

FULMİNAN VE SUBFULMİNAN SEYİR GÖSTEREN 50 VİRAL HEPATİT OLGUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Paşa GÖKTAŞ, Serpil AKIN-ERTEM, Diler COŞKUN, Seyfi ÖZYÜREK, Emin KARAGÜL, Fatma METİN

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL.

*** 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2001 İstanbul'da bildiri olarak sunulmuştur.**

Özet

Bu çalışmada, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ekim 1990-2000 arasında izlenen fulminan ve subfulminan seyirli 50 viral hepatit olgusu değerlendirilmiştir. İyileşen ve kaybedilen olgularda yaş, etyoloji, ansefalopati öncesi sarılık süresi, protrombin zamanı ve bilirubin düzeyi gibi prognoza etki eden faktörler karşılaştırılmıştır. Olguların 7 (%14)'si, A, 37 (%74)'si B, 6 (%12)'si non-A non-B hepatiti olarak saptanmıştır. Genel mortalite oranı %68 olarak bulunmuştur. A hepatitli olguların 5(%71)'i iyileşirken, B hepatitli olguların 29 (%78)'u ve non-A non-B hepatitli olguların 3 (%50)'ü kaybedilmiştir. İyileşen 16 olgunun hepsi, 40 yaş altında saptanmıştır. İyileşen olguların 7 (%22)'sinde, kaybedilen olguların 25 (%78)'inde ansefalopati öncesi sarılık süresi 7 günden uzundur. Protrombin zamanı iyileşen olguların 2 (%12)'sinde, kaybedilen olguların 15 (%88)'inde 50 saniyeden uzun olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, bilirubin düzeyinin prognoza etkisi net olarak gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Fulminan hepatit, prognostik faktörler.

Summary

EVALUATION OF 50 VIRAL HEPATITIS CASES WITH FULMINANT AND SUBFULMINANT COURSE

In this study, 50 cases of viral hepatitis with fulminant and subfulminant course were evaluated which were followed by Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology in Haydarpaşa Numune Research and Education Hospital, between October 1990 and October 2000. The ones who survived and who died were compared according to the factors like age, etiology, duration of jaundice until onset of encephalopathy, prothrombin time and serum bilirubin level which were known to effect prognosis. Seven (14%), 37 (74%) and 6 (12%) of the cases were A, B and non-A non-B hepatitis respectively. Mortality ratio was found to be 68%. While 5 (71%) of hepatitis A cases were surviving, 29 (78%) of hepatitis B cases and 3 (50%) of non-A non-B hepatitis cases died. All of the 16 surviving cases were under the age of 40. Duration of jaundice until onset of encephalopathy was longer than 7 days in 7(22%) of cases who survived, 25(78%) of cases who died. Prothrombin time was longer than 50 seconds in 2 (12%) of cases who survived and 15 (88%) of cases who died. The effect of serum bilirubin level on prognosis wasn't clearly shown in our study.

Key Words: Fulminant hepatitis, prognostic factors.

Giriş

Fulminan hepatit, daha önce kronik karaciğer hastalığı belirti ve bulguları olmayan kişilerde hepatik ansefalopati ile birlikte gelişen akut karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Etyolojide sıklıkla infeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve toksinler bulunmakta, Budd-Chiari Sendromu, iskemi ve hipertermi gibi çeşitli nedenler nadiren yer almaktadır (2, 3). İnfeksiyöz ajanların başında, primer hepatotrop virüsler olan A, B ve non-A non-B (NANB) hepatit virüsleri yer almakta, virüs tipleri bölgelere göre farklı dağılımlar göstermektedir.

Fulminan karaciğer yetmezliğinde mental durum değişiklikleri, beyin ödemi, sistemik ve portal dolaşım değişiklikleri, renal ve pulmoner yetmezlik, asid-baz ve elektrolit bozuklukları, infeksiyonlar ve koagülopati sık karşılaşılan komplikasyonlardır (1, 2, 3). Bu olgularda mortalite yüksek oranlarda olup, etyolojide yer alan herhangi bir ajana yönelik etkin tedavi bulunmamaktadır. Fulminan hepatite neden olan etkene göre prognoz değiştiğinden, etyolojik ajan temel alınarak, her olgu bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi yönlendirilmelidir (1). Bununla birlikte, orthotopic karaciğer transplantasyonu spontan iyileşme olasılığı düşük olgularda hayat kurtarıcı olabilmektedir (1, 2, 4).

Bu çalışmada, kliniğimizde son 10 yılda izlenmiş fulminan ve subfulminan viral hepatit olgularında, klinik ve laboratuvar özellikler ile iyileşen ve kaybedilen olgularda prognoza etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, kliniğimizde Ekim 1990 ve Ekim 2000 yılları arasında izlenen 50 fulminan ve subfulminan seyirli viral hepatit olgusu alınmış, virüs dışı nedenlerle fulminan seyir gösteren veya kısa sürede kaybedilmesi nedeniyle yeterli inceleme yapılmayan olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tüm olgular genel olarak yaş, cinsiyet, hastanede yatış süresi, virüs tipi ve bulaş yolu, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirilmiş, iyileşen ve kaybedilen olgularda yaş, etyoloji, ansefalopati öncesi sarılık süresi, protrombin zamanı ve serum bilirubin düzeyi gibi prognoza etki eden faktörler karşılaştırılmıştır.

İstatistik analizlerde Student's t testi kullanılmıştır.

Bulgular

Fulminan ve subfulminan viral hepatitli 50 olgunun 15'i kadın, 35'i erkek olup, yaş ortalaması 33.57'dir. Olguların hastanede yatış süresi ortalama 25.4 gün olarak belirlenmiştir (1-119 gün arası).

1990-95 arası ilk beş yıllık dönemde izlenen, toplam 620 akut viral hepatit olgusunun 34 (%5.48)'ünün, 1995-2000 arasında izlenen toplam 559 akut viral hepatit olgusunun 16 (%2.86)'sının fulminan ve subfulminan seyirli olduğu belirlenmiş, ikinci beş yıllık dilimde akut viral hepatit olgularının fulminan seyir oranında belirgin azalma gözlenmiştir ($t=2.231$, $p<0.05$).

Olguların 11 (%22)'inde olası bulaş yolu tanımlanabilmiş, 7 olguda alkol ve 1 olguda Romatoid artrit nedeni ile kortikosteroid kullanımı öyküsü alınmıştır.

Serum AST ve ALT düzeyleri %84 (42/50) olguda 1000 IU/L üzerinde olup, total protein 20 (%40) olguda 6 gr/dl'nin, albümin düzeyi 27 (%54) olguda 3 gr/dl'nin altında bulunmuştur. Yüzde 40 olguda hipoglisemi, %20 olguda renal fonksiyon bozukluğu olduğu belirlenmiştir. Olguların klinik ve laboratuvar bulgu özellikleri Tablo I'de yer almaktadır.

Serolojik incelemelerde, 7 (%14) olguda anti-HAV IgM, 37 (%74) olguda anti-HBc IgM pozitif saptanmış olup, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM ve anti-HCV negatif olan 6 (%12) olgu NANB hepatiti olarak kabul edilmiştir. Bu olgularda EBV ve CMV infeksiyon göstergeleri negatif olarak belirlenmiş, hepatotoksik madde kullanım öyküsü bulunmamıştır.

Anti-HBc IgM pozitifliği ile fulminan hepatit B olarak tanımlanan 37 olgunun 17 (%45.9)'sinde HBsAg negatif saptanmıştır.

Olguların mortalite oranı %68 (34/50) olup, 25 (%73.5) olgu ilk on gün içinde kaybedilmiştir. İyileşen olguların hepsi 40 yaşın altındadır. A hepatitli olguların %71'i iyileşirkin, B hepatitli olguların %78'i ve NANB hepatitli olguların %50'si kaybedilmiştir. İyileşen olguların %22'sinde, kaybedilen olguların %78'inde ansefalopati öncesi sarılık süresi 7 günden uzun olup, iki grup

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($t=2.73$, $p<0.05$). Protrombin zamanı iyileşen olguların %12'sinde, kaybedilen olguların %88'inde 50 saniyeden uzun saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=2,13$, $p<0.05$). İyileşen ve kaybedilen olguların prognostik faktörler yönünden dağılımı Tablo II'de yer almaktadır.

Tartışma

Çalışmaya alınan fulminan ve subfulminan 50 viral hepatitli olgunun kliniğe geliş anında, tümünde belirgin ikter, %76'sında flapping tremor, %59'unda fetor hepaticus, %71'inde karaciğer matitesinde küçülme ve %14'ünde asit saptanmıştır.

%84 olguda serum AST ve ALT düzeylerinin 1000 IU/L'nin üzerinde olduğu, ortalama 3.53 günde hızla düştüğü gözlenmiştir. Serum transaminaz değerlerinin prognoz üzerine etkileri belirgin olmamakla birlikte, fulminan seyirli olgularda kısa sürede hızlı düşüş olduğu bilinmektedir (3).

Yoshida ve ark. (4), fulminan viral hepatit olguları ile ilgili incelemelerinde, serum transaminazlarının B hepatitlerde belirgin olarak daha yüksek olduğunu, C hepatitlerin tümünde, NANB hepatitlerin çoğunda iki veya daha fazla pik değerlerinin gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Fulminan hepatitlerde aşırı katabolizmadan dolayı, kronik karaciğer hastalarına oranla daha ciddi protein kaybı ve dolayısıyla hipoalbuminemi gelişmektedir (1,3). İzlediğimiz olguların da %40'ında total protein, %54'ünde albümin değerlerinin normal sınırların altında olduğu gözlenmiştir.

Olgularımızın %40'ı belirgin hipoglisemi ile klinik seyir göstermiştir. Hepatik glukoz salınımlarında ve glukoneogenezde yetersizlik, serum insülin konsantrasyonunda değişimlerden dolayı fulminan hepatitli olgularda hipoglisemiye eğilim vardır ve klinik seyirde yakından izlenmesi gereklidir (1).

Fulminan hepatitlerde, olgunun geliş anında var olan ve klinik seyirde değişmeden kalan statik değişkenler ve hastalığın seyri esnasında değişim gösteren dinamik değişkenler olmak üzere iki tip klinik değişken, prognoz değerlendirilmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır (2, 5).

Statik değişkenlerden olan, olguların yaşı ve etyoloji fulminan hepatitlerin prognozu ile yakından ilişkilidir. İyileşme oranları 10 ve 40 yaş arası olgularda %30-35 iken, 10 yaş altı ve 40 yaş üzeri olgularda %10 olarak bildirilmektedir (2, 5, 6). Olgularımızda 40 yaş altındakilerin iyileşme oranı %43 olarak belirlenmiş olup, kaybedilen olguların tümü 40 yaşın üzerinde saptanmıştır. Çalışma grubumuzda 10 yaş altı olgu bulunmamaktadır. O'Grady ve ark (5). 11-40 yaş arasındaki 147 olguda iyileşme oranını iyileşme oranını %32.6, 11 yaş altındaki 29 olguda %10.3 ve 40 yaş üzerindeki 104 olguda %7.8 bildirmektedirler.

Etyoloji en önemli statik değişken olup, ölüm oranları A hepatitinde %0.4, B hepatitinde %1,2 ve NANB hepatitinde %2.5 olarak bildirilmektedir. (2, 5, 6). Literatürde, A hepatitlerin %0.14-0.35'inde fulminan seyir olabileceği bildirilmekte, ancak son yıllarda özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde bu oranın arttığı ve fulminan hepatitlerin %20'ye yakınının A hepatit olduğu rapor edilmektedir (7). Bu duruma, hepatit A virüsü ile yaşamın ileri dönemlerinde karşılaşma ve olumsuz seyrin yaşla paralellik göstermesinin neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda olguların %14'ü A hepatiti, %74'ü B hepatiti ve %12'si NANB hepatiti olarak belirlenmiş, genel mortalite oranı %68 olarak bulunmuştur. A hepatitli olguların %71'i iyileşirken, B hepatitli olguların %78'i ve NANB hepatitli olguların %50'si kaybedilmiştir. O'Grady ve ark (5) bir çalışmada iyileşme oranlarını hepatit A'da %44.7, hepatit B'de %23.3 ve NANB hepatitlerde %9; bir başka çalışmalarında ise (8), hepatit A'da %66.7, hepatit B'de %38.9 ve NANB hepatitlerde %20 olarak bildirilmektedir. Gimson ve ark (9), A hepatitlerde iyileşme oranı %43.4, B hepatitlerde %16.6 ve NANB hepatitlerde %9.3 olduğunu, hepatit A olgularda karaciğer hasarının ve protrombin zamanı maksimum uzama değerinin daha az, serebral ödem gelişiminin daha nadir görüldüğünü bildirmiştir.

Çalışmamızda olguların %74 gibi büyük bir kısmında hepatit B virüsü, fulminan hepatit etkeni olarak saptanmıştır. Frohburg ve ark (10), 33 fulminan hepatit olgusunun %94'ünde viral etyoloji saptadıklarını ve bunların %67'sinin hepatit B olduğunu rapor etmişlerdir.

37 hepatit B'li olgumuzda tanı anti-HBc IgM pozitifliği ile konulmuş olup, bu olguların 17 (%45.9)'sinde HBsAg negatif saptanmıştır. Fulminan hepatitlerde, HBsAg'nin negatif olması ve tanının anti-HBc IgM pozitifliği ile konulması sık karşılaşılan bir durumdur. Bunun, aşırı immün yanıt sonucu HbsAg'nin hızla temizlenip ölçülemeyecek düzeylere inmesi, anti-HBs ve anti-HBe

titrelerin artması ile olduğu düşünülmektedir (11). Bernuau ve ark (12), 115 fulminan hepatit B'li olguyu değerlendirmiş, HBsAg pozitif olan olgularda iyileşme oranını %17, HBsAg negatif olgularda bildirmişler, serumda HBsAg'nin negatif olmasının iyi bir gösterge olabileceği belirtmişlerdir.

Son yıllarda, prekor mutant HBV suşları ile fulminan hepatitler arasında ilişki kurulmuştur. Prekor mutant hepatit B virüslerinin HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu esnasında görüldüğü bildirilmektedir (13-15). Mutant virüs ile ciddi hepatit seyri bildirilmekle birlikte nedeni tam olarak açıklanmıştır. Olgularımızdan 14'ünde anti-HBe, 1'inde HBeAg pozitif olarak saptanmıştır. Bu durumda etkenlerin bir kısmının prekor mutant HBV suşları olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada olguların %12'sinde etken saptanamamış ve NANB hepatiti olarak değerlendirilmiştir. NANB virüsleri fulminan hepatitlerin %45'inde sorumlu olarak bildirilmekte, diğer etkenlerden daha mortal seyrettiği belirtilmektedir (5,9,16). Taiwan gibi A ve B hepatitinin endemik olduğu ülkelerde, erişkin hepatitlerinin ancak %10'unun A veya B hepatiti olduğu, %25'inin olasılıkla NANB hepatiti, kalanlarının ise HBsAg taşıyıcılarındaki reaktivasyon veya bunlarda HDV yada NANB virüslerle süperenfeksiyon gözlenen tanımlanmamış hepatitler olduğu bildirilmektedir. Chu ve ark (17), fulminan NANB olgularının yarısında, fulminan seyir gösteren HBsAg taşıyıcılarının ise %20'sinde hepatit C virüsünün etken olduğunu rapor etmişlerdir. Féray ve ark (18), fulminan hepatit olgularında tek başına HCV-RNA pozitifliği saptamadıklarını, ancak HBV-HCV koinfeksiyonunun fulminan hepatit riskini artırabileceğini bildirmişlerdir. Taiwan'da yapılan benzer araştırmada (19), fulminan hepatitlerde multipl viral ajanların rol oynayabileceği belirtilmektedir. Gordon ve ark (20) ise, başlangıç laboratuvar bulgularının bilgi vermediği, 3 hafta sonra HCV-RNA ve anti-HCV'nin pozitifleştiği, HCV'ye bağlı bir fulminan hepatit olgusu bildirmektedir.

Çalışmamızda NANB hepatiti olarak değerlendirilen olguların hiçbirinde anti-HCV pozitifliği saptanamamış, ancak bu olgularda HCV-RNA bakılamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda, fulminan seyirli NANB hepatiti olarak değerlendirilen olgularda HBV'nin sorumlu olabileceği gösterilmiştir (21-23). Yanı sıra NANB hepatitlerinde, non A, non B, non C, non D, non E virüsü olarak yorumlanabilecek başka bir ajanın da sorumlu olabileceği fikri doğmuştur (24, 25).

Fulminan hepatitlerde dinamik değişkenler; hepatit ansefalopatinin derecesi, protrombin zamanı, serum faktör V, bilirubin, a-fetoprotein, kreatinin düzeyi ve arteriyel pH olarak bildirilmektedir (2). Serum bilirubin düzeyinin 18 mg/dl'nin üzerinde olması olumsuz prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (2,5). Olgularımızın total bilirubin düzeyleri ortalama olarak 23.7 mg/dl'dir. Bilirubin değeri 18 mg/dl altında olan 19 olgunun 15 (%79)'i, 18 mg/dl üzerinde olan 31 olgunun 19 (%61)'u kaybedilmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde, serum bilirubin düzeyinin prognoza olumsuz etkisi net olarak gösterilememiştir.

Ansefalopati öncesi sarılık süresinin 7 günden kısa olması iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (3). O'Grady ve ark (5), ansefalopati öncesi sarılık süresi 7 günden kısa olan olgularda iyileşme oranını %34, uzun olanlarda %6.7 olarak bildirmektedir. Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiş, ansefalopati öncesi sarılık süresi 7 günden kısa olan olguların %50'si, 7 günden uzun olanların %22'si iyileşmiştir.

Protrombin zamanı prognozu belirleyen önemli bir dinamik değişken olarak çalışmamızda da gözlenmiştir. İyileşen olgularımızın %12'sinde, buna karşın kaybedilen olgularımızın %88'inde protrombin zamanı 50 saniyeden uzun olup, iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark vardır.

Statik ve dinamik değişkenler spontan iyileşme olasılığın tahmininde önemli veriler sağlamaktadır. Fulminan hepatitli olgularda, bu değişkenlerin dikkatle belirlenmesi ve değerlendirmelerin sürdürülmesi tedavi yaklaşımlarında kolaylık sağlayabilir.

Çalışmamızda, HBV'nin fulminan hepatit olgularında önde gelen etken olduğu, HBV'nin etken olması, ileri yaş gibi statik ve ansefalopati öncesi sarılık süresi, protrombin zamanı gibi dinamik değişkenlerin olumsuz prognozdan belirgin derecede sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fingerote RJ, Bain VC. Fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1000-1010.
2. Hoofnagle HJ, Carithers RL et al. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240-52.
3. Sherlock S, Dooley J. Fulminant hepatic failure, in: *Diseases of the liver and biliary system*, 9th ed. Blackwell Scientific Publications 1993; p: 102-103.
4. Yoshida M, Dehara K et al. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994; 19(4): 829-35.
5. O'Grady JG, Alexander GJM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
6. Hoofnagle JH. Fulminant viral hepatitis, in: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, eds: Mandell, Douglas, Bennett, 3rd ed. Churchill Livingstone USA 1990; p: 1015.
7. O'Grady JG. Management of acute and fulminant hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 (Suppl 1): 521-3.
8. O'Grady JG, Gimson AES et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1998; 94: 1186-92.
9. Gimson AE, White YS et al. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A,B and non-A non-B. *Gut* 1983; 24 (12): 1194-8.
10. Frohburg E, Stolzel U et al. Prognostic indicators in fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol* 1992; 30: 571-5.
11. Yenen OŞ. Viral Hepatitler. *İnfeksiyon Hastalıkları*, ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1996; s: 664-91.
12. Bernuau J, Goudeau A et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6 (4): 648-51.
13. Omata M, Ehata T et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Eng J Med* 1991; 324: 1699-1704.
14. Liang TJ, Hasegawa K et al. Does the precore mutant of HBV cause fulminant hepatitis? *Hepatology* 1992; 15: 166-7.
15. Carman WF, Fagan EA et al. Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 219-222.
16. Takahashi Y, Shimizu M. Aetiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: A multicenter study. The study group of fulminant hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6 (2): 159-64.
17. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994; 107: 189-95.
18. Féray C, Gigou M et al. Hepatitis C virus RNA and Hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 104: 549-55.
19. Wu JC, Chen CL et al. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: Application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1994; 19: 836-40.
20. Gordon FD, Anastopoulos H et al. Hepatitis C infection: A rare cause of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 117-20.
21. Kuwada SK, Patel VM et al. Non-A, non-B fulminant hepatitis is also non-E and non-C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 57-61.
22. Sallie R, Rayner A et al. Occult HBV in NANB fulminant hepatitis. *Lancet* 1993; 341: 123.
23. Fukai K, Yokosuka O et al. Etiologic considerations of fulminant non-A, non-B viral hepatitis in Japan: Analyses by nucleic acid amplification method. *J. Infect Dis* 1998; 178: 325-33.
24. Liang TJ, Jeffers L et al. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 556-62.
25. Sallie R, Silva AE et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: A polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 1994; 20: 580-88.