

Sodyum Valproat Tedavisi Alan Bir Çocukta Fulminan Hepatit-A

Fulminant Hepatitis-A in A Child Using Sodium Valproate Therapy: Case Report

Dr. Coşkun ÇELTİK,^a
Dr. Çağrı TURAN,^a
Dr. Can ACIPAYAM,^a
Dr. Yasemin KÜÇÜKÜĞURLUOĞLU,^a
Dr. Serap KARASALİHOĞLU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Edirne

Geliş Tarihi/Received: 20.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 29.01.2009

Bu yazı, 2003 yılında 39. Türk Pediatri Kongresi, Nevşehir'de poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Coşkun ÇELTİK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Edirne,
TÜRKİYE/TURKEY
cceltik2001@yahoo.com

ÖZET Kronik karaciğer hasarı yapan hastalıklar ve hepatotoksik ilaç kullanan hastalarda hepatit A enfeksiyonunun geçirilmesi fulminan karaciğer yetmezliği riskini artırır. Bu olgu, sodyum valproat tedavisi alan bir hastada hepatit A enfeksiyonuna bağlı gelişen fulminan karaciğer yetmezliğine dikkat çekmek ve bu tür hastalarda hepatit A aşısının önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur. Üç yıldır sodyum valproat kullanmakta olan 5 yaşında bir erkek hasta, fulminan karaciğer yetmezliği ve ensefalopati kliniğiyle acil servisimize getirildi. Hepatit A-IgM sonucu pozitif bulundu. Sodyum valproat kan düzeyi hafif yüksek olarak saptandı. Sonuç olarak, sodyum valproat gibi hepatotoksik bir ilaç kullanan hastalarda hepatit A enfeksiyonuna bağlı fulminan seyir riski artabilir. Bu riskin önlenmesi için bu tür hastalara hepatit A aşısının yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit; hepatit A; karaciğer yetmezliği, akut; hepatik ensefalopati; hepatit A aşıları; çocuk

ABSTRACT The risk of fulminant liver failure due to hepatitis A infection increases in the patients with underlying chronic liver diseases and hepatotoxic drug-use. In this case report, we aimed to emphasize the development of fulminant liver failure due to hepatitis A infection and importance of hepatitis A vaccination in these cases. A five-year age boy who treated with sodium valproate for three years was admitted with the symptoms of fulminant liver failure and encephalopathy to our emergency clinic. Hepatitis A IgM-antibody was found positive and serum sodium valproate level was mildly elevated. In conclusion, fulminant progression risk due to hepatitis-A infection increase in the patients using hepatotoxic drug such as sodium valproate. Therefore, hepatitis-A vaccination for these cases is important for decreasing the risk of fulminant hepatitis.

Key Words: Valproic acid; hepatitis A; liver failure, acute; hepatic encephalopathy; hepatitis A vaccines; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):176-9

Hepatit A enfeksiyonu, genellikle çocukluk çağında hastalık oluşturan yaygın bir enfeksiyondur.¹⁻³ Son yıllarda hijyenik koşulların iyileşmesiyle görülme sıklığı azalmış ve görülme yaşı bazı ülkelerde erişkin yaşa kaymıştır. Bununla paralel olarak fulminan enfeksiyon riski de artmıştır.¹⁻³ Kronik karaciğer hastalıklarında da hepatit A fulminan seyredilebilmekte ve ölümlerle sonlanabilmektedir.¹⁻⁴ Hepatotoksisite potansiyeli olan antiepileptik ilaçların da uzun veya yüksek dozda kullanılması bir karaciğer hastalığına yol açabilir.^{5,6} Bu ilaçlar arasında yer alan sodyum valproatın da hepatotoksisite ve ensefalopati yapıcı etkileri bildirilmiştir.⁵⁻⁸ Do-

layısıyla sodyum valproat tedavisi kullanan bir hastanın viral hepatit geçirmesiyle fulminan karaciğer yetmezliği riski artabilir.

Bu olgu, sodyum valproat kullanan bir hastada, hepatit A enfeksiyonu sırasında gelişen fulminan karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati durumuna dikkat çekmek ve hepatotoksik ilaç kullanan hastalarda hepatit A aşısıyla profilaksinin önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

OLGU SUNUMU

Beş yaşında bir erkek hasta uykuya meyil, iştahsızlık, kusma ve halsizlik yakınması ile acil servisimize getirildi. Olgu, başvurudan yaklaşık bir hafta önce halsizlik, karın ağrısı ve hafif ateş yakınmalarıyla hekime başvurmuş ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle, üç gün süreyle, parasetamol (30 mg/kg/gün, üç dozda) ve dekonjestan burun damlası (oksümetazolin 0.25 mg/mL, günde 3 kez) tedavisi görmüştü. Şikâyetlerinin artması ve sarılığının ortaya çıkması üzerine daha önce gittiği sağlık merkezi tarafından yapılan tetkiklerde aspartat aminotransferaz (AST): 1000 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 1695 U/L saptanmış, ertesi gün şuuru kapanan hasta hepatik ensefalopati ön tanısıyla hastanemize sevk edilmişti. Hastanın öz geçmişinde komplike febril konvülsiyon nedeniyle üç yıldır sodyumvalproat (60 mg/kg/gün) almakta olduğu belirlendi. Anamnezde bu ilacın hastaya hekim gözetiminde başlandığı, ancak hastanın karaciğer enzimlerinin ve ilaç düzeylerinin düzenli izlenmediği anlaşıldı. Hastanın soy geçmişinde özellik yoktu.

Hastanın fizik bakışında genel durum kötüydü. Bilinç durumu değişken olup, letarji ve irritable nöbetleri şeklindeydi. Kalp tepe atımı: 112/dk, solunum sayısı: 28/dk., vücut ısısı: 38.3 °C (aksiller), kan basıncı: 110/70 mmHg idi. Fetor hepaticus kokusu ve asteriksis bulgusu vardı. Cilt ve skleralar ikterikti. Karaciğer orta aksiller çizgi üzerinde kot kavsinde ele geliyordu. Splenomegali ve asit gibi bulgulara rastlanmadı. Nörolojik muayenesinde, hasta yatar pozisyonda idi. Glaskow koma skalasından 6/15 puan aldı. Glaskow koma skalasının değerlendirilmesinde gözler sürekli kapalıydı, sözel yanıt yoktu ve ağrılı uyarana ekstremitelerde

fleksiyon şeklinde zor yanıt alınıyordu. Hepatik ensefalopati evresi, evre II-III arası olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri hafif artmıştı. Babinski refleksi, bilateral pozitif. Pupillalar, ışık refleksleri ve göz dibi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Hastanın "Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD)" skoru 18 olarak hesaplandı. Hasta bir karaciğer nakil merkezine yönlendirilmek istendi. Ancak aile kabul etmediği için hasta gönderilemedi ve yoğun bakımda izlendi.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: 11700/mm³ (%50 polimorfonükleer hücre, %40 lenfosit, %10 monosit), eritrosit sedimentasyon hızı: 36 mm/saat, C-reaktif protein: 11 mg/L bulundu. Hemogloblin 11.8 mg/dL; trombosit 88000/mm³ idi. Kan gazları normaldi. Kan biyokimyasında total bilirubin: 12 mg/dl, direkt bilirubin: 10 mg/dL, AST: 2120 U/L [normal (N): 0-40], ALT: 3116 U/L [N: 0-40], alkalen fosfataz: 521 U/L [N: 145-420], total protein: 5,5 g/dL [N: 6.4-8.3], albumin: 3,7 g/dL [N: 3.5-5.2], laktat dehidrogenaz: 694 U/L [N: 0-450], gamaglutamil transpeptidaz: 350 U/L [N: 0-50], amonyak: 90 ve 110 µg/dL [N: 30-86], fibrinojen: 152 mg/dL [N: 200-400], d-dimer: 500 ng/mL [N: 0-200], faktör V: %10 bulundu. Üre değeri 20 mg/dL, kreatinin 0.3 mg/dL, kan şekeri 95 mg/dL ve elektrolit değerleri; sodyum: 140 mEq, potasyum: 4.2 mEq, fosfor: 4.0 mEq idi. Protrombin zamanı (PZ): 22 sn [N: 11-15], parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ): 63 sn [N: 25-35], INR: 2.2 [N: 1-1.5] idi. PZ, PTZ ve INR değerleri K vitamini verilmesiyle düzelmedi. Kan sodyum valproat düzeyi: 102.2 µg/mL [N: 50-100] saptandı. Hepatit virüs serolojisinde hepatit A virüsü (HAV)'e karşı anti-HAV IgM antikor pozitif. Diğer virüslere yönelik serolojik testlerde, hepatit B virüsü (HBV) için HBsAg (-), anti-HBs (+); hepatit C virüsü (HCV) için, anti-HCV (-); Epstein Barr virüsü (EBV) için, EBV VCA IgM (-), sitomegalovirüs (CMV) için anti-CMV IgM (-) bulundu. Doğumsal aminoasit metabolizma bozukluklarını dışlamak için alınan kan aminoasit düzeyleri, hepatik yetmezliğe sekonder olduğu düşünülen haffif metionin yüksekliği dışında, normaldi. İlk çekilen kranial bilgisayarlı tomografisi (BT) normal olarak değerlendirildi. Elektroensefalografi (EEG)'sin-

de dalgalarda minimal yavaşlama saptandı. Batın ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesinde artış ve hepatomegali dışında patolojik bulgu yoktu.

Hasta ilk dört gün yoğun bakımda, sonrasında serviste izlendi. İlk gün Glaskow koma skalası ≤ 6 olduğu için entübe edildi. Sonraki iki günde Glaskow koma skalası sırasıyla 8 ve 15 olduğu için serbest oksijen maskesiyle izlenmeye devam edildi. İlk önce hepatotoksisite potansiyeli bulunan ve kan düzeyi yüksek olan sodyum valproat tedavisi kesildi. İlaç toksisitesinin de eşlik edebileceği düşünülerek karnitin [100 mg/kg/gün, tek dozda, oral yoldan (PO), ilk 15 gün] başlandı. Hepatik ensefalopatiye ve karaciğer yetmezliğine yönelik olarak semptomatik ve destekleyici tedaviler olarak flumazenil (0.2 mg/doz, günde 3 kez, intravenöz (İV) bolus, ilk bir gün), streptomisinli gliserin lavman, laktüloz şurup (2 mL/kg/gün, dört dozda, PO, ilk bir hafta), K vitamini (5 mg/gün, tek dozda, İV, ilk bir hafta), taze donmuş plazma (10 mg/kg/doz, günde 3 doz, iki gün süreyle), L-Dopa (5 mg/kg/doz, tek doz, PO, ilk bir hafta), çinko ve selenyum tedavisi (sırasıyla; 15 mg ve 100 µg, tek dozda, PO, ilk bir ay) verildi. Ampirik antibiyotik tedavisinde, herhangi bir aktif bakteriyel enfeksiyon odağı saptanmadığı için hepatotoksik etkisi en az olan kristalize penisilin G (300.000 IU/kg/gün, 4 saat arayla, İV, ilk 10 gün) kullanıldı. Mide asidini baskılamak amacıyla ranitidin (2 mg/kg/gün, iki dozda, İV, ilk 10 gün) verildi. Bu tedavilerle üç günün sonunda Glaskow koma skalası normale döndü. Sarılığı ve koagülasyon testleri düzelmeye başlayan, karaciğer enzim düzeyleri düşme eğilimine giren hastanın 10. günde tedavileri kesildi ve hasta şifa ile taburcu edildi. Taburcu olduğunda AST: 250 U/L, ALT: 310 U/L, total bilirubin 7.0 mg/dL, direkt bilirubin: 4.2 mg/dL, PZ: 15 sn, PTZ: 38 sn, INR: 1.3 idi. Taburcu olduktan bir ay sonra çekilen kraniyal BT ve EEG kontrolünde patoloji saptanmadı. İzlemde sodyum valproat tedavisine tekrar başlamayı gerektirecek konvülviz bir durum gelişmedi.

TARTIŞMA

Çocuklarda akut hepatik yetersizlik ve bu sırada gelişen hepatik ensefalopati nedenleri arasında virüs enfeksiyonları, hepatotoksik ilaçlar, iskemi, meta-

bolik bozukluklar başta olmak üzere birçok sebep vardır.^{5,9,10} Bu nedenlerin başında hepatit A enfeksiyonu gelir.⁹ Aslında hepatit A enfeksiyonu sırasında hepatik yetmezlik ve hepatik ensefalopati gelişme riski %1'in altındadır.¹⁻³ Zeminde var olan kronik bir karaciğer hastalığı veya hepatotoksik ilaç kullanımı halinde bu oran artmaktadır.^{1-6,9}

Antiepileptik ilaçlar hepatotoksisite riski yüksek ilaçlardır.⁵⁻⁷ Bu grupta yer alan sodyum valproatın karnitin eksikliğiyle ilişkili olarak karaciğerde mitokondriyal işlevleri bozduğu ve mikroviziküler yağlanmaya yol açtığı bildirilmiştir.^{11,12} Sodyum valproatla ilişkili hepatotoksisitenin klinik spektrumu asemptomatik hipertransaminazemiden, şiddetli karaciğer yetmezliğine kadar değişken bir seyir gösterebilir.^{11,12} Ayrıca bu ilacın karaciğer hasarıyla ilişkili veya ilişkisiz hiperamonyemiye sebep olarak ensefalopati riskini artırdığı da öne sürülmüştür.⁶⁻⁹ Uzun süreli sodyum valproat kullanan hastalarda serum karnitin düzeyinin azaldığı ve bu tür olgularda L-karnitin kullanımının oldukça faydalı olduğu belirtilmiştir.¹³ Bizim olgumuzda da uzun süreli yüksek dozda sodyum valproat kullanımını olduğu için destek amaçlı L-Karnitin kullanıldı.

Karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati geçiren olgularda beslenmenin önemli olduğu, çinko ve selenyum gibi eser elementlerin destek tedavide faydalı olduğu belirtilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Özellikle çinkonun hepatik ensefalopatide amonyak düzeyini azalttığı bildirilmiştir.^{14,15} Bu olguda da destek tedavide eser elementler kullanıldı.

Bazı yayınlarda bizim sunumumuzun sonucuna benzer olarak sodyum valproat tedavisi alanlarda hepatit A enfeksiyonunun fulminan seyrettiği vurgulanmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Bizim olgumuzun özelliği uzun süreli ve üst düzeyde kontrolsüz sodyum valproat ilacını kullanmış olup, tesadüfen geçirdiği hepatit A enfeksiyonunun fulminan seyir göstermiş olmasıdır. Her ne kadar bir veya birkaç olgu sodyum valproat kullanımının fulminan hepatit A enfeksiyona zemin hazırladığını ispat edemese de bu konuya dikkat çekmek açısından faydalıdır.

Çalışmalarda kronik karaciğer hastalarının hepatit A aşılması sayesinde HAV enfeksiyonuna

bağlı hepatoensefalopati riskinin önlenilebileceği, bu nedenle HAV aşısının bu tür hastalarda önerilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.^{1-6,20-22} Bununla birlikte bunun tersi görüş bildirenler de vardır. Acharya ve ark., Hindistan'da yaptıkları bir çalışmanın sonucunda bölgelerindeki kronik karaciğer hastalarının hepatit A aşısıyla aşılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir.²³ Bu çalışmada Hindistan gibi endemik hepatit A enfeksiyonunun görüldüğü ve çocukluk çağında %98'lere varan oranda HAV'a karşı koruyucu antikorların saptandığı ülkelerde antikorların yeterliliği nedeniyle kronik karaciğer hastalarının HAV aşılmasına gerek olmadığı vurgulanmaktadır. Türkiye'de çocuklarda HAV'a karşı pozitif antikor sıklığını gösteren çalışmalarda doğu ve batı bölgelerinde farklı sonuçlar verilmektedir. Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgesinde pozitif HAV antikor

oranı %80 üzeri iken, Batı bölgelerinde bu oran %50'lerin altına düşmektedir.²⁴ Trakya bölgesinde yapılan bir çalışmada ise bu oran %29.3 olarak bulunmuştur.²⁵ Buna göre Güneydoğu ve Doğu Anadolu'daki çocukların çoğunun doğal yoldan korunmakta olduğu, bölgemizde ise seroprevalansın düşüklüğü nedeniyle hepatit A aşılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, sodyum valproat gibi hepatotoksik ilaç kullanımı sırasında gelişen bir hepatit A enfeksiyonunda fulminan seyir gözlemlenebilir, bu nedenle hepatotoksik ilaç kullanan hastalarda bu riskin önlenmesi için hepatit A aşısının yapılması önerilebilir. Ancak bu konunun daha çok olguyu içeren kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(3):605-15.
2. Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006;73(12):2162-8.
3. Akbulut A. [HAV infection]. Kılıçturgay K, Badur S, editörler. *Viral Hepatit 2001*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2001. p.57-84.
4. Manns MP, Schöler A. Risk of hepatitis A superinfection in patients with underlying liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61(2):206-9.
5. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(4):395-405.
6. Piñero-Carrero VM, Piñero EO. Liver. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1097-106.
7. Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007;20(5):499-502.
8. Barrueto F Jr, Hack JB. Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Acad Emerg Med* 2001;8(10):999-1001.
9. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14(Suppl 2):S80-4.
10. Özçay F. [Acute liver failure]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(7):101-9.
11. Eadie MJ, Hooper WD, Dickinson RG. Valproate-associated hepatotoxicity and its biochemical mechanisms. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3(2):85-106.
12. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6(1):7-14.
13. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(2):206-10.
14. Özen H. [Hepatology I-II: The follow-up of patients with chronic liver diseases]. *Hepatoloji I-II: Kronik karaciğer hastalarının izlemi. Katkı Pediatri Dergisi* 2007;29: 303-21.
15. Morgan MY, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22(3-4):389-405.
16. Bahçecioğlu İH, İlhan M, Ölçülü A, Kızılkaya F, Demir A. [Levels of serum zinc, selenium and manganese in chronic liver disease]. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1999;10(2):58-62.
17. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol* 2000;15(2):135-6.
18. Kamitani T, Takegoshi K, Okuda K, Okada E. Death of a hepatitis A patient during valproate therapy. *Am J Gastroenterol* 1991;86(5): 651.
19. Harendra de Silva DG, Keembiyachetty P, Jayantha UK, Thelisinghe PU. Acute liver failure in a patient with hepatitis A infection on sodium valproate therapy. *Ceylon Med J* 1990;35(2):67-70.
20. Erkan T, Çullu F, Kutlu T, Çerçözkan H, Kırız E, Tümay GT. [Is hepatitis A vaccination necessary for patients with chronic liver disease?] *Cerrahpaşa J Med* 2003;34(1):7-9.
21. Keefe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118(Suppl 10A): 21S-27S.
22. Özgenç F. [Vaccines of viral hepatitis]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(11):65-9.
23. Acharya SK, Batra Y, Saraya A, Hazari S, Dixit R, Kaur K, et al. Vaccination for hepatitis A virus is not required for patients with chronic liver disease in India. *Natl Med J India* 2002;15(5):267-8.
24. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat* 2008;15(Suppl 2):69-72.
25. Erdoğan MS, Otkun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Türe M. The epidemiology of hepatitis A virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):267-73.