

# PEDİATRİDE KOLESTAZ

---

Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, İzmir

# Tanım

- **SAFRA** = Safra asitleri, organik anyonlar, fosfolipitler, kolesterol, iyonlar
- Safra oluşumu ya da akımının azalmasının sonucu **kolestaz**dır.
- Kolestazda safra ile atılması gereken her türlü madde vücutta birikir. Safranın bağırsağa geçişiyle ilgili yetersizlik sonucu klinik, biyokimyasal ve histolojik bulgular ortaya çıkar.
- **Direkt bilirubin (konjuge bilirubin\*)**:  
Total bilirubin > 5mg/dl ise **totalin > %15-20**  
Total bilirubin < 5mg/dl ise **> 1mg/dl**

# Karaciğere ait laboratuvar testleri

5 ana grup:

- **Karaciğer hasarını gösteren testler = ALT, AST, LDH**
- **Safra akımında bozulma ve kolestazi gösteren testler = ALP, GGT, 5' nukleotidaz, lösin aminopeptidaz**
- **Karaciğer sentez kapasitesini gösteren testler: Albumin, PT**  
(Ayırıcı tanıda **Faktör 8** düzeyi),  
**lipitler ve lipoproteinler** (Hafif TG artışı = akut hepatoselluler hasar, kolestazda plazma kolesterolü artar.)
- **Hepatik sekretuvar fonksiyon testleri = Bilirubin, ürobilinojen, safra asitleri**
- **Hepatik metabolik testler = NH<sub>3</sub>,...**

## ALT ve AST'de orta-şiddetli yüksekliğe yol açan nedenler

Etyoloji	ALT ve AST artışı (x normal üst sınır)	Bilirubin artışı (x normal üst sınır)
İskemik hasar	>10 ile >50	<5
Toksik hasar	>10	<5
Akut viral hepatit	5-10 ile >10	5-10
Akut biliyer obstrüksiyon	5-10	5-10 ile >10

## GGT

Hastalık	Değer (x normal üst sınır)
Biliyer atrezi	↑ (x 10)
Alagille Sendromu	↑ (x 3-20)
Sklerozan Kolanjit	↑ (x 50-100)
PFIC 1 - PFIC 2	Normal / ↓
PFIC 3	↑
Safra asit sentez bozuklukları	Normal
ARC sendromu	Normal

- **Fizyolojik sarılık:** indirekt hiperbilirübinemi ile karakterize, tipik olarak hayatın 14. gününde geriler. Ancak **%2-15 bebekte daha uzun sürer**. Bu bebeklerin büyük bölümünde anne sütü sarılığı olsa da az bir kısmında biliyer atrezi gibi acil tanı ve tedavi gerektiren hastalıklar da bulunabilir.

## Yenidoğan kolestazi

- Yenidoğan dönemi içinde uzamış direkt hiperbilirübinemi, **>14 gün**
- Bilirübin, safra asitleri ve/veya kolesterol artışı – altta yatan hastalığa bağlı olarak ağırlığı ve paterni değişken
- Sıklığı 1/2500 doğum (TPN-ilişkili olanlar hariç)
- En sık nedenleri **biliyer atrezi** ve **neonatal hepatitis**
- Genel olarak **yaşamın ilk 3 ayında başlayan kolestazlarda genetik ve metabolik hastalıklar daha sıktır.**

# Yenidoğan Kolestazi

★ Yaşı 14 günden büyük, sarılığı olan tüm yenidoğan bebeklerde total ve direkt bilirübin düzeyleri bakılmalıdır.

## Anne sütü sarılığı (kolestaz olmaz!):

- Sağlıklı yenidoğanlarda ilk haftadan sonra gelişen ve 6. hafta ve sonrasında da devam edebilen sarılık
- Karaciğerde bilirübin yıkımını sağlayan proteinlerin bloke edilmesi ile ilişkili.
- Ailesel yatkınlık +
- Cinsiyet farkı yok
- Tüm yenidoğanların %0.5-2.4'ünde görülür.
- **Ayırıcı tanı** açısından; total ve direkt bilirübin, tam kan sayımı ve periferik yayma, kan grubu tayini, retikülosit sayısı, G6PD düzeyi mutlaka bakılmalı

# Yenidoğan Kolestazi

- Artmış direkt bilirübin önemlidir ve tetkik edilmelidir.
- Bazen sınır daha yüksek olabilir. Örneğin, **TPN ilişkili karaciğer hastalığı olan yenidoğanlarda** direkt bilirübin  $>2.0$  mg/dL klinik olarak önemlidir.

- NASPGHAN hayatının 2. haftasında sarı görünen her bebekten direkt bilirübin bakılmasını öneriyor. Çünkü bu çocuklar kontrole daha sonra 2. ayda geliyorlar. Bu yaklaşımla 60-375 bebekten birinde neonatal kolestaz yakalanıyor veya;
- fizik muayenesinde sağlıklı olan, koyu idrar ve açık renk dışkısı olmayan, sadece anne sütü alan yenidoğanlarda direkt bilirübin bakılması 3. haftaya kaydırılabilir.
- Ekstra ve intrahepatik nedenler de olsa klinik benzer

Neonatal kolestaz

İntrahepatik hastalık

Ekstrahepatik hastalık  
(safra kanal hasarı ya da  
obstrüksiyonu)

Hepatosit hasarı

Safra kanal hasarı

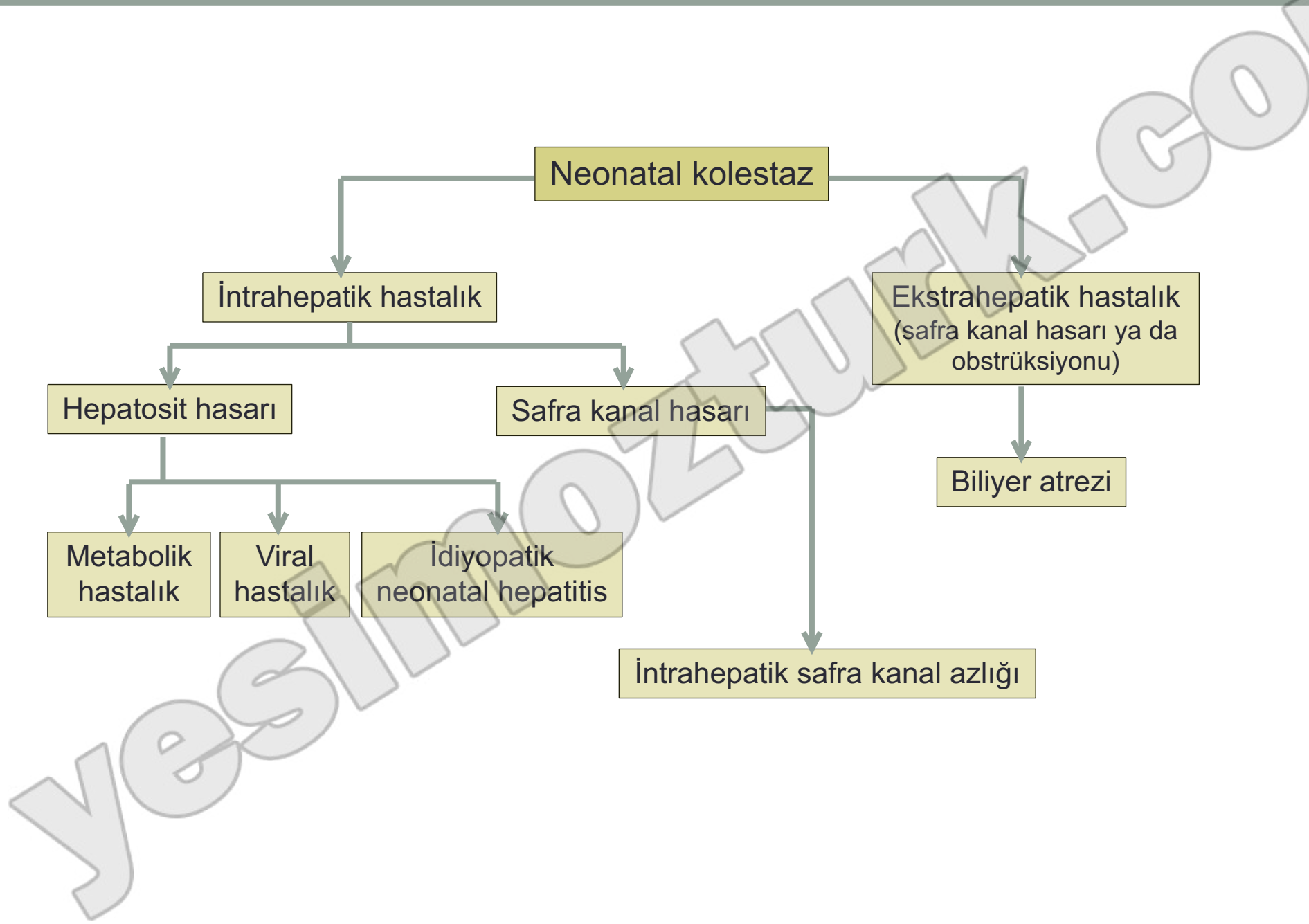
Biliyer atrezi

Metabolik  
hastalık

Viral  
hastalık

İdiyopatik  
neonatal hepatitis

İntrahepatik safra kanal azlığı





# Yenidoğan ve süt çocuğu kolestazında ayırıcı tanı

## ENFEKSİYÖZ

### Bakteriyel sepsis

### Viral hepatitler

- Hepatitis A,B,C,D
- CMV
- Rubella virus
- Herpes virus: HSV, HHV 6 ve 7
- Varisella virus
- Koksaki virus
- Ekovirus
- Reovirus tip 3
- Parvovirus B19
- HIV
- Adenovirus

### Diđerleri

- Toksoplazmozis
- Sfiliz
- Tbc
- Listeriozis
- İdrar yolu enfeksiyonu

## TOKSİK

Sepsis  
Parenteral nutrisyon ilişkili  
İlaçlarla ilişkili

## METABOLİK

**Amino asit metabolizması bozuklukları:** Tirozinemi

**Lipit metabolizması bozuklukları :** Wolman, Niemann-Pick (tip C),Gaucher, Kolesterol ester depo hast.

**Karbonhidrat metabolizması bozuklukları:** Galaktozemi, Fruktozemi, Glikojen depo hast. Tip IV

**Safra asidi biyosentez bozuklukları**

**Diğer metabolik bozukluklar:** alfa-1 antitripsin eksikliği, KF, hipopituitarizm, hipotiroidizm, Zelweger, neonatal demir depo hast., infantil bakır overload, CGD, mitokondrial hepatopatiler, Citrin eks.

## GENETİK YA DA KROMOZOMAL

Trizomi 17, 18, 21  
Donahue sendromu

## İNTRAHEPATİK KOLESTAZ SENDROMLARI

- İdiopatik neonatal kolestaz  
Alagille sendromu (arteriohepatik displazi)  
Sendromik olmayan safra yolları azlığı sendromu  
İntrahepatik kolestaz (PFIC)
- FIC-1 eksikliği
  - BSEP eksikliği
  - MDR3 eksikliği
  - Lenfödemle birlikte familial benign tekrarlayıcı kolestaz
  - Caroli hastalığı (intrahepatik safra kanallarının kistik dilatasyonu)

## EKSTRAHEPATİK HASTALIKLAR

Biliyer atrezi  
Sklerozan kolanjitis  
Safra kanal yapışıklıkları/darlıkları  
Koldokal-pankreatikoduktal birleşim anomalileri  
Safra kanalının spontan perforasyonu  
Koledok kisti  
Kitle (neoplazi, taş)  
Safra/mukus plak

## DİĞERLERİ

Şok ve hipoperfüzyon  
Enterit ile birlikte  
İntestinal obstrüksiyon ile birlikte  
Neonatal lupus eritematozis  
Miyeloproliferatif hastalık (trizomi 21)  
Hemofagositik lenfositosis  
Artrogripozis kolestatik pigmentli sendrom (ARC)

# Yenidoğan kolestazında özel testlerin deęeri



**Dışkı rengi**  
**Pigmente veya değil (akolik)**

Bağırsağa safra akışını gösterir

**İdrar ve serum safra asitleri lm**

Kolestazı kanıtlar, safra asit biyosentezinin metabolik boz. gösterebilir

**Karacięerin sentetik fonksiyonları**  
**(albumin, koagülasyon profili)**

Karaciğer fonksiyon bozukluęunun ciddiyeti hakkında bilgi verir.

**Alfa-1 antitripsin fenotipi**

PİZZ (proteaz inhibitör ZZ fenotip)

**T4, TSH**

Endokrinopati

**Ter testi ve mutasyon analizi**

Kistik fibrozis

**İdrar-kan amino asitleri, idrarda indirgen madde**

Metabolik karaciğer hastalıkları

**USG**

Koledokal kist, triangular kord bulgusu-biliyer atrezi

**Hepatobiliyer sintigrafi**

Biliyer kanal obstrüksiyonları

**Karaciğer biyopsisi**

Biliyer atreziyi ayırt etmek ve alternatif tanılar

# İntrahepatik kolestaz alt grupları

## A. Membran transport ve sekresyon bozuklukları

### 1. Kanaliküler sekresyon bozuklukları

- a. Safra asit transportu: BSEP eksikliği
  - i. Persistan, progressif (PFIC tip 2)
  - ii. Tekrarlayıcı, benign (BRIC TİP 2)
- b. Fosfolipit transportu: MDR3 eksikliği (PFIC tip 3)
- c. İyon transportu: kistik fibrozis(CFTR)

### 2. Kompleks veya multiorgan bozuklukları

- a. FIC 1 eksikliği
  - i. Persistan, progressif (PFIC TİP 1, Byler hast.)
  - ii. Tekrarlayıcı, benign (BRIC tip 1)
- b. Neonatal sklerozan kolanjitis (*CLDN1*)
- c. Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz sendromu (*VPS33B*)

## B. Safra asit biyosentez ve konjugasyon bozuklukları

1. 3-oxo- $\Delta^4$ -steroid 5  $\beta$ -redüktaz eksikliği
2. 3 $\beta$ -hidroksi-5-C27-steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği
3. Oksisterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz eksikliği
4. Safra asit-CoA Ligase eksikliği
5. BAAT eksikliği (familyal hypercholanemia)

## C. Embriyogenez bozuklukları

1. Alagille sendromu (Jagged1 defekti, sendromik safra kanal azlığı)
2. Duktal plate malformasyonu (ARPKD, ADPLD, Caroli hastalığı)

## D. Sınıflandırılmayanlar (idiopatik 'neonatal hepatitis'): mekanizması bilinmiyor.

# İntrahepatik kolestaz

- **İdiopatik neonatal hepatitis**

- nedeni?

- **Aagenaes sendromu**

- Familyal intrahepatik kolestaz + alt ekstremitelerde lenfödem
- Epizotik kolestaz, arada normal
- Çoğu olgunun prognozu iyi
- Genleri kromozom15q

- **Zellweger (cerebrohepatorenal) sendrom**

- **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+ (alloimmun boz.)
- Tanıda bukkal biyopsi, MR ile ekstrahepatik demir depolanması

# İntrahepatik kolestaz

## Safra asitlerinin transport, sekresyon, konjugasyon ve biyosentez bozuklukları

- PFIC 1 veya FIC1 (eski adı Byler hastalığı)  
En ağır formu

# Progressif familyal intrahepatik kolestaz

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
<b>Kalıtım</b>	OR	OR	OR
<b>Kromozom</b>	18q21-22	2q24	7q21
<b>Gen</b>	<i>ATP8B1/F1C1</i>	<i>ABCB11/BSEP</i>	<i>ABCB4/MDR3</i>
<b>Protein</b>	FIC1	BSEP	MDR3
<b>Fenotip</b>	Progressif kolestaz, yağlı ishal, büyüme geriliği, ciddi kaşıntı	Hızlı ilerleyen kolestatik dev hücreli hepatit, büyüme geriliği, kaşıntı	Geç başlangıçlı kolestaz, PH, kaşıntı, safra yolları ve kesede taş
<b>Histoloji</b>	Kolestatik, EM'nda kaba granüler kanaliküler safra	Neonatal dev hücreli hepatit, EM'nde amorf kanaliküler safra	Safra duktuslarında proliferasyon, periportal fibrozis, sonuçta siroz
<b>Biyokimyasal özellikler</b>	Normal GGT, yüksek serum-safrada ise düşük safra asitleri	Normal GGT, yüksek serum-safrada ise düşük safra asitleri	Serum GGT yüksek, biliyer PC yok, normal biliyer safra asitleri
<b>Tedavi</b>	Biliyer diversiyon, ileal çıkarma, kc. nakli-post OLT yağlı dışkılama-yağlı karaciğer	Biliyer diversiyon, kc.nakli	Rezidüel PC sekresyonu varsa UDCA, kc. nakli

- E.G.
- 16 aylık,K
- Mayıs 2012
- 6 aylıkken bel bölgesinde bulunan hemanjiom nedeni başvurduğu dış merkezde sarılık, tetkiklerinde total ve direkt hiperbilirubinemi saptanması üzerine DEÜ'ne sevk
- **Özgeçmiş:** 32 yaşında anneden miad ,3500 gram NSVY
- **Soygeçmiş:** Anne baba arasında akrabalık yok, benzer hastalık öyküsü yok



## E.G.

- Fizik muayene:

- Ağırlık : 7,3kg (50-75 p)

- Boy : 65,3 cm (50-75 p)

- Baş çevresi : 40 cm (3-10p)

- Yaygın ikter

- Karaciğer sağ MCH'ta, 3 cm palpabl

- Sakral bölgede hemanjiom

**Göz Muayenesi: Normal**





## E.G., 6 aylık iken;

- AST :82 U/L
- ALT :55 U/L
- T.Bilirubin :7,99 mg/dL
- D.Bilirubin :6,45 mg/dL
- T.Protein : 4,2 g/dL
- Albumin : 3,6 g/dL
- **GGT: Normal**
- **ALP: 176**
- **TFT: Normal**
  
- **Anti HAV IGM: Negatif Total: Pozitif**  
**CMV IGM: (+) , IGG : (+), CMV DNA PCR: (-)**  
**Diğer TORCH ve hepatit belirleyicileri (-)**

# E.G.

<b>Kanama Profili</b>	: Normal
<b>Lipid Paneli</b>	: Normal
<b>Amonyak</b>	: Normal
<b>Serum Alfa 1 Antitripsin düzeyi</b>	: Normal
<b>Gaita Yağ</b>	: +++
<b>Gaita Redüktan Madde</b>	: (-)
<b>Tandem MS ile açıl karnitin profili</b>	: Normal
<b>İdrar ve Kan Amino asit Profili</b>	: Normal
<b>İdrar Organik Asit Profili</b>	: Normal
<b>Çölyak Serolojisi</b>	: (-)
<b>Ig G,A,M</b>	: Normal
<b>Alfa-Fetoprotein</b>	: Normal
<b>GALT Aktivitesi</b>	: Normal

**Ter testi:** 30mEq/L

<b>Vertebra Grafisi</b>	: Normal
<b>Doppler USG</b>	: Normal
<b>Batın USG</b>	: Hepatomegali, karaciğer parankim ekojenitesinde artma
<b>Ekokardiografi</b>	: PFO

- **Karaciğer Biopsisi** : Mikroskopik incelemede çoğunlukla **kanaliküler, yer yer hepatositer tarzda sarı, yeşil madde birikimi** görülmektedir. Toludin mavisi, prusya ve rubanik asit boyamasında bu maddenin **safra pigmenti** olduğu anlaşılmıştır. Gümüşleme ve masson boyamasında **retiküler çatının ve bağ dokusunun arttığı** görülmüştür. Bağ dokusunun arttığı **portal ve septal bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu** dikkat çekicidir. PAS ve DPAS boyalarında **glikojen depolanması saptanmamıştır**. CK7 ve CK19 boyamalarında **kolanjiollerin proliferasyonu** görülmüştür.

- Sarılıkta artış, **kaşıntı**, burun kanamaları, büyüme geriliği MCT'den zengin semielementer formula ve H<sub>2</sub> reseptör blokeri tedavisi

- İzleminde

Sarılık

Şiddetli kaşıntı

Büyüme geriliği

Deri değişiklikleri

AST-ALT-ALP yüksekliği

GGT ve lipid panelinin normal olması

Histolojisinde kanaliküler kolestaz



**PFIC-1 /-2 ?**

# Galaktozemi

- Galaktoz metabolizması bozukluğu, OR
- Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzim eksikliği
- Homozigot yenidoğanlarda anne sütünü aldıktan iki hafta içinde belirtiler ortaya çıkar.
- Sarılık, kusma, hipoglisemi, konvülziyon, katarakt, hepatomegali, kolestaz, siroz, kanama diyatezi, renal Fanconi, zeka geriliği, hipergonadotropik E. coli sepsisine yatkınlık

## • Laboratuvar

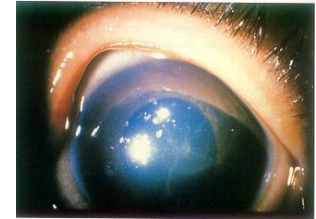
- İdrarda redüktan madde pozitifliği (galaktozüri)
- Amino asidüri
- Yağlı karaciğer, postglandüler yapılar, siroz

## • Tanı

- İdrarda şeker kromatografisi ile galaktoz varlığı
- Enzim aktivitesi tayini (eritrosit)

## • Tedavi

- Galaktoz (laktoz) içeren gıdaların diyetten çıkarılması



# Tirozinemi tip-1

- Fumarilasetoasetat hidrolaz eksikliği
- Serumda tirozin ve metionin artmış
- Ağır karaciğer  
Böbrek  
Santral sinir sistemi etkilenmesi

3 klinik tip:

**Akut** : Hayatın ilk 6 ayı içinde görülür akut karaciğer yetmezliği nedenidir, iki yaş altında ölüm oranı yüksektir.

**Subakut**: Altı ay ile bir yaş arasında hepatomegali, büyüme gelişme geriliği, raşitizm

**Kronik** : Bir yaşın üstünde karaciğer büyüklüğü, raşitizm

# 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
- Raşitizm
- Büyüme geriliği, kusma, ishal, hipoglisemi



# Tirozinemi-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





# Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

- Gelişmiş ülkelerde **mortalitenin %2-3'ünden** sorumlu
- Patolojik olarak kistik fibroziste **3 karaciğer hastalığı**:
  - **Hepatosteatozis**
    - postmortem %60
    - Makroveziküler
    - Etiyolojisi 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)

## 3. Multilobüler biliyer siroz (MBC)

### Ciddi KF ilişkili karaciğer hastalığı

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

## tedavi-1

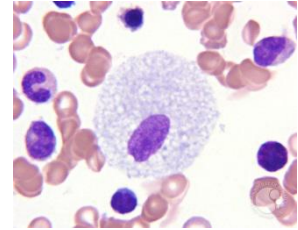
- Yıllık klinik ve biyokimyasal izlem
- **Az bir kısmında ciddi kistik fibrozisle ilişkili karaciğer hastalığı** olacağından **MBC** vakalarında portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği açısından daha yakın izlem
- Transaminaz yüksekliği olanlarda **UDCA** (5-15mg/kg/gün)
- Portal hipertansiyon varsa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

## tedavi-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?)

# 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
- Kemik iliğinde depo hücreleri
- Göz dibinde japon bayrağı görünümü
- **Tanı:** Periferik lokositlerde, kültür fibroblastlarında, lenfoblastlarda **asit sfingomiyelinaz** enzim aktivitesi bakılması
- **Tedavi:** Miglustat, ERT



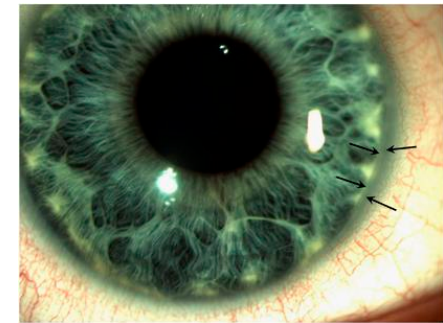
## Embriyogenez bozuklukları

### Alagille sendromu (Arteriohepatik displazi)

- **İntrahepatik safra kanal azlığı** yapan en sık sendrom
- Zamanla safra kanalları azalıyor
- **Alışılmadık yüz görünümü**
  - Geniş alın, derine gömülmüş yayvan gözler, uzun burun, gelişmemiş mandibula



- **Göz bulguları**
  - Posterior embriyotokson,
  - Mikrokornea,
  - Optik diskte koroidde hyalen birikim,
  - Sığ anterior kamera



# Embriyogenez bozuklukları

## Alagille sendromu (Arteriohepatik displazi)

- **Kardiovasküler anomaliler**

- Periferik pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, VSD, ASD, aort kuarktasyonu

- **Vertebral defektler**

- Kelebek vertebra, vertebra füzyonu, spina bifida occulta, kosta anomalileri

- **Tübülointerstisyel nefropati**

- **Diğer:** boy kısalığı, pankreas yetmezliği, defektif spermatogenez

- Uzun yaşarlar. Kaşıntı, ksantomlar-artmış serum kolesterolü, E vitamini eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonlar

- Human *Jagged 1* mutasyonları



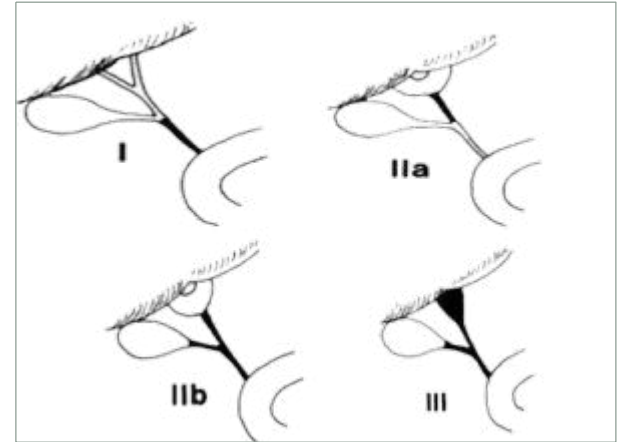
# Obstrüktif ekstrahepatik kolestaz

- Biliyer atrezi
- Koledok kisti
- Safra kesesi taşı
- Kendiliğinden safra yolunun delinmesi
- Koledok-pankreas birleşme anomalileri
- Safra tıkaçı
- Yenidoğanın sklerozan kolanjiti
- Konjenital hepatik fibroz/Caroli hastalığı



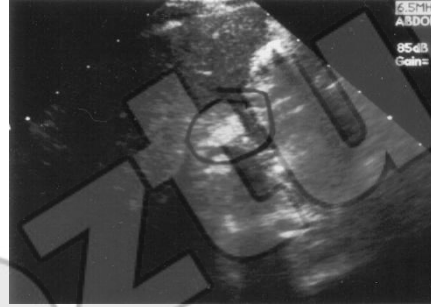
# Biliyer atrezi

- Sıklığı 1:8 000-12 000
- Enflamatuvar, toksik, enfeksiyöz ve immünolojik bir sürece bağlı olarak safra kanal epitelini harap eden tıkaçıcı bir kolanjiyopati sonucu gelişmektedir.
- Eskiden doğumsal bir anomali olarak düşünülürken **bugün edinsel bir bozukluğa bağlı** oluşabileceğine dair kanıtlar vardır.
- %25 olguda **polispleni, kalp, damar ve bağırsak patolojileri** birlikte görülmektedir.



# Biliyer atrezi

- Laboratuvar: direkt hiperbilirübinemi, GGT ve ALT, AST yüksek
- USG (trianguler kord)
- Hepatobiliyer sintigrafi



- Beyaz renkli dışkılaması devam eden tüm hastalarda **karaciğer biyopsisi** yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde yeni safra kanalı oluşumu, safra trombüsleri olan hastalarda **“intraoperatif”** veya **“perkütan”** **kolanjiyografi** yapılarak hastalığın kesin tanısı konmalıdır.

# Biliyer atrezi

- Yaşamın ilk iki ayı içinde cerrahi girişim gerektirir !
- **Zaman** siroza gidiş açısından çok önemlidir.
- “Kasai” operasyonu (hepato-porto-enterostomi)
- Karaciğer transplantasyonu

# Koledok kisti

- Yenidoğan kolestazlarının %2'sini oluşturur;
- %18'i <1 yaşta belirti verir.
- **Aralıklı sarılık**
- Nadiren palpabl kist
- **Tanı**
  - Ultrasonografi
  - CT, MRI
  - Kolanjiografi
- **Tedavi**
  - Kisto-duodenostomi, Kisto-jejunostomi, Hepato-jejunostomi



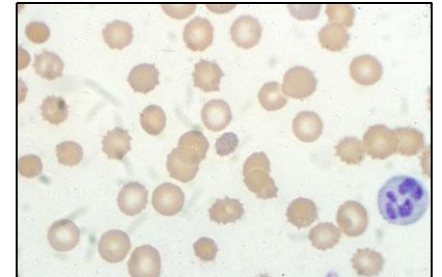
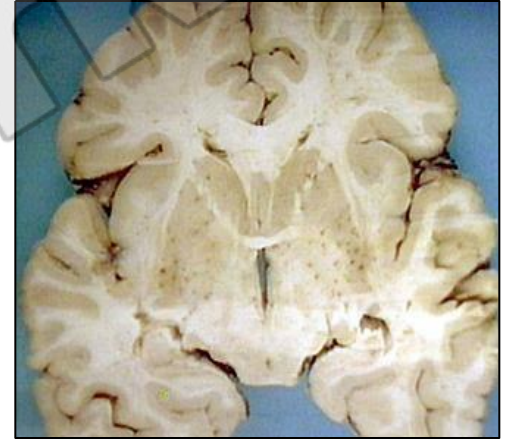
# Büyük çocuklarda kolestaz

- Yenidoğan dönemi dışında başlayan kolestaz nedeni sıklıkla **akut viral hepatitler** veya **hepatotoksik ilaçlar**dır.
- Yenidoğan döneminde kolestaza neden olan faktörler büyük çocuklarda da kronik kolestaz olarak da devam eder.
- Büyük çocuk ve ergenlerde direkt bilirübin artışında:
  - Akut ve kronik hepatitler
  - Alfa-1 antitripsin eksikliği
  - Wilson hastalığı
  - IBD ile birlikte görülen karaciğer hastalıkları
  - Otoimmün hepatitis
  - İntrahepatik kolestaz sendromları
  - Obstrüksiyonlar: kolesistiasis, tümörler, büyümüş lenf nodları, ilaç toksisitesi düşünülmelidir.

# Wilson Hastalığı

## (hepatolentiküler dejenerasyon)

- 13q14.3 (p-tipi ATPase; Cu transport eden protein)
- **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 yükleme testi
- Karaciğerde bakır konsantrasyonu (artmıştır)
- 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) Kan Cu düzeyi takibi ile, sistemik Cu depleksiyonuna izin verilmemeli

**Trientine**

**D-penisillamin**

**BAL**

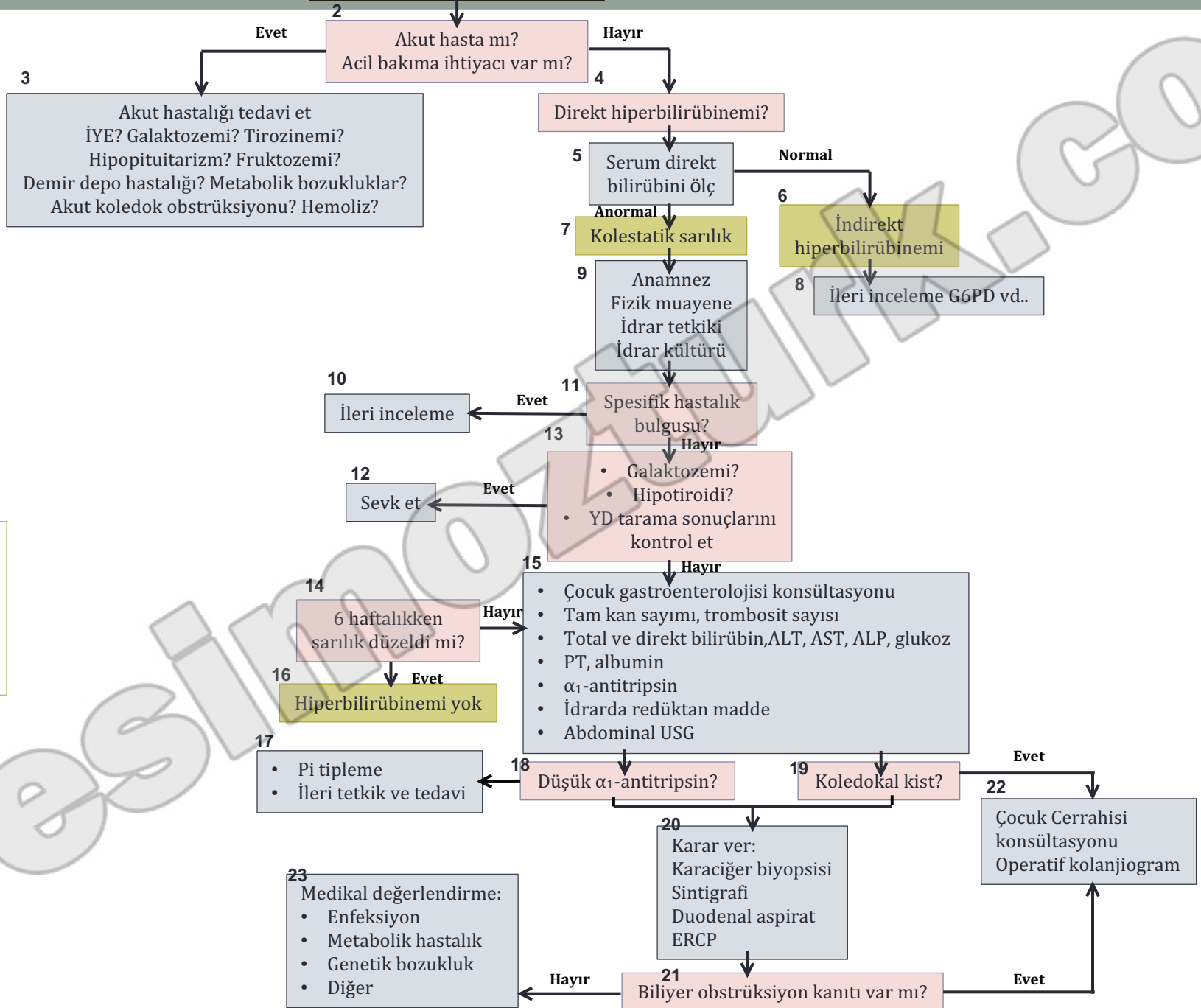
**Çinko**



# **Kolestazda klinik pratik kılavuzu**

yesimozturk.com

# 2-8 haftalık sarılıklı bebek



**Durum**

**Soru**

**Hareket**

# Genel tedavi ilkeleri

Klinik	Tedavi
Uzun zincirli yağ asitlerinin malabsorpsiyonuna bağlı malnütrisyon	MCT replasmanı
Yağda eriyen vitamin malabsorpsiyonu	
A vitamini eksikliği (ince deri, gece körlüğü)	10 000-15 000IU/gün
E vitamini eksikliği (nöromusküler dejenerasyon)	50-400IU/gün alfa tokoferol veya TPGS
K vitamini eksikliği (hipoprotrombinemi)	2.5-5mg gün aşırı menadion-suda çözünen formu
Mikro besin ögesi eksikliği	Kalsiyum, fosfat veya çinko replasmanı
Suda eriyen vitamin eksiklikleri	Günlük önerilenin 2 katı dozda
Safra retansiyonu örn.: kolesterol (kaşıntı veya ksantomlar)	Koleretik safra asitleri UDCA 15-30mg/kg/gün
İlerleyici karaciğer hastalığı, PH	Kanama kontrolü, tuz kısıtlaması, spironolakton
Son dönem karaciğer yetmezliği	Transplantasyon

# Kolestaz Tedavisi

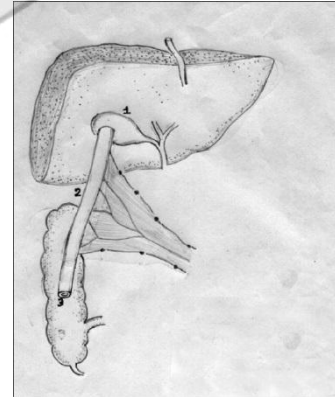
- Malnütrisyon tedavisi
- Kaşıntı Tedavisi
  - Kolestiramin 1-4 gr/gün
  - UDCA 10-30 mg/kg/gün
  - FB 3-10 mg/kg/gün
  - Rifampisin 5-10 mg/kg/gün
  - Antihistaminik
  - Opiat Antagonistleri
  - Ondansetron
  - Steroid
  - Fototerapi
- Biliyer diversiyon
- Transplantasyon

# Cerrahi

- **Parsiyel eksternal biliyer diversiyon:**

Safra yolları önce barsağa sonra cilde ağızlaştırılması, siroza ilerlemeyi yavaşlatır-durdurur? Transplantasyonu erteler.

Örnek:



cholecystojejunocolic anastomosis

# TEŐEKKÜRLER

---

yesimozturk.com