

AKUT FULMİNAN HEPATİTLİ ÇOCUKLARIN TEDAVİSİ

TREATMENT OF ACUTE FULMINANT HEPATITIS IN CHILDREN

Esen DEMİR
Nermin ÖLÇER
Canan VERGİN

SUMMARY

We studied 35 children with fulminant hepatitis followed between the years 1984-1990. Their complaints, cilinical features, laboratory findings and results of treatment were evaluated. The mortality rate was 82.9 percent. All the surviving patients received the combined therapy including exchange transfusion and treatment with corticosteroids and L-Dopa.

(Key Words : Hepatic Failure, Hepatic Ancephalopathy)

ÖZET

Kliniğimizde 1984 - 1990 yılları arasında akut fulminan hepatit tanısı ile izlenen 35 çocuk öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile yeniden değerlendirilmiştir. Ve uygulanan tedavi şekillerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Olgularımızın ölüm oranı % 82.9'dur. Yaşayan olguların tümü kan değişimi, L-Dopa ve kortikosteroid tedavisini birlikte alan olgulardır.

(Anahtar Sözcükler: Akut Karaciğer Yetmezliği, Hepatik Ansefalopati)

Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi
(Dr. N Ölçer, Kli. Şefi, Dr. C Vergin, Kli. Şef Yard.)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR
(Uz. Dr. E Demir)

Yazışma : Uz. Dr. E Demir

Akut fulminan hepatit yoğun hepatoselüler hasar ve nekroz sonucu genellikle önceden belirgin bir karaciğer hastalığı olmayan kişilerde gelişen gürültülü bir hastalıktır (1). Hepatik ansefalopati erken devrede gelişir. Viral hepatitis en sık enfeksiyöz akut fulminan hepatit nedenidir. Hepatitis A, B ve D virüsleri başlıca sorumlu ajanlardır. Viral hepatitisli olguların % 1-2'si akut fulminan hepatit geliştirmektedirler (1, 2). Asetaminofen başta olmak üzere birçok ilaç akut fulminan hepatit nedeni olabilmektedir (1).

Akut fulminan hepatitin ana klinik bulgusu olan hepatik ansefalopati gelişiminde;

1) Bozuk hepatik filtrasyon nedeniyle amonyak gibi toksik maddelerin beyinde birikimi,

2) Hepatik fonksiyon bozukluğu ile yalancı nörotransmit erlerin birikimi ve gerçek nörotransmit erlerin azalması ile sonuçlanan plazma aminoasit profilinin değişimi,

3) Gamma-aminobütirik asit gibi nöroinhibitör maddelerin beyin dokusunda artımı,

4) GABA-benzodiazepine reseptör kompleksinde artma, inhibitör postsinaptik potansiyel oluşturan postsinaptik reseptörlerin uyarılması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (1, 3, 4).

Ansefalopati hafif kişilik değişikliklerinden deserebrasyon ve dekortikasyon postürlerinin görüldüğü derin komaya varabilen dört evreden oluşur. 4. evrede % 80-95'lere ulaşan/yükselen mortalite bildirilmiştir (1, 5, 6).

Hepatosit hasarını geri döndürecek veya hepatik rejenerasyon sağlayacak herhangi bir tedavi şekli bilinmemekle birlikte akut fulminan hepatitte tedavide amaç detoksifiye edilemeyen ve atılmayan metabolizma atıklarından beyni korumaktır (1, 7, 8). Protein kısıtlaması, antibiotikler, laktulaz, kolonun boşaltılması, plazmaferez, karaciğer transplantasyonu ve benzodiazepin antagonisti flumazenil önerilmiş tedavi şekilleridir (1, 2, 4, 5, 6, 8).

Biz de izlediğimiz akut fulminan hepatitli olguların öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan tedavi şekillerinin yeniden değerlendirilmesi amacıyla bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1984-1990 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi intaniye kliniğinde akut fulminan hepatit tanısı ile izlenen 35 olgu üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Seri, 3-11 yaş arasında 21 kız ve 14 erkek olgudan oluşmaktadır. Tüm olgular geliş yakınmaları, fizik bakı ve laboratuvar bulguları ile tekrar değerlendirilmiştir.

Ayrıca aldıkları tedaviler, özellikle kan değişimi, L-Dopa ve kortikosteroid tedavileri, diğerleri ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlarımız 2x2 tablolarda Yates düzeltmeli Khi kare (X²) testi yapılarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE BULGULAR

Olguların geliş yakınmaları (Tablo 1) ve geldiklerinde yapılan fizik bakı bulguları (Tablo 2) birlikte değerlendirildiğinde sarılık en sık (% 82.8 ve 76.0) bulgudur. Bilinç bulanıklığı ile ansefalopati, enfeksiyon, hemorajik diyatez, karın şişliği ile hepatomegali sarılığı izleyen bulgulardır.

TABLO 1: Olguların Yakınmaları

Yakınma	Sayı	Yüzde
Sarılık	29	82.8
Bilinç bulanıklığı	26	73.0
Kusma	13	37.1
Hemorajik diyatez	9	25.7
Ateş	8	22.8
İştahsızlık	5	14.2
Karın şişliği	4	12.5
İshal	4	12.5
Karın ağrısı	3	8.5
Akolik gaita	3	8.5
Kabızlık	2	5.7
Koyu idrar	2	5.7
Ağız kokusu	1	2.8
Solukluk	1	2.8
Ödem	1	2.8

Yakınma ve fizik bakı bulgularına paralel olarak % 76 olguda total bilirubin yüksektir (Tablo 3). % 12.5 olguda direkt bilirubin yüksek iken, % 8.5 olguda hem direkt hem de indirekt bilirubin yüksek bulunmuştur. Protrombin zamanı olguların % 93'ünde yüksek idi. Hipoglisemi % 52.1 HBsAg pozitifliği ise % 40 olguda saptanmıştır.

% 48.2 olgu kliniğe geldikleri ilk gün içinde eksitus olmuş, hastanede 10 günden fazla kalan 8 olgudan ise sadece ikisi (% 25) ölmüştür. Ortalama hastanede kalış süresi 5.4 gündür.

TABLO 2: Olguların Fizik Bulguları

Fizik bulgu	Sayı	Yüzde
Ansefalopati	26	73.0
Hepatomegali	25	42.8
Enfeksiyon	14	40.0
Hemorajik diyatez	12	37.1
Solunum bozukluğu	6	17.1
Ödem	6	17.1
Splenomegali	4	12.5
Konvülsiyon	4	12.5
Asit	3	8.5
Fleping tremor	1	2.8

TABLO 3: Patolojik Laboratuvar Bulguları

Test	Sayı	Yüzde
Protrombin zamanı	32	93.0
SGOT	31	92.3
SGPT	26	73.0
Total bilirubin	27	76.0
İndirekt bilirubin	19	55.2
Direkt bilirubin	4	12.5
Direkt + indirekt bil.	3	8.5
Düşük kan şekeri	18	52.1
Alkalen fosfataz	18	52.1
HBsAg pozitifliği	14	40.0

Laboratuvar bulgularının prognoz ile ilgileri araştırıldığında (Tablo 4) bakılan hiçbir parametre ile istatistiksel ilişki bulunmamasına karşın protrombin zamanı normal sınırlarda olan tüm olguların yaşadığı ve HBsAg negatif olan hastaların yaşam sürelerinin biraz daha iyi olduğu gözlenmiştir ($p > 0.05$).

TABLO 4: Laboratuvar Bulgusu Prognoz İlişkisi

Test		Şifa		Ölüm		X2	P
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
SGOT	1000'den fazla	3	20	12	80	0.01	0.9711
S:26	1000'den az	3	27	8	73		
SGPT	1000'den fazla	2	13	14	87	1.301	0.2540
S:26	1000'den az	4	40	6	60		
PZ ^x	Uzun	5	20	20	80	0.425	0.5146
S:26	Normal	1	100	--	0		
Glisemi	Düşük	2	25	6	75	0.100	0.7515
S:22	Normal	4	29	10	71		
HBsAg	(+)	1	10	9	90	0.740	0.1808
S:25	(-)	5	33	10	67		
AF ^{xx}	Normal	4	44	5	56	0.423	0.5155
S:19	Yüksek	2	20	8	80		

(^x) PZ: Protrombin zamanı (^{xx}) AF: Alkalen fosfataz

Olgulara uygulanan tedavi şekillerine bakıldığında, özellikle tartışmalı olan kortikosteroid (2 mg/kg prednizolon ve eşdeğerleri) kan değişimi ve L-Dopa (40 mg/kg) tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 5) her üç tedavi şeklinin birlikte uygulandığı 6 hasta dışındaki tüm olgular kaybedilmişlerdir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Akut fulminan hepatitte önceden sonucu belirleyen hiçbir kesin kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda; etyoloji, öykü süresi, cins, kan glikozu, lökosit sayısı, serum potasyumu, kan grupları, serum albumin, klinik komplikasyon olarak beyin ödemi böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve kanama olması kötü prognoz belirleyicisi olarak bildirilmiştir (1, 6, 9, 10). Olguların laboratuvar bulguları ile prognozları arasında ilgi aradığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte protrombin zamanı normal olan tüm olguların yaşadığı, uzun olan olgularda ise ölüm oranının % 73.3 olduğunu gördük. Pscachaposlos 90 dakikanın üzerinde protrombin zamanı olan tüm hastalarının öldüğünü bildirirken (9), O'Grady ve Christensen de serilerinde protrombin zamanının prognozun başlıca belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (1, 10).

Hepatitis A enfeksiyonunda akut fulminan hepatitin daha sık gelişebilmesine karşın, hepatitis B'ye bağlı akut fulminan hepatitte yaşam şansı daha düşük olarak bildirilmektedir (1). Özsoylu, serisinde hepatitli olgularda % 75 ölüm oranı bildirmiştir (7). bizim HBsAg pozitif olan olguların ölüm oranları (%90) hem tüm grubun ölüm oranından (%82.9) ve hemde HBsAg negatif olan grubun ölüm oranından (%66.6) yüksektir.

Akut fulminan hepatitte ölüm oranı çeşitli merkezlerde %70-95 olarak bildirilmekte ve yine 10 yaş altında ve 40 yaş üzerinde ölüm oranının arttığı gösterilmektedir (1, 5, 6, 11). Bizim tüm olgularımız 11 yaşın altındadır ve tüm grubun ölüm oranı %82.9'dur.

Akut fulminan hepatitte tedavinin amacı karaciğere rejenerasyon için zaman sağlamak ve çoğunlukla destekleyicidir. Protein kısıtlaması, iyon dengesinin düzenlenmesi, vitamin K veya taze donmuş plazma ile koagülopatinin düzenlenmesi, barsaklardan amonyak absorpsiyonunun azaltılması için laktulaz verilmesi önerilen ve bizim de tüm hastalarımıza uyguladığımız destek tedavi şekilleridir (1, 2, 8). Biyolojik aminlere karşı L-Dopa uygulanması, kortikosteroid, plazmaferezis, kan değiştirme (exchange), hemodiyaliz, karaciğer nakli transplantasyonu ve son yıllarda benzodiazepin antagonisti olan flumazenil kullanımı yararlılıkları kesin olarak kanıtlanmış veya reddedilmemiş ve zaman zaman kullanılan tedavi şekilleridir (5, 8, 12, 13, 14, 15). Cooper, akut fulminan hepatitte kan değişimi ile 15 hastadan 5 tanesinde geçici bir klinik iyileşme saptarken, Redeker, kontrollü çalışmasında hiçbir yarar gösterememiştir (12). Kortikosteroidler de akut fulminan hepatitte kullanılmış ve bir çalışmada yararlılığı vurgulanırken, daha sonraki çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (13, 14, 15). Benzer şekilde Parkes, L-Dopa'nın akut fulminan hepatit tedavisinde yararsızlığını vurgularken, Özsoylu 40 olguluk serisinde L-Dopa tedavisiyle %44.7'lik bir yaşam oranı sağladıklarını bildirmiştir (5, 7).

Tüm çalışmalarda bu medikal yaklaşımlar tek tek kullanılarak kan değişimi, kortikosteroid ve L-Dopa genelde yararsız olarak değerlendirilmiştir. Biz de tek tek değerlendirdiğimizde yaşam oranları, kan değişimi uygulanan grupta % 40, kortikosteroid uygulanan grupta % 31.6 ve L-Dopa uygulanan grupta ise % 26 dır. Bu üç değerde tüm olguların yaşam oranı olan % 17.1'den yüksektir. 35 olgudan oluşan tüm grupta yaşayan 6 olgu bu üç tedavisel yaklaşımı birlikte almış olan olgulardır ve istatistiksel olarak da anlamlı olarak kortikosteroid, kan değişimi ve L-Dopa'nın birlikte kullanımı yararlı olmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 5).

TABLO 5: Tedavi Şekilleri Prognoz İlişkisi

Tedavi	Şifa	Eksitus	X2	P
Kortizon Alan	6	13		
Almayan	-	16	4.077	0.0435
Kan Yapılan	6	16		
değişimi Yapılmayan	-	13	2.574	0.1086
L-Dopa Alan	6	17		
Almayan	-	12	2.165	0.1412
Kombine Alan	6	-		
Almayan	-	29	28.314	<0.001

Sonuç olarak protrombin zamanı uzunluğunu en belirgin prognoz belirleyici laboratuvar bulgusu olarak söyleyebileceğimiz akut fulminan hepatitte kan değişimi, kortikosteroid ve L-Dopa'nın birlikte kullanımlarının akut fulminan hepatit tedavisinde daha yararlı olabileceği kanısındayız.

9. Psacharopoulos RT, Mawat AP, Davides M. Fulminant hepatic failure in childhood. *Arch Dis Child.* 1989;55:55 - 61.

10. Christensen E, Bremmelgaard A, Bahnsen M. Prediction of fatality in fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19:90-6.

11. Özsoylu Ş, Seçmeer G, Koçak N. Çocuklarda akut fulminan hepatik yetmezlik. *Çocuk Sağ ve Hast Derg.* 1989; 32-4.

12. Redeker AG, Yamahirots H. Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1973;1: 32 - 4.

13. Katelans P, Jones B. Fulminant hepatic failure. *Med Clin North Am.* 1989; 72 : 964-5.

14. Minuk G, Sherman T, Shaffer E, Kelly S. A comparative study of the effects of Insulin / Glucagon infusions, parenteral amino acids and high dose corticosteroids on survival in rabbit model of acute fulminant hepatitis. *Hepatology.* 1986; 6 : 73-9.

15. European Association for the study of Liver. Randomized trial of steroid therapy in acute liver failure. *Gut.* 1979; 20 : 620-3.

KAYNAKLAR

1. Russel G, Fitzgerald J, Clark J. Fulminant hepatic failure. *J. Pediatr.* 1987; 111: 313-9.

2. Krugman S, Katz SL, Gershon A. Hepatitis. *Infectious Diseases of Children. Ninth Edition. st Luis: Inc Compan; 1992: 159-60.*

3. Grigmin G, Ferenci P, Katzenschlager R. Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. *Lancet.* 1988; ii: 1392-4.

4. Mullen K, Szauterd K, Russ K. Endogenous benzodiazepine activity in body fluids of patient with hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1990; 336: 81-3.

5. Winikoff S, Glasman MS, Spivak W. Plasmapheresis in a patient with hepatic failure awaiting liver transplantation. *J Pediatr.* 1985; 107: 547-9.

6. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989; 97:439-45.

7. Özsoylu Ş. Hepatik ansefalopati. *Katki.* 1982; 3 (3) : 243-8.

8. Lunzer M, Weinman J, Sherlock S. Treatment of chronic hepatic encephalopathy with levodopa. *Gut.* 1974 ; 15 : 555 - 61.