu hastaların yaklaşık onda birinde akut ve potansiyel olarak geri dönüşümlü olan karaciğer yetmezliği tablosu vardır ve eğer uygun bir ekstrakorporal karaciğer destek sistemi uygulanırsa bu hastaların bir kısmı hayatta kalabilir.

Ekstrakorporal karaciğer destek sistemleri karaciğer yetmezliğindeki hastalara alta yatan tablo gerileyene veya transplantasyon yapılanaya kadar geçen sürede destek olmak amacıyla 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-artifisiyel (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.¹⁻³ Biyolojik sistemlerin maliyetinin yüksekliği, hepatositlerin tedarik edilmesinde ve uzun süre canlılıklarını devam ettirebilmesinde yaşanan teknik zorluklar nedeni ile Avrupa ülkelerinin önemli bir kısmında non-biyolojik destek üniteleri kullanılmaktadır.

NON-BİYOLOJİK KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİ

Non-biyolojik destek üniteleri değişik özelliklere sahip ekstrakorporal pompa makineleri ile uygulanmaktadır. Genellikle kullanılan pompa makinelerinde değişik destek ünitelerinin uygulanabilmesini sağlayan seçenekler bulunmaktadır. Subklavyen, internal juguler veya femoral vene yerleştirilen 2 yollu geniş lümenli kateterler yoluyla uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalardaki temel amaç taşıyıcı proteinlere bağlı olan esansiyel hormonların, büyüme faktörlerinin, immünoglobulinlerin, 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 etiopatogenezinde 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.^{4,5}

Non-biyolojik karaciğer destek sistemleri başlıca 3 ana gruba ayrılmaktadır;

1. Sürekli renal replasman tedavileri (Sürekli veno-venöz hemodiyaliz, Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, Sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon, Sürekli yavaş ultrafiltrasyon, Sürekli yüksek değişimli diyaliz, Sürekli plazmafiltrasyon adsorbsiyon)

2. Plazmaferez ve Plazma exchange (değişimi)

3. Karaciğer replasman tedavisi (MARS ve PROMETHEUS)

DEVAMLIL RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Genellikle geniş lümenli bir santral yol ile yapılmasına karşın A-V fistül kullanılarak da yapılabilir. Hastadan gelen venöz kan, veno-venöz devresi olan peristaltik pompa içine girer. Aralıklı hemodiyaliz uygulamasına göre sınırlı volümde ancak sürekli olarak sıvı çekilerek hastanın hemodinamisinin daha az etkilenmesi amaçlanmaktadır.⁶ 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.^{7,8} Ünitelerde kullanılan membranlar kompleman ve diğer humoral sistemlerin aktivasyonunu sınırlayacak şekilde biyo-uyumlu materyalden yapılır (poliakrilonitril, polimetilmetakrilat, vb.). 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'dur. Gerekli hallerde KCl, kalsiyum ve magnezyum eklenebilir. Bikarbonat veya laktat kullanılarak pH tampone edilebilmektedir. Sistemin antikoagülasyonu için sıklıkla heparin (fraksiyone olmayan) tercih edilmekle birlikte düşük molekül ağırlıklı heparin, sitrat, prostasiklin veya nafamostat mesilat'da kullanılabilir.^{8,9} İşlem sonrasında kan tekrar hastaya replasman sıvısı ile veya replasman yapılmadan verilir. Altı farklı devamlı renal replasman uygulaması yapılabilmektedir.

Devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH):

Konveksiyon yöntemi ile kanda çözünen toksinlerin atılımının sağlanması esasına dayanır. İnsan böbreğinin normal fonksiyonuna benzer bir mekanizma ile çalışmaktadır. Eriyikler yüksek basınçlı bölgede solvent ile çözümler ve yüksek basınçlı bölümden düşük basınçlı bölüme doğru yüksek geçirgenlikteki membrandan geçerek hareket ederler. Bu mekanizmada transmembran basınç gradiyenti önem taşır. Konveksiyon filtrasyon hızına, membran geçirgenliğine ve eriyik konsantrasyonu

nuna bağlıdır. Orta büyüklükteki moleküller (<60 kDa) Difüzyon yöntemine oranla daha etkili olarak uzaklaştırılır. Bu yöntemde pompa sisteminde replasman sıvısı (filtre öncesi veya filtre sonrası) kullanılarak yüksek volümlerde (36-48 saate dek kesintisiz uygulama yoluyla) hemofiltrasyon yapılabilir.⁹

Devamlı veno-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF):

Diffüzyon ve konveksiyon yöntemleri birlikte kullanılmaktadır. Yüksek geçirgenlikteki membran aracılığı ile küçük ve orta büyüklükteki moleküllerin (<60 kDa) uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Bu yöntemde CVVH yöntemine ek olarak sisteme diyalizat da eklenmektedir.⁹

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.¹⁰ 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.¹¹

PLAZMAFEREZ VE PLAZMA DEĞİŞİMİ (EXCHANGE)

İlk zamanlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksinleri kandan uzaklaştırmak için kullanılan 2 temel yöntem aferez ile plazma değişimi ve tam kan değişimiydi.¹²⁻¹⁴ Bu prosedürler ile kan volümünün belirli bir yüzdesi vücuttan uzaklaştırılır ve dolayısıyla toksinler kandan uzaklaştırılır. Bunların spesifik olmayan bazı toksinleri kandan uzaklaştırmada kullanışsız ve yetersiz prosedürler olduğu kanıtlanmıştır. Sürekli toksin üretimi olan bir ortamda sadece birkaç saat süren ve toplam kan volümünün sadece belirli bir bölümünü değiştiren bir değişim prosedürü görece olarak oldukça küçük bir günlük temizleme işlemini gerçekleştirmektedir.

Plazmaferez son 30 yılda akut karaciğer yetmezliğinin yönetiminde sporadik olarak kullanılmıştır. Küçük seriler toksikasyona sekonder akut yetmezlikli hastalarda bazı faydalarını rapor etmiştir. Tedavi için gerekece ya-

şamı tehdit eden komplikasyonları önlemektir, çünkü toksin uzaklaştırıldığında ve karaciğer rejenerasyonu başladığında spontan iyileşme için olasılık vardır. Benzer arguman gecikmiş karaciğer allogreft fonksiyonlu, greft iyileşmesine fırsat verilen hastaların, tedavisinde plazmaferez uygulaması kullanılmıştır.

Plazmaferezin akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili kanama diatezini düzeltebileceğini gösterilmiştir. Koağülopatinin düzelmesi normalde karaciğer tarafından sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin değişmesinin sonucudur. Kısa yarılama göz önüne alındığında, büyük yarar olasılıkla faktör VII düzeylerinin düzenlenmesi sonucu oldu. Teorik olarak bu faktörlerin rekombinant proteinler tarafından desteklemesi aynı faydalı etkiyi gösterebilir ve ticari olarak büyük miktarlarda olduğu düşünülerek kullanılabilir.

Akut, fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda bulunan bazı toksinlerin yapay membranlar ile kandan uzaklaştırılabildikleri de bildirilmiştir.¹⁵ Özet olarak, plazmaferez akut karaciğer yetmezliği sırasında komplikasyonları önlemede kullanışlı bir tekniktir. Çocuklarda volüm yükü olmadan ve renal fonksiyonlar korunarak koagülasyonun düzeltilmesi mümkündür. Bu demek değil ki, plazmaferezin karaciğer yetmezliği için kesin tedaviyi değiştirmekte, pek çok hastada karaciğer transplantasyonu gereklidir. Toksik hasarlı az bir grupta plazmaferez hepatosit iyileşme ve yenilenmesi için zaman sağlar.

KARACİĞER REPLASMAN TEDAVİSİ (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, Hamburg, Germany) uygulanabilmektedir.¹⁶ MARS temelde uç ana ünitelerden oluşur; proteine bağlı toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan sürekli albumin diyaliz devresi (albuminin geçemeyeceği, 60 kDa'dan küçük moleküllerin geçişine izin veren polisulfon yapıdaki membran), albumine bağlı toksinleri tutan, albumini reaktif eden ve tekrar dolaşıma dönmesini sağlayarak geniş volümde albumin desteği yapılmasını önleyen ve klasik hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yapılmasını sağlayan sürekli renal replasman devresi. PROMETHEUS sisteminde ise albumin 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 albumine bağlı maddelerin atılımı etkin olarak sağlanmaktadır.

Non-biyolojik destek sistemlerinin en gelişkin üyeleri olan MARS ve PROMETHEUS'un kronik hastalık zeminindeki akut karaciğer yetmezliğinin tedavisindeki etkinlikleri, sitokin yükünü belirgin olarak azaltabilmeleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. 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 sağlanmadığı bildirilmiştir.¹⁶ 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. 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.¹⁶

Karaciğer yetmezliğinin klinik seyrine hakim olan tablolar (hepato-renal sendrom, ensefalopati, hiperbilirubinemi, hepato-pulmoner sendrom ve multiorgan yetmezliği) dikkate alındığında, destek ünitelerinin farklı özellikleri ön plana çıkarılarak tedaviler şekillendirilmektedir. Hepato-renal sendromun hakim olduğu karaciğer yetmezliği tablosunda devamlı veno-venöz hemodiafiltrasyon tedavisi ilk seçenek olarak tercih edilmekte, yanıt alınamayan durumda ise MARS veya PROMETHEUS uygulamalarına geçilmektedir. Hepatik ensefalopatinin hakim olduğu karaciğer yetmezliğinde ise ilk yaklaşım olarak plazmaferez (veya plazma değişimi) tercih edilmekte, tabloya hepato-renal sendromun da eklenmesi halinde devamlı veno-venöz hemodiafiltrasyon uygulamasına da başlanmaktadır. Bu tedavilere yanıt alınamayan vakalarda ise MARS veya PROMETHEUS kullanılmaktadır. Hiperbilirubineminin hakim olduğu karaciğer yetmezliği tablosunda plazmaferez (veya plazma değişimi) tedavisi

ile başlanmakta, yanıt alınamaması halinde tedaviye Hemoperfüzyon uygulaması da eklenmektedir. Klinik düzelmenin 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 (ekstrakorporal 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.

SONUÇ

Karaciğer yetmezliği akut ve kronik zeminde gelişen akut yetmezlik şeklinde oluşabilir. Ciddiyet ve süresi farklı gelişse de sonuçta ensefalopati, ilerleyici sarılık, hepatorenal sendrom ve hemodinamik değişiklikler gibi ortak klinik sonuçlar doğurur. Bu son organ disfonksiyonlarının fizyopatolojik temelleri benzerdir ve karaciğerin burada merkezi bir rolü vardır. Bozuklukların geri dönüşümlü olması yada karaciğer nakli gerektirmesi bu kritik süreç farklı özellikteki karaciğer destek sistemleri ile aşıldığında hasta sağ kalımını doğrudan etkileyecek bir öneme ulaştırır. Bu amaçla kullanılan karaciğer destek sistemleri çaresiz kaldığımız bir süreçte bir umut ışığı olabilecek potansiyeli taşımakla beraber mevcut bilimsel veriler çok umutlu ve olumlu konuşabilmemiz için henüz yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Steinhorn DM, Alanson EM, Banchman TE. Acute liver failure, liver transplantation and extracorporeal liver support. In: Fahrman BP, Zimmerman J, eds. *Pediatric Critical Care*, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.1272-84.
2. Watanabe FD, Rosenthal P. Medical therapy. In: Demetriou AA, ed. *Support of the Acutely Failing Liver*. Austin, RG Landes; 1996. p.22-32.
3. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut* 2004;53(6):890-8.
4. Fong Y, Moldawer LL, Shires GT, Lowry SF. The biologic characteristics of cytokines and implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170(4):363-78.
5. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 2002;6(3):193-8.
6. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9306):558-63.
7. Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):617-46, x-xi.
8. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67(2):653-8.
9. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 5:67-72.
10. Ronco C. Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. *Crit Care* 2006;10(1):123.
11. 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(4):1217-23.
12. Akdogan M, Camci C, Gurakar A, Gilcher R, Alamian S, Wright H, et al. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher* 2006;21(2):96-9.
13. Kondrup J, Almdal T, Vilstrup H, Tygstrup N. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1992;15(11):669-76.
14. Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002;6(6):419-24.
15. Mandal AK, King KE, Humphreys SL, Maley WR, Burdick JF, Klein AS. Plasmapheresis: an effective therapy for primary allograft non-function after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70(1):216-20.
16. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006;10(6):R169.