

İsoniazid Prevanatif Kemoproflaksisi Sırasında Meydana Gelen Akut Karaciğer Yetmezliğinin Canlı Vericili Karaciğer Nakli ile Tedavisi

Isoniazid-Related Acute Liver Failure During Prevanatif
Chemoprophylaxis: Successful treatment with Living Donor Liver
Transplantation
Genel Cerrahi

Başvuru: 05.03.2014
Kabul: 10.03.2014
Yayın: 31.03.2014

Adil Başkıran¹, Volkan İnce¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Tüberkülozdan korunma tedavisi olarak izoniazid ile tek ilaç profilaksisi, halen kullanılmakta olan etkin bir yöntemdir. İsoniazide bağlı hepatit, özellikle çocuklarda, oldukça nadir görülen bir yan etkidir ve irreversible hepatik yetmezliğe ilerlemesi daha da nadir karşılaşılan bir durumdur. Bu klinik tablo gelişmesi durumunda güncel tedavi yaklaşımı ortotopik karaciğer naklidir. Bu yazımızda, izoniazide bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gelişen 20 aylık bebek hastanın, segment 2-3 canlı vericili karaciğer nakli ile tedavisi sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *İsoniazid kemoproflaksisi, Karaciğer yetmezliği Canlı vericili karaciğer nakli*

Abstract

Only drug as a treatment for prevention of tuberculosis with isoniazid prophylaxis is an effective method currently being used. Isoniazid-induced hepatitis, especially in children, is quite a rare side effect and irreversible progress to hepatic failure is even rarer occurrence. This clinical case of an orthotopic liver transplantation is the current treatment approaches. Isoniazid fulminant hepatic failure patients developing 20 month old baby, living donor liver transplantation treated with 2-3 segments is presented.

Keywords: *Isoniazid Chemoprophylaxis, Acute liver failure. Living donor liver transplantation*

Giriş

Aktif tüberkülozlu olan hasta ile yakın temastaki ve infekte olmamış kişilere, aktif tüberküloza ilerlemeyi önlemek amacıyla koruyucu tedavi halen uygulanmaktadır. Prevanatif kemoprofilaksi, latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi gibi başka isimlerle de adlandırılan bu koruyucu tedavide standart olarak izoniazid kemoprofilaksisi kullanılmaktadır¹⁻³. İsoniazide bağlı hepatotoksisite iyi bilinen bir yan etki olmakla birlikte çocuklarda daha nadir görülür ve çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Serum transaminazlarında yükselme gelişir ve ilacın kesilmesiyle düzeler. Geri-dönüşümsüz hepatik yetmezliğe ilerlemesi ise özellikle çocuklarda son derece nadir bir durumdur².

Son derece nadir gözlenen bu durumun tedavisinde güncel yaklaşım ortotopik karaciğer naklidir⁴⁻⁶. Acil kadavra bekleme listesine alınan bu hastalarda, özellikle çocuklarda, uygun boyutlarda greft bulunması önem kazanmaktadır. Çocuk hastaya uygun kadavra çocuk grefti bulunamadığında, sunulan erişkin karaciğerinde, insitu split karaciğer nakli tercih edilmekteyken; çocuk ya da erişkin, uygun kadavra grefti bulunamadığında ise canlı vericili karaciğer nakli yapılması gerekmektedir.

İsoniazide bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gelişen 20 aylık bebek hastanın segment 2-3 canlı vericili karaciğer nakli ile başarılı tedavisi sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Sorumlu Yazar: Adil Başkıran, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
dradil@mynet.com

Bir haftadır sarılık, beyazımsı gayta ve kusma şikayetleri olan, 20 aylık erkek bebek çocuk acil servisine getirildi. Hastanın öyküsünde babaannesinin aktif pulmoner tüberküloz tedavisi aldığı ve bu yüzden yakın temas halinde olan aile fertlerine akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi (PPD) ile tarama yapıldıktan sonra, babaanne haricindeki tüm aile bireylerine yaklaşık 1 aydır izoniazid ile kemoprofilaksi başlanıldığı öğrenildi.

Günlük 100 mg izoniazid kullanan hastamızın başvuru anında, boyu 84 cm (%50 p), kilosu 12 kg (%50-75 p), baş çevresi 48 cm (%50 p) idi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, uykuya meyil ve tüm vücutta sarılık mevcuttu. Hepato-splenomegali ve asit yoktu. Laboratuvar parametreleri: hemoglobin: 12,7 g/dl; WBC: 11,4 x10³; platelet: 161 x10³; international normalized ratio (INR): 3,0; protrombin zamanı (PT): 34 sn (9,5-13,5); total bilirubin: 14,4 mg/dl; direkt bilirubin: 11,0 mg/dl; aspartat aminotransferaz (AST): 3847 U/L; alanin aminotransferaz (ALT): 2280 U/L; gamaglutamil transferaz (GGT): 63 U/L; albumin: 3,5 g/dl; kreatinin: 0,4 mg/dl; amonyak: 209 µg/dl (31-123); laktat: 71 mg/dl (4,5-19,8), arteryal kan gazı: pH: 7,40; pCO₂: 36,7 mmHg; HCO₃: 22,5 mmol/L; sO₂: % 91,9 idi.

Hastaya yapılan çoklu dedektörlü bilgisayarlı tomografi (multiple detector computed tomography (MDCT)) görüntülemesinde, karaciğer konturları düzenli, parankimi homojendi ve asit izlenmedi. Hasta fulminan hepatik yetmezlik tanısıyla yoğun bakımda takibe alındı. Etiyolojik araştırmalardan sonuç alınamadı, (alfa 1 anti-tripsin, ferritin, transferrin, seruloplazmin, viral hepatit paneli, metabolik hastalıklar yönünden anlamlı bulgu saptanmadı) ve izoniazid kullanımına bağlı akut karaciğer yetmezliği düşünüldü. İzoniazid kesildi. Medikal tedavi ve ekstrakorporeal karaciğer destek sistemlerinden plazmaferez 2 seans uygulandı ancak iyileşme sağlanamadı. Başvuru anındaki pediatrik son evre karaciğer hastalığı (pediatric end-stage liver disease (PELD)) skoru 29 iken takibinde 45'e yükseldi. Başvurusunun 3. gününde grade 2 ensefalopati gelişmesi üzerine karaciğer nakli kararı alındı. Ulusal organ paylaşım sistemine acil bildirimde bulunuldu ve acil bildirim istemi kabul edilen hasta acil kadavra bekleme listesine alındı. Aynı zamanda da canlı vericili karaciğer nakli için aile bilgilendirildi ve canlı donör taraması yapıldı. 4 gün bekleme listesinde kalan hastaya uygun kadavra karaciğer bulunamadı. Genel durumu kötüleşen hastaya , segment 2-3 canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirildi. Ameliyat sorunsuz tamamlandı. Çıkarılan karaciğerin patolojisi submassif nekroz olarak raporlandı. Postoperatif 1. gün ekstübe edildi, 4 günlük yoğun bakım izleminden sonra servise alındı. İmmünsüpresif tedavi Cyclosporine-A 80 mg/gün, mikofenolat mofetil (MMF) 500 mg/gün, prednisolon 45 mg/gün başlandı. Tüberküloz koruyucu tedavi uygulanmadı. Ameliyat sonrası takibi sorunsuz tamamlanan hasta 19. gününde taburcu edildi. Nakil sonrası 3. ayında sorunsuz hayatını sürdürmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Tüberküloz günümüzde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütü'nün küresel kontrol programına paralel bir tüberküloz kontrol programı uygulanmaktadır ¹. Bu kontrol programında yürütülen mücadelenin bir kolu da aktif tüberkülozlu hasta ile yakın temaslı olup, tüberkülin deri (purified protein derivative (PPD)) testi negatif olanların korunmasıdır. Koruyucu tedavi bulaştırıcı hasta ile temaslı (bulaştırıcı hasta ile aynı havayı paylaşan ve tüberküloz basiline maruz kalan kişi) ya da latent tüberküloz enfeksiyonu (aktif tüberkülozlu hasta ile yakın temaslı olup; PPD (+)) olanlara verilir ve amaç aktif hastalığa ilerlemeyi önlemektir ¹. Çocuklarda koruyucu tedavi verilirken bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın temaslı olan çocuklarda PPD testi sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir. Koruma tedavisinde (prevantif kemoprofilaksi) izoniazid, yetişkinlerde 5 mg/kg/gün, maksimum 300mg/gün; çocuklarda 10 mg/kg/gün, maksimum 300 mg/gün olacak şekilde 6 ay kullanılır ^{1,2,7,8}. İzoniazid dirençli ya da yan etki olduğunda alternatif olarak rifampisin çocuklarda 10 mg/gün max 600mg, 4 ay süre ile kullanılır ^{3,9}. Hastamız da aktif tüberkülozlu erişkin hasta ile aynı evi paylaşmakta olup, 35 yaş altında olduğu için 100 mg/gün dozundan izoniazid ile koruma tedavisine alınmıştır. Ancak, tedavinin ilk ayındayken fulminan hepatik yetmezlik gelişmesi üzerine ilaç kesilmiştir.

İzoniazide bağlı hepatit çoğunlukla asemptomatik seyreder. Transaminazlarda üst sınırın 5 kat artışı, ya da 3 kat

artışıyla birlikte semptomatik hepatit olması ve hiperbilirubinemi yapan başka bir neden yokken bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerinde olması durumunda izoniazid hepatiti tanısı konur. Bu durumda hemen ilaç kesilmelidir. İsoniazid kemoprofilaksisi altında, klinik olarak anlamlı bir hepatit gelişmesi çocuklarda oldukça nadirdir (%0,1-7,1) ² ve rutin karaciğer enzim değerlerinin izlenmesine gerek yoktur. Kontroller 2-3 aylık aralıklarla, tüberküloz hastalığı ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene ile yapılır, şüphelenildiğinde ileri tetkiklere başvurulur ¹. Bu hastaların azınlığı geri-dönüşümsüz hepatik yetmezliğe ilerler. Yetişkinlerdeki insidansı %0-0,086 iken çocuklarda daha nadir olduğu düşünülmekle birlikte konsensus yoktur ². Hastamız, 20 aylık çocuk olup düşük risk gurubunda olmasına rağmen bu nadir durum gelişmiştir. Transaminazlarda 50-80 kat artış saptanıp, ilaç kesilip medikal tedavi ve karaciğer destek tedavileri uygulanmasına rağmen fulminan hepatik yetmezliğe ilerlemiştir.

Fulminan hepatik yetmezlik durumunda karaciğer nakli için zamana karşı bir yarış söz konusudur. Hastanın kadavra listesinde bekleme süresini ve soğuk iskemi zamanını mümkün olan en kısa süreye indirerek uygun karaciğerin hastaya takılması gerekmektedir. Hem canlı vericili, hem de kadavradan karaciğer naklinde en büyük problem uygun organ bulunamamasıdır. Ülkemiz gibi organ bağış oranının az olduğu yerlerde canlı vericili karaciğer nakli hem organ temininde hem de bu kritik zamanın kazanılmasında öne çıkmaktadır ^{10,11}. Ancak, canlı vericili karaciğer naklinin de avantaj ve dezavantajları vardır. En büyük avantajı soğuk iskemi ve listede bekleme süresini kısaltmasıdır. Çocuk hastalarda canlı vericili karaciğer naklinin bir avantajı da donör, yani greft seçme şansının olmasıdır çünkü, kadavradan nakilde çoğunlukla yetişkin karaciğerleri sisteme sunulmaktadır ve hastamız gibi çok küçük çocuklarda yetişkin karaciğerini bölerek, segmental karaciğer nakli yapmak gerekmektedir. Sisteme sunulan her organ maalesef split karaciğer nakli için uygun çıkmamaktadır. Bu yüzden olgumuzun acil kadavra listesinde bekleme süresi 4 gün sürmüş ve bu süre içinde uygun karaciğer çıkmadığı için canlı vericili karaciğer nakli ile problem çözülmüştür.

Hastamıza nakil sonrası dönemde tüberküloz koruyucu tedavi uygulanmadı, immünsüpresif tedavi protokolünde rejeksiyonu önleyecek en düşük dozdan cyclosporin-a, MMF ve kortikosteroidle devam edildi. Babaanne, bulaştırıcılık dönemini geçirdiği için diğer aile fertlerinde de koruyucu tedavi uygulanmadı.

Sonuç

Akciğer tüberkülozuna karşı koruyucu olarak verilen izoniyazid, akut karaciğer yetmezliğine sebebiyet verebilir. Bu klinik durumda, segmental canlı vericili karaciğer nakli yaşam kurtarıcı bir girişimdir.

Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862. ISBN: 978-975-590-411-5. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2011 Ankara.
http://tuberkuloz.thsk.gov.tr/content/files/yayinlar/rehberler/tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
2. Wu SS, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. Transplantation. 2007 Jul 27;84(2):173-9. PubMed PMID: 17667808.
3. Güler ZM, Dursun AB. [Tuberculosis prophylaxis]. Tuberk Toraks. 2003; 51 (1): 94-9. Review. Turkish. PubMed PMID: 15100912.
4. Farrell FJ, et al. Treatment of hepatic failure secondary to isoniazid hepatitis with liver transplantation. Dig Dis Sci. 1994; 39: 2255-9.
5. Meyers BR, et al. Acute hepatic failure in seven patients after prophylaxis and therapy with anti tuberculosis agents. Successful treatment with orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1994; 58: 372-7.

6. Cillo U, et al. Isoniazid-related fulminant hepatic failure in a child: Assessment of the native liver's early regeneration after auxiliary partial orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2005; 17: 713-6.
7. Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In: Kılıçaslan O Z, ed. Tüberküloz. İstanbul; Toraks Kitapları: 2010. s. 586-97.
8. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Özkara Ş. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi). İstanbul;;Nobel Tıp Kitabevleri: 2002. s. 355-98.
9. Saukkonen JJ, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 935-52.
10. Ates M, et al. Living donor liver transplantation for acute liver failure in pediatric patients caused by the ingestion of fireworks containing yellow phosphorus. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1286-91. doi: 10.1002/lt.22384. PubMed PMID: 21761550.
11. Ates M, et al. Right-lobe living-donor liver transplantation in adult patients with acute liver failure. *Transplant Proc.* 2013;45(5):1948-52. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.056. PubMed PMID: 23769080.

Sunum Bilgisi

16-20 Nisan 2014 tarihleri arasında 19.Ulusal Cerrahi Kongresi' nde Poster olarak sunulacaktır.