

Derleme

AKUT İSKEMİK HEPATİT GÜNCEL YAKLAŞIM

Cumali KARATOPRAK¹, Refik DEMİRTUNÇ², Kadir KAYATAŞ¹, Mehmet TEPE³, Seyit UYAR³

Özet

Akut iskemik hepatit; karaciğerde ani gelişen dolaşım yetmezliği veya hipoksiye bağlı olarak gelişir. Genellikle 1 hafta içinde gerileyen, subklinik seyirli ve iyi prognoza sahiptir, çok nadir olarak fulminan seyredebilir. En yaygın nedenler sistemik hipotansiyona yol açan myokard enfarktüsü sonrası kardiyopulmoner kollaps, dekompanse konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner embolidir. İskemik hepatitin ayırıcı özeliği aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin bir hipotansiyon atağından 1 ile 3 gün sonrasında aşırı artışıdır. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra AST, ALT ve LDH düzeyleri 1 ile 3 gün içerisinde pik yapar ve 7 ile 10 gün içinde normale döner. LDH düzeyi hızlı şekilde artmaya eğilimlidir ve ALT/LDH oranı akut hepatitin diğer nedenlerinden farklı olarak iskemik hepatit de 1.5'in altındadır. İskemik hepatit için spesifik bir tedavi yoktur. Bu hastalarda amacımız kardiak outputu düzeltmek ve dolayısıyla hemodinamik bozukluğun altında yatan durumu düzeltmek olmalıdır. Prognoz çoğunlukla altta yatan sistemik hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik hepatit

CURRENT APPROACH TO ACUTE ISCHEMIC HEPATITIS

Summary

Acute ischemic hepatitis, can occur due to sudden circulatory failure or hypoxia in the liver. It regressed usually within 1 week and has subclinical course and a good prognosis, very rarely, fulminant course. The most common causes are systemic hypotension leading to cardiopulmonary collapse after myocardial infarction, decompensated congestive heart failure or pulmonary embolism. The hallmark finding of ischemic hepatitis is a massive increase in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) levels 1 to 3 days after an episode of systemic hypotension. After obtaining hemodynamic stability, AST, ALT and LDH levels peak within 1 to 3 days and return to normal within 7 to 10 days. LDH level tends to rise quickly and ALT / LDH ratio is less than 1.5 in ischemic hepatitis unlike other causes of acute hepatitis. There is no specific treatment for ischemic hepatitis. In these patients our aim is to rectify cardiac output and underlying situation of hemodynamic deterioration. Prognosis is usually associated with severity of the underlying systemic disease.

Keywords: Acute ischemic hepatitis

1. İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, Uzman Dr.

2. İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, Klinik Şefi, Doç. Dr.

3. İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, Asistan Dr.

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 14.02.2011-18.03.2011

Giriş

Akut hepatit; çok sayıda etyolojiye bağlı olarak karaciğerde hücre nekrozu ve inflamasyonu ile sonuçlanan durumlarda görülebilir. Akut hepatit tablosuna en sık enfeksiyonlar (hepatotropik virüsler, viral olmayan enfeksiyon ajanları), toksik hepatit, iskemik hepatit, ağır otoimmün hepatit, kronik aktif hepatit, akut Budd-Chiari sendromu, Wilson hastalığı ve gebelik ile ilişkili sendromlar yol açabilir¹.

Akut iskemik hepatit; karaciğerde ani gelişen dolaşım yetmezliği veya hipoksiye bağlı olarak gelişir. Kendine özgü klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri vardır. Genellikle 1 hafta içinde gerileyen, subklinik seyirli ve iyi prognoza sahiptir, çok nadir olarak fulminan seyredebilir². En yaygın nedenler sistemik hipotansiyona yol açan myokard enfarktüsü sonrası kardiyopulmoner kollaps, dekompanse konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner embolidir (Tablo 1). Önceden portal hipertansiyon veya kronik pasif konjesyonu olan hastalarda da karaciğer kanlanmasında yetersizlik sonucunda iskemik hepatit oluşabilir. Dahası iskemik hepatit hipotansiyon olmadan da obstrüktif uyku apne sendromu, solunum yetersizliği veya septik şok gibi metabolik aktivite ve oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda da görülebilir³ (Tablo 1).

İskemik hepatitin patogenezinde esas sorumlu, sistemik hipotansiyon olarak bilinmektedir. İskemik hepatitli hastaların % 50'sinden daha fazlasında hasarı tetikleyen neden olarak hipotansi-

yon olmasına rağmen iskemik hepatitin oluşması için tek başına hipotansiyon yeterli değildir. Dahası kardiyak outputta azalma ve karaciğer kan dolaşımının bozulması hem iskemik hepatit hem de pasif konjesyona neden olur. Uzun süreli pasif konjesyon sinuzoidlerde ödem ve fibrozise yol açar ve buna bağlı olarak oksijen ve nutrisyon ürünlerinin diffüzyonu bozulur. Bu durum zon 3 hepatositlerde hipoksik hasar riskini artırmaktadır⁴ (Şekil 1).

Seeto ve arkadaşları 31 iskemik hepatit tanısı konulmuş hasta ile 20 dakikadan daha fazla süre ile tansiyonu ölçülemeyecek kadar düşük olan major travma sonrası hemorajik şok geçiren ve primer karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış. Travmatik şoktaki hastalarda ılımlı aspartat aminotransferaz (AST)(72-78 IU) ve alanin aminotransferaz (ALT)(51-55 IU) artışı olmasına rağmen hiçbir hastada iskemik hepatit gelişmemiştir. Dikkat çeken ise iskemik hepatit olgularının hemen hemen tümünde (%94) sağ kalp yetmezliği görülmüş olmasıdır. Bu bulgular karaciğerin çift taraflı kanlanmasının (portal ven ve hepatic arter) iskemiye karşı karaciğeri koruyucu olduğu ve pasif konjesyonun hepatositlerin hipoksik hasarını ağırlaştırabileceğini göstermektedir⁵.

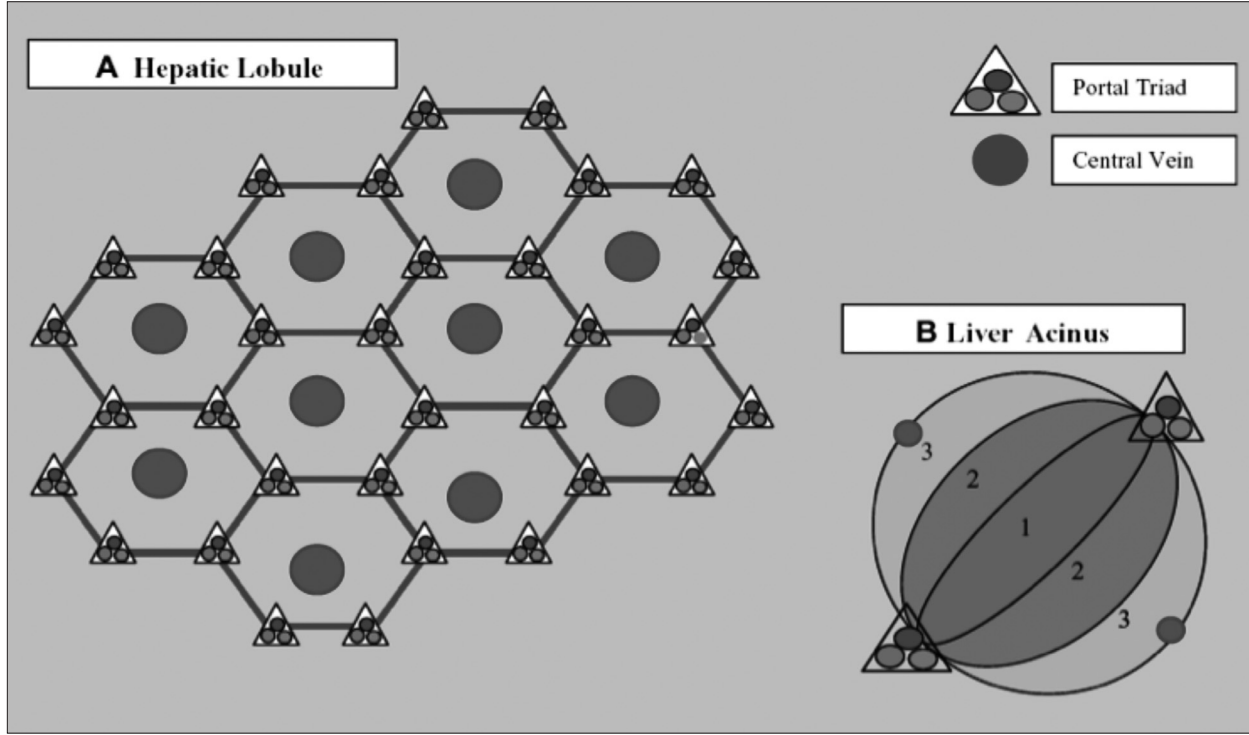
Sıklığı: İskemik hepatit tanısının ilk konulduğu 1978,79 yıllarında çok az sayıda olgunun yayınlanması bu hastalığın çok nadir görüldüğü düşüncesini oluşturmuştur. Ancak yapılan geniş çaplı çalışmalar iskemik hepatit sıklığının her

hangi bir nedenle hastaneye yatan hastalar arasında %0.3, yoğun bakım hastalarında %1-2 arasında, kardiyak bakım ünitelerinde %3 ve kardiyak output düşüklüğü ile giden kardiyak bakım ünitelerinde %22 olduğunu göstermiştir. Son kanıtlar bu oranların yaşlı hastalar da daha da yüksek olduğunu göstermektedir⁶⁻⁸.

Klinik özellikler: İskemik hepatit tanısı klinik ve tanım-

Tablo 1: İskemik hepatitin başlıca nedenleri

Kardiak nedenler	Hipovolemi nedenleri	Pulmoner nedenler	Diğer nedenler
Kardiyojenik şok	Major travma	Pulmoner emboli	Sepsis
Sağ ventrikül infarktüsü	Hemoraji	Kor pulmonale	Anemi
Sağ kalp yetersizliği	Dehidratasyon	Primer pulmoner HT	KC transplantasyonu sonrası
Koroner arter hastalığı	Yanık		Hepatik arter oklüzyonu
Dilate kardiyomiopati	Güneş çarpması		Obstrüktif uyku apnesi
Kapak disfonksiyonu			Orak hücre krizi
Aort cerrahisi			
Aritmi nedenli sol kalp yetersizliği			



Şekil 1. Karaciğer lobülü (A) ve karaciğer asinus sınıflaması (B). Portal triad, oksijen ve nutrisyondan zengin kanın olduğu santral asinus alanı (zon 1), santral asinustan perifere doğru kan akımında oksijen ve nutrisyon miktarında azalma görülür zon 1,2 ve 3. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010

lanan kriterlerin varlığına göre konur:

1- Kardiyak, dolaşım veya pulmoner yetmezlik kliniği

2- Aminotransferaz düzeylerinde hızlı artış (genellikle normal değerlerin üst sınırının 20 katından daha fazla)

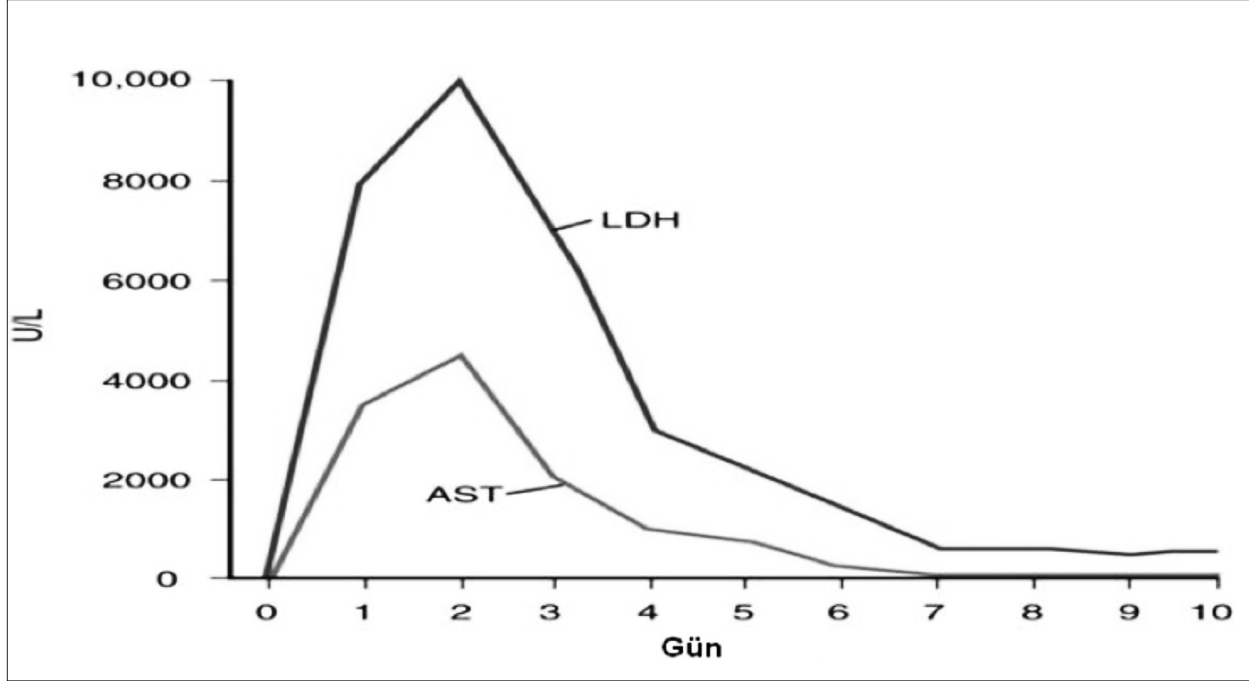
3- Karaciğer hasarına yol açan diğer nedenlerinin dışlanmasıdır.

Eğer bu üç durum birlikte ise karaciğer biyopsisine gerek yoktur. İskemik hepatitli hastalar genellikle yaşlı (yaş ortalaması 71), erkek ve akut yoğun bakım hastalarıdır. İskemik hepatitin ayırıcı özeliği AST, ALT ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinin bir hipotansiyon atağından 1 ile 3 gün sonrasında aşırı artışıdır. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra AST, ALT ve LDH düzeyleri 1 ile 3 gün içerisinde pik yapar ve 7 ile 10 gün içinde normale döner.

LDH düzeyi hızlı şekilde artmaya eğilimlidir ve ALT/LDH oranı akut hepatitin diğer nedenlerin-

den farklı olarak iskemik hepatit de 1.5'in altındadır. Viral hepatit, iskemik hepatit veya toksik hepatite bağlı gelişen hepatosellüler hasar sonucu serum ALT ve AST düzeyleri artabilir, fakat LDH seviyesi, bu durumlar içinde sadece iskemik hepatitte çok yüksek düzeylere ulaşır (Grafik 1). Total bilirubin düzeyi genellikle ılımlı yükselir ve genellikle üst sınırın 4 katını geçmez, transaminaz ve LDH düzeyleri düşmeye başladıktan sonra pik yapma eğilimindedir. Alkalen fosfataz düzeyi normal olabilir veya hafif artar fakat nadiren normal değerinin üst sınırının 2 katını geçer. Karaciğer sentez fonksiyonunun bir göstergesi olan international normalized ratio (İNR) artışı yaygın değildir fakat ağır iskemik hepatit olgularında görülebilir. İskemik hepatitli otuzdört olgunun sunulduğu bir çalışmada, olguların %90'dan fazlasında renal yetmezlik gözlenmiştir⁷

Fizik muayene bulgusu yoktur, ancak bazı hastalarda sağ üst kadranda palpasyonla hassasiyet



Grafik 1. İskemik hepatit de laktat dehidrogenaz(LDH) ve aspartat aminotransferaz(AST) yükselme eğrisi

alınabilir. Mental olarak, hastalarda amonyak yüksekliği görülmesine rağmen, hepatic ensefalopatiden çok serebral hipoperfüzyon ve hipoksi bulguları görülür. Son zamanlarda bu hastaların bir kısmında arteriyel hipoksemiye ağırlaştırılan, hepatopulmoner sendroma benzer şekilde geçici intrapulmoner şant görüldüğü iddia edilmektedir⁹. İskemik hepatit düşünülen bir hasta değerlendirilirken akut hepatitin diğer yaygın ve potansiyel tedavi edilebilir nedenleri göz önünde bulundurulmalı ve dışlanmalıdır. Bunlardan en önemlisi viral hepatitler ve toksin veya ilaç alımına bağlı olarak gelişen hepatic hasardır. Hastalardan dikkatli bir anamnez alınmalı, hepatit A, B ve C için serolojik testler, serum asetaminofen düzeyi ve eğer klinik varsa Wilson hastalığı ve otoimmün hepatit araştırması yapılmalıdır. Budd-Chiari gibi trombozla giden vasküler patoloji düşünülen hastalarda sağ üst kadrana yönelik yapılacak dopler ultrasonografi portal ve hepatic ven hakkında önemli bilgiler sağlayabilir¹⁰.

Histopatoloji: Etiyolojisinde iskemiyin olduğu patolojide hepatit tanımının kullanılması doğru değil-

dir, çünkü histolojik olarak bakıldığında inflamasyon yoktur. Fakat iskemik hepatit de zon 3 hepatositlerde sentrilobüler nekroz mevcuttur. Aynı zamanda sinüsoidal konjesyon bulgusu yaygındır. Altta yatan bir karaciğer hastalığı veya uzun süreli konjestif hepatopati yokluğunda fibrozis görülmez. İskemik hasar paterni, hastaların çoğunda spontan olarak hepatositlerin rejenerasyonu ile normal histolojik yapıya geri döner⁴⁻⁵.

Tedavi: İskemik hepatit için spesifik bir tedavi yoktur. Bu hastalarda amacımız kardiyak outputu düzeltmek ve dolayısıyla hemodinamik bozukluğun altında yatan durumu düzeltmek olmalıdır. Hepatic perfüzyonu kötüleştirebilecek agresif diürezden kaçınılmalıdır. End organ hipoperfüzyonu, özellikle renal fonksiyonlarda azalma ve mental durumda değişiklik düşündürülen kanıtlar için hastalar yakın takip edilmelidir. Hepatosplenik kan akımını düzeltmek için renal dozda dopamin infüzyonu önerilmektedir ancak bugüne kadarki bilgiler bu tedavinin klinik yararını göstermemiştir. Adenozin infüzyonu hayvan modellerinde kullanılmış ancak hastalarda kullanımı des-

tekleyecek, insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma yoktur. Benzer şekilde bazı araştırmacılar antioksidanların veya N-asetilsisteinin yararlı olduğunu iddia etmekteyse de bu bulgular olgu sunumu ile sınırlıdır^{11,12}.

Prognoz: İskemik hepatit, hastaların çoğu için 3 ile 7 gün içerisinde aminotransferaz değerlerinin normale döndüğü selim ve kendini sınırlayıcı bir hasarlanmadır. Prognoz çoğunlukla altta yatan sistemik hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. İskemik hepatitlilerin çoğu yaşam beklentisi fazla olmayan yaşlı hastalardır. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada 1 ay ve 1 yıllık hayatta kalma oranları sırası ile %53 ve %28 bulunmuştur. Benzer şekilde 1956 ile 2002 yılları arasında yapılmış 31 çalışmanın metaanalizinde hastane mortalitesi %52 saptanmıştır¹³. Bütün ölümlerin yaklaşık %80'i septik şok, kardiyogenik şok veya kardiyak arreste bağlı gelişmiştir¹⁴.

Kaynaklar:

1. Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier 2009
2. Schafer DF, Sorrel MF. *Vascular disease of the liver. Gastrointestinal and Liver Disease*. Eds Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 2002; 70: 1364-70.
3. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic he-

patitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine (Baltimore) 2003;82: 392-406.

4. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. *The liver in heart failure. Clin Liver Dis 2002;6:947-67.*

5. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. *Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. Am J Med 2000;109:109-13.*

6. Hickman PE, Potter JM. *Mortality associated with ischaemic hepatitis. Aust N Z J Med 1990;20:32-4.*

7. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, et al. *Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. J Clin Gastroenterol 1998;26:183-6.*

8. Birrer R, Takuda Y, Takara T. *Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. Intern Med 2007;46:1063-70.*

9. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. *Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. Gastroenterology 2006;131:69-75.*

10. Cassidy WM, Reynolds TB. *Serum lactate dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. J Clin Gastroenterol 1994;19:118-21.*

11. Anghern W, Schmid E, Althaus F, et al. *Effect of dopamine on hepatosplanchnic flow. J Cardiovasc Pharmacol 1980;2:257-65.*

12. Desai A, Kadleck D, Hufford L, et al. *N-Acetylcysteine use in ischemic hepatitis. Am J Ther 2006;13:80-3.*

13- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. *Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine (Baltimore) 2003;82: 392-406.*

14. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. *Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. Intensive Care Med 2009;35:1397-405.*

