

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dönem IV

**Çocukluk Çağında
Metabolik Karaciğer Hastalıkları ve
Siroz**

Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim
Dalı



Mayıs 2020

Metabolik Karaciğer Hastalıkları

- Birçok kalıtsal metabolik hastalık karaciğer hastalığı şeklinde kendini gösterir.
- **Geliş şekilleri:**
 - Karaciğer yetmezliği
 - Ensefalopati ya da Reye-benzeri sendrom
 - Kronik kolestaz
 - Hepatomegali
 - Hepatosplenomegali



Metabolik Karaciğer Hastalıklarında Tanı

- **Anamnez** Anne-baba arasında akrabalık, kardeş ölümü, annenin gebeliğinde HELLP sendromu, stres (enfeksiyon, travma, aşı..) ile tetiklenen ataklar şeklinde hastalık, belirli yiyeceklerden sakınma öyküsü
- **Fizik inceleme**
 - . **Büyüme ve gelişmenin** değerlendirilmesi,
 - . **Dismorfizm, organomegali** ve **nörolojik bozukluğun** değerlendirilmesi,
 - . **Detaylı göz muayenesi**, özel bir takım göz bulguları lizozomal, peroksizomal ve solunum sistemi bozukluklarında görülebilir.
 - . **Kalp ve böbreklerin** değerlendirilmesi
 - . **Nörofizyolojik testler**



Karacięeri etkileyen doęumsal metabolik hastalıklar

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

- Glikojen depo hastalıkları (tip Ia, tip Ib,III, IV, VI,IX, XI)
- Konjenital glikolizasyon bozuklukları
- Galaktozemi
- Hereditör fruktoz intoleransı, fruktoz-1,6 difosfataz eksikliği

Amino asit ve protein metabolizması bozuklukları

- Tirozinemi tip I,II
- Üre siklus enzim defektleri
 - CPS eksikliği
 - OTC eksikliği
 - Sitrülinemi tip I
 - Arjininosüksinik asidüri
 - Arjininemi N-AGS eksikliği
- Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı

Lipit metabolizması bozuklukları

- Gaucher hastalığı tip1
- Nieman-Pick tip C
- Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı
- Homozigot familial hiperkolesterolemi

Safra asit metabolizması bozuklukları

- İzomeraz eksikliği, redüktaz eksikliği, Zelweger sendromu

Metal metabolizması bozuklukları

- Wilson hastalığı
- Hepatik bakır birikimi
- İndian çocukluk çağı sirozu
- Neonatal demir depo hastalığı

Bilirübin metabolizması bozuklukları

- Crigler-Najjar tip I, II
- Gilbert hastalığı
- Dubin-Johnson sendromu
- Rotor sendromu

Mitokondrial solunum zinciri bozuklukları

Diğer

- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Sitrülinemi tip II (Citrin eksikliği)
- Kistik fibrozis
- Eritropoietik protoporfiri
- Polikistik böbrek hastalığı
- Alper's Huttenlocher sendromu
- Reye sendromu
- Abetalipoproteinemi



Metabolik karaciğer hastalıklarında tanı testleri

| Presenting feature | Investigations |
|---|---|
| Liver failure | Erythrocyte galactose-1-phosphate uridytransferase (Beutler test) Plasma and urine amino acids Urine organic acids Urine succinylacetone Plasma α -fetoprotein Plasma lactate Plasma/blood spot acylcarnitines Plasma ferritin, TIBC Serum α_1 -antitrypsin and phenotype |
| Encephalopathy or Reye-like illness | Plasma ammonia Plasma lactate Urine organic acids Plasma and urine amino acids Plasma/blood spot acylcarnitines |
| Cholestasis | As for liver failure, <i>plus</i> : Plasma very long-chain fatty acids Plasma transferrin isoforms Vacuolated lymphocytes in peripheral blood Storage cells in liver/bone-marrow biopsy Consider specific enzyme assay in leukocytes/fibroblasts Urine and plasma bile acids |
| Isolated hepatomegaly or hepatosplenomegaly | Plasma glucose, lactate Plasma urate Plasma lipids Urine oligosaccharides Urine glycosaminoglycans Liver histology Consider specific enzyme analysis on liver/leukocytes Vacuolated lymphocytes Storage cells in liver/bone marrow Plasma chitotriosidase Plasma transferrin isoforms |



Bilirübinin konjugasyonunda kalıtsal eksiklik (famıyal nonhemolitik indirekt hiperbilirübinemi)

- **Crıgler-Najjar sendromu tip 1**

OR, UGT1A1 aktivite yokluęu, >35mutasyon

Homozigot YD'da (1-3.gün) ağır indirekt hiperbilirübinemi (25-35mg/dL)

Universal komplikasyonu: **kern ikterus (hayat boyu)**

Dışkı açık sarı

Hemoliz yok

Tanı: Safrada bil. konsantrasyonu <10mg/dL (N: 50-100)

Karaciğer dokusunda glukuronil transferaz aktivitesi ↓ (Anestezi kern ikterusu ağırlaştırır!)

Tedavi: Exchange transfüzyon, fototerapi (Hayatın ilk 2 haftası bilirubin <20mg/dL olmalı)

Fenobarbital tip I ve II ayırımında önemli

Fototerapi (uyurken, bilirubin >35 olmamalı)

Yardımcı tedavi: fotobilirübini bağlayan kalsiyum fosfat, kolestiramin, agar

Karaciğer transplantasyonu

Hepatosit transplantasyonu?

Plazmaferez

Hem oksijenaz inhibitörü: metalloporfirin tedavisi (bilirubin üretimini azaltır)



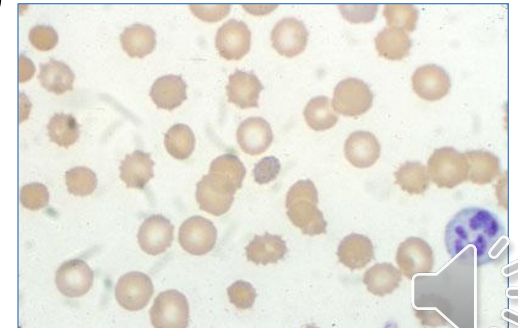
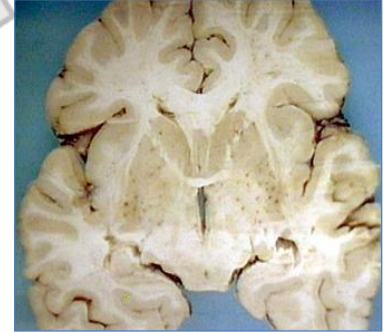
Bilirübinin konjugasyonunda kalıtsal eksiklik (famıyal nonhemolitik indirekt hiperbilirübinemi)

- **Crıgler-Najjar sendromu tip II (parsiyel glukuronil transferaz eksikliği)**
 - OR, >18 mutasyon tanımlanmış.
 - Fenobarbital tedavisine belirgin yanıt +
 - Hemoliz olmadan indirekt hiperbilirübinemi
 - **Tanı:** Safrada bilirübin konsantrasyonu normal.
Fenobarbital tedavisi ile 7-10 günde 2-3mg/dL'e iner.
- **Kalıtsal konjuge (direkt) hiperbilirübinemi**
 - Dubin-Johnson sendromu
 - Rotor sendromu



Wilson Hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon)

- 13q14.3 (p-tipi ATPase; Cu transport eden protein)
- 300 civarı mutasyon varlığı biliniyor. Çoğu vaka compound heterozigot.
- **Hepatik**
 - Asemptomatik hipertransaminazemi
 - Akut fulminan hepatik yetmezlik
 - Kronik hepatit
 - Siroz
- **Nörolojik**
 - Ekstrapiramidal bulgular (konuşmada bozulma, tremor, rijidite, spastisite, mental fonksiyonlar korunmuştur.)
- **Kombine**
- Nadiren; hemoliz, sarılık, hematüri, hiperkalsiüri



Wilson hastalığında tanı

- Kayser-Fleischer halkası (göz muayenesi)
- Seruloplazmin düzeyi ↓ (normal olabilir)
- İdrarla bakır atılımı artmıştır
- D-penisillamin challenge test
- Karaciğerde bakır konsantrasyonu (artmıştır)
- DNA mutasyon analizi



Wilson hastalığında tedavi

- **Tüm kardeşler taranmalıdır**

(serum seruloplamin düzeyi, transaminazlar, idrarda Cu atılımı).

- **Asemptomatik tüm hastalar tedavi edilmelidir.**

Bakırdan kısıtlı diyet (<1 mg/gün)

D-penisillamin

Çinko (idame tedavisinde tercih edilir)

Trientine

Amonyum tetrahidro molibdat (nörolojik bulguları olanlarda değerli)

BAL

- Serum bakır düzeyi 10-15µg/dl arasında tutulmalı

- Kan Cu düzeyi takibi ile, sistemik Cu depleksiyonuna izin verilmemeli

- **Amaç** 4-6 ay içinde 24 saatlik idrarda bakır atılımını <500µg/gün sağlamak



Neonatal demir depo hastalığı

(neonatal hemokromatozis)

- Karaciğer, kalp, endokrin organlarda demir depolanması
- Multiorgan yetmezliği, ex.
- Ailesel olanlarda tekrarlayan gebeliklerde fetal karaciğere direkt toksik anneye ait antikolar+ (alloimmün boz.)
- Tanıda bukkal biyopsi, MR ile ekstrahepatik demir depolanması



Tirozinemi tip 1

- Fumarilasetoasetat hidrolaz eksikliği
- Serumda tirozin ve metionin artmış
- Ağır karaciğer
böbrek
santral sinir sistemi etkilenmesi



Tirozinemi tip 1

- Karaciğer;
 - » hepatomegali
 - » Şiddetli koagülopati (PT,PTT'de uzama)
 - » Transaminazlarda hafif yükselme
 - » Sarılık
 - » Erken siroz, displazi ve HCC gelişmesi
 - » Karaciğer yetmezliği
- Böbrek; tübülopati (Fanconi sendromu)
 - » Aminoasidüri
 - » Fosfatüri
- Rikets (raşitizm)
- Büyüme geriliği, kusma, ishal, hipoglisemi



Tirozinemi tip 1

- **Laboratuvar:**

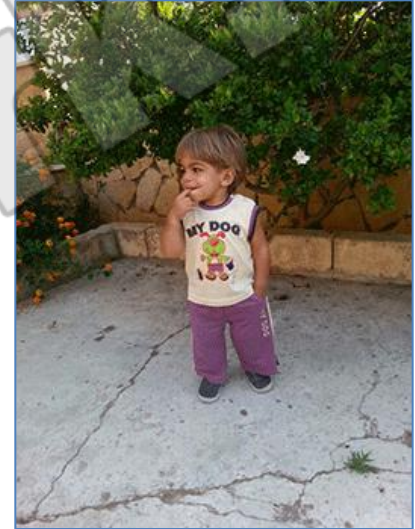
- Hiperbilirübinemi,
- Hipertransaminazemi
- Alfa-fetoprotein (belirgin)
- PT, PTT yüksek

- **Tanı;**

- Serum ve idrarda süksinilaseton artışı
- Enzim analizi
- Mutasyon analizi

- **Tedavi;**

- Diyet (fenilalanin ve tirozinden kısıtlı)
- NTBC
- Karaciğer transplantasyonu



Galaktozemi

- *GALE*, *GALK1* ve *GALT* genlerinde mutasyonlar
- **Tip I**, II, III
- Galaktoz 1-fosfat üridil transferaz eksikliği
- Hücrelerde **galaktoz-1-fosfat** birikir
- Semptomlar hayatın ilk günlerinde ortaya çıkar.

Hipoglisemi

Nöbet, laterji

Huzursuzluk

HSM

Asit

Mental retardasyon

Kusma

ishal

Dehidratasyon

Katarakt

Kilo alamama

Sepsise yatkınlık



Galaktozemi

- Laboratuvar

- İdrarda redükтан madde pozitifliği (galaktozürі)
- Amino asidürі
- Yağlı karaciğer, postglandüler yapılar, siroz

- Tanı

- İdrarda şeker kromotografisi
- Enzim aktivitesi tayini (eritrosit)
- Serumda total galaktoz artışı

- Tedavi

- Galaktoz (laktoz) içeren gıdaların diyetten çıkarılması



Hereditier fruktoz intoleransı

- *ALDOB* geninde mutasyonlar
- Fruktoz-1,6 bifosfat aldolaz eksikliği
- Fruktoz, sükroz içeren yiyecekleri (meyve şekeri, çay şekeri) tükettikten sonra;
 - Kusma
 - Hipoglisemi
 - Konvulziyon
 - Huzursuzluk
 - Sarılık
 - Hepatomegali, siroz
 - Büyüme geriliği
- **Tanı;** Fruktozürinin gösterilmesi (şeker kromatografisi)
- Karaciğer'de hepatik steatozis
- **Tedavi;** Diyetten fruktozun çıkarılması



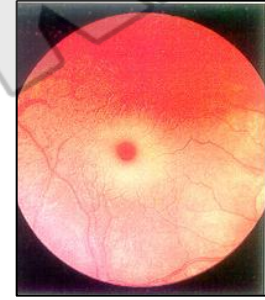
Lizozomal depo hastalıkları

yesimozturk.com



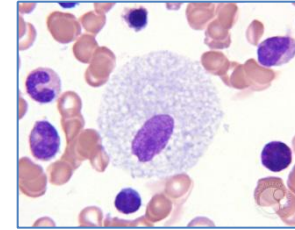
Niemann-Pick tip C

- Sfingomiyelinaz'ın parsiyel eksikliğine bağlı kolesterol taşınmasında sorun ve lizozomlarda kolesterol ve sfingomiyelin birikimi



- **Uzamış yenidoğan sarılığı, kolestaz**

- İlk 1-2 yıl normal
- Yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir süreç
- Hepatosplenomegali tip A ve B'deki kadar belirgin değil
- Erişkine kadar yaşar
- Periferik yaymada **lenfositlerde vakuolizasyon**
- Kemik iliğinde **depo hücreleri**
- Göz dibinde **japon bayrağı görünümü**
- **Tanı:** Periferik lokositlerde, kültür fibroblastlarında, lenfoblastlarda **asit sfingomiyelinaz** enzim aktivitesi bakılması
- **Tedavi:** Miglustat, ERT



Lizozomal depo hastalıkları

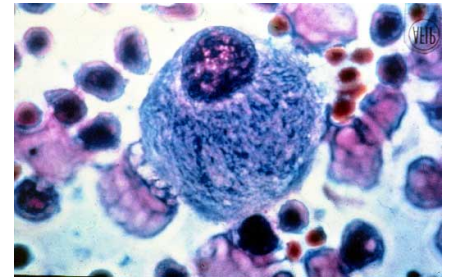
- **Wolman hastalığı**

- Lizozomal asit lipaz eksikliği
- Steatore, sarılık, FTT, hepatosplenomegali, kusma
- Adrenallerde multipl noktasal kalsifikasyonlar
- Kemik iliği aspirasyonunda köpük hücreleri



Gaucher hastalığı (tip 1,2,3)

- Glukoserebrosidaz eksikliği
- Hepato**splenomegali**
- Nörolojik tutulum (tip 2,3)
- Kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücreleri
- Hipersplenizm, kemik tutulumu ve ağrıları
- **Tanı:** enzim aktivitesi ve DNA analizi
- **Tedavi:** Enzim replasman tedavisi
Miglustat



Glikojen depo hastalıkları (GSD)

| DISORDERS | BASIC DEFECTS | CLINICAL PRESENTATION | COMMENTS |
|---|--|--|--|
| LIVER GLYCOGENOSES Type/Common Name | | | |
| Ia/Von Gierke | Glucose-6-phosphatase | Growth retardation, hepatomegaly, hypoglycemia; elevated blood lactate, cholesterol, triglyceride, and uric acid levels | Common, severe hypoglycemia |
| Ib | Glucose-6-phosphate translocase | Same as type Ia, with additional findings of neutropenia and impaired neutrophil function | 10% of type Ia |
| IIIa/Cori or Forbes | Liver and muscle debrancher deficiency (amylo-1,6 glucosidase) | Childhood: hepatomegaly, growth retardation, muscle weakness, hypoglycemia, hyperlipidemia, elevated transaminase levels; liver symptoms can progress to liver failure later in life | Common, intermediate severity of hypoglycemia |
| IIIb | Liver debrancher deficiency; normal muscle enzyme activity | Liver symptoms same as in type IIIa; no muscle symptoms | 15% of type III |
| IV/Andersen | Branching enzyme | Failure to thrive, hypotonia, hepatomegaly, splenomegaly, progressive cirrhosis (death usually before 5th yr), elevated transaminase levels | Rare neuromuscular variants exist |
| VI/Hers | Liver phosphorylase | Hepatomegaly, typically mild hypoglycemia, hyperlipidemia, and ketosis | Rare, typically benign glycogenosis; severe presentation also known |
| Phosphorylase kinase deficiency | Phosphorylase kinase | Hepatomegaly, mild hypoglycemia, hyperlipidemia, and ketosis | Common, typically a benign glycogenosis, severe progressive forms also present |
| Glycogen synthetase deficiency | Glycogen synthetase | Early morning drowsiness and fatigue, fasting hypoglycemia, and ketosis | Decreased liver glycogen store |
| Fanconi-Bickel syndrome | Glucose transporter 2 (GLUT-2) | Failure to thrive, rickets, hepatomegaly, proximal renal tubular dysfunction, impaired glucose and galactose utilization | GLUT-2 expressed in liver, kidney, pancreas, and intestine |



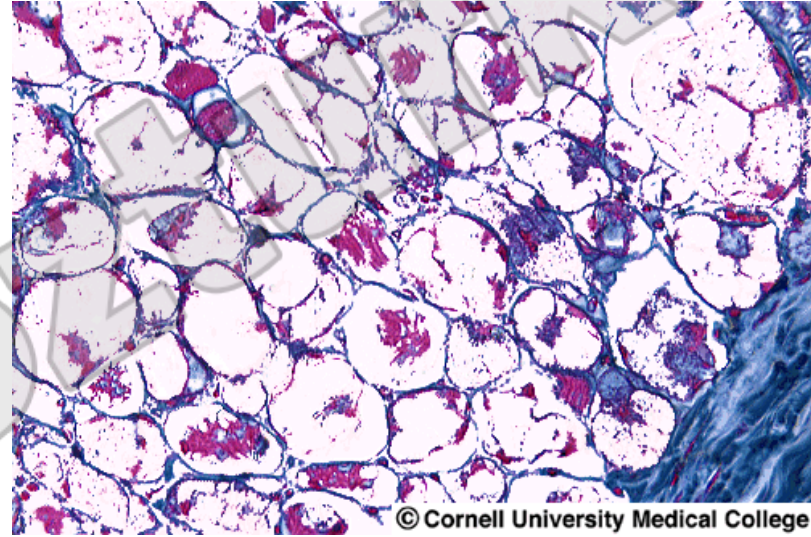
Glikojen depo hastalıkları (GSD)

MUSCLE GLYCOGENOSES Type/Common Name

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| II/Pompe Infantile | Acid α -glucosidase (acid maltase) | Cardiomegaly, hypotonia, hepatomegaly; onset: birth to 6 mo | Common, cardiorespiratory failure leading to death by age 2 yr; Minimal to no residual enzyme activity |
| Juvenile | Acid α -glucosidase (acid maltase) | Myopathy, variable cardiomyopathy; onset: childhood | Residual enzyme activity |
| Adult | Acid α -glucosidase (acid maltase) | Myopathy, respiratory insufficiency; onset: adulthood | Residual enzyme activity |
| Danon disease | Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2) | Hypertrophic cardiomyopathy | Rare, X-linked |
| PRKAG2 deficiency | AMP-activated protein kinase γ | Hypertrophic cardiomyopathy | Autosomal dominant |
| V/McArdle | Myophosphorylase | Exercise intolerance, muscle cramps, increased fatigability | Common, male predominance |
| VII/Tarui | Phosphofructokinase | Exercise intolerance, muscle cramps, hemolytic anemia, myoglobinuria | Prevalent in Japanese and Ashkenazi Jews |
| Phosphoglycerate kinase deficiency | Phosphoglycerate kinase | As with type V | Rare, X-linked |
| Phosphoglycerate mutase deficiency | M subunit of phosphoglycerate mutase | As with type V | Rare, majority of patients are African-American |
| Lactate dehydrogenase deficiency | M subunit of lactate dehydrogenase | As with type V | Rare |



GSD I



© Cornell University Medical College

- Bebek yüzü, masif hepatomegali, renomegali,
- hipoglisemi, laktik asidoz, hiperürisemi, hiperlipidemi, platelet disfonksiyonu

**Diastazla kolayca geçen
PAS + boyanma**



Kistik fibrozis

- Hafif sarılık
- Transaminazlarda yükselme
- Kolestaz
- Safra kanallarında eozinofilik madde
- Multilobuler siroz (fokal biliyer siroz)
- Tanı
 - Terde Cl
 - Triptik aktivite
 - Mutasyon analizi
- Tedavi
 - Destekleyici
 - UDCA
 - transplantasyon



Kistik fibroziste karaciğer ve safra yolları komplikasyonları

Safra kesesi

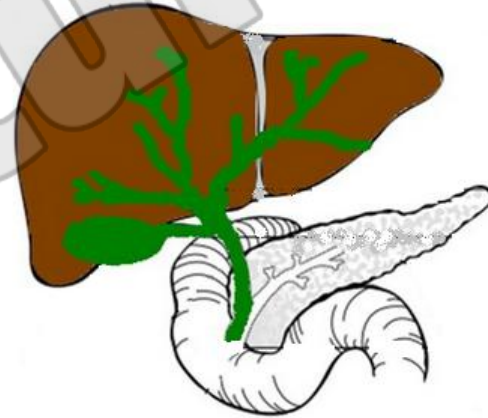
Küçük safra kesesi
Atretik kistik kanallar
Genişlemiş safra kesesi
Kolelitiyazis

Safra kanalları

Duktal taşlar
Koledok stenozu
Sklerozan kolanjit
Kolanjiyokarsinoma

Karaciğer

Hepatosteatozis
Fokal biliyer fibrozis (siroz)
Multilobüler biliyer siroz
Portal hipertansiyon
Karaciğer yetmezliği

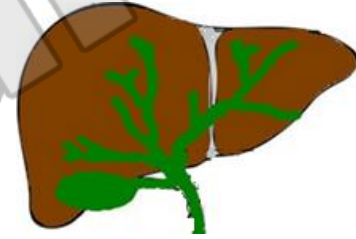


Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

- Gelişmiş ülkelerde **mortalitenin %2-3'ünden** sorumlu
- Patolojik olarak kistik fibroziste **3 karaciğer hastalığı:**

– **Hepatosteatozis**

- postmortem **%60**
- Makroveziküler
- Etyolojisi ve klinik önemi?



– **Fokal biliyer fibrozis/siroz (FBC)**

- Postmortem <12 ay bebeklerde %15, büyük çocuklarda %43, erişkinde %72

– **Multilobüler biliyer siroz (MBC)**

- FBC'den daha **ağır**. Hepatositler iyi korunur. **Büyük nodüler karaciğer**
- **Portal hipertansiyon** ve **splenomegali** olur.
- Postmortem **çocuklarda %5, erişkinlerde %20**
- Kistik fibroziste karaciğer yetmezliği alışılmadık bir durum



Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

1. Hepatosteatozis

- postmortem %60
- Makroveziküler
- Etyolojisi ve klinik önemi?

KF ilişkili hafif karaciğer hastalığı

- Hafif-orta hepatomegali
- Hafif aralıklı ya da sürekli ALT, AST ↑
- GGT ↑ (FBC'de)
- Bu biyokimyasal anormalliklerin klinik önemi?

Klinik olarak önemli KF ilişkili karaciğer hastalığı

- Aralıklı kanal obstrüksiyonu – tanı zor!

2. Fokal biliyer fibrozis/siroz (FBC)

Ciddi KF ilişkili karaciğer hastalığı

- Portal hipertansiyon
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Büyük nodüler karaciğer+spleonmegali (hipersplenizm±)
- Tanı USG ve MRG ile
- Geç çocukluk ve erken adolesanda pik (%15)
- Belirli bir genotipi yok. PY olanlarda sık?

3. Multilobüler biliyer siroz (MBC)



Kistik fibrozisde karaciğer hastalığına yaklaşım-1

- Yıllık klinik ve biyokimyasal izlem
- **Az bir kısmında ciddi kistik fibrozisle ilişkili karaciğer hastalığı** olacağından **MBC** vakalarında portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği açısından daha yakın izlem
- Transaminaz yüksekliği olanlarda **UDCA** (5-15mg/kg/gün)
- Portal hipertansiyon varsa standart varis tedavisi (bant ligasyonu, shunt cerrahisi, transplantasyon)



Kistik fibrozisde karaciğer hastalığına yaklaşım-2

- **Multilobüler biliyer sirozda karaciğer transplantasyonu**
 - **Sentetik fonksiyonlar bozulmadan**
 - Portal HT ve enfeksiyonlar akciğer fonksiyonlarını bozmadan
 - **Sentetik fonksiyonlar bozulduktan sonra**
 - Hipoalbüminemi
 - Koagülopati
 - Varsı kanamalarının bant lig., shunt cerrahisi ile düzeltilememesi
 - **Posttransplant mortalite ilk yılda %10**
- **Neonatal karaciğer hastalığı:** Yenidoğan tarama programı ile elde edilen veriler:
 - %5 direkt hiperbilirübinemi (>2mg/dl)
 - %0.4 siroz (biliyer atrezi?)



Konjenital glikolizasyon bozuklukları (CDGs)

- Protein ve lipit glikolizasyonunun defektif olmasıyla ortaya çıkan OR kalıtılan heterojen hastalık grubu.
- Protein glikolizasyon boz.= N- glukolizasyon, O-glikolizasyonda sorun +
- Yağ glikolizasyon boz.=gangliosid sentez boz.
- Genellikle bebeklikte başlar. Bulguları çok ağır veya hafif olabilir. Ağır gelişme geriliği, hipotoni, multiorgan tutulumu, hipoglisemi, PLE, normal gelişim.
- **PMM2-CDG (CDG-1a), en sık rastlanan tipidir.** Kliniği çok değişken olabilir. Bebeklikte kaybedilebilecek kadar ağır veya erişkinde hafif bulgular
- **Tanı:**
 - ★ **Transferrin izoformlarının analizi**
 - Moleküler genetik tanı testleri



| NAME | DEFECT | DYSMORPHOLOGY | NEUROLOGIC SIGNS | GASTROINTESTINAL SIGNS | OTHER SIGNS |
|---------------|--|--|--|--|--|
| CDGla | Phosphomannomutase 2 | Fat maldistribution: narrow waist, fat in axilla, groin, buttock High nasal bridge Prominent jaw Large ears Inverted nipples | Hypotonia Hyporeflexia Strabismus Ataxia: olivopontocerebellar atrophy or hypoplasia Mental retardation (IQ 40-60) Stroke-like episodes Hemorrhagic cerebral infarcts Polyneuropathy Muscle wasting Scoliosis Spinal stenosis Kyphosis Pigmentary retinal degeneration Contractures Seizures | Poor feeding, failure to thrive Carnitine deficiency Diarrhea Liver failure | Cardiomyopathy Pericardial effusions Nephrotic syndrome Renal tubulopathy Severe infections Hypogonadism Absent puberty TBG deficiency ↓ Levels of: antithrombin III, α ₁ acid glycoprotein, α ₁ -antitrypsin, ferritin, ceruloplasmin, proteins C + S, factor XI, complement C1, C3a, C4a |
| CDGlb | Phosphomannose isomerase | None | Normal development | Protein-losing enteropathy Failure to thrive Chronic intractable diarrhea Hepatic fibrosis Hyperinsulinemic hypoglycemia Vomiting | Coagulopathy ↓ Proteins C, S, antithrombin III |
| CDGlc | Glucosyltransferase | None | Similar to CDGla but milder Mild cerebellar hypoplasia Seizures | | Frequent infections Coagulopathy Failure to thrive Recurrent eyelid edema Pigmentary retinal degeneration |
| CDGld | Mannosyltransferase | High arched palate | Microcephaly Seizures (severe) Developmental delay CNS atrophy | Failure to thrive | Coagulopathy |
| CDGle | Dolichol-phosphate-mannose synthetase Failure to thrive | High arched palate Down slanting palpebral fissures Hemangiomas Short arms Small hands Dysplastic nails | Microcephaly Hypotonia Developmental delay Seizures (severe) Cortical blindness Hyperreflexia Delayed myelination | Failure to thrive | ↑ CPK |
| CDGla | N-acetyl-glucosaminyl-transferase II | Facial dysmorphism | Stereotypic hand movements Seizures Developmental delay No neuropathy or cerebellar hypoplasia | Failure to thrive | Coagulopathy |
| CDGlf | Glucosidase I | Facial dysmorphism | Hypotonia Retardation Seizures | Hepatomegaly | Coagulopathy |
| CDGlic | GDP-fucose transporter | Facial dysmorphism | Developmental delay Hypotonia | Failure to thrive | Recurrent infections with leukocytosis |
| CDGx or CDGix | Unknown | Like CDGla Microcephaly | Hypotonia Seizures Cerebellar hypoplasia Developmental delay | Intractable diarrhea Failure to thrive | Nonimmune hydrops Cataracts Thrombocytopenia Renal tubulopathy Distal bone demineralization |
| CDG-lh | Glucosyltransferase 2* | Facial dysmorphism | Seizures Hypotonia Developmental delay | Chronic diarrhea Protein-losing enteropathy Chronic liver disease | Coagulopathy Renal microcysts Nephrotic syndrome |
| CDG-X variant | Unknown | None | None | Asymptomatic cryptogenic Chronic liver disease | Coagulopathy |
| CDGIX | Unknown | None | Developmental delay Hypotonia Cerebral atrophy | Chronic diarrhea Liver cirrhosis | Recurrent infections |



Konjenital glikolizasyon bozuklukları (CDGs)

- **Tedavi**

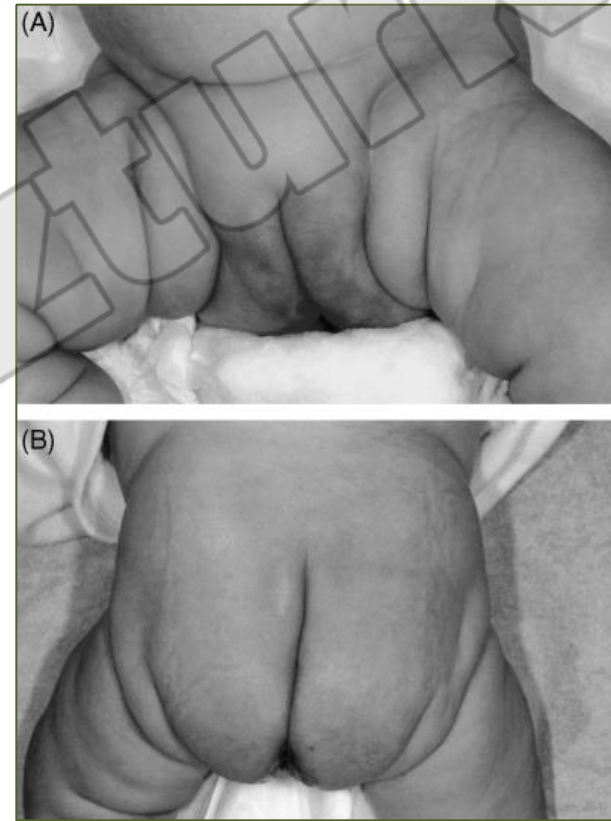
- ✓ MPI-CDG (CDG-Ib) tipi hariç tüm tiplerinde **nutrisyonel destek** (max. enerji)
- ✓ GER, persistan kusma, gelişme geriliği, okuler bulguların ve hipotiroidinin tedavisi
- ✓ İnme benzeri atakların tedavisinde IV hidrasyon ve FTR
- ✓ Erişkinlerde ortopedik yaklaşımlar, skolyoz cerrahisi, tekerlekli sandalye, FTR

- **MPI-CDG (CDG-Ib) tedavisi olan tek tipidir.**

- Hepatik-intestinal hastalık
- **Mannose** 1.0g/kg/gün oral, 5 doza bölünerek verildiğinde hipoproteinemi, koagülasyon bozukluklarını, PLE'yi ve hipoglisemi düzeltir.
- Özellikle operasyon öncesi koagülasyon durumuna dikkat edilmeli, derin ven trombozu riski !
- Asetaminofen ve karaciğerden metabolize edilen ajanlardan kaçınılmalı



Konjenital glikolizasyon bozuklukları (CDGs)



Siroz

- Eriřkinlerden farklı !
 - Etyoloji
 - Çocuk büyüyen ve gelişen yegane varlık
 - Kronik hastalıklarda nutrisyonel durumu hızla bozular ve bunun düzeltilmesi hayatta kalmak için şarttır.



Sirozlu çocuklarda etyoloji ve tanısal testler

| Hastalık | Tanısal test |
|------------------------------------|--|
| <u>Biliyer atrezi</u> | İntraoperatif kolanjiyogram |
| Koledok kisti | USG, MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi) |
| Primer Sklerozan Kolanjit | USG, MRCP, karaciğer biyopsisi |
| HBV | HBeAg/HBeAb, HBV DNA |
| HCV | Anti-HCV, HCV RNA |
| Otoimmün Hepatit | ANA, anti-smooth muscle Ab, Anti-Liver-kidney microsomal Ab |
| Alfa1-antitripsin eksikliği | Serum α 1-antitripsin düzeyi ve fenotip |
| <u>Galaktozemi</u> | İdrarda indirgen madde, eritrositte galaktoz-1 fosfat üridil transferaz |
| Alagille sendromu | Karaciğer biyopsisi, fizik muayene bulguları, genetik test |
| <u>Wilson Hastalığı</u> | Seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır, Kayser-fleischer halkası, karaciğer bakır konsantrasyonu ölçümü |
| Tirozinemi tip 1 | İdrarda süksinilaseton, kanda aşırı yüksek alfa fötoprotein |



- Klinik

- » Kompanse (latent)

- » Dekompanse



Kompanse (latent)

- İştahsızlık, halsizlik
- Hepatosplenomegali
- Epistaksis
- Vasküler spider
- Palmar eritem
- Anormal BSP testi
- Anormal transaminaz düzeyleri
- Kanda protein ve albumin düşüklüğü



Dekompanse

- Sarılık
- Hematemez/melena
- Asit
- Hepatosplenomegali
- Uzamış PT, PTT
- Transaminazlar normal veya yüksek
- Albümin düşük



Klinik

- **Genel**

- Gelişme geriliği
- Malnütrisyon
- Ateş
- Kas zayıflığı

- **Deri ve ekstremiteler**

- Sarılık
- Kızarıklık veya solukluk
- Palmar eritem
- Spider anjioma
- Parmaklarda çomaklaşma
- Ksantomlar

- **Karın**

- . Distansiyon
- . Kaput meduza
- . Asit
- . Karaciğer büyük ya da küçük
- . Splenomegali

- **Santral sinir sistemi**

- Asteriksis
- Babinski bulgusu pozitifliği
- Mental değişiklikler
- Derin tendon refleksi kaybı

- **Diğer**

- Jinekomasti
- Testiküler atrofi
- Feminizasyon
- Gecikmiş puberte



13 yaşında, kız

- Daha önceden yakınması yok
- Gözlerde sararma
- Son iki haftadır halsizlik, karın ağrısı
- Ateş, kusma, ishal yakınması yok
- Zaman zaman açık renkli, yumuşak dışkılama +
- Gövdede, ekstremitelerde kaşıntı, burun kanaması +
- İki yıldır zaman zaman gözlerde sararma öyküsü +
- İlaç kullanımı ya da alerji öyküsü yok.
- Ailede benzer öykü yok



13 yaşında, kız

Fizik muayene

- Skleralar ikterik
- Karaciğer sağ kosta yayı altında 3 cm düzensiz kenarlı ele geliyor
- Dalak sol kosta yayı altında 4 cm palpabl, Traube alanı kapalı
- Göbek çukuru silinmiş.



13 yaşında, kız

Laboratuvar

Normositer anemi (Hb: 8.7g/dL)

Trombositopeni (59×10^3)

Koagülopati (INR:2.1)

Hipoalbuminemi (2.2g/dL)

$INR = (PT_{test} / PT_{normal})^{ISI}$

Total protein: 8.3g/dL

Hepatit/kolestaz (AST: 304 U/L, ALT 133 U/L, direkt bilirübin: 11.8 mg/dL)

Abdominal USG: Hepatomegali (ekojenitesi artmış), splenomegali



13 yaşında, kız

K vitamini ve taze donmuş plazma sonrası
transjuguler karaciğer biyopsisi



Makronodüler siroz ve otoimmün hepatit özellikleri



Steroid tedavisi



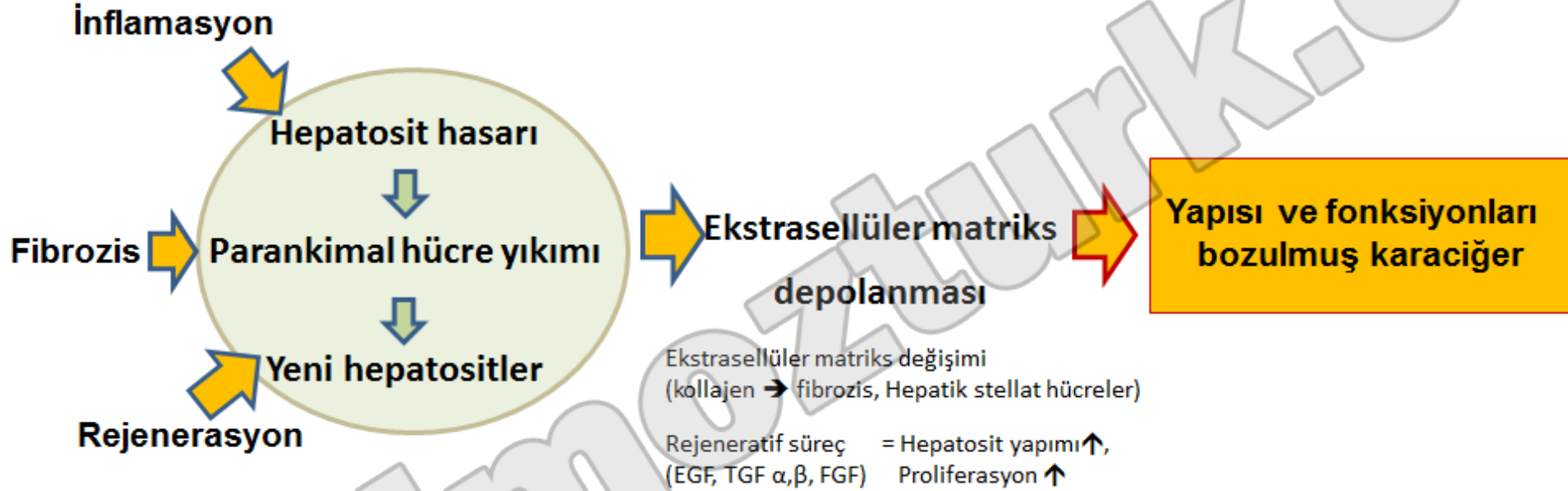
Tedaviye yanıt yok



Karaciğer nakil bekleme listesine alındı



Patofizyoloji



Siroz sınıflaması

- **Morfolojik görünüme göre:**

- Makronodüler
- Mikronodüler

- **Histolojik görünüme göre:**

- Periportal
- Centrilobuler
- Bilier
- Miks

- **Klinik duruma göre:**

- Kompanze
- Dekompanze



Klinik özellikler

- » Gastrointestinal
- » Hematolojik
- » Santral sinir sistemi
- » Dermatolojik
- » Pulmoner
- » Renal
- » Endokrinolojik



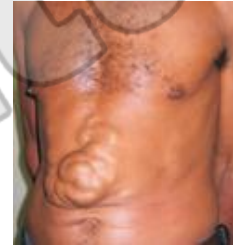
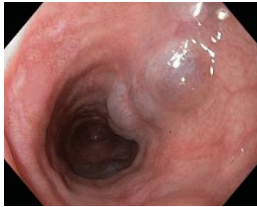
Klinik özellikler- Genel

- İlerleyici karaciğer hastalığı sonunda vücuttaki bütün organ sistemlerini etkiler
- Çocuklarda sirozun klinik özellikleri çok çeşitli olabilir:
 - **İyi büyümeyen asemptomatik bir çocuk** veya
 - **Klasik siroz bulguları** (abd. distansiyon, asit, ödem, portal hipertansiyon ve ensefalopati)olan bir çocuk



Klinik özellikler - Gastrointestinal

- Portal Hipertansiyon
- Özofageal ve/veya gastrik varisler –Hematemez !



- Asit
- Biliyer staz → yağ malabsorpsiyonu, ADEK eksikliği
- Hipersplenizm → hemoliz → pigmente safra taşları



Klinik özellikler - Hematolojik

▪ Anemi, trombositopeni, koagülopati

- Kronik gastrointestinal kayıp
- Hipersplenizme bağlı hemoliz

} **Anemi**

- Dalakta sekestrasyon → **rölatif trombositopeni**
- Yapımın azalması ya da RES'de klirens → **küçük trombositler (MPV ↓)**

- Karaciğerde koag. faktörlerin yapımı ↓
- Yağ malabsorpsiyonu

} **K vitaminine bağlı faktörler (II, VII, IX, X) ↓**

▪ Hemostazdaki dengesizlik → kanama riski ↑ ve tromboemboli riski ↑



Klinik özellikler – Santral sinir sistemi

- Okul performansında kötüleşme
- Uyku bozuklukları
- Kişilik ve duygu durum değişiklikleri
- Huzursuzluk
- Mental durum değişiklikleri
- Hepatik ensefalopati (hafif ↔ ağır)
 - Mental durum
 - Motor fonksiyon
 - Kas tonusu
 - Refleksler ile birlikte tremor ya da asterixis (en karakteristik SSS tutulum özelliği= flapping tremor) <https://www.youtube.com/watch?v=C1dxhupRA8I>



Tablo 2. Çocuklarda hepatik ensefalopati evreleri*.

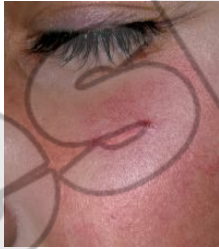
| Evre | Klinik bulgu | Refleksler | Nörolojik bulgular | EEG değişiklikleri |
|------|--|------------------------------|--|---|
| 0 | Yok | Normal | Yok | Normal |
| I | Bebek/İnfant: Ağlama, huy değişiklikleri, uyku düzeninde değişikliklik, aileye göre çocuğun olduğundan farklı davranması | Normal veya hiperrefleksik | Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir. | |
| | Büyük çocuk/adolesan: Konfüzyon, oryantasyon/dikkatte bozulma, unutkanlık | Normal | Tremor, apraksi, yazının bozulması | Normal veya teta ritminde yavaşlama Trifazik dalgalar |
| II | Bebek/İnfant: Ağlama, huy değişiklikleri, uyku düzeninde değişikliklik, aileye göre çocuğun olduğundan farklı davranması | Normal veya hiperrefleksik | Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir | |
| | Büyük çocuk/Adolesan: Uykuya meyil, uygunsuz davranışlar, Basit emirlere yanıt verebilir | Hiperrefleksik | Disarti, ataksi | Anormal yaygın yavaşlama, trifazik dalgalar |
| III | Bebek/İnfant: Uykuda derinleşme (ancak uyandırılabilir), uygunsuz hareketler | Hiperrefleksik | Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir | |
| | Büyük çocuk/Adolesan: Stupor, Basit emirlere hala yanıt verebilir | Hiperrefleksik, Babinski (+) | Rijidite | Anormal yaygın yavaşlama, trifazik dalgalar |
| IV | Bebek/İnfant: IVa: Komatöz, ağrılı uyarana yanıt (+) IVb: Ağrılı uyarana yanıt (-) | Refleks yok | Deserebre / dekortike | |
| | Büyük çocuk/Adolesan: IVa: Komatöz, ağrılı uyarana yanıt (+) IVb: Ağrılı uyarana yanıt (-) | Refleks yok | Deserebre / dekortike | Anormal, çok yavaş, delta aktivite |

* *The Pediatric Transplant Manual 2nd edition (Management of abdominal transplant surgery; Eds: Lisa Remaley, Bill McGhee, Jorge Reyes, George Mazariegos): Acute liver failure in pediatric Patient, pp:10-29 (Copyright 2009, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC Health System)*



Klinik özellikler – Dermatolojik

- Biliyer obstrüksiyon → sarılık, kaşıntı
- Vasküler değişiklikler → ani kızarma, solukluk, **spider angiomata**, **palmar eritem** (hastalık ilerledikçe görülür)
- **Muehrcke's tırnakları**: tırnak yatağında horizontal beyaz bantlar.



Klinik özellikler – Pulmoner

- **Hepatopulmoner Sendrom**

- Pulmoner yatakta arteriovenöz shunt gelişimi nedeniyle hipoksi ve siyanoz
- Portopulmoner hipertansiyon
- Hiopksi, dispneye neden olur ve O₂ desteği gerekir.
- Uzun süreli siyanoz çomak parmađa neden olur.



Klinik özellikler – Renal

- **Hepatorenal sendrom**

- İleri evre sirozun hayatı tehdit eden komplikasyonu
- Ciddi dolaşım bozukluğu
- **Splanchnic vazodilatasyonun** neden olduğu **systemik vazodilatasyonu** kompanse etmek için aktive olmuş vazokonstrüktör sistemlerin aşırı çalışmasına bağlı **renal arter vazokonstrüksiyonu** ile karakterize fonksiyonel bir hastalık



Hepatorenal sendrom

- Sirotik karaciğerde hepatosit ve stellat hücreden → vazodilatörler (NO, kannabinoidler) → **splanchnic arteriyel vazodilatasyon** → Ort. arteriyel P ↓ → **sempatik sinir sistemi aktivasyonu** → dolaşımda NA ↑+ Kardiak output ↑
- Splanchnic arteriyel vazodilatasyon + vazokonstrüktör sistemler → **renin-angiotensin-aldosterone aktivasyonu ve vazopressin salınımı** → Na ve su retansiyonu (böbrek) → **asit**, serbest su tutulumu (vazopressinle) → hiponatremi
- **Splanchnic vasküler yatak tüm bu vazokonstrüktör sistemlere** (femoral brakial damarlar-kramp; beyin damarları-ensefalopatide rol oynar; renal arterler-hepatorenal sendrom) **dirençlidir.**
- Ort. renal arter resistif indeks ↑
- Yüksek volümlü parasentez sonrası da HRS görülebilir, bu tür parasentezlerde albümin replasmanı gereklidir.



Klinik özellikler – Endokrin

Sirozda,

- Hormonlar konjuge ve metabolize edilemez → hiperinsülinemi → DM
- Adrenal hormonlar metabolize edilemez → androstenedione yapımı ↑ → estrone'dan estradiol'e dönüşüm ↑ → jinekomasti
- Hepatik testosteron yapımı ↓ → yüzde kıllanma ↓, sekonder seks karakterleri gelişimi ↓
- Puberte gecikmesi



Sirozlu çocuklarda fizik muayene bulguları

| Muayene | Bulgular |
|-----------------------|---|
| Genel | Kaşeksi, dismorfik bulgular, hepatik fetor |
| Baş, boyun | Skeral ikter, diş eti kanamaları |
| Solunum ve KVS | Jinekomasti, kalpte üfürüm, siyanoz, dispne, O ₂ desatürasyonu, ↑jügüler venöz basınç |
| Karın | Distansiyon, kaput meduza, hepatomegali, büyümüş kc sol lobu, küçülmüş-fibrotik karaciğer, splenomegali, asit |
| Genitoüriner | İnguinal herni, testiküler atrofi, hidrosel, hemoroidler |
| Kas-İskelet | Kas güçsüzlüğü, subkutan yağ dokusu ↓, kemik kırıkları |
| Cilt-Saç | Sarılık, ani kızarma, palmar eritem, solukluk, örümcek nevuslar, telenjektaziler, Muehrcke's tırnakları, berelenme, peteşi, ksantomlar, alopesi |
| Santral sinir sistemi | Duygu durum boz., mental durum değ., somnolans, anormal davranış, gece körlüğü, anormal DTR, tremorlar, asteriksiz, periferik nöropati |



Sirozlu çocuklarda laboratuvar

| Tanısal Yöntem | Bulgular |
|-------------------------------------|---|
| Tam kan sayımı | Anemi, lökopeni, trombositopeni, Burr ve target hücreleri |
| Karaciğer fonksiyon testleri | AST ve ALT'de hafif anormallik, düşük albümin, globülinlerde değişken yükseklikler, direkt bilirübin↑ (biliyer sirozda ve dekompanze sirozda), ALP ve GGT'de değişken anormallikler |
| Koagülasyon profili | K vitamini tedavisine cevapsız uzamış INR, değişken PTT uzunluğu |
| Görüntüleme | USG veya BT veya MRI: anormal karaciğer yapısı ve nodülarite Doppler akım: Hepatofugal portal akım, portal ven trombozu |
| Histopatolojik bulgular | Rejeneratif nodüller ve onları çevreleyen fibrozis. Biliyer siroz: hepatosit ve kanalikuler kolestaz, safra kanal kaybı veya duktal proliferasyon |



Tedavi yönetimi



Asit tedavisi

- Az dolum
- Aşırı akım
- Periferel arteriyel vazodilatasyon

Asit oluşumunda 3 teori

- * **Sistemik vazodilatasyon** + splanchnic dolaşımında **portal hipertansiyona** bağlı uygunsuz sıvı sekestrasyonu → **Renal perfüzyon** ↓ → **Renin-angiotensin-aldosterone** sistemi ve **sempatik SS aktivasyonu** → su ve tuz tutulumu
- * **Plazma volüm** ↑ → periton boşluğuna aşırı sıvı akımı
- * **Hipoalbuminemi** ve **azalmış onkotik basınç** → asit birikimi ↑
- * Sirotik karaciğerde **artmış lenflerden lenf sıvısı** direkt periton boşluğuna sızması → asit birikimi ↑



Asit tedavisi

Asit varlığı spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom riskini arttırması nedeniyle mortalite üzerine çok etkilidir.

1. Tuz kısıtlaması (birinci basamak)

2. Diüretik (ikinci basamak)

- Spironolakton- aldosteron antagonisti
- Loop diüretikleri-gerekirse (Furosemid)
- Tek başına ya da kombine
- Yakın kan basıncı ve kan é izlemi

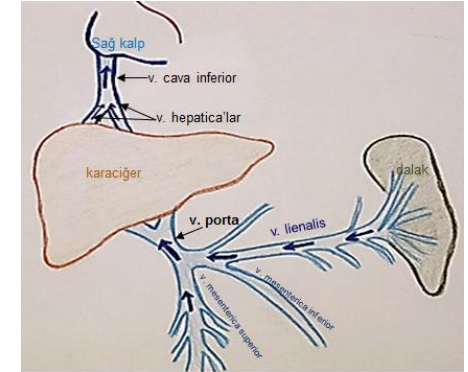
3. Serum albümin <3g/dL ise albümin infüzyonu arkasından IV furosemid

4. Terapötik parasentez



Portal hipertansiyon tedavisi

- Normal portal ven basıncı : 5-10 mm Hg
- Normalde iki venöz sistem arasındaki basınç farkı (=hepatik venöz basınç gradienti [HVPG]) < 4mmHg'dır.
- **PORTAL HİPERTANSİYON = portal ven basıncı > 10mmHg**
veya
HVPG > 4 mmHg
- HVPG ≥ 10 mmHg= Ağır PH = Özofagus varisleri
- HVPG > 12 mmHg → varis kanaması görülür.



Portal hipertansiyon tedavisi

- Portosistemik shuntlar
- Gastrik ve özofageal varislerden hayatı tehdit eden kanama

| Yerleşim | Portal dolaşım | Sistemik dolaşım | Klinik sonuç |
|-----------------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------------|
| Proksimal mide ve distal özofagus | Midenin koroner veni | Azygos ven | Submukozal gastroözofageal varisler |
| Anterior karın duvarı | Falsifarum ligamanda Umbilikal ven Splenik ven dalı Sappey's venleri (kc, diafram çevresi) | Epigastrik karın duvarı venleri | Kaput meduza |
| Retroperitoneal | | Sol renal ven Retzius veni | Genellikle yok Genellikle yok |
| Anorektal | Orta ve superior hemorrhoidal venler | inferior Hemorrhoidal ven | Bazen hemorrhoidle karışır |



Portal hipertansiyon tedavisi

Genel yaklaşım

- İnvasküler volümü düzeltmek
- Anemiği düzeltmek
- Portal basıncı düşürmek
- Kanama yerini bulmak
- Kanamayı durdurmak ve tekrarını önlemek



Portal hipertansiyon tedavisi

Primer profilaksi

- İlk kanamanın önlenmesi
- Nonselektif β -blokürler (propranolol, timolol)
 - » Plasebo ile karşılaştırıldığında %50 etkili
 - » Propranolol + isosorbide-5-mononitrat (1 mg/kg/gün-iki doza bölünerek) daha etkili olabilir.
 - » Kistik fibrozis ve astımda dikkat ! bronkospazm
- Skleroterapi: primer profilaksidede yeri yok.
- Bant ligasyonu: Seçilmiş vakalarda



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

- İki venöz yol açılmalı
- Kan ve sıvılarla volüm replasmanı
- Taşikardi kompensatuvar şok bulgusu ! Beta blokür maskeler !
DİKKAT, beta blokürü kes.
- **Santral venöz oksijen saturasyonu ve venöz laktat düzeyi** doku perfüzyonunun göstergesi
- Beraberinde olabilen akciğer, konjenital kalp hastalıkları, yaş, hemodinamik durum, kanamanın özellikleri göz önüne alınarak **hedef Hb düzeyi 7-9g/dL** olmalı



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

- **Koagülopati düzeltilmeli**

- K vitamini eksikliği – özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında
- Derin trombositopeni ($<20\ 000-50\ 000/\text{mm}^3$) varsa trombosit verilmeli
- Rekombinant Faktör VIIa kullanımı çocukların akut varis kanamalarında önerilmiyor, (Erişkinde etkinliği?)

- **Antibiyotik profilaksisi** – bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa verilmeli



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

- **Nazogastrik tüp yerleştirilmesi**
 - Kanama yerinin belirlenmesi
 - Kanama miktarının belirlenmesi
 - Protein içeriğinin uzaklaştırılması açısından gerekli
 - Oda ısısında steril su ya da serum fizyolojik kullanılmalı
- **IV H₂ reseptör blokörü veya PPI**
- **Hepatik ensefalopatiden koruma**



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

- **Üst GIS endoskopisi**

24 saat içinde çocuk stabil olur olmaz yapılmalı

Akut varis kanamasında endoskopik varis tedavisi şarttır ve **ilk tercih endoskopik bant ligasyonu** olmalıdır.

Bebeklerde ve teknik zorluk yaşanan vakalarda skleroterapi yapılır.

- **Balon tampon:** Kanama hiçbir şekilde kontrol edilemezse yapılmalıdır.

Sengstaken – Blakemore tüpü

2 balon, 4 tüp

her 6-12 saatte bir 5 dakika indirilir, tekrar şişirilir.

Komplikasyonları !



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

Farmakolojik tedavi

- **Vazoaktif ilaçlar**

- 5 günden uzun süre ile ve mutlaka endoskopik tedavilerle birlikte kullanılmalıdır.

1. VAZOPRESSİN:

- Yarılanma ömrü 30 dakika
- 0.33 U/kg bolus >20dakika sürede.
- 0,002-0.005 U/kg/dak .(maksimum 0.01 U/kg/dak.) devamlı infüzyon
- Yan etkileri: sistemik vazokonstrüksiyon, bağırsak iskemisi, kalp-böbrek iskemisi. **Nitrogliserin** bu yan etkilerini düzeltebilir.



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

Farmakolojik tedavi

2. TERLİPRESSİN:

- Vazopressinin uzun etkili sentetik analogu
- Daha az yan etki
- Devamlı infüzyon gerekmiyor
- 2mg IV her 4 saatte bir – kanamasız 24-48 saat geçene kadar devam edilir.



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

Farmakolojik tedavi

3. SOMATOSTATİN ve OKTREETİD:

- Aynı farmakolojik etki
- Oktreetidin yarılanma ömrü daha uzun
- PH'lu çocukların %71'inde GİS kanamasını durdurur.
- **Doz:** somatostatin: 250µg IV bolus, 250 µg/saat devamlı infüzyon (3-5 µg/kg bolus, 3-5µg/kg/saat devamlı infüzyon)

Octreetid: 1-2µg/kg bolus sonra 1-4-5µg/kg/saat infüzyon

Hemostaz sağlandıktan sonra her 12-24 saatte bir doz azaltılır, sonra kesilir.



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşıım)

Endoskopik tedavi-Skleroterapi

Kullanılan ajanlar:

- Polidocanol (%0.5-1-2-3)
- Na tetradocyl sulfate (%1-3)
- Na Morrhuate (%5)
- Ethanolamine oleate (%5)
- Butyl cyanoacrylate (glue)
- Poly N-acetyl glucosamine jel
- Absolu alcohol
- Phenol
- Thrombin (1000U/mL)
- Cephalotin



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

Skleroterapi komplikasyonları

- Perforasyon
- Kanama
- Ülserasyon
- Striktür gelişimi
- Retrosternal ağrı, disfaji
- Plevral effüzyon, X-ray değişiklikleri
- Şilotoraks
- Perikardit

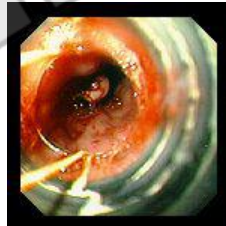
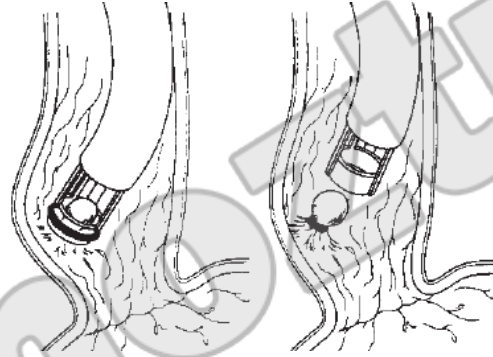
- Motilite bozuklukları
- LES basıncında azalma
- Portal hipertansif gastropati riskinde artış?
- Bronkoözofageal fistül
- Bakteriyemi
- Ateş
- ARDS
- pnömotoraks



Acil tedavi

(akut varis kanamasına yaklaşım)

Endoskopik tedavi - Bant ligasyonu (EBL)



Skleroterapi – Bant ligasyonu karşılaştırılması

| | SKLEROTERAPİ | BANT LİGASYONU (EBL) |
|--|---|-----------------------------------|
| Akut varis kanaması kontrolü | Etkili | Etkili |
| Özofagus varisleri eradikasyonu | Etkili | Etkili |
| Özofagus varisleri eradikasyonu için gereken işlem sayısı | Fazla | Az |
| İşlem arası kanama | Yüksek risk | Düşük risk |
| Portal hipertansif gastropati ya da izole gastrik varis gelişimi | Yüksek insidans | Etkisi yok |
| Özofagus ülserleri | Derin ülserler | Yüzeysel ülserler |
| Diğer komplikasyonlar | Özofageal perforasyon Striktür Motilite bozuklukları GER | Özofageal perforasyon riski düşük |



Sekonder profilaksi

- β -blokür
- Skleroterapi (tekrarlama oranı %25)
- Bant ligasyonu (tekrarlama oranı %4)
- Cerrahi shunt, TIPS
- Karaciğer transplantasyonu (Sirozda, Child-Pugh B-C)



Kanamamanın kontrol edilemediğini gösteren kriterler:

- > 120 saat (5 gün) kanama
- Aşağıdakilerden biri nedeniyle tedavi değişikliğine ihtiyaç olması
 - Taze hematemez veya nazogastrik tüp aspiratında $\geq 2\text{mL/kg}$ veya 100mL taze kan (tedavi başladıktan ≥ 2 saat sonra)
 - 24 saat içinde (ilk resüsitasyon sırasında kan verilmeden) Hb'de 3g (Htc'de %9) düşme olması



Tedavi etkisiz ise yapılacaklar

- 5 gün içinde kanama tekrarlırsa endoskopik girişim tekrarlanır.
- Kombine farmakolojik ve endoskopik tedaviye rağmen inatçı kanamalarda TIPS en iyi yol. TIPS'in uzun süre açık kalması için uğraşılmalıdır.
- TIPS yapılamıyor ya da küçük çocuklar için deneyim yoksa portosistemik shunt düşünölmelidir.

Shunt operasyonları:

- Mezokaval shunt - PORTOSİSTEMİK
- Distal splenorenal shunt (Warren) - PORTOSİSTEMİK
- Rex shunt – PORTOSİSTEMİK DEĞİL !



Portosistemik shuntlar

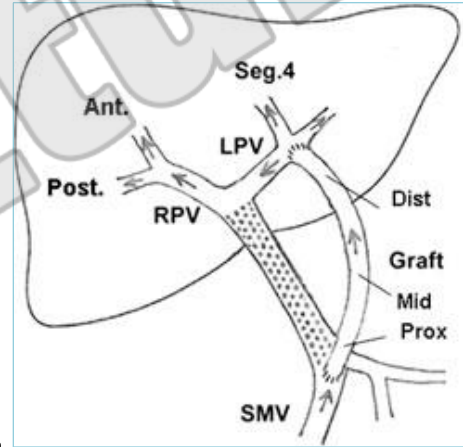
- Karaciğer by-pass edilir
- Karaciğerin sentez fonksiyonları düzelmez hatta uzun dönemde.....
- Varis kanamaları azalır, hipersplenizm azalır



Rex shunt

(mezenterikolenf portal ven bypass; mezoreks bypass; mezoportal bypass)

- Karaciğere kan akımı iyidir
- Koagülopatiyi düzeltir
- Amonyak artmaz
- Bilinç düzelir
- Trombositler artar
- Hastanın büyümesi düzelir
- Varis kanama riski azalır
- Hipersplenizm riski azalır



Shunt ve bypass sonrası prognoz ve komplikasyonlar

- **Shunt trombozu**

- Uzun süre patent kalma oranı %89-97
- İlk hafta boyunca düşük doz heparin
- Antiplatelet ajanlar (aspirin, dipridamol) 3-6 ay süreyle

- **Şilöz asit**

- **Ensefalopati**

- **Portopulmoner sendrom**

- **Karaciğer nodülleri, adenom, fokal nodüler hiperplazi**

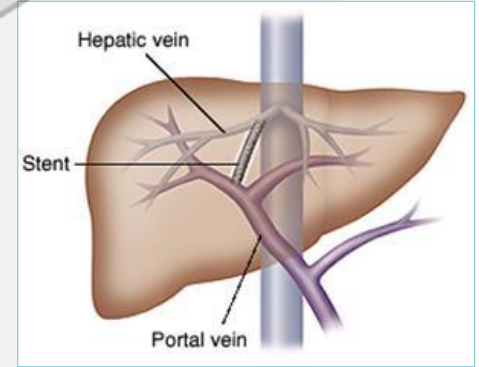


Diğer cerrahi seçenekler

- Varislerin cerrahi olarak bağlanması ve özofageal transection
- Splenektomi ve splenik embolizasyon

TIPS (Transjuguler Intrahepatik Portosistemik Shunt)

- En küçük yapılabildiği yaş 2 yaş
- Vücut ağırlığı için en düşük limit 11.5kg
- PH komplikasyonlarını düzeltme oranı >%90
- Splenomegali ve hipersplenizmi düzeltmesi?
- Çocuklarda portosistemik shunt ameliyatlarında tekrar kanama %50, mortalite %50. (Bir çalışma)



Sirozlu çocuklarda tekrar kanamanın önlenmesi

- Sekonder profilakside bant ligasyonu tercih edilmelidir.
- İlk varis kanamasından sonra 4 hafta bir, 5-6 seans bant ligasyonu yapılmalı. Beraberinde non-selektif beta blokür ve diğerleri kullanılabilir.
- Diğer tedaviler



Gastrik varis kanamalarında tedavi

- Doku adezivleri ile endoskopik tedavi
(N-butyl-cyanoacrylate veya N-butyl-2-cyanoacrylate plus methacyloxysulfolane)
- Baloon-occluded retrograde transvenous obliteration; İzole gastrik fundik varislerde.
Etkinlik? Güvenilirlik?
- TIPS ve/veya portosistemik shunt düşünülebilir.



Koagülopati Tedavisi

- Hipotansiyon, akut GIS kan kaybı, şok varlığına göre tedavi
- Yağ malabsorpsiyonuna bağlı K vit. eksikliğinde parenteral K vit. işe yarayabilir.
- Ciddi olgularda kan ürünleriyle destek gerekir (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma)
- Gerektiğinde vazokonstriktörler ve gastrik asit supresyonu yapılır.
- Kan ürünleri akut koagülasyon sorununu düzeltir

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Bağırsak perforasyonu veya başka enfeksiyon odağı olmaksızın asit sıvısının bakteriyel enfeksiyonu

- Geçici bakteriyemi
- Nötrofik fonksiyon boz.
- Kompleman defektleri

Spontan bakteriyel peritonit, uzamış-tekrarlayan enfeksiyonlar



Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

- Ateş
 - Karın ağrısı
 - Abdominal distansiyon
 - Kusma
 - Huzursuzluk
 - Hipotansiyon
 - Şok
- Yeni başlayan asit
 - Açıklanamayan klinik bozulma



Mutlaka SBP düşün ve parasentezle örnek al !



Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

- Ateş
- Karın ağrısı
- Abdominal distansiyon
- Kusma
- Huzursuzluk
- Hipotansiyon
- Şok

- Yeni başlayan asit
- Açıklanamayan klinik bozulma



Mutlaka SBP düşün ve parasentezle örnek al !

Örnekte:

- Bakteri ara. Bakteri olmasa da WBC ↑ tanıda yeterli
- Birçok olguda enterik patojenlerden kaynaklanan monomikrobiyal.
- Sefotaksim yeterli
- Kültür sonucuna göre daha geniş spektrumlu antibiyotik verilebilir.
- İlk 12 ay içinde SBP tekrarlama şansı yüksektir: agresif asit tedavisi ve

dekontaminasyonu gerekli

kolon



Hepatik ensefalopati (HE)

- **Porto-sistemik shuntlar** nedeniyle toksik metabolitlerin **değişmiş kan-beyin bariyerini** geçerek neden oldukları reversibl nörolojik olay
- **NH₃** güçlü bir nörotoksin. Protein metabolizması sonucu oluşur. **Kan NH₃ düzeyiyle HE derecesi arasında ilişki yoktur.**
- Büyük çocukların bulguları daha klasik (mental durum değişiklikleri, laterji, stupor, koma)
- Bebeklerde: Huzursuzluk, aşırı uyku, emmede bozulma.



Hepatik ensefalopati tedavisi (HE)

- **Amaç:** NH_3 yapımını azaltmak ve eliminasyonunu arttırmak
- İnatçı HE olmadıkça protein kısıtlaması yapılmamalı
- $<2\text{g/kg}$ protein kısıtlaması önerilmez (aksi takdirde endojen kas yıkımı olur ve hiperamonemi önlenemez)
- **Oral antibiotikler** (neomisin veya rifaksimin) endojen NH_3 üretimini baskılar.
- **Laktüloz** (semisentetik disakkarit) kolona ulaştıkça bakteriler tarafından metabolize edilerek dışkı asidik hale gelir ve NH_3 'ün emilmeden atılımını sağlar.
- **L-ornitin L-aspartat** infüzyonu
- İnatçı ensefalopati, **karaciğer nakil** endikasyonudur.



Hepatorenal Sendrom

- Renal kortikomeduller bölgede kanın redistribüsyonu ve vazokonstriksiyon
- Non-vasomotor mekanizmalar
 - «**bile cast nephropathy**»
Renal tübüllere **bilirubin ve safra asitlerinin direkt toksik etkisi**
 - Enfeksiyonlar veya sistemik inflamatuvar cevabın sonucu olarak **proinflamatuvar sitokinlerin oluşumu**



Hepatorenal Sendromda Tedavi

- Nefrotoksik ajanlardan kaçınmak
- HRS'u kolaylaştıran durumlardan korunmak: Dehidratasyon, GIS kanama, üriner obstrüksiyon, sepsis
- Ağır olgularda é dengesizliği ve azotemi için **hemodiyaliz** gerekli
- Medikal yaklaşımla renal ve hepatik yetmezlik düzeltilemezse tek tedavi seçeneği **karaciğer naklidir**.



Nutrisyonel yaklaşım

- Sirozlu çocukta amaç: optimum büyüme ve gelişmenin sağlanması
- Protein yapımı, glukoz homeostazı ve yağ malabsorpsiyonunda metabolik dengesizliğin kombinasyonu
- Karaciğer nakil listesindeki en sık endikasyon malnütrisyonun neden olduğu komorbiditelerdir. Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) büyüme geriliği anahtar komponenttir.



Nutrisyonel yaklaşım

- Diyet öyküsü, vitamin ve mineral desteği sorgulanmalı
- Antropometrik ölçümler her kontrolde yapılmalı
- Düşük proteinli, tuzsuz diyetler lezzetli değildir, enerji alımını kısıtlayabilir.
- Masif organomegali ve asit nedeniyle mide kapasitesi sınırlanır ve iştahsızlığa katkıda bulunur.
- **Yağsız vücut kütlesi** önemli, vücut ağırlığı ya da BMI değil ?.
Asit/ödem/sıvı tutulumu, gerçek kas-yağ ve kemik kütlesini anlamamızı engeller.
- Nutrisyonel değerlendirmede MAC ve TSF daha değerli olabilir.



Nutrisyonel yaklaşım

- İnatçı HE dışında **protein alımı kısıtlanmamalı**
- Sirozda en sık görülen nutrisyonel eksiklik yağ malabsorpsiyonudur. A vitamini eks. (gece körlüğü, kseroftalmi, bitot lekeleri), D vit. eks. (raştizm), E vit. eks. (periferel nöropati), K vit. eks. (koagülopati)
- **MCT**
- **LCT** önemli (esansiyel yağ asitleri)
- Günlük enerji ihtiyacı **%150 arttırılmalı**, MCT içeren formüller kullanılmalı
- Gerekirse NG yol ile



Child Pugh Sınıflaması

Tablo 3. Child Pugh Sınıflaması.

| Kriter | 1 puan | 2 puan | 3 puan |
|-----------------------|--------------|----------------|---------------|
| Bilirubin (mg/100 mL) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albumin (g/100 mL) | >3,5 | 3-3,5 | <3 |
| Assit | Yok | Kontrolü kolay | Kontrolü zor |
| Ensefalopati | Yok | Minimal | İleri |
| Nutrisyon | Mükemmel | İyi | Yetersiz |
| | (A) İyi risk | (B) Orta risk | (C) Kötü risk |
| Puanlama | 5 - 6 | 7 - 9 | 10 - 15 |
| 1 yıllık yaşam | % 100 | % 81 | % 45 |
| 2 yıllık yaşam | % 85 | % 57 | % 35 |



Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Skoru

- >12 yaş ve erişkinde
- 3 ay içinde gelişecek mortalite riskini hesaplayan matematiksel bir formül

$$MELD = 3.8 \log e(\text{total bil.}) + 11.2 \times \log e (INR) + 9.6 \times \log e (\text{kreatinin})$$

MELD puanlamasına göre hastanede yatmakta olan hastalarda 3 ay içinde ölüm riski.

| Meld Puanı | Beklenen Mortalite |
|-------------|--------------------|
| 40 ve üzeri | % 71.3 |
| 30-39 | % 52.6 |
| 20-29 | % 19.6 |
| 10-19 | % 6 |
| < 9 | % 1.9 |



Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) (<12 yaş)

- Transplantasyon gereksiniminde önceliği ve aciliyeti belirlemeye yöneliktir
- Yaş, vücut ağırlığı, boy, bilirübin, albümin, INR

$$\text{PELD} = [4.80 [\text{Ln serum bilirubin (mg/dL)}] + 18.57 [\text{Ln INR}] - 6.87 [\text{Ln albumin (g/dL)}] + 4.36 (<1 \text{ yaş}) + 6.67 (\text{gelişme geriliği})]$$

- 11 ile 6 → bekleme listesinde 1 yıllık beklenen yaşam oranı % 86.8
- 7-17 → bekleme listesinde 1 yıllık beklenen yaşam oranı % 76.3
- 17 ↑ → bekleme listesinde 1 yıllık beklenen yaşam oranı % 65

- **PELD puanı 17 ↑** olan hastaların üçte biri transplantasyon uygulanmadığında bir yıl içinde kaybedilmektedir.



Karaciğer nakli kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar

- **Karaciğer dışı malignite** (standart onkolojik kriterlerle tedavisi mümkün olmayan)
- **Sepsis**
 - kontrol altına alınamayan sistemik enfeksiyon
 - edinsel immun yetm. endromu
- **Karaciğer dışı tedavisi mümkün olmayan ciddi hastalık**
 - Geri dönüşümsüz masif beyin hasarı
 - Majör organları etkileyen ve yaşamsal işlevleri aksatan düzeltilemeyen konjenital anomaliler

Relatif kontrendikasyonlar

- **Standart onkolojik kriterlerle tedavi edilebilme olasılığı olan sistemik maligniteler**
- **Sepsis**
 - Tedavi edilebilir infeksiyon
 - İnsan immun yetmezlik virusu varlığı
- **Karaciğer dışı hastalık varlığı**
 - İlerleyici ekstrahepatik hastalık
 - Madde bağımlılığı



KAYNAKLAR

- ***Nelson Pediatri***

Soru ve katkılarınız için yesim.ozturk@deu.edu.tr e-posta adresinden ulaşabilirsiniz