

# Akut ve Kronik Karaciğer Yetmezliğinde Köprüleme Tedavileri



Prof. Dr. Figen Özçay  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve  
Beslenme Bilim Dalı, Ankara



[Redacted]



[Redacted]

# Capillano Suspension Bridge

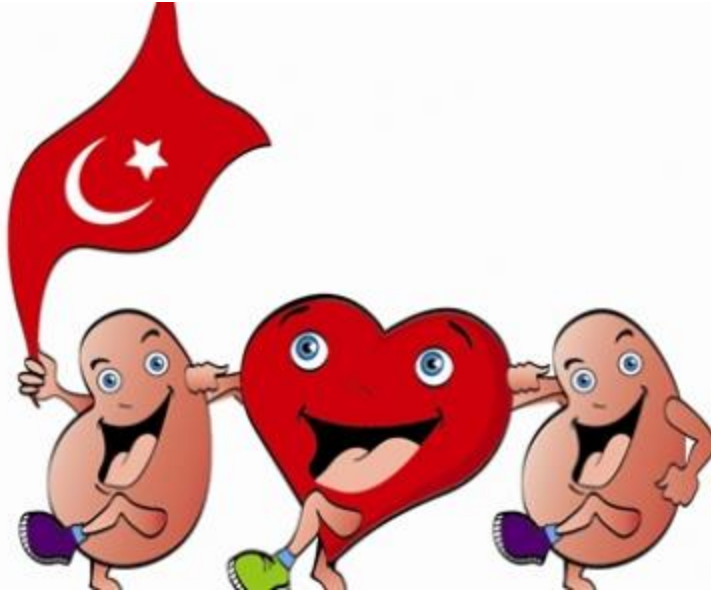
## Vancouver/British Columbia



# Karaciğer diyalizi



- Çocuk nefroloji ve hepatoloji uzmanlarının birlikte çalıştığı alan





# Karaciğer diyalizi

---

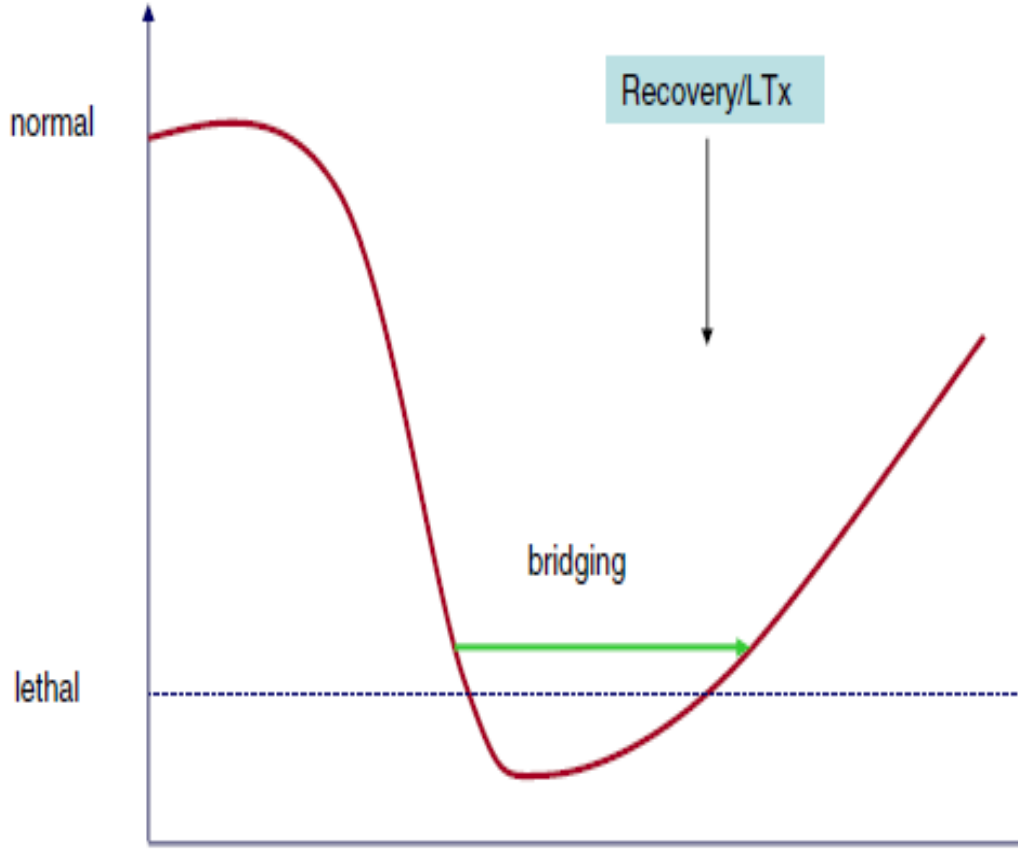
- Akut, kronik ve kronik üzerine eklenmiş akut karaciğer yetmezliği olan çocukların büyük bir kısmı karaciğer nakli gerektirir.
- Sınırlı organ kaynağı
- Karaciğer fonksiyonlarının spontan düzelmesine ya da karaciğer nakline kadar destek/köprüleme tedavileri gerekli.
- Extracorporeal liver assist devices (vücut dışı karaciğer destek sistemleri)

# İdeal karaciğer destek sistemi nasıl olmalı?

---

- Neleri yapmalı?
- Detoksifikasyon
- Sentez
- Düzenleme
- Hemodiyaliz suda çözünen toksinleri uzaklaştırır.
- KY de etkili olmaz, çünkü bu durumda bir çok toksin albumine bağlıdır.
- O zaman albumin diyalizi !!!!

Liver function



KC rejenerasyonuna ya da kc nakline kadar zaman kazanmak

# Extracorporeal liver assist devices (vücut dışı karaciğer destek sistemleri)

- Erişkindeki çalışmalarda standart tıbbi tedaviye göre yararlı :: Çocuklarda yeterli çalışma yok.
- Toksinlerin ve vazoaktif bileşiklerin uzaklaştırılması
- Portal hipertansiyonun düzenlenmesi
- Hepatik ensefalopatinin düzelmesi
- Hemodinamik dengenin sağlanması
- Sistemik ve serebral dolaşımın düzenlenmesi
- İntrakranyal basıncın azalması
- Böbrek fonksiyonlarının düzelmesi
- Kaşıntının azaltılması





# Extracorporeal liver assist devices (vücut dışı karaciğer destek sistemleri)

---

- Erişkinlerde kısa dönemde hepatorenal sendromun düzelmesi
- Kronik üzerine akut yetmezlik gelişen olgularda mortalitenin ve karaciğer nakil gereksiniminin azalması
- Ancak uzun vadede sağkalım üzerine etkisi yok.
- Akut karaciğer yetmezliğinde metaanalizlerde mortalite üzerine etkisi saptanmamış.



# MARS

---

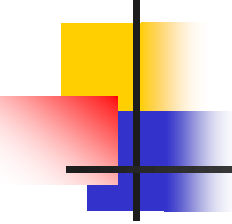
- Çocuklarda 10 olguluk MARS serisinde, tolere edilebildiği, erişkinlerdekine benzer şekilde suda eriyen ve proteine bağlı toksik maddelerin temizlendiğini, bu nedenle HE ve hemodinamik dengenin dñzenlenmesinde yararlı olduğu sonucu çıkarılabilir.
- Özellikle kolestaza bağlı kaşıntıda serum safra asitlerini %60 oranında azaltarak yararlı olduğu bildirilmiştir.



# Extracorporeal liver assist devices (vücut dışı karaciğer destek sistemleri)

---

- Günümüzde kullanılan 4 farklı yapay (artificial/ non-biological) sistem var.
- **Plasma exchange** combined with hemodialysis (PE/HD)
- **MARS** molecular adsorbent recirculating system
- **Prometheus** (fractionated plasma separation and adsorption)
- **SPAD** Single-pass albumin dialysis



# Biyolojik-yapay (bio-artificial) destek sistemleri

---

- Rutin kullanımda değil.
- KC hücreleri içeren biyoreaktörler
- Domuz hepatositleri
- İnsan CA3 hepatoblastoma hücreleri
- HepatAssist
- ELAD (**E**xtracorporeal **L**iver **A**ssist **D**evice)



## Karaciğer destek sistemlerinin kullanılma potansiyeli olan durumlar

Akut karaciğer yetmezliği

Kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği

KC nakli sonrası graft fonksiyonunun bozukluğu

Karaciğer rezeksiyonu sonrası fonksiyon yetersizliği

PFIK grubunda inatçı kaşıntı

# Karaciğer destek sistemi ne zaman uygulanmalı ??

- Zamanlama, sıklık, süre üzerinde fikir birliği yok
- Standart bir tedavi şekli değil.
- 
- Hepatik ensefalopati evre 3
- Koagülopati
- İndirek bilirubin >25 mg/dl
- HE hızlı ilerlediği için ve gecikmiş olguda yararı olmayacağından evre 2 ensefalopatide başlanmalı
- Karaciğer nakli yapılabilen merkezlerde uygulanmalı
- Karaciğer nakli yapılamayacaksa, yaşam beklentisi yoksa hiç başlanmamalı
- Hepatorenal sendrom
- Hiperamonemi \_\_\_\_\_göreceli endikasyonlar



# MARS

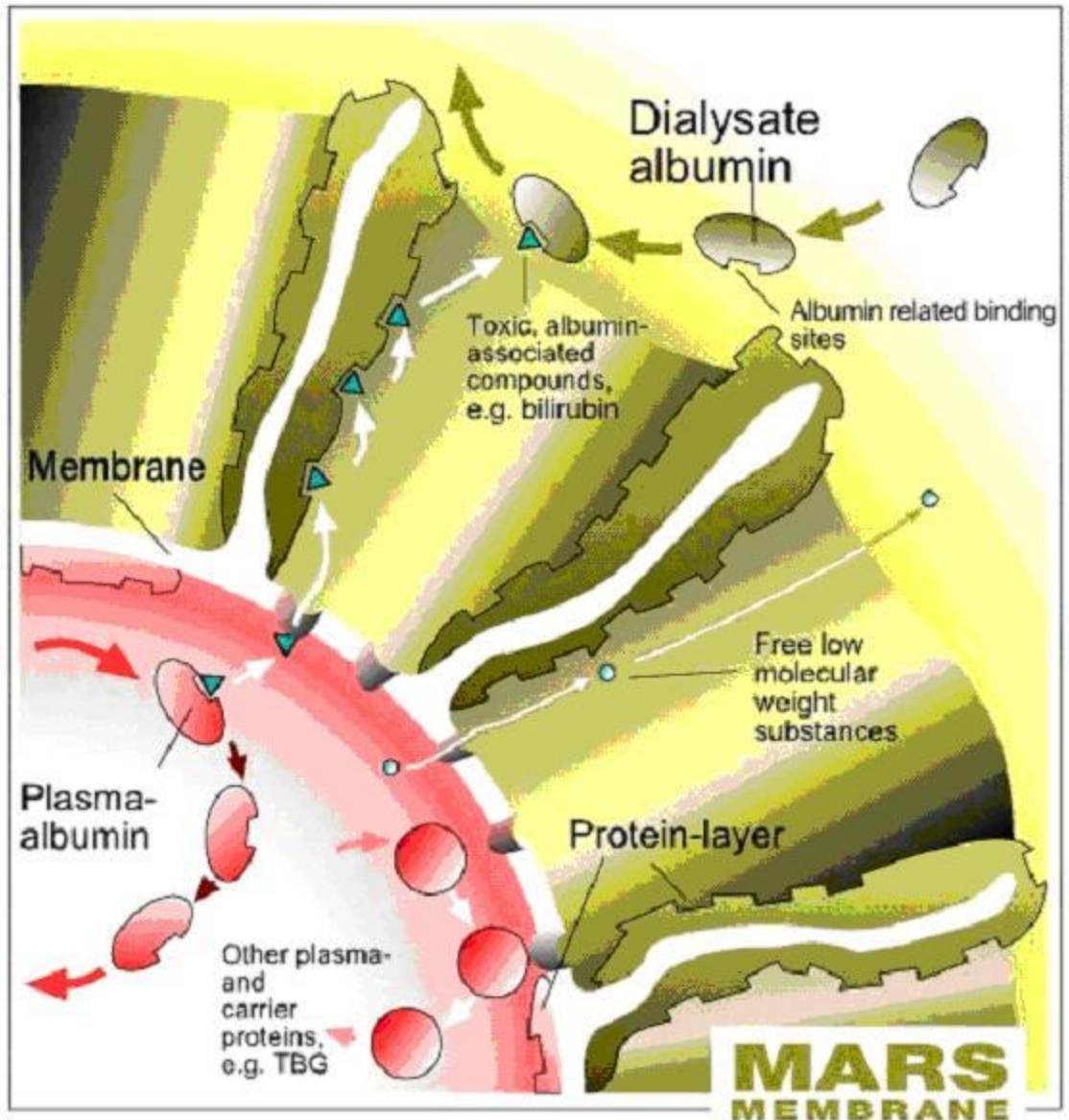
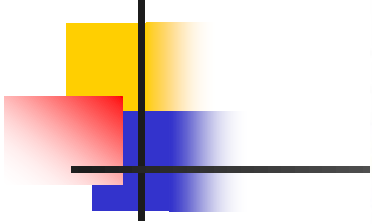
---

- MARS :1996 Teraklin/Almanya
- ABD de ilaç zehirlenmesi dışında kullanımı yok.
- İki diyaliz devresinden oluşmuş.
- Albumin diyalizi +standart hemodiyaliz: suda eriyen +albumine bağlı bileşiklerin uzaklaştırılması:
- Hastaya verilen bir protein yok.
- Enfeksiyon taşınması ve allerji riski yok.
- Bozulmuş koagülasyonu düzeltmek için plazma desteği gerekir.
- Bu durumda sıvı yüklenmesi, ayrıca maliyet yüksekliği gibi sıkıntıları var.
- 1 seans 2000-2400 EU

# MARS ve PRİZMA (CVVH)







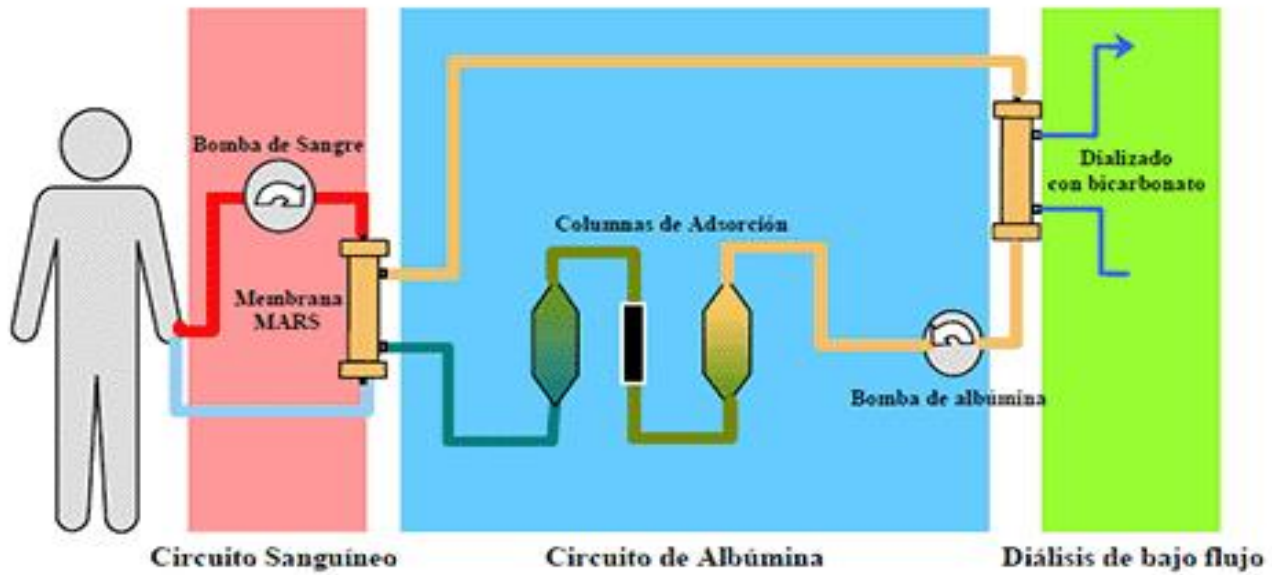
©TERAKLIN 11/98

ELIMINATION OF TOXINS

A)



B)



**Table 1. Putative Hepatotoxins**

---

Albumin Bound

Benzodiazepenes  
Bilirubin  
Cytokines (Tumor necrosis factor  $\alpha$ )  
Bile acids  
Copper and manganese  
Furancarboxylic acid  
Indoxylsulfate  
Middle and short chain fatty acids  
Nitric oxide  
Para-cresol  
Protoporphyrin

Water Soluble

Ammonia  
Aromatic amino acids  
Interleukin-6  
Tryptophan  
GABA

---

GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid.

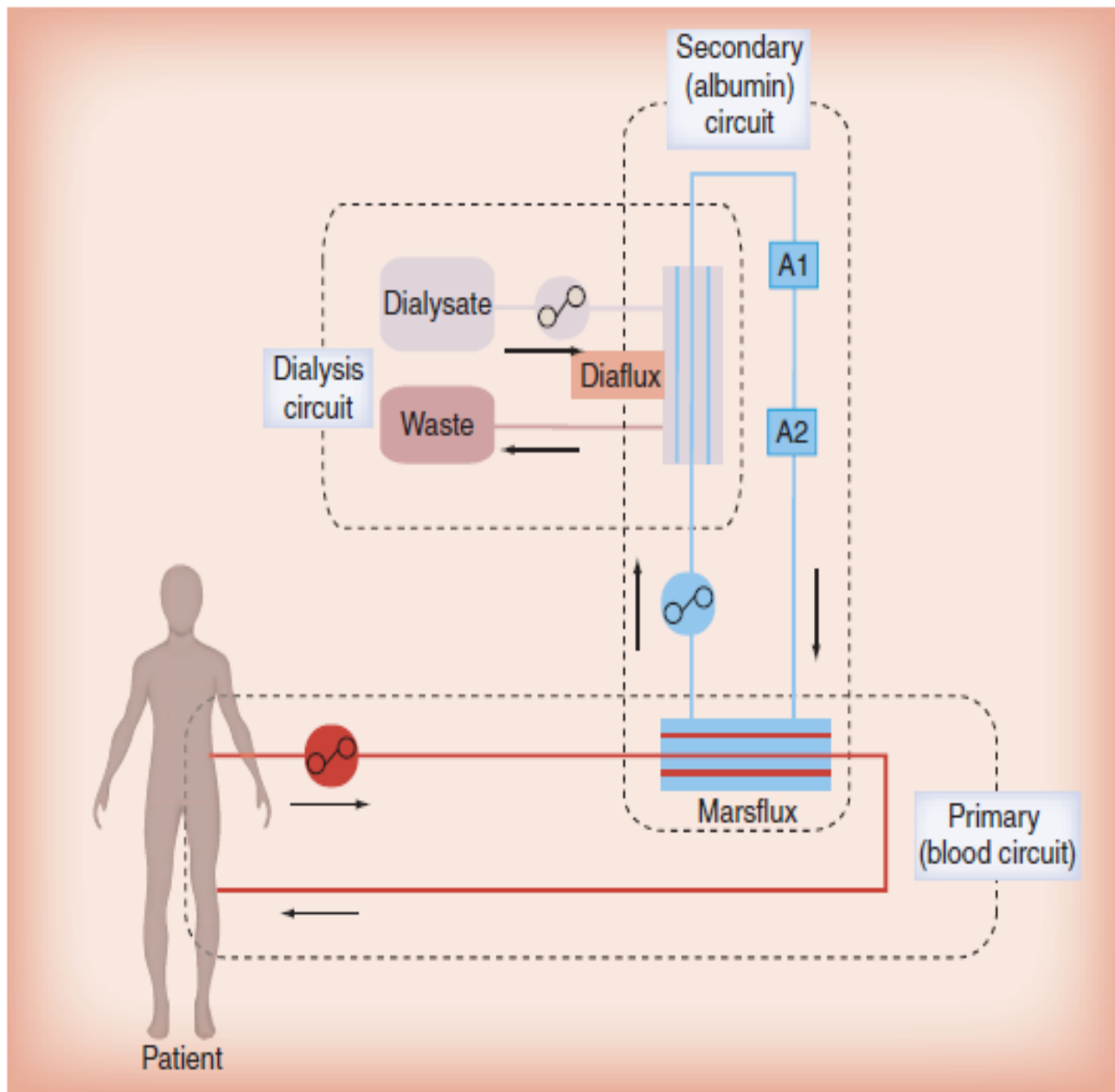
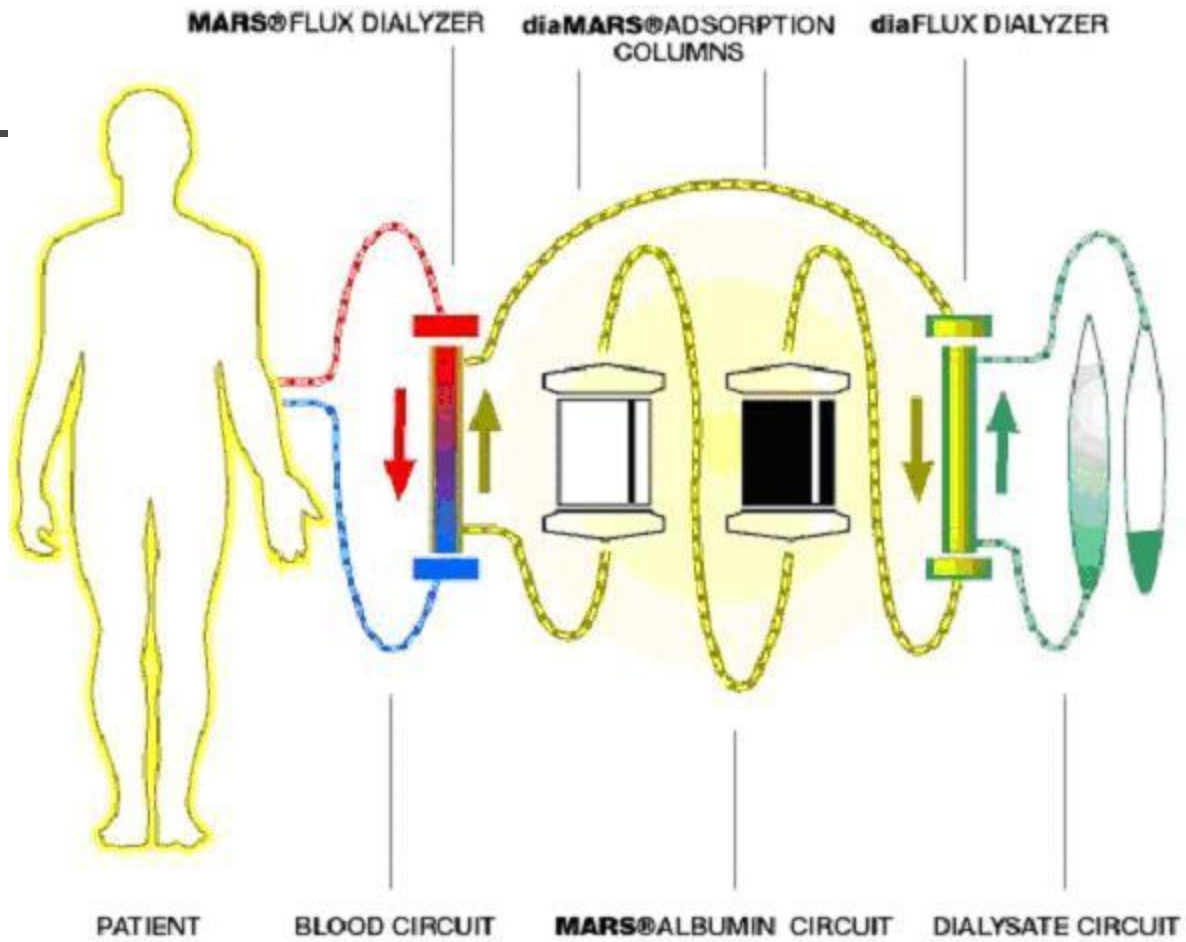
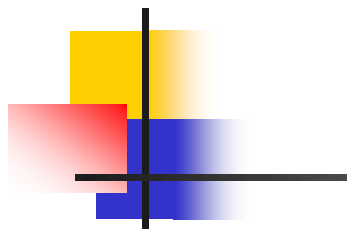


Figure 2. MARS<sup>®</sup> system (Gambro, Germany).





# MARS

---

- MARS için 500-600 ml %20'lik albumin gerekir.
- 8-10 saat/gün
- Albuminin adsorbanlarla temizlenme kapasitesi ile sınırlı süre
- MARS seansı sonrası bilirubin, safra asitleri, laktat, NH<sub>3</sub>, üre, kreatinin azalır

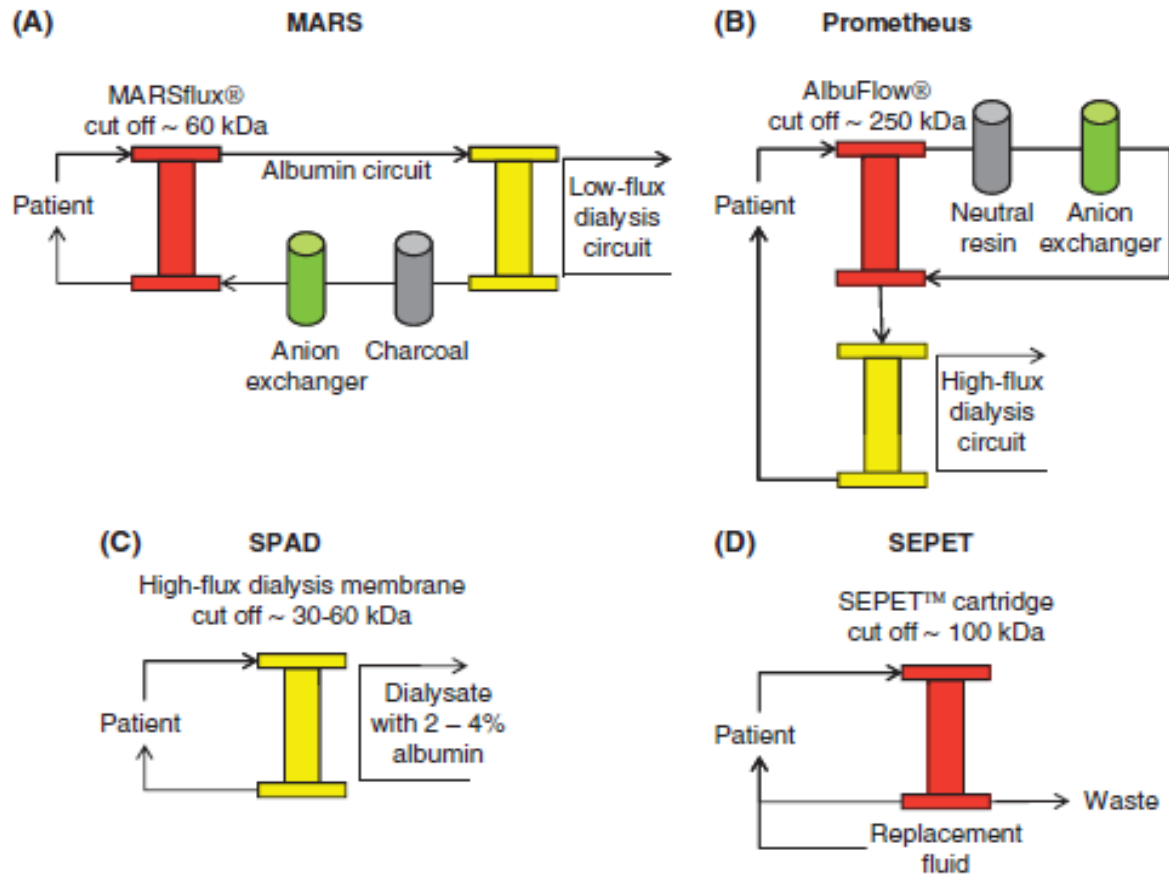


Fig. 2. Schematic depiction of different artificial liver support systems, see text for details (adapted from Stadlbauer et al. (17)).

**Table 2. Biochemical Parameters Pre- and Post-MARS Treatments**

	Patient A		Patient B		Patient C		Patient D		Patient E		Patient F		P
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Bilirubin (mg/dL)	39.2	21	24.1	15.2	23.2	21.8	27.5	7.1	16	3.1	38.8	31	<.009
Ammonia (mg/dL)	204	101	109	77	252	185	240	89	94	44	295	190	<.005
Creatinine (mg/dL)	4.2	1.2	2.7	0.7	2.2	2.1	2.4	1.1	2.1	0.6	2.9	2.1	<.02
INR	3.43	1.36	3.41	1.84	6.24	1.89	2.6	1.7	2.7	1.1	6.58	3.1	NS
AST (IU/L)	444	201	571	560	193	88	189	102	6621	1221	215	170	.07
ALT (IU/L)	568	183	624	600	961	793	495	161	4322	988	864	591	.01
Lactates (mmd/L)	4.3	1.1	4.6	3.1	6.2	4.3	5.9	2.2	5.2	1.7	17	9.1	<.02

INR, International normalized ratio; AST, serum aspartate aminotransferase; ALT, serum alanine aminotransferase; NS, not significant.

## **Pediatric Acute Liver Failure With Molecular Adsorbent Recirculating System Treatment**

G. Novelli, M. Rossi, V. Morabito, F. Pugliese, F. Ruberto, S.M. Perrella, S. Novelli, G. Spoletini, G. Ferretti, G. Mennini, and P.B. Berloco



Table 3. Hemodynamic Changes Pre- and Post-MARS Cycles

	Patient A		Patient B		Patient C		Patient D		Patient E		Patient F		<i>P</i>
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
HR (beats/min)	101	82	98	77	115	99	87	79	81	70	95	93	.007
MAP (mm Hg)	59	69	64	79	61	70	65	72	62	79	56	60	<.003
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	6.8	5.3	6.1	4.9	7.1	6.9	6.7	5.1	5.9	4.4	7.4	6.9	.006
SVRI (dyn/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	740	1120	790	1300	620	850	760	1400	690	1350	670	680	<.02
PVRI (dyn/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	190	95	230	105	260	160	210	85	170	80	270	190	<.08
Dobutamine (g/kg/min)	5	3	5	2	5	4	5	2	5	3	5	5	.01
Norepinephrine (g/kg/min)	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.2	0.1	0.004	0.1	0.03	0.1	0.1	.3

HR,

## Pediatric Acute Liver Failure With Molecular Adsorbent Recirculating System Treatment

G. Novelli, M. Rossi, V. Morabito, F. Pugliese, F. Ruberto, S.M. Perrella, S. Novelli, G. Spoletini, G. Ferretti, G. Mennini, and P.B. Berloco



# PROMETHEUS

---

- Endojen albumin 250 kDa molekül ağırlığına kadar geçirgen olan bir filtreden geçirilir, toksinler adsorbanlarda bağlanır ve sonra hemodiyaliz yapılır.

# Prometheus

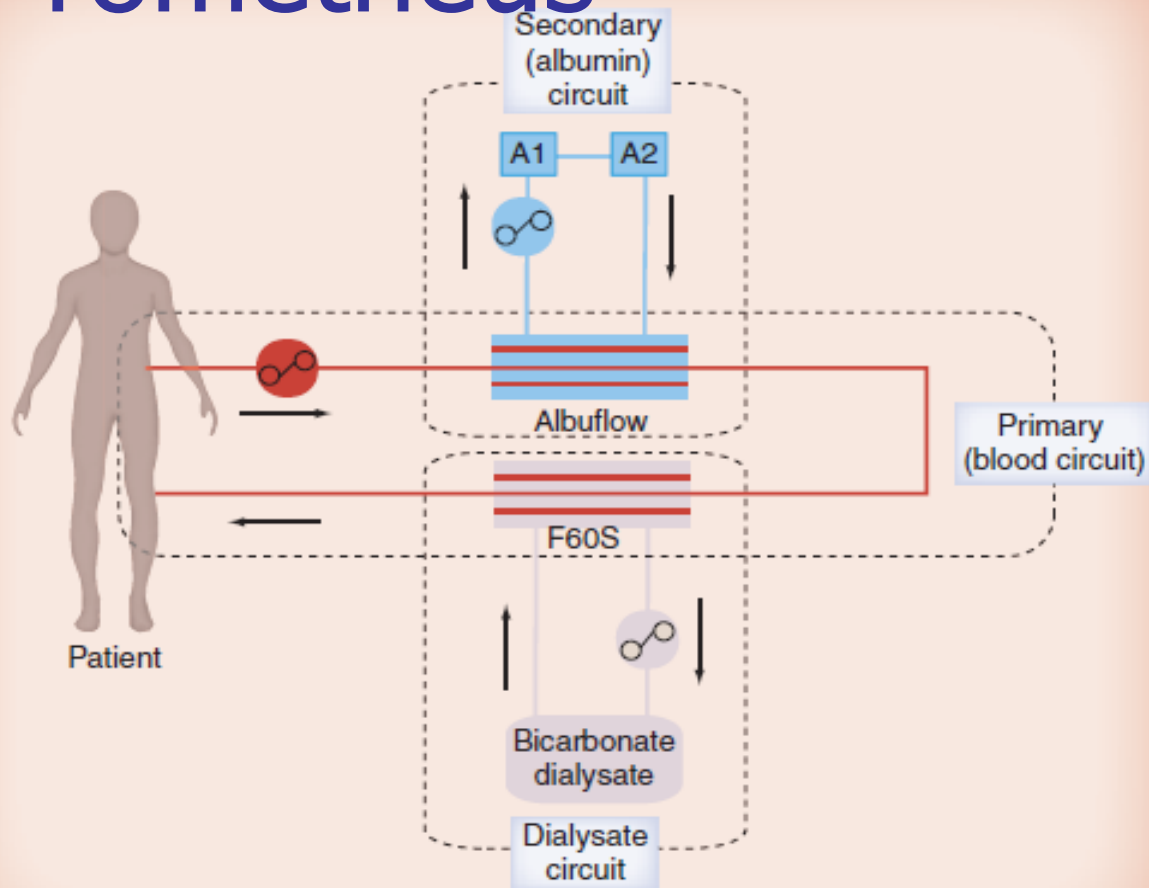
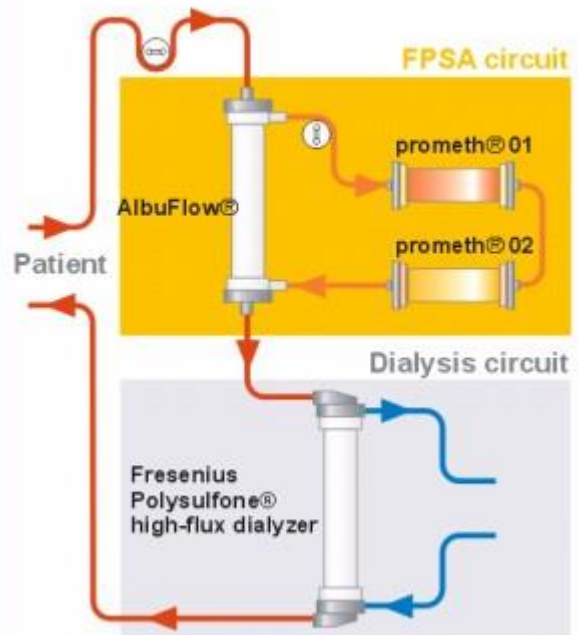


Figure 3. Prometheus® system (Fresenius, Germany).

# The Prometheus System



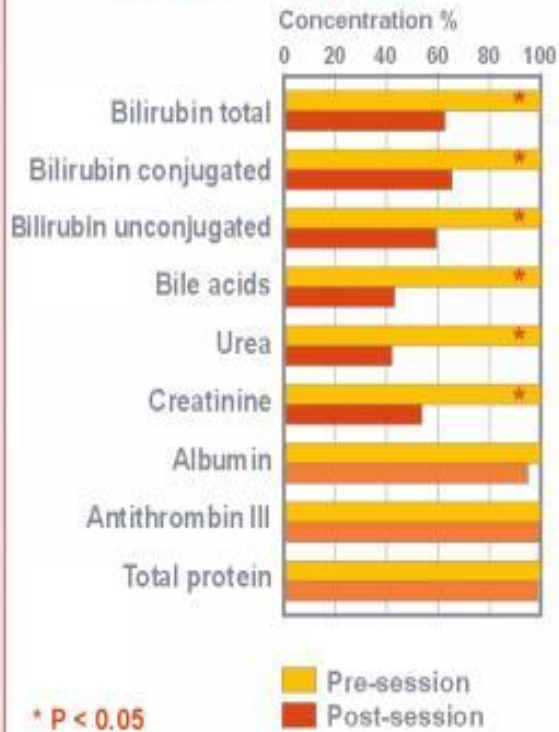
Flow diagram of the Prometheus System



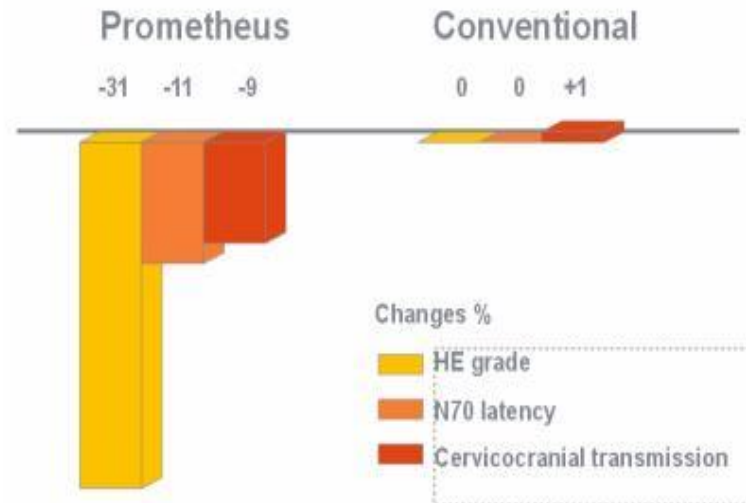
# Prometheus Sistemi



## Detoxification with the Prometheus System



## Hepatic encephalopathy





# SPAD

---

- CVVHD (prizma) cihazını kullanır.
- Standart diyalizat sıvısı albumin ile zenginleştirilir. Son konsantrasyon genellikle %5 albumin olur. (%2-20)
- Farkı :albumin diyalizatı re-cycle olmaz, atılır.
- Standart hemodiyaliz makineleriyle yapılabilir.
- Küçük çocuklarda maliyet etkin, büyük çocuklarda fazla albumin kullanıldığından masraflı.
- 6-10 saat/gün

# Plazmaferez

## ■ 1950'ler

- Hastadan belli miktarda plazmayı uzaklaştırmak ve yerine donör plazmanın veya 5% albuminin konması esasına dayanır.
- TDP/albumin ile yapılır. (Albumin ile yapılırsa koagülasyon bozulabilir)
- Venovenöz dolaşım
- Büyük venler, tercih: subclavian ven.
- Devamlı ya da aralıklı yapılabilir. Bir seansda 10 litreye plazma değiştirilebilir.
- Plazma separatör filtresine gelen kan, şekilli elemanlarından ayrılır. Plazma atılır, yerine aynı miktarda donör plazması verilir.
- Değişim hacmi hastanın tahmini plazma hacminin 1 ila 1.5 katı arasındadır.(50-75 ml/kg)





# PF Etki mekanizmaları

- Patolojik maddelerin mekanik olarak uzaklaştırılmasından başka immünmodülasyona da katkıda bulunur.
- Dolaşan antikolar, monoklonal proteinler, immün kompleksler, toksik faktörlerin uzaklaştırılması
- Spesifik plazma faktörlerinin sunulması
- İmmün sistem üzerine etkiler
  - RES fonksiyonlarında düzelme
  - İnflamatuar mediatörlerin uzaklaştırılması
  - İmmün komplekslerin daha solubl hale geçmesi
  - Sitotoksik tedaviyi güçlendirmek için lenfosit klonlarının stimülasyonu
  - Koagülasyonun düzelmesi



# PF

---

- AST ALT bilirubin ve amonyak düzeyi %40-60 oranında düşer.
- Donör plazmasında bulunan faktör 2,5,7,9,10 artar, INR düzelir.
- Akut hepatik nekroz gelişince laktat, alanin, amonyak, proinflamator sitokinler splanknik alandan salınır. Çok miktarda hücre içi materyel, DNA, RNA, hücre kalıntıları polimerize proteinler mikrodolaşımı bozar. Sistemik kan basıncı bu maddeler nedeniyle düşer, dolaşım daha da bozular. Laktat artar, karaciğer disfonksiyonu nedeniyle oluşan laktat temizlenemez, daha da artar.
- HE düzelse de PF nin etkisi kısa sürelidir.



# Plazmaferez komplikasyonları

---

- Hipotansiyon
- Ödem
- Kanama, trombositopeni
- Hipersensivite
- Hipokalsemi, hipokalemi, hipernatremi (Ca infuzyonu gerekli)
- B,A,C,E vitaminlerinin kaybı
- Metabolik alkaloz (sitrat nedeni ile)
- Ağır olguda sitrat birikimi, laktik asidoza neden olur.

**Table 3** Advantages and disadvantages of MARS compared with other extracorporeal liver support systems

	MARS	Prometheus	SPAD	PE/HD
Advantages	No exogenous protein delivery, no risk of infection or allergy Continuous administration feasible  Good tolerability	No exogenous protein delivery, no risk of infection or allergy Continuous administration feasible	No exogenous protein delivery, no risk of infection or allergy Continuous administration feasible  Relatively easy to perform and cheap in small children	High detoxification capacity Efficient compensation of liver synthesis failure, reduces risk of bleeding Volume and nitrogen neutral balance Relatively cheap Widely available
Disadvantages	Risk of bleeding, additional plasma substitution is associated with volume and nitrogen load High costs and work load (system exchange q. 8–12 h)	Risk of bleeding, additional plasma substitution is associated with volume and nitrogen load High costs and work load (system exchange q. 8–12 h) High extracorporeal volume	Risk of bleeding, additional plasma substitution is associated with volume and nitrogen load High amounts of albumin required for extended treatment and large children	Intermittent therapy (PE), Risk of infection or allergy related to exogenous protein load

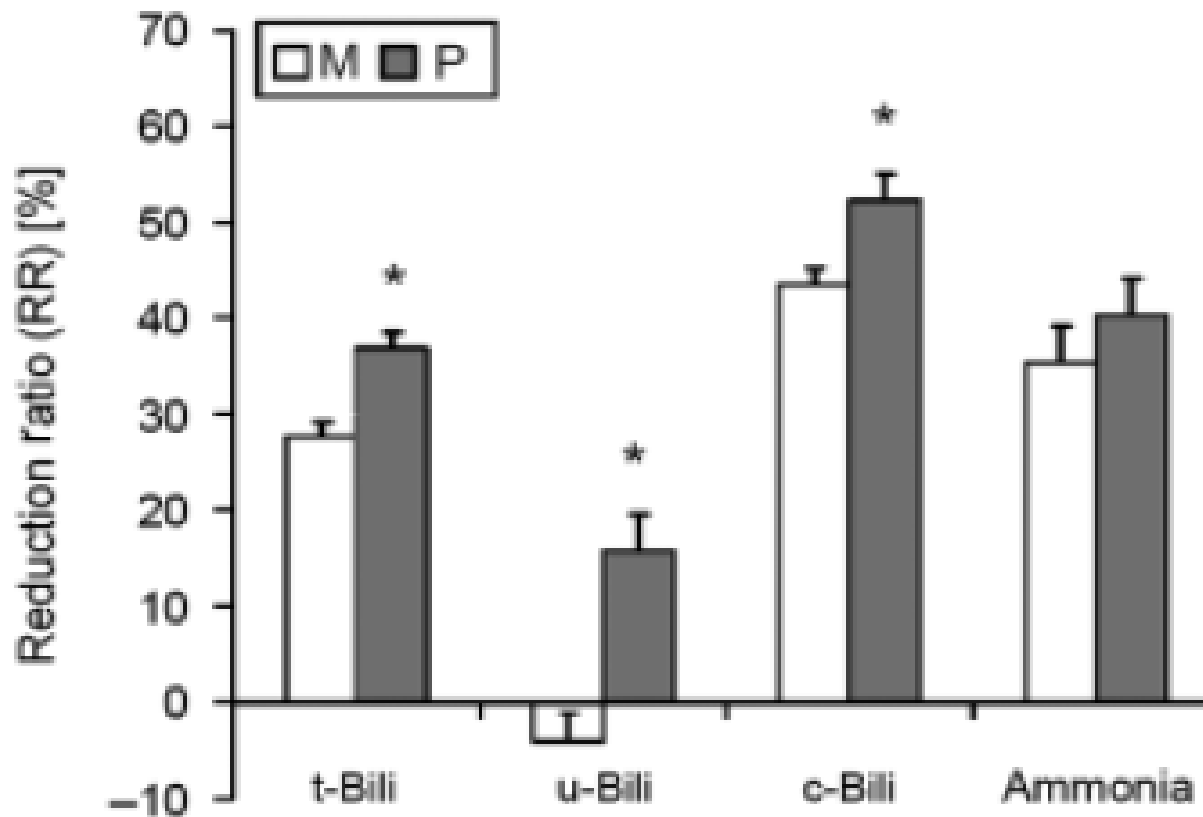
*MARS* molecular adsorbent recirculating system, *SPAD* single-pass albumin dialysis, *PE/HD* plasma exchange in combination with hemodialysis



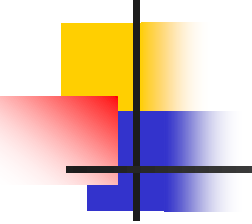
# Karşılaştırma

---

- Prometheus bilirubin temizlenmesinde MARS'a göre daha etkilidir.
- Kardiovasküler stabilite MARS'da daha iyi.
- PE ve HD uygulaması ise bilirubin, amonyak ve INR değerinde daha belirgin düzeltici etkiye sahip.



**Fig. 1.** Reduction ratio as a measure of delivered treatment dose for MARS™ (M, light columns) and Prometheus™ (P, dark columns). t-Bili, u-bili, c-bili: total, unconjugated, and conjugated bilirubin; values are means  $\pm$  SEM. \*Signifies a significant difference between the two groups (adapted from (4)).

- 
- 
- MARS/Prometheus ve SPAD ile koagülasyonun bozulduğu rapor edilmiş.
  - Ek plazma infuzyonu gerekebilir.
  - Trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin membranlarda bağlanması ile açıklanır.
  - Bazı HRS hastalarında MARS ile koagülasyon parametrelerinde düzelme olması, toksinlerin uzaklaştırılması ile hepatik sentez fonksiyonlarının düzelmesine bağlanmış.
  - Ağır koagülopatisi olan çocuklarda PE/CVVH uygulanması önerilir.

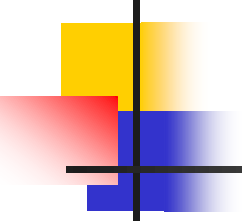


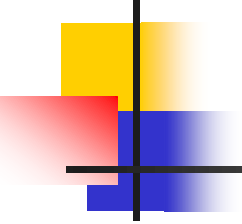
# Sonuç

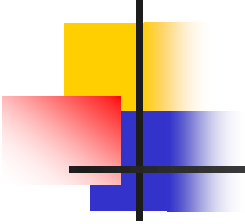
---

- Karaciğer yetmezliğinde ideal bir destek sistem henüz geliştirilememiştir.
- Yöntemlerin avantaj ve dezavantajları vardır.
- Kendi aralarında karşılaştırıldıkları çalışmalar, yaş dağılımı, eşlik eden diğer hastalıklar, hastalıkların çeşitliliği nedeniyle tam sonuç vermekten uzaktır.



- 
- 
- Bu sistemler hastalara bu zor dönemlerinde yardımcı olmaktadır.
  - Sağ kalıma etkileri AKY de tam anlaşılamamıştır.

- 
- 
- Aşağıdaki durumlardan hangisinde karaciğer destek sistemlerinden birinin uygulanması önerilir?
  
  - A. Kronik kompanze karaciğer hastalığı
  - B. Hepatik ensefalopati evre 3
  - C. INR 2 nin üzerinde ise
  - D. Kan basıncı artışı
  - E. GIS kanama



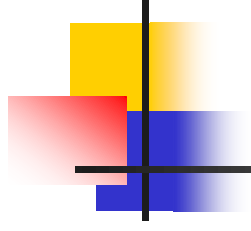
■ Yanıt B



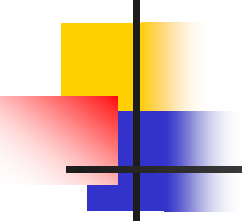
---

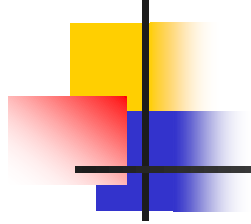
■ Aşağıdakilerden hangisi köprüleme tedavileri için doğrudur?

- A.Çocuklarda AKY de sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir.
- B.10 kg 'ın altındaki çocuklarda uygulanamaz.
- C.Toksinlerin uzaklaştırılması nedeniyle belirgin olarak karaciğer rejenerasyonunu artırır.
- D.Karaciğer nakli yapılamayacaksa veya hastanın sağkalımı beklenmiyorsa hiç başlanmamalıdır.
- E.Çocuklarda RKÇ lar sonuçlanmak üzeredir.

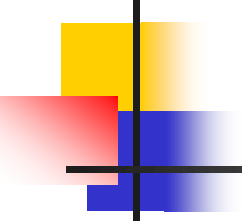


- Yanıt D

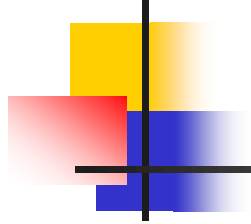
- 
- 
- MARS için hangisi yanlıştır?
  - A. Hazırlanması uzun sürer.
  - B. Proteine bağılı toksinleri uzaklaştırırken, hastaya dışarıdan protein vermez.
  - C. Pahalıdır.
  - D. Pıhtılaşma üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.
  - E. Kolestazdaki kaşıntıyı azaltır.



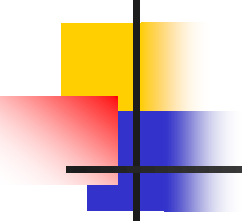
- Yanıt D

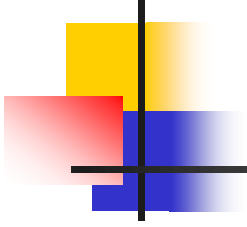
- 
- 
- Plamaferaz /hemodiyaliz hangi seçenekte doğru olarak tanımlanmıştır?
  - A. Toksinlerin uzaklaştırılmasında MARS'dan daha az etkilidir.
  - B. Toksinlerin uzaklaştırılması için özel diyalizatlar gerektirir.
  - C. Yüksek detoksifikasyon kapasitesi vardır.
  - D. İki işlem eş zamanlı uygulanamaz.
  - E. İntermittan bir tedavi yöntemi değildir.





- Yanıt C

- 
- 
- Karaciğer destek sistemleri için hangisi doğrudur?
  - A. Standart tıbbi tedaviye üstündür.
  - B. MARS bilirubini Prometheusdan daha iyi temizler.
  - C. Ciddi kolestatik kaşıntısı olan çocuklarda bu sistemlerle tedavi önerilmemelidir.
  - D. Sitrat antikoagülasyonu bu sistemlerde kullanılmamalıdır.
  - Bebeklerde SPAD MARSa göre daha az etkilidir.



- Yanıt A

---

EDUCATIONAL REVIEW

## **The role of molecular adsorbent recirculating system dialysis for extracorporeal liver support in children**

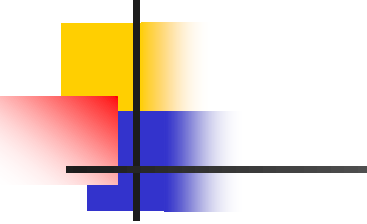
Betti Schaefer • Claus Peter Schmitt

---

ORIGINAL PAPER

## **Efficacy of liver assisting in patients with hepatic encephalopathy with special focus on plasma exchange**

Poul Stenbøg • Troels Busk • Finn Stolze Larsen



Clin Exp Nephrol (2014) 18:41–49  
DOI 10.1007/s10157-013-0838-0

---

REVIEW ARTICLE

## **Current topics in therapeutic plasmapheresis**

Takeshi Nakanishi · Naoki Suzuki ·  
Takahiro Kuragano · Yasuyuki Nagasawa ·  
Yukiko Hasuike

*ASAIO Journal 2012*

## **Liver Support Systems—A Review**

AMBER S. PODOLL, ALEKS DEGOLOVINE, AND KEVIN W. FINKEL

