

Fulminan karaciğer yetmezliği ile seyreden viral hepatitli olguların değerlendirilmesi

Evaluation of patients with viral hepatitis progressing to fulminant hepatic failure

Şemsi Nur KARABELA, Sevtap GÜRSOY, Bülent DURDU, Mehmet BAKAR, Kadriye KART YAŞAR

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Fulminan karaciğer yetmezliği, karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerde sentez fonksiyonlarının aniden bozulduğu ve ensefalopati ile seyreden ciddi ve akut karaciğer hasarı olup ülkemizdeki olgularda en sık sebep viral hepatitlerdir. Bu çalışmada, kliniğimizde izlediğimiz viral hepatitli olgular içinde fulminan seyir gösteren olgular irdelenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak 1991-2012 yılları arasında fulminan hepatit tanısı konan viral hepatitli olgular irdelenmiştir. Semptomlardan sonraki ilk sekiz hafta veya sarılıktan sonraki iki hafta içinde gelişen yetmezlik akut, daha geç sürede gelişenler ise subakut yetmezlik olarak kabul edilmiştir. 1991-1997 yılları arasındaki olguların sadece demografik özellik ve sonlanım bilgilerine ulaşılabilmiştir. **Bulgular:** Olguların 28'i kadın (%58) 20'si erkek ve yaş aralığı 15-70 (ortalama 35.3) idi. Semptom başlama süresi en kısa 2 gün ve en uzun 21 gün idi (ortalama 7.4 gün). Akut olgular (%80) daha sık görülmüş olup etken tetkiki yapılabilen 26 olgu arasında en sık saptanan viral hepatit türü B hepatiti olmuştur (%39). Hepatit göstergeleri negatif, ilaç, bitki ve toksik madde anamnezi olmayan sekiz olgu, hastaneye yatışın ilk gününde kaybedilmiştir. Fulminan hepatit tablosu sonrası 12 olgu destek tedavisi sonrası iyileşmiştir (%25). Olguların yıllara göre dağılımı irdelendiğinde, yıllar içinde olgu sayısının belirgin olarak azaldığı dikkati çekmiştir. **Sonuç:** Fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi çok zor ve genellikle mortal seyreden bir hastalık tablosudur. Erken dönemde tanının konup yoğun bakım ünitesini de içeren destek tedavisi ve karaciğer transplantasyonu hastalığa ait mortalite azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Viral hepatit, fulminan, hepatik yetmezlik

GİRİŞ

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY), karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerde sentez fonksiyonlarının aniden, tam veya tama yakın olarak bozulduğu; ensefalopati ile seyreden, geri dönüşümlü olabilen ancak mortalitesi yüksek; ciddi ve akut karaciğer (KC) hasarı olup ülkemizdeki olgularda en sık sebep viral hepatitlerdir (1-3). Patogenezinde masif hepatosit nekrozunun yer aldığı FKY etyolojisinde hepatit virüsleri ve hepatotrop virüslerin yanı sıra ilaçlar, toksik maddeler, metabolik hastalıklar, gebelik, iskemi ve hipoksi de yer alır (4-6).

Background and Aims: Fulminant hepatic failure, a severe and acute hepatic injury that manifests as a sudden impairment of hepatic synthetic functions and progresses accompanied with encephalopathy in patients with normal hepatic functions, is most commonly caused by viral hepatitis in Turkey. This study analyzed patients with a fulminant clinical course of viral hepatitis followed up in our clinic. **Material and Methods:** Patients with viral hepatitis who were diagnosed with fulminant hepatitis between 1991 and 2012 were retrospectively analyzed. Fulminant hepatic failure that occurred within the first 8 weeks after the onset of the first symptoms and/or failure that occurred within 2 weeks following jaundice was accepted as acute failure, whereas failure that occurred within a longer period was considered as subacute failure. Only demographic data and outcomes of the cases monitored between 1991 and 1997 were available. **Results:** Twenty-eight (58%) patients were female and 20 were male, and the age range was 15–70 years (mean, 35.3 years). The shortest and longest symptom onset durations were 2 and 21 days, respectively (mean, 7.4 days). Acute cases (80%) were commonly found, and the most common type of viral hepatitis was hepatitis B (39%). Eight patients were negative for hepatitis markers, and they had not taken any drug, plant, or toxic substance (31%); they died on the first day of hospitalization. Twelve (25%) patients with a diagnosis of fulminant hepatitis recovered by supportive therapy. When the distribution of cases by years was analyzed, it was observed that the number of cases significantly decreased as the years progressed. **Conclusion:** Fulminant hepatitis is a difficult clinical entity to cure and generally progresses to mortality. The mortality rate of the disease can be reduced depending on early diagnosis and treatment with supportive therapy, including intensive care unit treatment and performing hepatic transplantation.

Key words: Viral hepatitis, fulminant, hepatic failure

FKY terimi ilk kez 1970 yılında Trey ve Davidson (7) tarafından kullanılmış ve semptomların başlamasından sonraki sekiz hafta içinde hepatik ensefalopati gelişmesiyle karakterize tablo şeklinde tanımlanırken, zamanla süreye dayalı tanım ve sınıflamalar geliştirilmiştir. 1993'te O'Grady ve arkadaşlarının (8) ensefalopatinin geliştiği süreye göre yaptıkları hiperakut (ilk 7 günde), akut (8-28 günde) ve subakut (5-12 haftada) karaciğer yetmezliği şeklinde önerdikleri sınıflama, hastalık prognozunu belirleme ve karaciğer transplantasyonuna karar vermede

İletişim: Şemsi Nur KARABELA

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
Tel: +90 212 414 71 71-5399 • E-mail: semsinurk@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.08.2016 • **Kabul Tarihi:** 23.08.2016

kullanışlı bulunduğu en sık kullanılan sınıflama olmuştur. Hepatik ensefalopati, beyin ödemi, koagülopati ve kan amonyak düzeyinde yükselme, FKY'nin önemli tanı kriterlerini oluşturur (9). Karaciğer transplantasyonu şansının artmasıyla mortalite oranı nispeten düşse de tedavi, sıklıkla yoğun bakım ünitesinde semptomatik ve destekleyici tedaviden ibarettir.

Bu çalışmada, fulminan seyir gösteren viral hepatitli olgularımız klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları açısından irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak 1991-2012 yılları arasında fulminant hepatit tanısı konan viral hepatitli olgular irdelenmiştir. Klinik sınıflama O'Grady'nin (8) önerisine göre yapıldı: Semptomlardan sonraki ilk yedi günde gelişen yetmezlik hiperakut, 8-28 günde gelişenler akut, 5-12. haftada gelişenler ise subakut yetmezlik olarak kabul edilmiştir. 1991-1997 yılları arasındaki olguların sadece demografik özellik ve sonlanım bilgilerine ulaşılabildiği.

BULGULAR

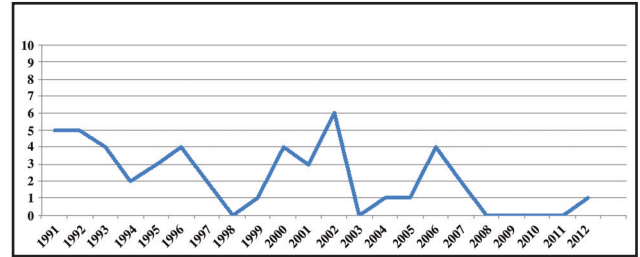
Olguların 28'i kadın (%58) 20'si erkek (%42) ve yaş aralığı 15-70 (ortalama 35.3) idi. Semptom başlama süresi en kısa 2 gün ve en uzun 21 gün idi (ortalama 7.4 gün). Olguların %77'si hiperakut, %23'ü akut FKY idi. Hastaneye başvuru anında olguların tümünde belirgin ikter (4-80 mg/dl arasında) ve protrombin (PT) zamanında belirgin uzama (≥ 20 saniye), %62'sinde flapping tremor, %53'ünde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği mevcuttu. Ancak hepatic ensefalopati tablosuna ilerleyen olgularda transaminazlar, glukoz ve kan üre nitrojeni (BUN) değerlerinde hızlı düşme gözlenmiştir. Hepatit serolojisi araştırılabilen 26 olgu arasında en sık saptanan viral hepatit türü B hepatiti (HBV) olmuştur (%39) (Tablo 1).

Hepatit göstergeleri negatif sekiz olgudan suisit amaçlı parasetamol alımı olan bir olgu hariç yedisinde, ilaç, bitki ve toksik madde anamnezi yoktu. Fulminan hepatit tablosu sonrası 12 olgu destek tedavisi sonrası iyileşirken (%25), 36 olgu kaybedilmiştir (%75). Ölen olgulardan sekizi (%17), hastaneye yatışın ilk gününde kaybedilmiştir.

Tablo 1. Hepatit serolojisi sonuçları

	anti-HAV IgM	HBsAg- anti-HBcIgM	anti- HEV	Anti- HCV	Hepatit serolojisi
Pozitif	6	10	1	0	18
Negatif	20	16	25	26	8

HBV'ye bağlı FKY gelişenlerde mortalite %60, hepatit A virüsü (HAV)'a bağlı gelişenlerde ise %50 olarak saptanmıştır. Olguların yıllara göre dağılımı irdelendiğinde (Grafik 1), yıllar içinde olgu sayısının belirgin olarak azaldığı dikkati çekmiştir.



Grafik 1. FKY'li olguların yıllara göre dağılımı.

TARTIŞMA

FKY, nadir görülen ancak dramatik seyirli ve mortalitesi oldukça yüksek bir klinik tablodur. Etiyolojisi dünyanın çeşitli ülkelerine göre farklılıklar gösterse de viral hepatitler ve asetaminofen en sık nedendir (4,9). İngiltere'de FKY'li olguların %80, ABD'dekilerin %20'sinde asetaminofen sorumlu iken ülkemizde HBV, Uzak Doğuda HBV ve hepatit C virüs (HCV), Hindistan'da ise hepatit E virüs (HEV) ön plandadır (2,4,6,10-12). Çalışmamızda da hepatit B virüsü, etiyojide en sık etken olarak saptanmış olup (%39) literatürle uyumludur. FKY etiyojisinde HAV enfeksiyonu erişkinde nadirdir. ABD'de yapılmış ve 295 FKY olgusunun irdelendiği bir çalışmada HAV enfeksiyonu olguların %7'sinde saptanmıştır (13). HAV, çoğunlukla zeminde bir kronik karaciğer hasarı bulunan olgularda akut hepatit atağıyla FKY'ye neden olur. Çalışmamızda akut HAV enfeksiyonu saptanan altı olgunun (%23) gebe olan biri hariç hiçbirinde kronik viral etiyojisi saptanmadı. Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada FKY'li olgular içinde HAV enfeksiyonu oranı %25, erişkinlerde yapılan çalışmada ise %14 olarak saptanmıştır (14,15). Özellikle HAV enfeksiyonuyla ileri yaşlarda karşılaşılmasının, FKY gelişimi riskini arttırdığı bilinmektedir (16).

FKY'li olguların yaklaşık %20-40'ında etiyojik ajan belirlenmemektedir (6,10). Bizim olgularımızda da serolojik tetkik yapılabilen 26 olgunun sekizinde etken ortaya konamadı (%31). Ülkemizden Yurtaydın ve arkadaşlarının (11) yaptığı ve altı merkezden bildirilen FKY'li olguların %20'sinde de benzer şekilde etken ortaya konamamıştır. Ancak, en sık neden olan HBV enfeksiyonu sırasında FKY'ye bağlı gelişen HBsAg klirensi, serumda HBsAg'nin saptanamamasına yol açabileceğinden, ülkemiz koşullarında FKY düşünülen olgularda HBsAg saptanmasa da anti-HBcIgM bakılması bu sebeple şarttır. FKY etiyojisi

araştırılırken etkenin saptanmaması, aslında bireysel özellik gösterebilen hastalık tedavisindeki açmazın da önemli bir sebebidir. Zira olgularda genel tedbirler yanında spesifik tedavilerin zamanında uygulanması hayati önem taşıyabilir. Asetaminofen toksisitesine bağlı FKY’de asetilsistein, Herpes simpleks virüs (HSV) veya sitamegalovirüs (CMV)’ye bağlı olgularda asiklovir ve gansiklovir, mantar zehirlenmesinde penisilamin tedavisi prognostik öneme sahiptir (2,3,6). Bu nedenle serolojik tetkikler yanında toksik ajanlar açısından hasta ve yakınlarından alınacak ayrıntılı anamnezle beraber özellikle son dönemde kullanılan ilaçların vb. sorgulanması şarttır.

Akut karaciğer yetmezliği, hepatositlerin sitotoksik hasarıyla (HAV, toksinler, ilaçlar ve metabolitleriyle) direkt olarak veya sitopatik hasarı sonucu (HBV, idiyosinkratik ilaç reaksiyonlarıyla) immünolojik mekanizmayla indirekt yoldan da oluşabilir (3,10). Akut hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin %1’inde FKY gelişebilir. Ancak, önceden karaciğer hasarı olmayan olgular dışında, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit veya HBsAg pozitif bir olgudaki delta süperenfeksiyonu sonucu da FKY gelişebilir. Aynı şekilde HBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna yol açan anti-tümör tedavisi, transplant hastalarındaki immünsupresif tedavinin kesilmesiyle de FKY tablosu ortaya çıkabilir (4,6). 2012 yılında saptadığımız son olgumuz da, lenfoma nedeniyle immünsupresif tedavi alırken başlanan lamivudin proflaksisini kendi isteğiyle bırakan genç ve subakut FKY tablosu gelişen kaybettüğümüz bir olgu idi.

FKY aslında bir multiorgan yetersizliğidir (17,18). Olgularımızda olduğu gibi sarılık tüm vakaların ortak belirgin özelliğidir. Ancak genç hastalarda, sarılık belirgin olmadan da hepatik ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Göktaş ve ark.nın 50 viral etiyojiye bağlı gelişen FKY olgusunu irdeledikleri çalışmada; ≥ 1000 IU/l olan transaminazların ortalama 3.5 günde hızla düştüğü bildirilmiştir (15). Olgularımızda da hepatik ensefalopatinin derinleşmesiyle transaminazların, glukoz ve BUN değerlerinin benzer şekilde düştüğü gözlemlenmiştir. Serum transaminazlarındaki düşmenin prognoz üzerinde negatif etkisi kesin gösterilmemiş olmakla beraber, FKY’li olgularda karaci-

ğerdeki hızlı hasara paralel olarak hızla düşmesi beklenen bir bulgudur. Benzer olarak hepatik glukoz salınımında ve glukoneogenezdeki yetersizlik, insülinin hepatik degradasyonundaki yetersizliğe bağlı hiperinsülinemi, FKY’li olgulardaki hipoglisemiye eğilimin sebebi olup sürekli dekstroz infüzyonu ve klinik olarak yakın takip gerektirir.

Bilirubin seviyesi ve PT zamanıyla ensefalopati evresinin prognozu etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (3, 19). Çalışmamızda fulminan hepatit tablosu sonrası 12 olgu destek tedavisi sonrası iyileşirken (%25), 36 olgu kaybedilmiştir (%75). Özkurt ve ark.nın çalışmasında da benzer mortalite oranı saptanmış olup ülkemizden bildirilen çalışmalarla uyumludur (15,19-21). Çalışmamızdaki olgulardan HBV’ye bağlı FKY gelişenlerde mortalite %60, HAV’a bağlı gelişenlerde ise %50 olarak saptanmış olup Göktaş ve ark.nın çalışmasındaki mortalite sonuçlarıyla benzer bulunmuştur (15). Ölen olgulardan sekizi (%17), hastaneye yatışın ilk gününde kaybedilmiştir. FKY’nin etkin ve kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur (22). Ancak transplant yapılamayan olgularda sağ kalım oranı, klinik evre ve ensefalopatinin derecesine göre değişmekle beraber %40’tan düşüktür (8). Çalışmamızdaki FKY’li olgularda mortalite oranının yüksek olması; olguların önemli bir kısmında transplantasyon şansının olmaması, ülkemizde 2000’li yıllar öncesinde bu tür merkezler sayısındaki yetersizlik gibi sebeplerle açıklanabilir. Ne var ki, transplantasyon öncesi dönemlerdeki %80’in üzerindeki mortalite oranı, günümüzde karaciğer transplantasyonu ile beraber düşse de %40-50 gibi hala oldukça yüksektir (17,23).

Sonuç olarak HBV halen ülkemizde FKY’nin önde gelen sebebidir. Erken tanı, ayrıntılı anamnez, komplikasyonların yakın takibi ve multidisipliner klinik yaklaşım FKY’li olgu yönetiminde önem taşır. Erken dönemde tanının konup yoğun bakım ünitesini de içeren destek tedavisi ve karaciğer transplantasyonu ile hastalığa ait mortalite azaltılabilir. Karaciğer transplantasyonu kararı alınmasında geç kalınmaması, en erken dönemde transplant yapılan merkezle iletişime geçilmesi ve uygun koşullarda hasta transferi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Scherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 10. Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1997; 103-17.
2. Erdem H. Fulminan karaciğer yetmezliği. Klimik Derg 2006;19:104-9.
3. Pınarbaşı P, Kaymakoğlu S. Akut karaciğer yetersizliği tanısı ve tedavi yaklaşımları. http://istanbultip.istanbul.edu.tr/ogrenci/wp-content/uploads/attachments/012_akut.karaciger.yetersizligi.tan%C4%B1.ve.tedavi.yaklasimlari.pdf; 1-7
4. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med 2013;269:2525-34.
5. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. Turk J Gastroenterol 2014;25:35-40.
6. Özdemir S, Akın P. Fulminan karaciğer yetmezliği: etyolojik, klinik ve prognostik özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003;34:58-66.
7. Trey C, Davidson LS. The management of fulminant hepatic failure. In: Propper H, Schaffner F. eds: Progress in Liver Disease. New York, Grime and Stratton 1970;282-98.

8. O'Grady J, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
9. Sirmatel F, Sirmatel Ö, Hocaoglu S, Dağlı Ö. Akut fulminan hepatit B tedavisinde lamivudin: İki olgu sunumu. *Klinik Derg* 2003;16:38-40.
10. Çokça F. Fulminan karaciğer yetmezliğinde patogenezi. *Viral Hepatit Dergisi* 2005;10:11-4.
11. Yurtaydın C, Batur Y, Akarca US, ve ark. Türkiye'de fulminan hepatit. *Türk J Gastroenterol* 2003;14(Suppl 1):5.
12. Batur Y. Fulminan karaciğer yetmezliği. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003:347-88.
13. Schiodl FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome of for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999;5:29-34.
14. Özsoylu Ş, Seğmeer G, Koçak N, et al. Çocuklarda akut fulminan hepatik yetmezlik. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989;32:271-7.
15. Göktaş P, Akın Ertem S, et al. Fulminan ve subfulminan seyir gösteren 50 viral hepatit olgusunun değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1995;1:46-51.
16. Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, Coşkun Y, Karaoğlan M. Çocuklarda fulminan hepatit A: Üç vakanın takdimi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 1999;2:30-2.
17. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathar SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:27-33.
18. Dündar HZ, Yılmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol* 2015;4:277-86.
19. Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Kögelier S, Parlak M. Fulminan karaciğer yetmezliği olan olgularımızın değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001;7:371-4.
20. Mert A, Tabak F, Dumankar A, et al. Fulminan hepatit olgularımızın değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim* 1995;8:3871-4.
21. Wilke A. Akut viral hepatit sonucu oluşan 17 hepatik koma olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1989;3:281-9.
22. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014;60:663-70.
23. Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:7069-77.