

Akut Fülminan Hepatit B Tedavisinde Lamivudin: İki Olgu Sunumu

Fatma Sırmatel¹, Öcal Sırmatel², Sibel Hocaoğlu¹, Özgür Dağlı¹

Özet: Lamivudin, kronik hepatit B tedavisinde de kullanılan bir nükleozid analogu olup antiviral bir ajandır. Akut hepatit B tablosunda iken gelişen, fülminan karaciğer yetmezliği olan iki hastaya, destek tedavisiyle birlikte antiviral ajan (lamivudin 100 mg/gün) da verildi. Mortalite oranı oldukça yüksek olan akut fülminan karaciğer yetmezliğinden çıkan hastalar tamamen iyileştiler. Akut fülminan viral hepatit tedavisinde lamivudin kullanılması literatür bilgilerinin ışığında tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Akut hepatit B, fülminan hepatit, lamivudin.

Summary: Lamivudine in the treatment of acute fulminant hepatitis B. Report of two cases. Lamivudine is a nucleosid analogue and antiviral agent, which is used in the treatment of chronic hepatitis B. Two patients who developed fulminant hepatic failure during acute hepatitis B infection were given antiviral agent (lamivudine 100 mg/day) together with supportive treatment. Two patients cured completely from acute fulminant hepatic failure of which has a high mortality rate. Usage of lamivudin in the treatment of acute viral fulminant hepatitis was discussed according to previous literature.

Key Words: Acute hepatitis B, fulminant hepatitis, lamivudine.

Giriş

Dünyada her üç kişiden biri hepatit B virusu (HBV) ile karşılaşmaktadır. Erişkin yaştakilerde görülen akut HBV enfeksiyonu %20 oranında klinik bulgularla seyrederek ve %85-95 oranında virusa karşı antikor oluşmasıyla sonlanır (1-4). Akut fülminan karaciğer yetmezliği etyolojisinden hepatit A virusu (HAV), hepatit C virusu (HCV), hepatit D virusu (HDV), hepatit E virusu (HEV), herpes simpleks virusu (HSV), Epstein-Barr virusu (EBV) ve sitomegalovirus (CMV) gibi hepatotrop viruslar %70 oranında sorumludur (3-5). Akut hepatit B'nin seyri sırasında fülminan karaciğer yetmezliği gelişme oranı ise %1'dir (5). Akut viral hepatit sırasında gelişen fülminan hepatit, konağın virusa karşı gösterdiği bir immün yanıtıdır (1).

Akut karaciğer yetmezliği (AKY), sarılık ortaya çıktıktan sonra 1 gün-6 ay arasında gelişen bir ensefalopati tablosuyla birliktedir (5). AKY'nin günümüzde kabul edilen tanımlaması ve sınıflandırması O'Grady ve arkadaşları (6) tarafından 1993'te yapılmıştır. Buna göre AKY, sarılığın başlama süresine göre hiperakut, akut ve subakut olarak üçe ayrılır. AKY, sarılık belirdikten sonra 0-7. günlerde hiperakut; 8-28. günlerde akut ve 29-48 günlerde subakut karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır. AKY, klinik olarak fülminan karaciğer yetmezliğiyle özdeşleşmiştir. Bazı olgular 2-10 gün içinde AKY tablosuna girerek ölebilir. Hastalarda görülen ensefalopati, beyin ödemi, koagülopati ve kan amonyak düzeyinin yükselmesi önemli tanı kriterleridir (4,6). Tedavi, semptomatik ve destekleyici tedaviden ibarettir ve karaciğer transplantasyonu bile yararlı olmayabilir (1-

7). Viral replikasyonu azaltmak için kronik hepatit B'nin ve immünoşüpre hastaların akut alevlenmelerinin tedavisinde lamivudin kullanılır (7-19).

Akut hepatit B tablosunda iken fülminan karaciğer yetmezliği gelişen iki olgu, hepatik ensefalopati, beyin ödemi ve koagülopati gibi, destek tedavisine ek olarak, antiviral bir nükleozid analogu olan lamivudinle de tedavi edildi. Hastalar, mortalitesi oldukça yüksek (%95) olan bu klinik tablodan çıkarak iyileştiler. Takip sonucu her iki olguda da anti-HBs gelişti. Antiviral tedavileri üç ay devam eden olgular sunularak akut fülminan hepatit tedavisinde lamivudin'in yeri gözden geçirildi.

Olgular

Olgu 1: Bir yıl önce gönüllü donör olarak bir yakınma kan verdiği sırada HBV ve HCV açısından negatif olduğu bilinen 29 yaşında erkek hasta, yüzündeki aknelere topik bir tedavi yaptırdıktan dört ay sonra akut viral hepatit ön tanısıyla hastanemize sevk edilmişti. Bulantı, kusma, halsizlik, gözaklarında sararma, idrarın çay rengi olması ve sağ yan ağrısıyla birlikte serolojik olarak akut hepatit B tanısı konulmuş olan hastanın 20 gün içinde sarılığının geçmesi ve bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine hasta ileri takip ve tedavi için hastanemize yatırıldı.

Hastanın fizik muayenesinde bilinç bulanıklığı, gözaklarında ve ciltte sararma, derin inspiryumda 1 cm hepatomegalisi vardı. Yatırıldığı günün gecesinde ensefalopatiye giren hastada çekilen beyin tomografisi (BT) ile beyin ödeminin geliştiği saptandı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri 65 mg/dl (N: 70-120), kan üre azotu 5 mg/dl (N: 7-18), IgG 14.76 gr/lit (N: 8-17), IgA 2.66 gr/lit (N: 1-4.9), IgM 1.11 gr/lit (N: 0.5- 3.2), total protein 4.7 mg/dl (N: 6.4-8.2), albümin 2.9 mg/dl, globülin 1.8 mg/dl, total bilirübin 18.1 mg/dl, direkt bilirübin 9.6 mg/dl, ALT 230 IU/lit (N: <42), AST 348 IU/lit (N: <40), LDH 690 IU/lit, GGT 56 IU/lit (N: 15-85), alkalen fosfataz 275 IU/lit (N: 50-136), kan

- 1) Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kolektepe-Gaziantep
- 2) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Şanlıurfa

10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-19 Ekim 2001, Adana)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Akut Karaciğer Yetmezliğinde Akut Viral Hepatitler (4)

- AKY'lerin %70'inin nedeni akut viral hepatitlerdir.
- Viral hepatitlerin %70'inden HBV sorumludur.
- Akut viral hepatit sırasında fulminan hepatit gelişme oranı: HAV %0.1, HBV %1, HCV %0.1, HDV %5-20, HEV %2, gebelerdeki HEV enfeksiyonu (özellikle üçüncü trimesterde) %20-40
- Akut HBV enfeksiyonunun %10'u, HDV koinfeksiyonuyla birlikte dir.
- HBV'ye bağlı AKY'nin %50'sinde HDV koinfeksiyonu veya süperenfeksiyonu sorumludur.

amonyak düzeyi 134 mmol/lit, protrombin zamanı 24.2 saniye (kontrol 15 saniye), α -fetoprotein 11.6 ng/ml (N: 0-8.5), ferritin 1 051 ng/ml (N: 15-400), total IgE 144.4 gr/lit (N: 0-100), C3c 0.439 gr/lit (N: 0.5-0.9), C4 0.093 gr/lit (N: 0.10-0.40) bulundu.

Serolojik hepatit göstergelerinden anti-HAV IgG ve anti-HEV IgG pozitif; anti-HCV ve anti-HDV negatifti. Hastanın başvurmadan bir ay önceki HBsAg, HBeAg ve anti-HBc IgM'i pozitif iken; fulminan hepatit geliştiğinde, HBsAg, anti-HBe, anti-HBc total ile birlikte düşük titrede olmak üzere anti-HBs de pozitif (15 IU/ml) bulundu. Hepatit etkeni olabilecek diğer virüslere ilişkin göstergeler (anti-HSV IgM, anti-CMV IgM ve anti-EBV IgM) negatifti. Hastaya klinik ve laboratuvar bulgularıyla evre 3 AKY tanısı konuldu ve proteini kısıtlanmış diyet, laktüloz, norfloksasin, taze plazma, dengeli elektrolit ve sıvı replasmanı biçimindeki destek tedavisine ek olarak antiviral tedavi (lamivudin 100 mg/gün) başlandı. Hastanın bilinci açıldı ve yatışının 21. günü salahlı taburcu edildi. Takibinin üçüncü ayında anti-HBs titresi 500 IU/ml olarak bulundu.

Ölgu 2: Sonradan HBsAg-pozitif olduğu öğrenilen eşiyse sekiz ay önce evlenmeden HBV enfeksiyonuna ilişkin herhangi bir tetkik yaptırmayan ve bir ay önce akut hepatit B tanısıyla kliniğimizde yatıp çıkmış olan 26 yaşındaki erkek hasta, sarılığının artması, bilinç bulanıklığı ve ellerinde titreme nedeniyle tekrar başvurması üzerine AKY tanısı konularak yatırıldı.

Tablo 2. Fulminan Karaciğer Yetmezliğinin Komplikasyonları (4)

- Hepatik ensefalopati
- Beyin ödemi (intrakraniyal hipertansiyon)
- Koagülopati (hemoraji, gastrointestinal veya intraserebral)
- Hipoglisemi
- Hipokalemi
- Asid-baz değişiklikleri
- İnfeksiyonlar
- Böbrek yetersizliği
- Hipotansiyon
- Solunum yetmezliği
- Akut pankreatit

Eşinin yapılan tetkiklerinde, 20 yaşında bir bayan olduğu ve serolojik olarak HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA'sının pozitif olduğu (viral yük 128 000 kopya/ml) saptandı.

Hastanın laboratuvar ve fizik muayene bulguları O'Grady ve arkadaşları (3)'nin tanımlamasına göre evre 2-3 AKY tablosu olarak değerlendirildi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde açlık kan şekeri 70 mg/dl, kan üre azotu 17 mg/dl, total protein 6.38 mg/dl, albümin 3.7 mg/dl, total bilirübin 13.9 mg/dl, direkt bilirübin 8.6 mg/dl, ALT 610 IU/lit, AST 1 542 IU/lit, GGT 155 IU/lit, alkalen fosfataz 502 IU/lit, protrombin zamanı 23.6 saniye (kontrol 14 saniye), kan amonyak düzeyi 130 mmol/lit bulundu. IgG 9.6 gr/lit (N: 8 - 17), IgA 2.4 gr/lit (N: 1-4.9), IgM 1.5 gr/lit (0.5-3.2), total IgE 103.3 gr/lit (N: 0-100), C3c 1.535 gr/lit (N: 0.5-0.9), C4 0.232 gr/lit (N: 0.10-0.40) idi. Hastanın serolojik tetkiklerinde anti-HAV IgG, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG pozitif bulundu. Diğer viral hepatit göstergeleri (anti-HCV, anti-HDV, anti-HEV IgM, anti-HSV IgM, anti-CMV IgM ve anti-EBV IgM) negatifti. Abdominal ultrasonografide portal ven cidarı belirginleşmiş, karaciğer parankim ekosu kabalaşmış olarak saptandı. Hastaya proteini kısıtlanmış diyet, norfloksasin, laktüloz, taze plazma, dengeli sıvı ve elektrolit replasmanından oluşan destek tedavisiyle birlikte antiviral tedavi (lamivudin 100 mg/gün) verildi. Hasta, yatışının 17. gününde uygun destek ve antiviral ajan tedavisi altında salahlı taburcu edildi. Hastanın yatarken PCR ile belirlenen HBV-DNA yükü, 228 000 kopya/ml iken daha sonra 5 000 kopya/ml olarak saptandı. Taburcu olduktan sonra üçüncü ayda anti-HBs geliştiği saptandı.

Her iki hastanın AKY tablosunun başında ve sonunda yapılan otoantikör tetkikleri (ANA ve anti-ds-DNA) negatif olarak bulunmuştur. Her iki hastada da lamivudin 100 mg/gün toplam üç ay kullanılmıştır. Hastalar takiplerinin altıncı ayında tamamen iyileşmiş durumdadırlar.

İrdeleme

Fulminan karaciğer yetmezliğinin nedenleri arasında ilk sırayı viral hepatitler (%70) alırken, ikinci sırada ilaçlar (en sık olarak asetaminofen) yer alır. Akut hepatit B'de FKY gelişme oranı kişinin immün cevabına ve virüsün virülansına bağlıdır. Tüm akut HBV enfeksiyonlarında diğer hepatotrop virüslerinin süperenfeksiyonu %10 oranında görülürken, FKY tablosu söz konusu olduğunda HDV ile koinfeksiyon veya süperenfeksiyon oranı %50'dir (4).

Bizim iki olgumuz da, akut hepatit B klinik tablosunda iken hepatik ensefalopati tablosu göstermiştir. Bu durum immünolojik cevapla ilgili olarak ele alınırsa ilk olgumuzda AKY ortaya çıktığı sırada antikör gelişmesi varken, ikinci olgumuzdaki anti-HBs yanıtı üçüncü ayda görülmüştür. Bu durum literatürde de belirtilen değişken sonuçlarla uyumludur (3,5,12).

Sarocco ve arkadaşları (12)'nin 377 akut fulminan hepatit olgusunda yaptığı incelemede %52 olguda sadece anti-HBc IgG pozitif bulunmuştur. Jacyna ve Thomas (1), serumda viral klirensin olabileceğini ve HBsAg'nin kaybolmasına rağmen immün yanıt sonucu AKY geliştiğini göstermiştir. Bazı kronik hepatit B olgularında karaciğer dokusunda HBV olmasına rağmen, serumda düşük titrede de olsa anti-HBs saptayan çalışmalar, mutant suşların varlığına dikkat çekmektedir (13,14). İlk olgumuzda da AKY sırasında serumda HBV-DNA'sı negatif bulunmuş, ancak dokuda araştırma yapılamamıştır. Hastanın HBsAg'si pozitifken

düşük titrede anti-HBs pozitifliği de görülmüştür. Bu durum AKY tablosunun immünolojik olarak ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Nitekim her iki olgumuzun da total IgE oranı normalden yüksek bulunmuştur. Biz hastalarımıza steroid vermedik; semptomatik tedavi ve HBV'nin baskılanmasıyla cevap aldık. Her iki olguda da serolojik olarak diğer hepatotrop viruslara bağlı bir enfeksiyon saptanmadı. Enfeksiyonu, ilk olgumuzun cilt bakımından, ikinci olgumuzun eşinden aldığı düşünülebilir.

Akut viral hepatitlerin AKY'deki rolleri Tablo 1'de, AKY'de hastanın klinik tablosuna eşlik eden komplikasyonlar Tablo 2'de görülmektedir. Bizim iki olgumuzda da hepatik ensefalopati, hipoglisemi, koagülopati, asid-baz değişikliği ve hipotansiyon vardı. Olguların yakın ve sürekli takibiyle beklenen bu komplikasyonlar hayatı tehdit edecek boyutlara gelmeden semptomatik tedaviyle önleildi.

AKY'de kesin tedavi karaciğer transplantasyonudur. Ancak transplantasyon yapılamayan hastalarda sağ kalma oranı, hiperakut, akut ve subakut AKY'de sırasıyla %36, %7 ve %14 olarak değişir (6). Olgularımızın transplantasyon şansı yoktu. Klinik olarak yoğun destek tedavisiyle birlikte viral klirensin de sağlanması açısından antiviral tedavi bir arada kullanıldı. Her iki hasta da antiviral ilaç kullanımıyla belirgin bir viral yük azalması ve klinik düzelmeye gösterdi. Biz hastaya barsak dekontaminasyonu açısından kinolon grubu (norfloksasin) antibiyotiği tercih ettik. Yapılan bir hayvan çalışmasında kinolonların karaciğer hücre yenilenmesine yardımcı olduğu da saptanmıştır (20).

Klinik takipte, hastaların akut hepatik ensefalopatilerinin mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Mental ve motor değişiklikler evrelendirilerek nörolojik olarak izlenmeli ve destek tedavisiyle gelişebilecek komplikasyonlar önlenmelidir. Bizim iki olgumuzun da evresi 2-3 arası olarak tanımlandı. Gelişen beyin ödeminde mannitol tedavisinden olumlu sonuç alındı.

Akut hepatit B'de AKY geliştiği zaman hastalar 2-10 gün içerisinde kaybedilebilir. AKY ne kadar geç gelişirse beyin ödemi görülme olasılığı da o aranda azdır. Ensefalopati AKY'nin üç tanı kriterinden biri olup acilen tedavisi gerekir. Hastalarımızın beyin ödemleri AKY geliştikten sonraki birinci ve dördüncü günlerinde görüldü. Beyin ödeminin tanısı klinik bulgular ve BT ile doğrulandı. AKY'de beyin ödemi gelişmesi ilk haftada olmuş, ancak belki de yoğun destek tedavisiyle antiviral ajanın bir arada kullanılması mortaliteyi önlemiştir.

Lamivudin halen kronik hepatit B tedavisinde kalıcı cevabı artıran ve viral replikasyonu önleyen bir ajandır (7-17). Al-Taie ve arkadaşları (9) asemptomatik maligniteli hastalarda gelişen akut hepatit B'de lamivudin kullanılarak viral klirensi azaltmış, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaya yardımcı olmuştur. Rosci ve arkadaşları (7) 68 yaşındaki bir hastada fulminan hepatit nedeni olan HBV'yi lamivudin kullanılarak bloke etmiştir. Yoshiba ve arkadaşları (8) dokuz akut fulminan hepatit olgusunda interferon ve lamivudin kullanarak %71 düzelmeye saptamıştır.

Lamivudinin akut hepatit B tedavisinde kullanımını sınırlıdır. Literatürde kemoterapi alan asemptomatik olgularda ortaya çıkan AKY'de viral yükü azaltıp remisyon sağladığı bildirilmiştir (2,11,18,19). Manegold ve arkadaşları (11), HIV-pozitif bir olguda antiretroviral tedavi sırasında lamivudin tedavisiyle HBV aktivasyonunu önlemiştir.

Sonuç olarak, destek tedavisi ve lamivudin kullanımının her iki hastamızın da iyileşmesinde yararlı olduğu kanımsındayız. Bu bağlamda lamivudin, akut fulminan hepatit B tedavisinde bir seçenek olabilir. Bununla birlikte dirençli suşların gelişmesi riski nedeniyle lamivudinin akut hepatit B olgularında kullanılması için kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Jacyna MR, Thomas HC. Viral hepatitis. In: Zuckerman AS, Thomas HC, eds. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1993:185-205
2. Santantonio T, Mazzola M, Guiseppe P. Lamivudine is safe and effective in fulminant hepatitis. *Br J Hepatol* 1999; 30:551-3
3. Batur Y. Fulminan karaciğer yetersizliği. In: Kılıçturgay K, Badur S. *Viral Hepatit 2001*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001:335-73
4. Mert A. Akut karaciğer yetmezliği. *Klin Gelişim* 1999; 12:1073-82
5. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862-72
6. O'Grady JG, Schalm SW, William R. Acute liver failure. Redefining the syndromes *Lancet* 1993; 324:273-5
7. Rosci MA, Rapicetta C, Argentini C, et al. Favorable outcome of hepatitis caused by a putative fulminant HBeAg-negative variant of HBV by early treatment with lamivudine [Abstract]. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl 1): 265
8. Yoshiba M, Sekiyama K, Inoue K. Treatment of hepatitis in fulminant viral hepatitis [Abstract]. *J Hepatol* 1998; 28(4, Pt 2): 749A
9. Al-Taie OH, Mörk H, Gansel AM, Wilhelm M, Weissberich B, Scheurles M. Prevention of hepatitis flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of literature. *Ann Hematol* 1999; 78(5):247-9
10. Hassanein T, Hart ME, Monson P, Chatfield ER, Hwang S. Lamivudine improves the cholestatic phase of acute hepatitis B infection [Abstract]. *J Hepatol* 1998; 28 (4, Pt 2): 727A
11. Manegold C, Hannoun C, Wymiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):144-7
12. Sarocco G, Magocna S, Rosina F, et al. Serological markers with fulminant hepatic failure in persons positive for hepatitis B surface antigen. A world epidemiologic and clinical survey. *Ann Intern Med* 1988; 108: 380-83
13. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non A non B hepatitis. *Lancet* 1992; 339:952
14. Proenza J, Friedenber F, Rothstein K, et al. Lamivudine treatment of chronic hepatitis B and post liver transplant for fulminant hepatitis B. *Gastroenterology* 1997; 112(4): A1362
15. Jarvin B, Fould D. Lamivudine. *Drugs* 1999; 58(1):101-41
16. Mungan Z, Ökten A, Yalçın S, Badur S. Fulminan ve subfulminan karaciğer yetmezliğinde viral faktörler. *İnfeksiyon Derg* 1990; 4:159-65
17. Caraceni P, Wan Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345:163-9
18. Iki S, Urabe A. Prevention and treatment of the side effects of cancer chemotherapy. *Gaz To Kagahu Ryoho* 2000; 27(11): 1635-40
19. Clarc FL, Drummond MW, Chambers S, Chapman BA, Patton WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high grade non Hodgkins lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9:385-7
20. Kaita DE, Assy N, Galthier T, et al. The beneficial effects of ciprofloxacin on survival and hepatic regenerative activity in a rat model of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1998; 27(2):533-6