

Bölüm 17

VİRAL VE AKUT FULMİNAN HEPATİTLERDE KARACİĞER NAKLİ

Süleyman ÇETİNKÜNAR¹⁹

Cenk ŞİMŞEK²⁰

VİRAL HEPATİTLER VE KARACİĞER NAKLİ

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek tedavi yöntemidir. Batıda son 20 yılda karaciğer nakli için en sık görülen endikasyonlar; Hepatit C virüsü (HCV) ilişkili siroz ve Etanol'e bağlı sirozdur. HCV ilişkili siroz nedeniyle yapılan karaciğer nakilleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan nakillerin yaklaşık olarak %30'unu oluşturmaktadır(1). Hepatit B'ye bağlı siroz, Hepatit B zemininde gelişen hepatosellüler kanser, NonA-NonB hepatitler ve fulminan yetmezlikler, biliyer hastalıklar (Primer Biliyer Siroz, Sklerozankolanjitvs), bazı metabolik hastalıklar (Alfa 1 Antitripsin Eksikliği, Herediter Kromatozis, Galaktozemi, Wilson Hastalığı, Kistik Fibrozis vs) diğer nedenler olarak sayılabilir. Son yıllarda non alkolik steatohepatitler, son dönem karaciğer yetmezliğinin ve hepatosellüler Ca'nın öne çıkan nedenleri olarak görülmekte ve USA'da 2. en sık nedeni oluşturmaktadır (2). Buna karşılık hepatit B virüsü (HBV) ve daha az sıklıkta HCV bağımlı siroz, halen karaciğer nakli'nin en sık endikasyonları olarak görülmektedir.

Son yıllarda, cerrahi teknikteki gelişme, immunsupresyondaki yenilikler, komorbiditeyle mücadele ve rekürren hastalıkların önlenmesindeki gelişmelerle birlikte organ sağ kalımları ve

hasta sağ kalımlarında belirgin iyileşmeler elde edilmiştir. Ancak kadaverik donör havuzunun, alıcı ihtiyaçlarını karşılayamaması ve açığın giderek büyümesi nedeniyle bekleme listesinde ölüm ve listeden çıkarılma oranları sürekli olarak artmaktadır. Bu bağlamda kadavra sayısının ihtiyacı karşılayamadığı ülkelerde canlı vericili nakil, çözüm yöntemi olarak önemini artırmakta ve sayıca artmaktadır (3).

Viral hepatitler, karaciğer naklinde en sık rastlanılan endikasyonları oluşturmasının yanında nakil öncesi ve sonrası profilaksi ve tedavileriyle de önemli bir yer teşkil etmekte, üzerinde durulması gerekmektedir.

HEPATİT B VİRÜSÜ

Masif aşılama kampanyalarına rağmen, kronik hepatit B halen dünya çapında en önemli karaciğer hastalığı nedenidir. Kronik hepatit B taşıyıcılarının yaklaşık %25'inde kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi ciddi karaciğer hastalıkları gelişmektedir ve HBV enfeksiyonu yılda 2,7-3,5/100000 mortalite oranına sahiptir(4). Bununla birlikte HBV'ye bağlı siroz ve HCC en önemli karaciğer nakil endikasyonlarından(5). Yeni antiviral ajanların bulunmasıyla pre-transplant ve post transplant tedavilerde birçok değişiklik ve gelişme görülmüştür.

HBV enfeksiyonlu hastalara 3 ana nedenle nakil endikasyonu konur: HCC, dekompanse karaciğer sirozu, akut karaciğer yetmezliği veya

¹⁹ Doçent Doktor., SBÜ Adana Şehir EAH Hastanesi, slmcecin@gmail.com

²⁰ Uzman Doktor., SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, cenk_simsek@hotmail.com

Tablo 2. King's College Kriterleri

Asetominofen'e bağlı

- pH < 7.3 ya da
- INR > 6.5 ve serum kreatinin > 3.4
- Grade III-IV Hepatik Ensefalopati

Non-Asetominofen

- INR > 6.5 ya da aşağıdakilerden herhangi 3'ü;
- Yaş < 10 ve > 40 yaş
- Non A non B hepatit: halotan hepatit, ilaca bağlı
- Ensefalopatiden önce sarılık süresi > 7 gün
- INR > 3.5
- Serum Bilirubin > 17.6 mg/dl

Tablo 3. Clichy Kriterleri

Hepatik ensefalopati Grade III-IV ve
Faktör V < %20 (< 30 yaş)
Faktör V < %30 (> 30 yaş)

Tedavi

Akut karaciğer yetmezliğinde neden olan faktörün ortaya konması ve buna yönelik hızlı ve etkin tedavi yöntemleri prognoz ve mortalite açısından ve nakil yapılmaksızın iyileşmede çok kritik öneme sahiptir. Asetominfen'e bağlı karaciğer yetmezliğinde N-asetil Sistein, Hepatit B zeminindeki yetmezliklerde antiviral tedaviler, immünglobulin uygulamaları, mantar zehirlenmesinde aktif kömür tedavisi gibi medikal yöntemlerle hastalar nakil ihtiyacı olamadan tam iyileşme gösterebilirler. Ancak tüm bunlara rağmen bütün karaciğer nakillerinin %5-12 sini akut karaciğer yetmezliği tanısı oluşturmaktadır. Dünya geneli ve ülkemiz de göz önüne alındığında kısıtlı organ bağıışı ve yetersiz kadaverik donör-organ havuzu nedeniyle hepatik hasarın spontan iyileşme ihtimaline göre nakil kararı alınmalıdır. Burada asıl amaç hangi hasta destek tedavileri ile spontan düzeleceği, hangi hasta nakilden fayda göreceğinin net olarak ortaya konabilmesidir. Spontan iyileşmenin en iyi göstergeleri hepatik ensefalopatinin derecesi, yaş ve yetmezlik nedeninin ortaya konması ile belirlenen yukarıda bahsedilen prognostik faktörlerdir. Evre I-II ensefalopatili bir hastanın %65-70 spontan iyileş-

me ihtimali varken bu oran evre IV te %20'lerin altına düşmektedir(46).

Nakil endikasyonu alan bu tür hasta gruplarında bir yıllık sağ kalım %80 (45) lerin üzerinde saptanması nedeniyle karaciğer yetmezlikli hastalar ABD ve birçok Avrupa ülkesinde kadaverik donör sunumunda acil olarak değerlendirilip transplant listelerinde nakil için öncelik alabilmektedir. Genelde ortotropik karaciğer transplantı yapılmakla birlikte bazı ender durumlarda da axillary heterotropik/ortotropik karaciğer nakli de gerçekleştirilmektedir. Bu teknikte yetmezlikli karaciğer vücuttan çıkarılmaz veya bir kısmı rezeke edilir ve canlı ya da kadaverik daha küçük parça karaciğer transplante edilir.

Sonuç olarak, Akut karaciğer yetmezlikli hastalarda sağ kalım oranları %60-65'tir. Bunların da %55 e yakın kısmı karaciğer nakli olmadan spontan iyileşme gösterirler. Karaciğer nakli olan hastalarda ise sağ kalım oranları %80 (45) dir. Nakil sonrası ölümler genelde 3 ay içinde gerçekleşir ve çoğunlukla neden nörolojik komplikasyonlar veya sepsistir(42).

Anahtar Kelimeler: viral hepatit, fulminan hepatit, karaciğer nakli

KAYNAKLAR

1. UNOS. United Network for Organ Sharing. 2016.7 December 2016.
2. Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, et al. Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. World journal of hepatology. 2015 Aug 28;7(18):2155-61.
3. Miller CM, Durand F, Heimbach JK, et al. The International Liver Transplant Society Guideline on Living Liver Donation. Transplantation. 2016 Jun;100(6):1238-43.
4. Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, et al. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009 Aug;21(8):895-901.
5. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). Journal of hepatology. 2012 Sep;57(3):675-88.
6. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology. 2002 Sep;123(3):719-27.

7. Buti M, Oyaguez I, Lozano V, et al. Cost effectiveness of first-line oral antiviral therapies for chronic hepatitis B : a systematic review. *PharmacoEconomics*. 2013 Jan;31(1):63-75.
8. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *Journal of hepatology*. 2010 Aug;53(2):348-56.
9. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *Journal of leukocyte biology*. 2006 Dec;80(6):1197-213.
10. Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *Journal of hepatology*. 2001 Apr;34(4):593-602.
11. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, et al. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013 Jul;38(2):98-106.
12. Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. *Intervirology*. 2014;57(3-4):181-8.
13. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005 May;41(5):1179-97.
14. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *The New England journal of medicine*. 1993 Dec 16;329(25):1842-7.
15. Xu X, Tu Z, Wang B, et al. A novel model for evaluating the risk of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011 Nov;31(10):1477-84.
16. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* (London, England). 1996 Nov 2;348(9036):1212-5.
17. Katz LH, Tur-Kaspa R, Guy DG, et al. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 Jul 7(7):CD006005.
18. Hu TH, Chen CL, Lin CC, et al. Section 14. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97 Suppl 8:S53-9.
19. Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2000 Feb;31(2):496-501.
20. Cholongitas E, Vasiliadis T, Goulis I, et al. Telbivudine is associated with improvement of renal function in patients transplanted for HBV liver disease. *Journal of viral hepatitis*. 2015 Jul;22(7):574-80.
21. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Jan;22(1):95 e1- e7.
22. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *Journal of hepatology*. 2015 Nov;63(5):1238-53.
23. Crespo G, Marino Z, Navasa M, et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1373-83.
24. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2013 May;57(5):1752-62.
25. Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2003 Sep;39(3):389-96.
26. Curry MP, Fornis X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):100-7.
27. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* (London, England). 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.
28. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.
29. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014 May 15;370(20):1889-98.
30. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, et al. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015 Mar;21(3):408-9.
31. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *Journal of hepatology*. 2000 Apr;32(4):673-84.
32. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008 Mar;8(3):679-87.

33. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1746-56.
34. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology*. 2012 May;142(5):1132-9.
35. Pungpapong S, Aql B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015 Jun;61(6):1880-6.
36. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000 Jul;32(1):87-90.
37. Moucari R, Forestier N, Larrey D, et al. Danoprevir, an HCV NS3/4A protease inhibitor, improves insulin sensitivity in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Gut*. 2010 Dec;59(12):1694-8.
38. Park H, Adeyemi A, Henry L, et al. A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2015 Nov;22(11):897-905.
39. Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, et al. The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016 Dec;64(6):1870-80.
40. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2014 Mar 20;370(12):1111-20.
41. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401.
42. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> (Accessed on August 08, 2012).
43. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55:965
44. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28:142.
45. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
46. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439.
47. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-651.
48. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, et al. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993; 17:124.
49. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007; 13:822.
50. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, et al. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1064.
51. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26:62.
52. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53:492.