

Kronik Hepatit B Zemininde Gelişen Fulminan Hepatitte Tedavi



Dr. Orhan Yıldız
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.

Akut Karaciğer Yetmezliği

- ⦿ Fulminant hepatik yetmezlik
- ⦿ Fulminant hepatit
- ⦿ Subfulminant karaciğer yetmezliği
- ⦿ Subakut hepatik nekroz
- ⦿ Subakut karaciğer yetmezliği
- ⦿ Hiperakut karaciğer yetmezliği

Akut Karaciğer Yetmezliği (AKY)

- ◎ Şuur değişikliği ve koagülopatiyeye neden olan karaciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma,
 - > Daha önce bilinen sirozu olmayan
 - > Hastalık süresinin < 26 hafta olması
 - Fulminant < 8 hafta
 - Subfulminant <26 hafta



AKY'de Tanı

- ◎ Orta ya da şiddetli hepatitin klinik belirtileri
 - > Eski KC-S bulgularının yokluğu
 - > Hepatik dekompanseasyon
 - Yeni oluşan asit,
 - Sarılık,
 - Ensefalopati, stupor, koma
 - Özefagus varis kanaması
 - > Hepatik tenderness
- ◎ Koagülopati
 - > Protrombin zamanı >4-6 saniye uzaması
(N = 10 – 14 sn)
 - > INR ≥ 1.5

- $INR \geq 1.5$ + Bilinç bulanıklığı = AKY
- AKY kuşkusu = YBÜ yataış

AKY'de Laboratuvar Testleri

- Kapiller glukoz
- Kan gazları
- Arteriyal laktat
- Amonyum
- KcFT, T.pro/alb. bilirubin
- Amilaz, lipaz, Mg, Fosfor
- Koag, PT,PTT,INR
- CBC
- Serum ve idrar bakır
- Gebelik testi
- Toksikoloji
- Asetaminofen ve salisilat
- Viral Seroloji
 - > Anti HAV İgM
 - > HbsAg, Anti HBc İgM
 - > HCV, HEV, HIV
- ANA, ASMA, LKMA, Ig
- Seruloplazmin
- Kan kültürü

Radyoloji



- Kraniyal CT: Serebral ödem, kitle
- KC dopplers USG: parankim
- KC CT veya MRI: Olası transplantasyon için anatomisinin değerlendirilmesi
- EEG: nöbet olasılığı

Serebral Ödem

Serebral Perfüzyon Basıncı

- Ortalama arter basıncı – Kafaiçi basıncı (ICP) = Serebral Perfüzyon Basıncı (CPP)
 - > Ideal ICP<20-25mm Hg Ideal CPP>50-60mm Hg
 - > İki saat boyunca CPP<40 → mortalite %100
 - > CPP>50 → mortalite %25
 - > CPP spontan düzelmesi iyileşmenin ilk belirtisi

AKY'de Karaciğer biyopsisi

- Tanısal sorunlar varsa başvurulmalı
 - > Viral hepatit otoimmün hepatit, hepatosteatoz
- Kanama diyatezi nedeniyle transjuguler
- Karaciğerde yaygın panlobuler nekroz

AKY'de Komplikasyonlar

- Koagülopati
- Ensefalopati
- Serebral ödem ve herniasyon
- Hipoglisemi
- Renal yetmezlik
- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)
- Sepsis
- ARDS

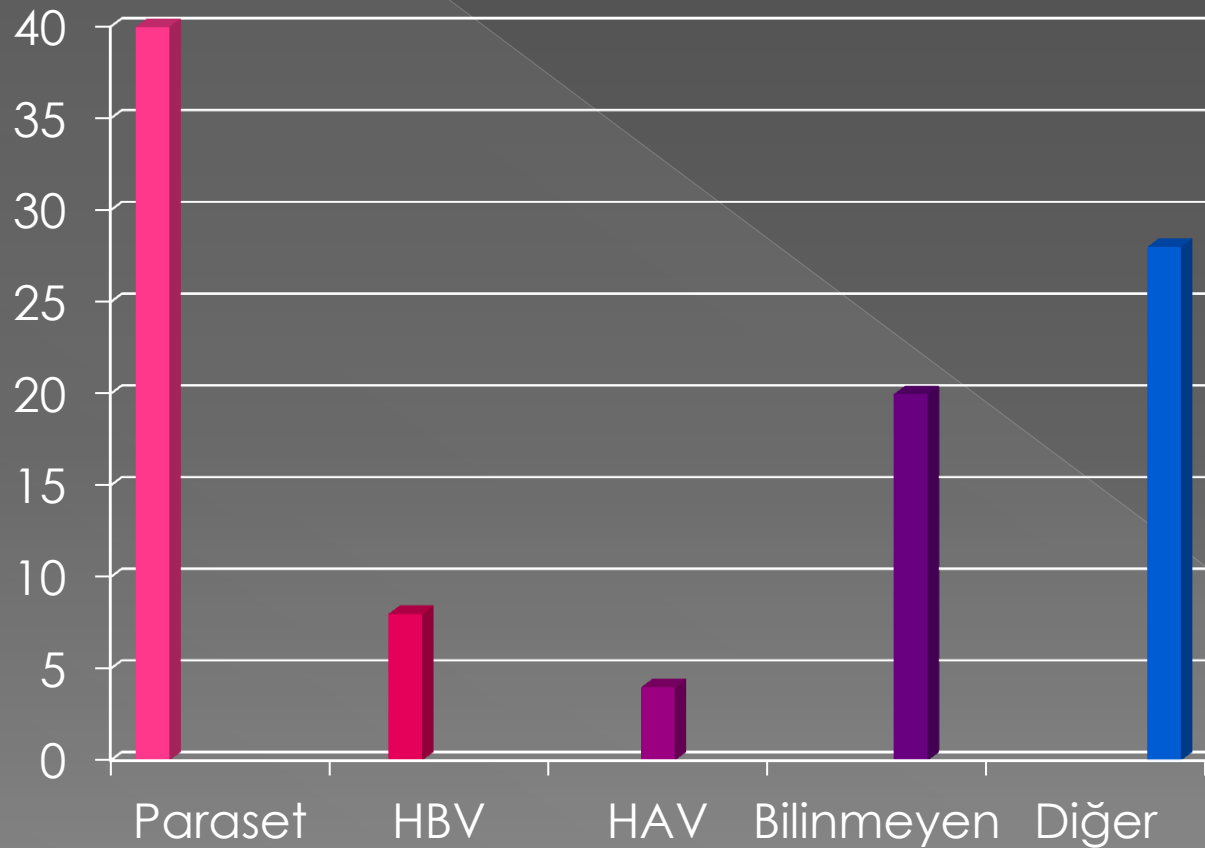


AKY Etiyolojisi



- Akut viral hepatitler (A – E)
- Mantar zehirlenmesi (amanatoksinler)
- Parasetamol
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri =HELLP
- Kimyasal ajanlar, ilaçlar
- Wilson's hastalığı,
- Budd-Chiari sendromu, venookluzif hastalık
- Otoimmün hepatit
- Ortotopik karaciğer transplantasyonu

AKY Etiyolojisi



**U.S. ALF STUDY
GROUP 2003**

**308 hasta
%73 kadın**

AKY Etiyolojisi

Anamnez!

Anamnez!

Anamnez!



- Ailede KC hast.öyküsü
- Orofaringeal herpes öyküsü
- Sarılık başlangıcı
- Çalışma ortamı
- Alışkanlıklar
- Bitkisel veya diyet destekleyiciler

AKY Neden Olan Viruslar

- Akut viral hepatitler (A – E)
- Herpes simpleks
- Varisella-Zoster
- EBV

Akut HBV ve AKY

- Akut HBV veya nadiren HDV koinfeksiyonu
- HBV reaktivasyonu
 - > Kemoterapi
 - > İmmunosupresyon
 - > Spontan
- > Transplantsız sağ kalım %23
- > Genel sağkalım %77

AKY'de HBV Markerleri

- IgM Anti HBc %100
- HBsAg %90*
- HBV DNA %10
- *HBsAg nin negatifliği iyi prognoz lehine (%47 vs %17)
- Mutant HBV formlarında daha yüksek ALT

AKY'de Tedavi Yaklaşımı

- ⦿ AKY süratle ölüme götüren bir hastalıktır hızla tanı
- ⦿ Destek tedavisinin derhal başlanmalı
- ⦿ Etiyolojiye göre spesifik tedaviler de verilmeli

AKY'de Destek Tedavisi (1)

- YBÜ → tam monitörizasyon ve sıkı AÇT
 - > Pulmoner arter basıncı
- Ensefalopati başlangıcında transplantasyon ünitesiyle iletişim
- Laboratuvar testleri
 - > 4-6 saatte bir CBC, PT, PTT, elektrolit, BFT, KcFT

AKY'de Destek Tedavisi (2)

◎ Serebral ödemle mücadele

- > Sessiz bir ortam sağlanmalı
- > Yatak başı 20°-30° yükseltilmeli
- > Amonyak düzeylerini azaltmak için NG ile laktüloz
- > Hipertonik salin ???
- > Hiperventilasyonu engellemek için ventilatör desteği
- > Fenitoinle nöbet kontrolü
- > Sedasyondan ve valsalva benzeri manevralardan kaçınılmalı

AKY'de Destek Tedavisi (3)

- Mental durum yakından izlenmeli
- Unkal herneasyon belirtileri görülürse (Kalp atımı ve solunumda düzensizlik, Glaskow 3-5 ve kusma)
 - > Mannitol ((0.5 - 1g/kg)
- Gastrik pH > 5 tutulmalı
 - > İV proton pompa inh.
- Endotrakeal entübasyon hazırlığı
- İntrakraniyal basınç monitörizasyonu
- Evre 3, 4 komada enteral beslenme
 - > 60 gram protein/gün

AKY'de Destek Tedavisi (4)

- Hemodinamik komplikasyonlarla mücadele
 - HT, taşikardi, volüm açığı, kapiller sızıntı ve vazodilatasyon
- Santral sıvı replasmanı
 - TDP, %4.5 albümin, %10 dekstroz (SF verilmemeli)
- Pulmoner kapiller basıncı (12mm-14mm Hg) tutulmalı
- Gerekirse vazoaaktif aminler (epi, norepi, dopamin) verilmeli (vasopressin verilmemeli)

AKY'de Destek Tedavisi (5)

- Koagülopati ve kanama diyatezi;
 - > DİK, trombositopeni, kanamalar
 - > TDP (4 ünite/gün) ve/veya trombosit desteği
 - > GİS kanamasının klasik tedavisi
- Metabolik Komplikasyonlar
 - > Hipoglisemi mücadelesi
 - > Fosfat ve magnezyum düzeyleri
 - Replasman ve monitörizasyon
- Doku hipoksisi, sepsis
 - Laktik asidoz monitörizasyonu

AKY'de Destek Tedavisi (6)

- ◎ Renal Yetmezlik → %42-82
 - > Kreatinin artışı ve oligüri
 - > Kötü prognoz işareti
 - > Parasetamol intox. daha fazla
 - > Nefrotoksik ilaçlar- NSAİ kaçınılmalı
 - > Sıvı replasmanı
 - > Gerekirse hemodiyaliz

AKY'de Destek Tedavisi (7)

● Ampirik antibiyotik tedavisi

1. İlerleyici ensefalopati
2. SIRS bulguları
3. İnatçı hipotansiyon
 - > Enfeksiyon hastane kaynaklı ise geniş spektrumlu AB ve flukonazol
 - > İV kateter ilişkili ise vankomisin

AKY'de Transplantasyon

- Güncel ve en etkin tedavi şekli
- KC transplant. %6'sı AKY nedeniyle yapılmakta
- Ortotopik KC transplantasyonu
 - > Öncesi mortalite >%80
 - > Sonrası mortalite %20-40

Farklı Tedavi Yaklaşımları

- Hemodiyaliz → sağ kalıma etkisi yok
- Extracorporeal liver perfusion (ECLP) → Tx öncesi zaman kazandırabilir
- Peritona hepatosit ekilmesi → kesin değil
- Yapay Karaciğer → kesin değil



© 2005 GS



HBV'ye Bağlı AKY'de Antiviral Tedavi



Effects of Nucleoside Analogue on Patients with Chronic Hepatitis B-Associated Liver Failure: Meta-Analysis

Feng Xie¹, Long Yan¹, Jiongjiong Lu, Tao Zheng, Changying Shi, Jun Ying, Rongxi Shen, Jiamei Yang*

Department of Special Treatment and Liver Transplantation, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai, China

Abstract

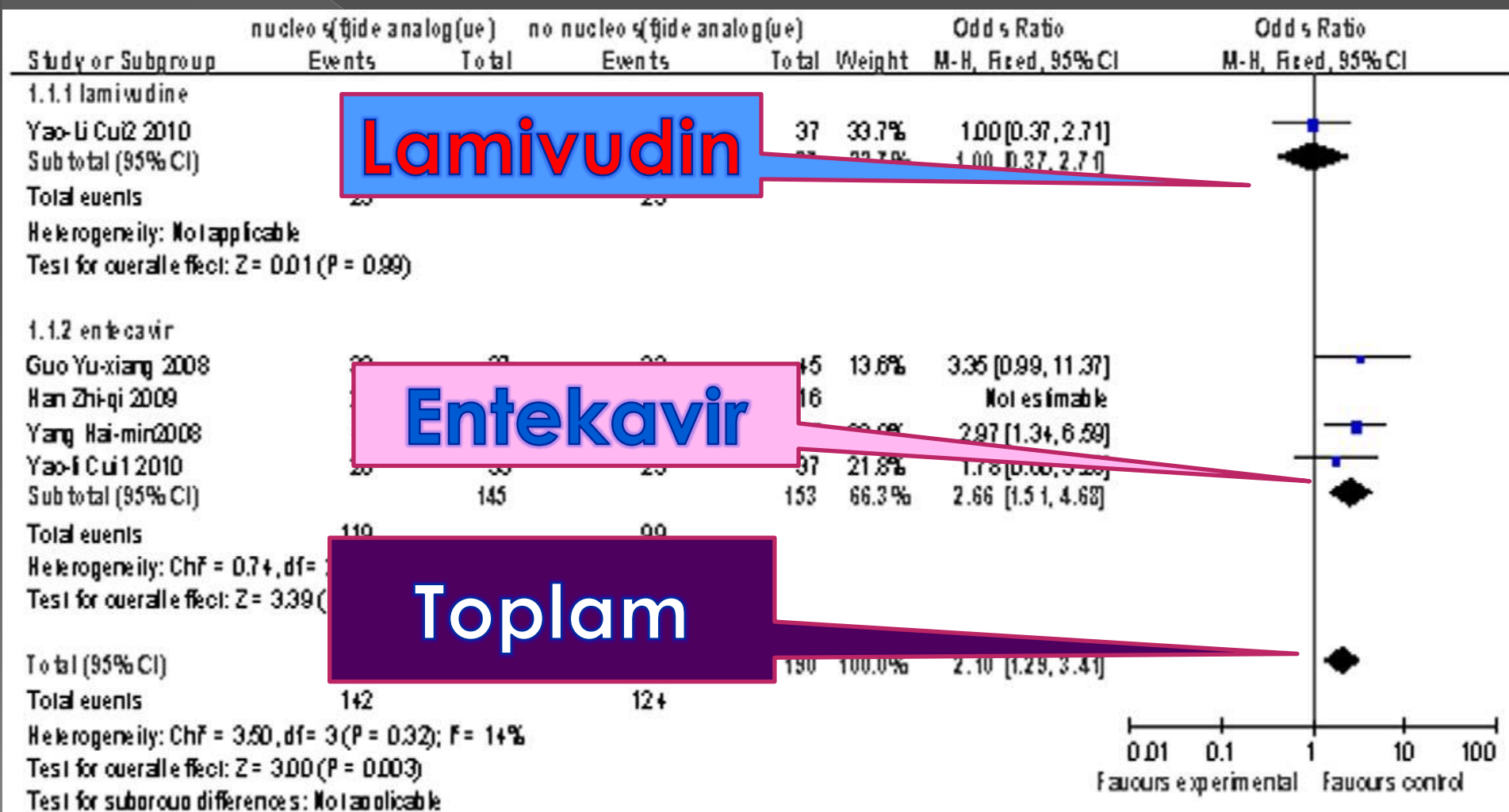
Purpose: The effectiveness of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure is still controversial. To address this issue, we did a review of the literatures and analyzed the data with emphasis on the survival and reduction in serum HBV DNA level.

Methods: We searched 11 randomized controlled trials that included 654 patients with chronic hepatitis B-associated liver failure. 340 patients adopted nucleoside analogue, such as lamivudine (LAM), entecavir (ETV), telbivudine (LdT), or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and the remaining 314 patients adopted no nucleoside analogue or placebo. A meta-analysis was carried out to examine the survival, HBV e antigen serologic conversion, and reduction in serum HBV DNA level. The pooled odds ratio (OR) was used to reflect the treatment effects.

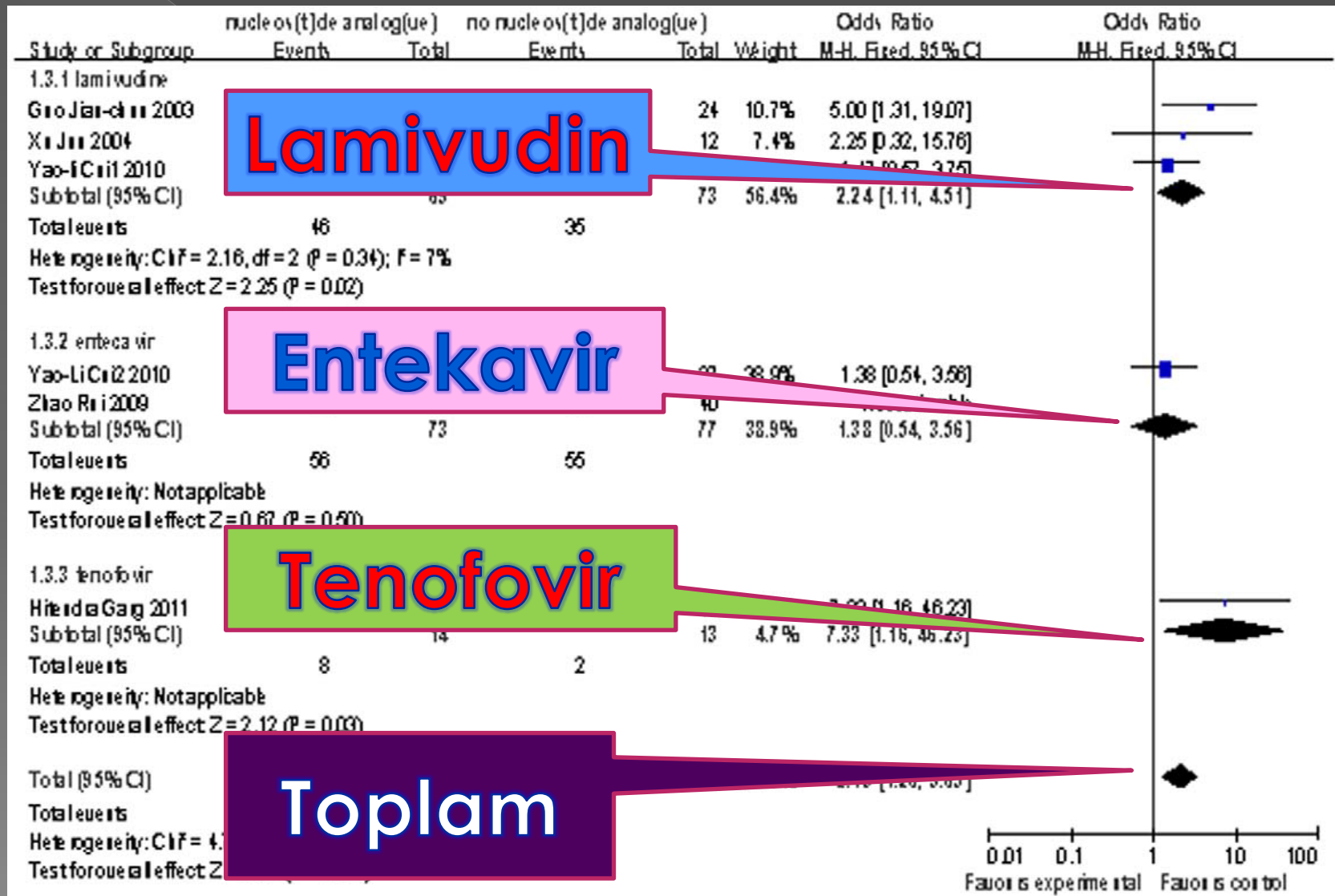
Literatürdeki İlgili Çalışmalar



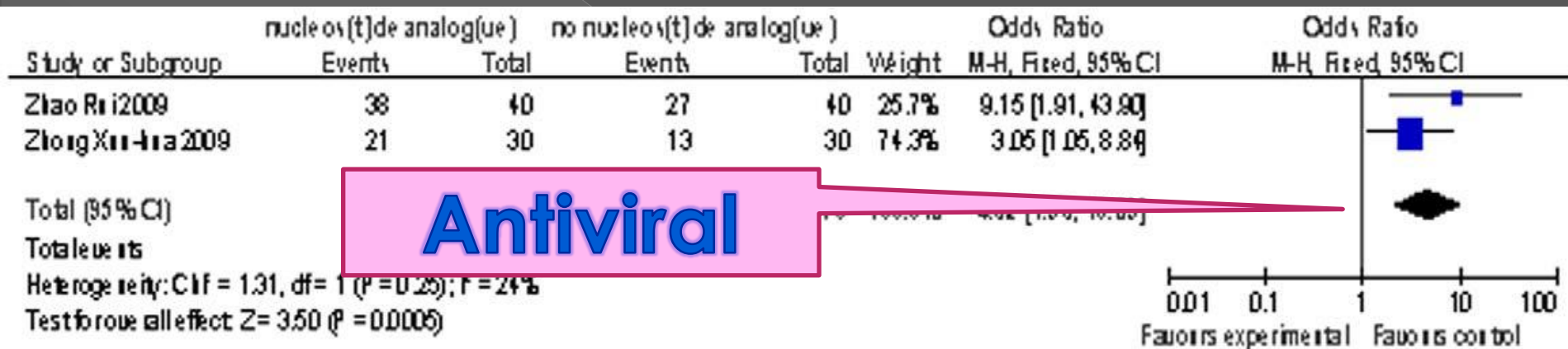
AKY'de Antivirallerin Bir aylık Sağkalıma Etkisi



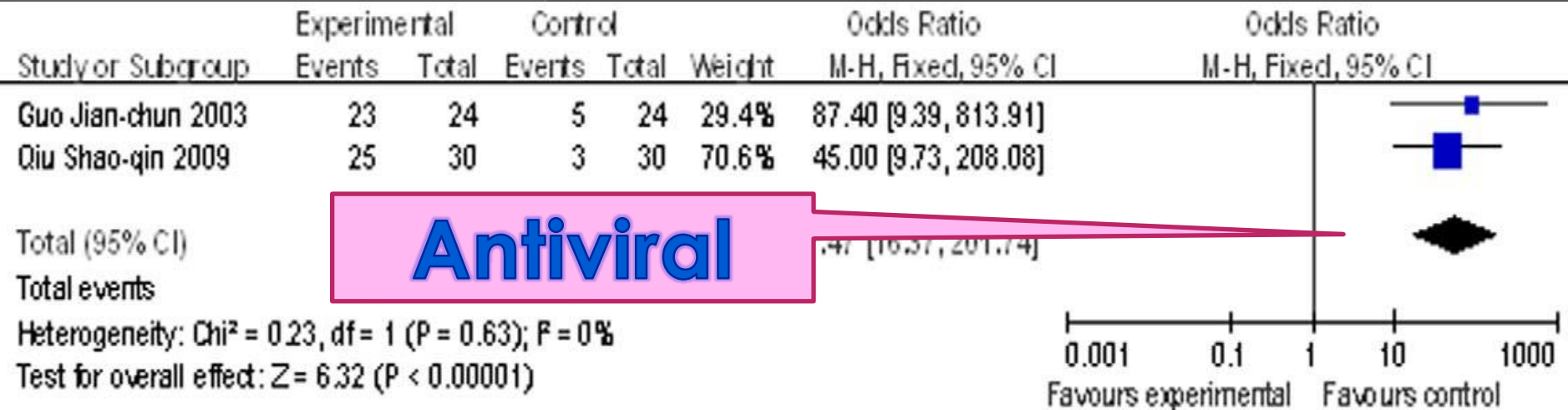
AKY'de Antivirallerin Üç Aylık Sağkalıma Etkisi



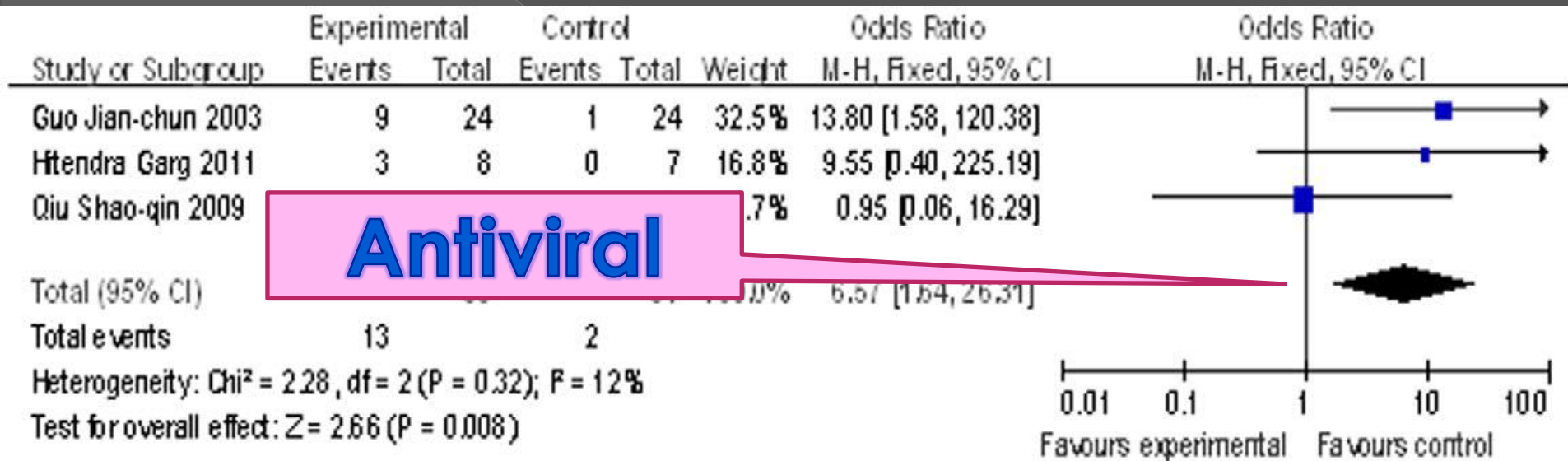
AKY'de Antivirallerin 12 Aylık Sağkalıma Etkisi



AKY'de Antivirallerin 3 Aylık HBV DNA Düzeylerine Etkisi



AKY'de Antivirallerin 3 Aylık e Antijen Serokonversiyonuna Etkisi



AASLD POSITION PAPER

AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure

Julie Polson and William M. Lee

Recommendations

12. Viral hepatitis A- and B- (and E-) related acute liver failure must be treated with supportive care as **no virus-specific treatment has been proven effective (III).**

13. Nucleoside analogs should be given prior to and continued for 6 months after completion of chemotherapy in patients with Hepatitis B surface antigen positivity to **prevent reactivation/acute flare of disease (III).**



Journal of Hepatology 50 (2009) 227–242

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B

European Association for the Study of the Liver*

Some patients with severe protracted subacute hepatic necrosis or fulminant hepatitis may benefit from NUC treatment. Support for such a strategy may be found in a small number of reports with lamivudine but the efficacy is unproven (B1). As for chronic hepatitis, more potent drugs with a high barrier to resistance, i.e. Entecavir or tenofovir, should be used.

Fülminan Hepatit B Tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu

Management of Fulminant Hepatitis B: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Mehtap Aydın¹, Bilgehan Aygen², Reşit Mısıktık³, Oral Öncül⁴, Nazan Tuna⁵, Günay Tuncer-Ertem⁶, Orhan Yıldız², Zerrin Yuluğkural⁷

- ◎ **Lamivudin:** LAM ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında hem olumlu hem de cesaret kırıcı olanlar vardır
- ◎ **Adefovir:** Adefovir (ADV) ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur
- ◎ **Entekavir:** ETV tedavisiyle ilişkili olumlu sonuçların yanı sıra olumsuz sonuçların saptandığı bu çalışmalar dikkate alındığında, ETV'nin potent bir antiviral ilaç olması ve bu ilaca karşı direnç olasılığının düşük olması nedeniyle, flminan gidişli seçilmiş hasta grubunda kullanılabileceği sonucuna varılmaktadır

- **Telbivudin:** Fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda telbivudinin kullanımıyla ilgili çalışma yoktur
- **Tenofovir:** Fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda TDF'nin kullanımıyla ilgili yayınlar çok sınırlıdır
KHB'nin TDF ile tedavisinde başarılı sonuçlar alınması ve ilacın yüksek genetik bariyere sahip olması nedeniyle bu ilacın fülminan gidişli hastalarda da kullanılabileceği öngörülebilir

SONUÇ

- Fülminan gidişli KHB reaktivasyonunda antiviral tedavinin kullanımı konusunda kesinleşmiş veriler yoktur
- Bazı çalışmalarda, antivirallerle sağlanan viral baskılanmanın, erken dönemdeki mortalite hızına çok etkisinin olmadığı gösterilmiştir

