



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022

LİMAK CYPRUS DELUXE HOTEL K.K.T.C



BİLİRÜBİN YÜKSEKLİĞİNE YAKLAŞIM

Doç. Dr. Güzide Doğan



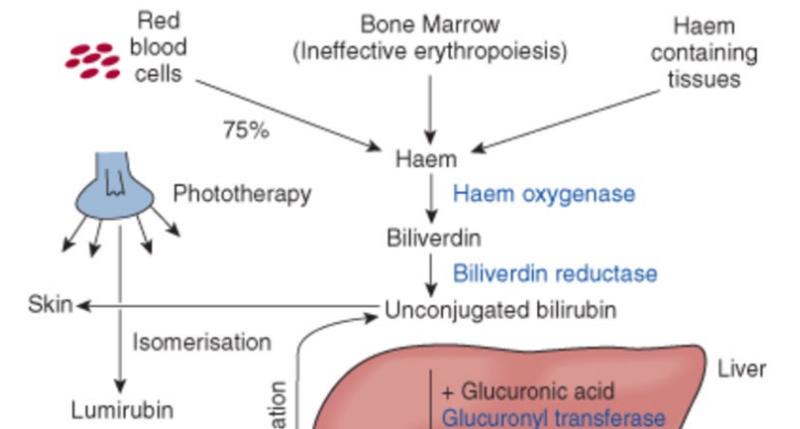
BEZMÎÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ
1845

Sunum Planı

- Bilirübin, safra, safra asitleri tanımlamaları
- Uzamış sarılık
- İndirek / direk hiperbilirübinemiler
- Kolestaz nedenleri
- Tanısal yaklaşım
- Biliyer atrezi
- Alagille sendromu
- Progresif Familial İntrahepatik Kolestazlar
- Tedavi

Bilirubin

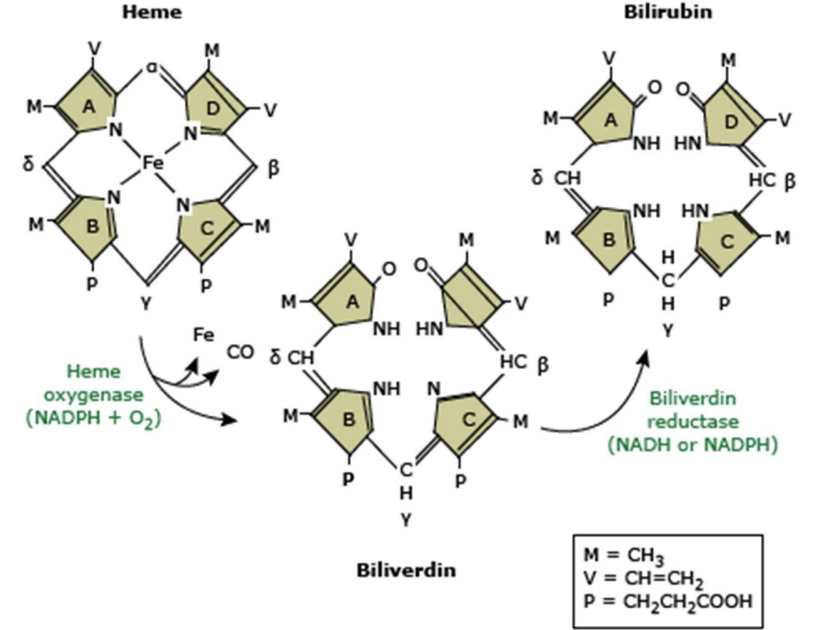
- Bilirubin yeşil-sarı renkli bir pigmenttir ve en çok eritrositlerdeki hemoglobinde bulunan 'Heme' kısmının yıkım ürünüdür.
- Total bilirubin üretiminin yaklaşık %75'i yaşlanmış eritrositlerin hemoglobininin kaynaklanmaktadır.
- Geri kalanı kemik iliğinde erken destrüksiyona uğrayan eritrositlerden ve vücut dokularındaki diğer hemoproteinlerin (sitokromlar, katalaz, peroksidaz, triptofan pirolaz) yıkımından oluşur.



Bilirubin

Bilirubin heme'nin sıralı yıkılması ile üretilir:

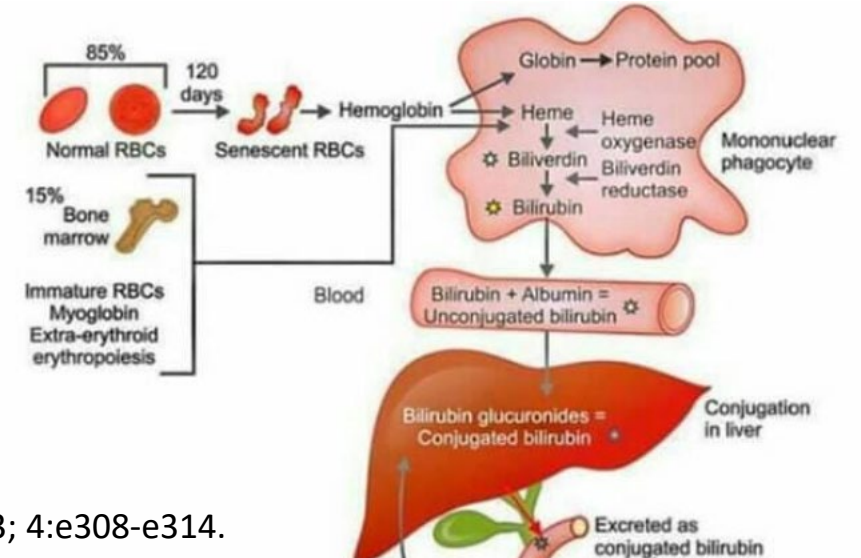
- Hem halkası mikrozomal **hem oksijenaz** enzimi ile bölünerek biliverdin oluşur.
- Biliverdin de **biliverdin redüktaz** yardımıyla bilirubine dönüşür.



Bilirubin

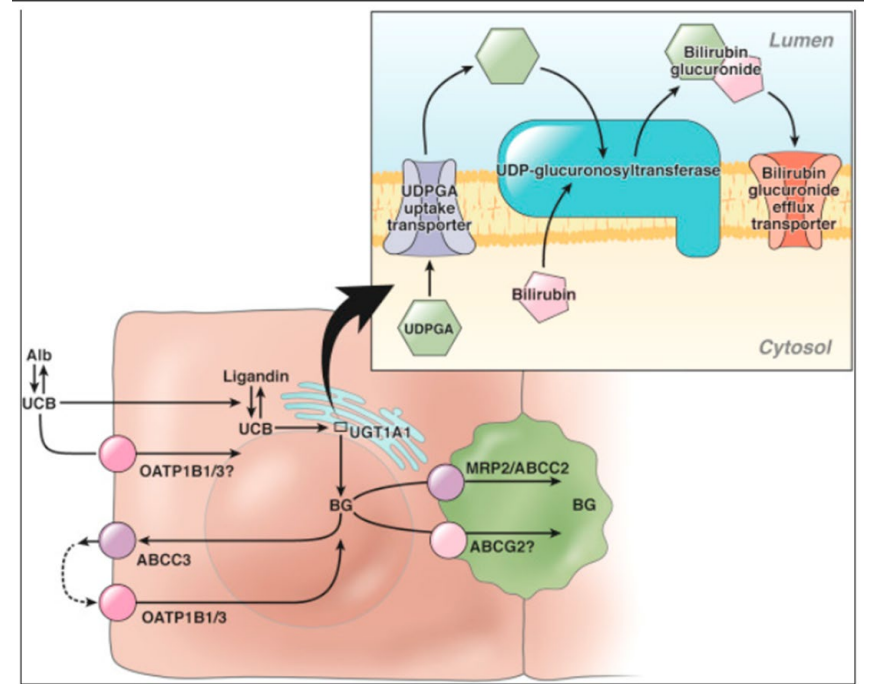
- Oluşan unkonjuge (indirekt)bilirubin suda çözünmez, idrara geçmez, safra ile atılmaz.
- Yağda çözünebilir olması nedeniyle membranlardan kolaylıkla geçerek dokulara diffüze olabilir, kan beyin bariyerini geçebilir ve kernikterus yapabilir.
- Unkonjuge bilirubin plazmada albümine bağlanarak karaciğere taşınır.

Hepatosit bazolateral membranı tarafından alınır.



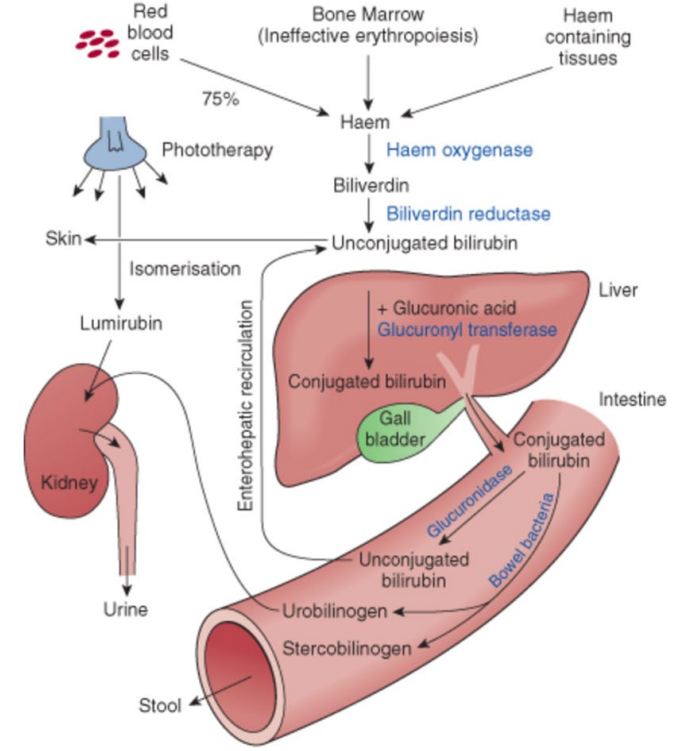
Bilirubin

- Endoplazmik retikuluma taşınır, **glukronil transferaz enzimi aracılığı** ile glukronik asitle **konjuge** olur.
- Konjuge bilirubin suda çözülebilir
- Karaciğer tarafından atılıma daha uygundur. ve hepatositlerden safra kanalikülüne atılır.



Bilirubin

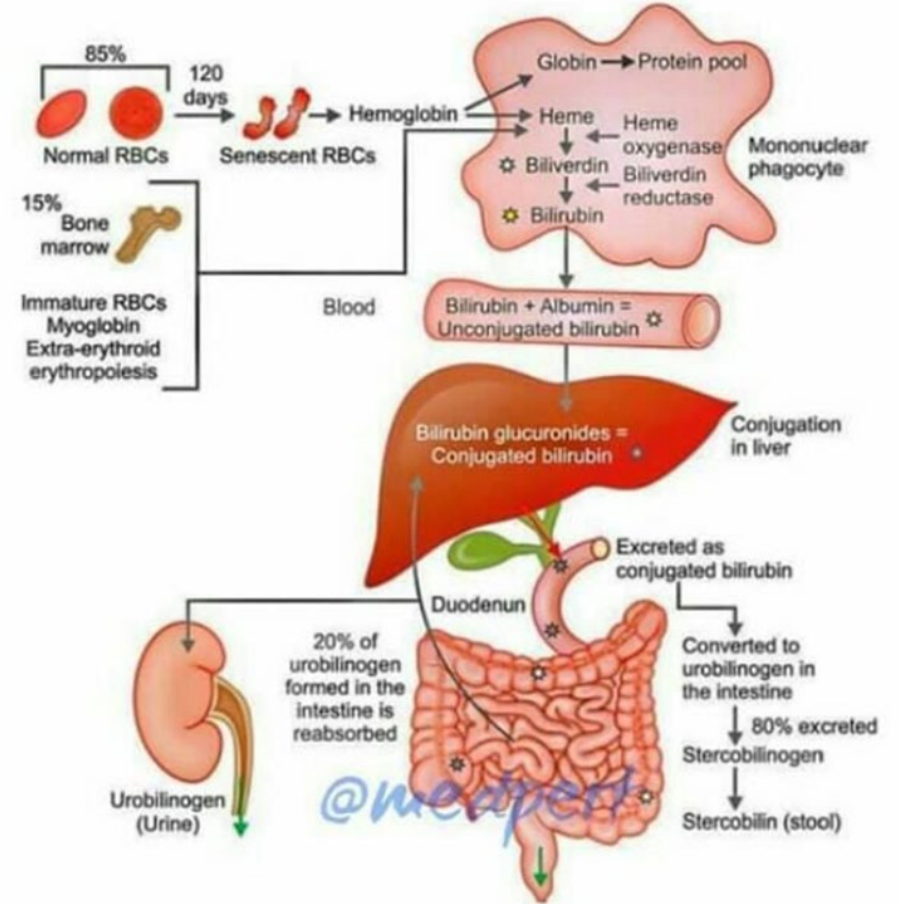
- Safraya atılan konjuge bilirubin distal ileum ve kolona ulaştığında bakteriyel **beta-glukronidaz** ile **unkonjuge** bilirubine hidrolize olur.
- Unkonjuge bilirubinun bir kısmı, barsaktan emilerek tekrar karaciğere gelir ve yeniden bir kısmı safra ile barsağa atılır



Bilirubin

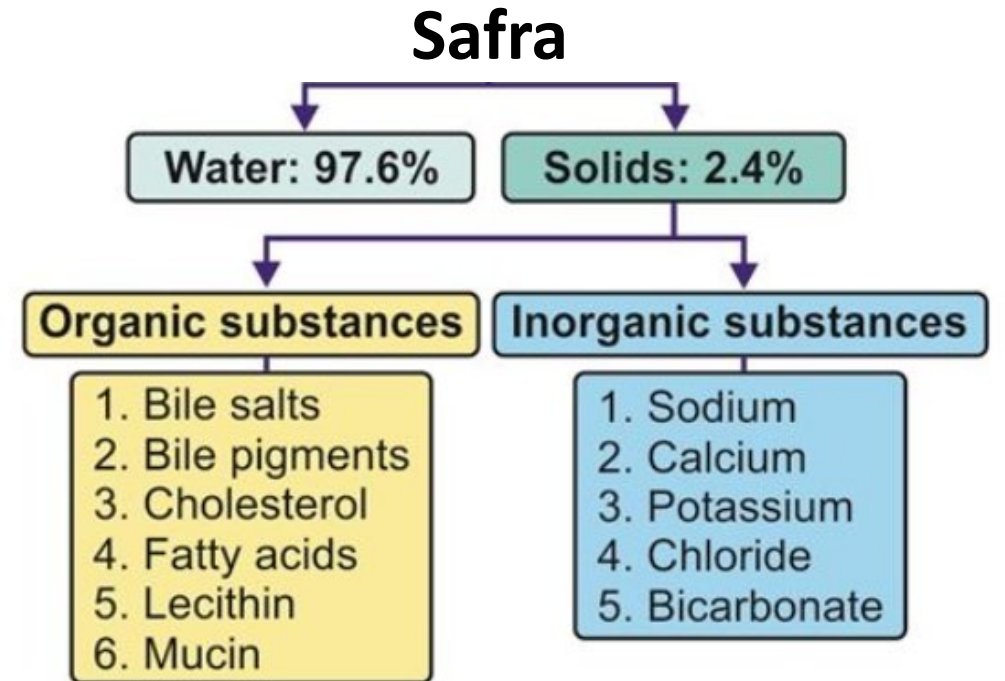
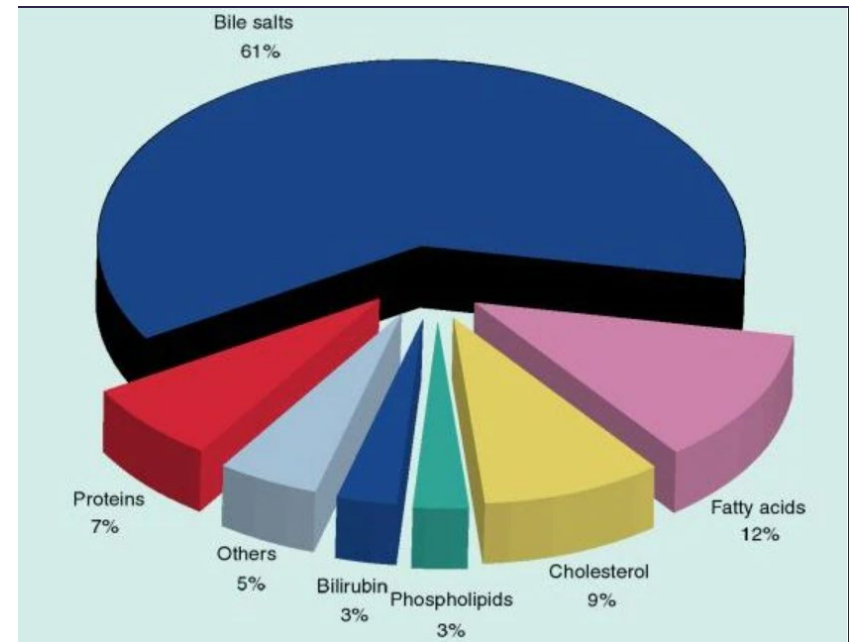
- Unkonjuge bilirubin barsak bakterileri tarafından ürobilinojen → sterkobilinojen → sterkobiline dönüştürülerek feçes ile atılır.
- Ürobilinojenin küçük bir kısmı idrarla atılır.

Bilirubin Metabolism



Safra ve Safranin Yolculuđu

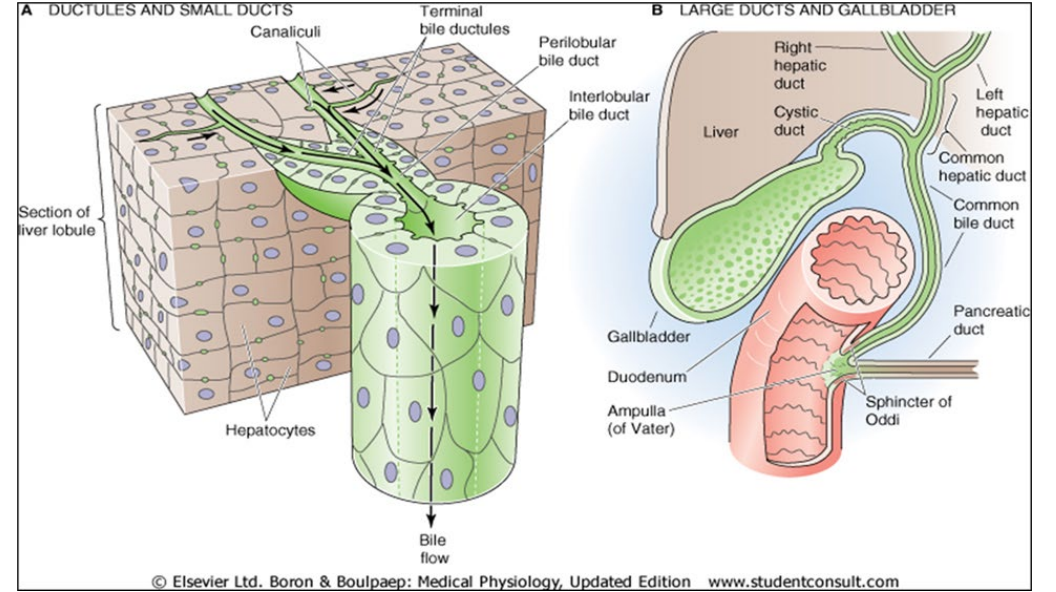
- Safra yapımı ve ekskresyonu karaciğerin temel fonksiyonlarından biridir.
- **Safra içerik olarak:**
 - Safra tuzları
 - Konjuge bilirübin
 - Yađ asitleri
 - Kolesterol
 - Fosfolipidler
 - Proteinler
 - Su ve elektrolitlerden oluşur.



Safra ve Safranın Yolculuđu

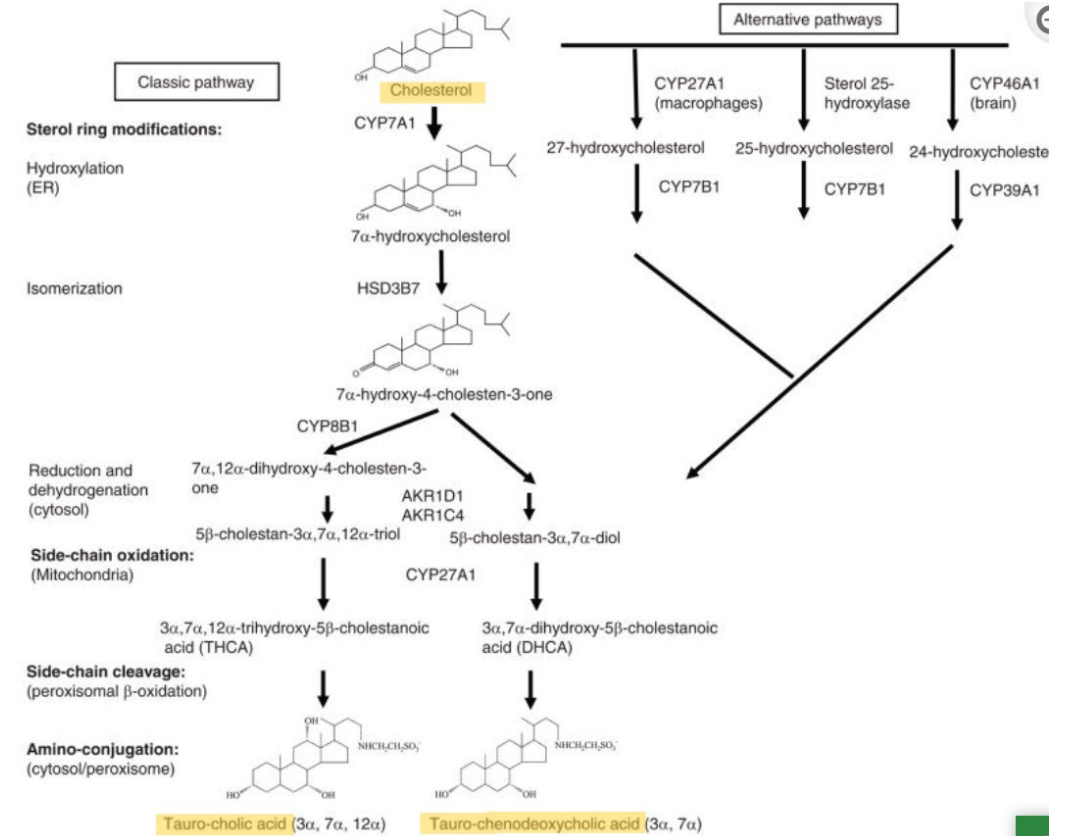
- Safra:
 - safra kanalikülüne →
 - safra kanalcığına →
 - büyük safra kanalları →
 - ortak safra kanalı →
 - Safra kesinden gelen sistik yolla bileşerek
 - koledok adıyla →
 - duodenum ampulla vateriden
 - ince barsađa akar.

Safra Kanalikleri



Safra Asitleri

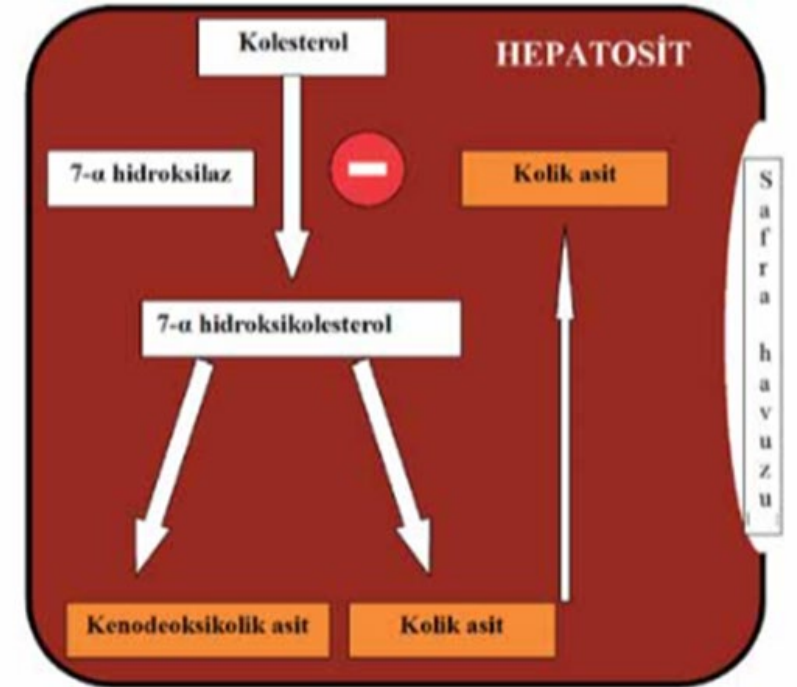
- Safra asitleri streoid yapıli molekülledir.
- Hepatositlerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri **primer safra asitleri** olan **kolik ve kenodeoksikolik asittir**.
- Sentezde 17 farklı enzim görevlidir.
- Primer safra asitlerinin sentezlenememesi veya sentezin herhangi bir basamağındaki aksaklık nedeniyle ara metabolitlerin birikimiyle **'Safra Asit Biyosentez Bozuklukları'** oluşmaktadır.



Safra Asitleri

- Primer safra asitlerinin tümü karaciğerde glisin veya taurin ile konjuge olur ve **safra tuzlarını** oluşturur.
- Konjugasyon sayesinde primer safra asitlerinin yüksek konsantrasyonda barsaklara ulaşımı sağlanır.

Primer safra asitlerinin sentezi



Safra Asitleri

- Primer safra asitleri proksimal jejunum ve orta barsak kısmında, barsak bakterileri tarafından daha hidrofobik olan **sekonder safra asitlerine (deoksikolik asit ve litokolik asit)** dönüştürülür.
- Safra asitlerin hidrofobisitesi arttıkça deterjan etkisi artar.

Safra İçeriğinin Enterohepatik Dolaşımı

- Safra tuzlarının yaklaşık % 90'ı ince barsağın terminal kısmından reabsorbe edilir.
- Safra asitlerinin hepatositlerde salgılandıktan sonra safra kanalları yolu ile ince ve kalın barsağa gelip burada emilmeleri ve portal ven yolu ile sinüzoidlere gelen safra asitlerinin tekrar hepatositler tarafından alınıp safra havuzuna sekrete edilmesi olayına **enterohepatik dolaşım** denir.

Sarılık

- Deri, sklera ve muköz membranların sarımsı renk değişikliğidir.
- Serum bilirübin düzeyi 2-3 mg/dl'ye (yenidoğanlarda > 5mg/dl) ulaştığında klinik olarak farkedilir hale gelir.
- Serumdaki hiperbilirübinemi:
 - 1- Aşırı üretim
 - 2- Bozuk alınma, konjugasyon ve ekskresyon
 - 3- Konjuge olmuş veya olmamış bilirübinin hasara uğramış hepatositlerden veya safra kanallarından kana geçmesi ile oluşur.



Uzamış Sarılık

- Term bebeklerde **iki haftadan**
- Preterm bebeklerde **üç haftadan** uzun süren sarılıklar **uzamış sarılık** olarak tanımlanır.
- Uzamış sarılığı olan bebeklerde **öncelikle direkt ve indirekt bilirübin tayini** yapılmalıdır
- Uzamış sarılıklarda **direkt bilirübin yüksekliği her zaman patolojiktir** ve kolestaz nedenleri araştırılmalıdır.
- Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır.

Uzamiş Sarılık

Uzamiş sarılığı olanlarda aşağıdaki başlangıç testleri yapılmalıdır:

1. Direkt, indirekt bilirübin tayini
2. Anne-bebek kan grubu, direkt Coombs testi
3. Tam kan sayımı, periferik yayma
4. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4)
5. İdrar tetkiki, idrar kültürü
6. İdrarda indirgen madde
7. G6PD
8. Direkt bilirübin yüksekliği varsa kolestaz açısından ayrıntılı testler

İndirek Hiperbilirübinemi

➤ Hemoliz (Artmış üretim)

-İzoimmün

Rh uyuşmazlığı

ABO uyuşmazlığı

Diğerleri (kell,dufy,m,s)

-Otoimmün

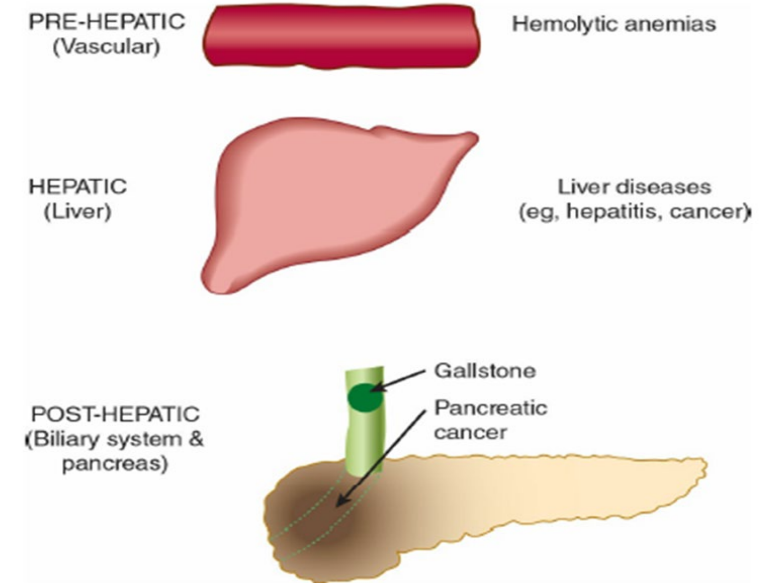
idiopatik

sekonder

enfeksiyon (viral,mikoplazma)

immün yetersizlik

maligniteler



İndirek Hiperbilirübinemi

-Eritrosit membran bozuklukları

herediter sferositoz
herediter eliptositoz
infantil piknositoz

-Eritrosit enzim eksiklikleri

G6PD
pirüvat kinaz
heksokinaz

-Hemoglobinopati : talasemi

- Yaygın damar içi pıhtılaşması ile giden sepsis

-Hematom

-Hipoksi– Asidoz

-İlaçlar

-İndirekt bilirübinin hepatosite geç ulaşması :

Sağ kalp yetmezliği,
Portakaval şant

-Bilirübinin hepatik membrandan içeri
alımında azalma: Olası transporter eksikliği

-Hipotiroidi:

Hipotirioidide UGT (üridin difosfoglukronat
gukronosiltransferaz) aktivitesi azalmıştır

İndirek Hiperbilirübinemi

- Sitozolde taşımada görevli Y ve Z proteinlerinde azalma (Kompetitif inhibisyon, ateş)
- Biyotransformasyonda azalma (**konjugasyonda azalma**)
 - Neonatal sarılık (fizyolojik)
 - Crigler-Najjar Sendromu UDP-glukuronil transferaz eksikliği Tip 1 (tam enzim eksikliği)
Tip 2 (parsiyel eksiklik)
 - Gilbert sendromu (Hem hepatositlerde tutulum azalmış hem de UGT aktivitesi azalmıştır)
 - Lucey-driscoll sendromu (UGT enzimini inhibe eden bir inhibitör, 2. ve 3. trimesterde annede bulunur. inhibitörün etkisi postpartum 14. günde normale döner.
 - Hepatoselüler disfonksiyon
 - Enterohepatik resirkülasyon

Anne sütü sarılığı(β glukronidaz kolostrumda da yüksek düzeyde bulunmakta)

İntestinal obstrüksiyon (İleal atrezi, Hirschprung hastalığı, Kistik fibrozis)

Direk Hiperbilirübinemi

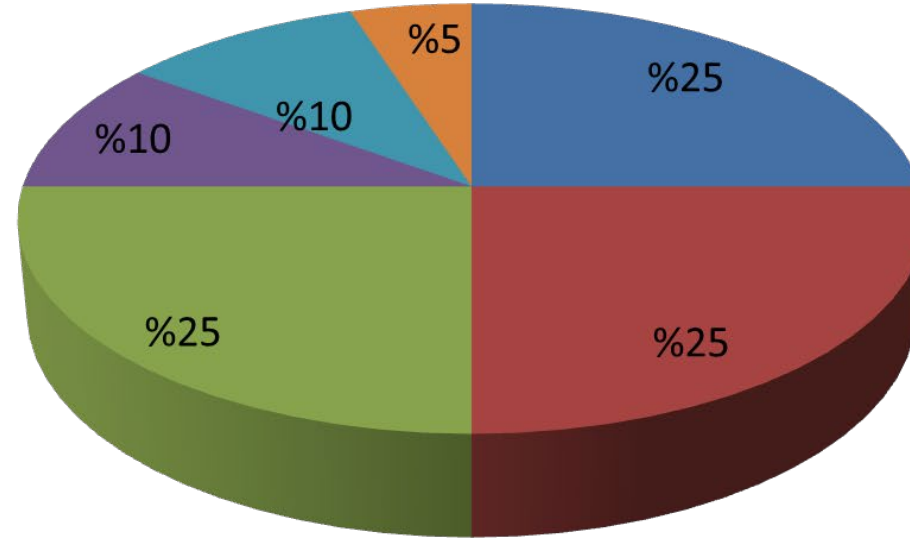
- Direk bilirübin yüksekliği kolestazın **en önemli laboratuvar bulgusudur.**
- Total bilirübin düzeyi 5 mg/dL'nin altında ise direkt bilirübinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması,
- Total bilirübin 5 mg/dL'nin üstünde ise direkt bilirübinin total bilirübinin %20'sinden fazla olması **KOLESTAZ** olarak tanımlanır.
- Kolestazda: safra oluşum veya akımında azalma,
konjuge bilirübin ve safra asit yüksekliği,
hepatobiliyer disfonksiyon görülmektedir.

Kolestaz

- Genel olarak 2 tip kolestaz vardır.
- **Obstrüktif Tip:** Biliyer sistemde anatomik ya da işlevsel tıkanmayla oluşanlar (ekstrahepatik veya intrahepatik patolojiler)
- **Hepatoselüler Tip:** Safra oluşum veya atılım mekanizmalarındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkanlar
 - Progresif familyal intrahepatik kolestazlar
 - Benign rekürren intrahepatik kolestaz
 - Safra asit biyosentez bozuklukları
 - Kolesterol biyosentez bozuklukları
 - Mitokondriyal hastalıklar
 - Konjenital glikolizasyon bozuklukları

Direk Hiperbilirübinemi (Kolestaz) Nedenleri:

- 1- Safra kanalı hastalıkları
- 2- Karaciğer hastalıkları
- 3- Metabolik Hastalıklar
- 4- Sistemik hastalıklar



- Safra yolları atrezisi %25
- İntrahepatik kolestaz %25
- Metabolik hastalıklar %25
- Neonatal hepatit %10
- Alfa-1 antitripsin eksikliği %10
- Viral %5

Kolestaz – Safra kanalı hastalıkları

Ekstrahepatik:

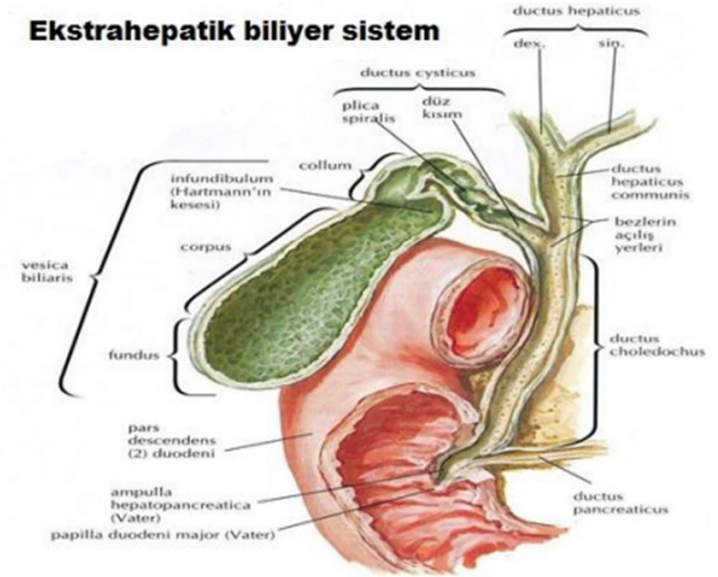
- Ekstrahepatik biliyer atrezi / koledok kisti
- Safra çamuru / kolelitiyazis
- Safra kanal darlığı/ perforasyonu
- Biliyer sisteme bası yapan kitle
- Koledokopankreoduktal bileşim yerinde anomali

Intrahepatik:

- Konjenital hepatik fibrozis/OR polikistik böbrek hast/Caroli hastalığı
- Alagille sendromu (sendromik intrahepatik safra kanal azlığı)
- Non sendromik safra kanal azlığı

Safra transport defektleri:

- Progresif familial intrahepatik kolestazlar(PFIK)/benign rekürren intrahepatik kolestazlar(BRIK)
- Neonatal Dubin Johnson sendromu



Kolestaz - Karaciğer hastalıkları

Enfeksiyonlar

- Viral : Rubella, CMV, Herpes, Varisella, enterovirüs, adenovirüs, Hepatit B-C, HIV, Parvovirüs B19, EBV
- Bakteriyel: Tüberküloz, listeriyozis, sifiliz
- Paraziter: Toksoplazma, sıtma

İdiyopatik: Dev hücreli neonatal hepatit

Kolestaz -Metabolik Hastalıklar

- α 1 antitripsin eksikliği
- Kistik Fibrozis
- Tirozinemi
- Galaktozemi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Glikojen depo hastalığı tip IV
- Sitrin eksikliği
- Lipid depo hastalıkları (Gaucher hastalığı-Niemann-Pick tip C- Wolman Hastalığı)
- Üre siklus defektleri
- Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı (Neonatal hemokromatoz)
- Safra asit biyosentez bozuklukları
- Mitokondriyal hastalıklar
- Konjenital glikolizasyon defektleri

Kolestaz – Sistemik hastalıklar

Enfeksiyonlar: Bakteriyel sepsis, ürosepsis, piyelonefrit

Endokrin hastalıklar: Hipotiroidi, panhipopitüiterizm/septo-optik displazi, diyabetes insipidus, hipoparatiroidizm

Toksik nedenler: TPN ve ilaçlar (steroidler, amoksisilin klavulanat, eritromisin, oral kontraseptifler)

Genetik hastalıklar: Tirozinemiler, Turner sendromu, ARC (artrogripozis-renal tübulopati-kolestaz) sendromu, Rotor sendromu, Aageneas sendromu

Hematolojik-onkolojik hastalıklar: Histiyoitozlar, hemofagositik lenfohistiositozis, eritroblastozis fetalis

Diğer: Perinatal asfiksi, konjestif kalp yetmezliği

Conjugated hyperbilirubinemia among infants with hyperinsulinemic hypoglycemia

Madeline Edwards ¹, Nicole Falzone ², Jennifer Harrington ³

Affiliations + expand

PMID: 33469712 DOI: [10.1007/s00431-021-03944-0](#)

- A significant proportion of infants with hyperinsulinism develop idiopathic, spontaneously resolving conjugated hyperbilirubinemia.
- Increased risk for cholestasis in this patient population is associated with fetal distress and prematurity but not parental nutrition.

Case Reports › [Ann Saudi Med.](#) Jan-Feb 2011;31(1):80-2. doi: 10.4103/0256-4947.70569.

Early cholestasis in neonatal lupus erythematosus

Mozhgan Shahian ¹, Amir Khosravi, Mohammad-Hossein Anbardar

Affiliations + expand

PMID: 20864789 PMCID: [PMC3101731](#) DOI: [10.4103/0256-4947.70569](#)

“TPN-oma”: A Rare Complication of Lipid Extravasation With Umbilical Venous Catheterization Misplacement

Alfaro-Cruz, Ligia M.*[†]; Barton, Keisha R.*; Hertel, Paula M.*; Carter, Beth A.*; Bergner, Erynn M.[§]; Garcia-Prats, Joseph A.^{||}; Mehollin-Ray, Amy R.^{||}; Fishman, Douglas S.*

Author Information 

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: April 2020 - Volume 70 - Issue 4 - p e84
doi: 10.1097/MPG.0000000000002408

FREE

 Metrics

Umbilical venous catheterization (UVC) for central intravenous access is associated with increased morbidity and mortality. Two neonates were transferred to our institution with cystic liver lesions after UVC placement. Case 1: A 39-week female presented with hypoglycemia and respiratory distress, received total parental nutrition and intravenous lipids (TPN/ILs) after umbilical artery catheterization/UVC placement. The **conjugated bilirubin** increased from 0.3 to 3.7 mg/dL, 48 hours after starting TPN/IL. Abdominal ultrasound (Fig. 1) demonstrated hepatomegaly, a cystic lesion in the right hepatic lobe, and a complex abdominal collection. Case 2: A 34-week female presented with respiratory distress and had UVC placement. The condition deteriorated with elevated aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (995/205) U/L and conjugated bilirubin of 0.5 mg/dL. Computed tomography scan demonstrated a multiseptated structure in the right hepatic lobe consistent with fat (Fig. 2). Both hepatic lesions were treated conservatively, but a percutaneous abdominal drain was required in Case 1.

Review > [Int J Rheum Dis.](#) 2018 Nov;21(11):2046-2049. doi: 10.1111/1756-185X.12700.

Epub 2015 Jul 14.

Kawasaki disease in a 9-year old girl presenting with febrile cholestasis: case report and review of literature

Tugba Koca ¹, Nagehan Aslan ², Aybuke Akaslan Kara ³, Ayhan Pektas ⁴, Metehan Ozen ³, Mustafa Akcam ¹

Affiliations + expand

PMID: 26177575 DOI: [10.1111/1756-185X.12700](#)

Abstract

Kawasaki disease is a systemic vasculitis that develops during childhood, especially in those younger than 5 years. Gastrointestinal involvement does not belong to the classic diagnostic criteria. We reported here, a 9-year old girl who presented with febrile cholestasis, and developed a medium right coronary artery aneurysm despite intravenous immunoglobulin administration on the 9th day of fever. Hepatobiliary ultrasonographic evaluation revealed normal findings. Seroimmunologic markers of cholestasis were negative. Her clinical feature was ameliorated shortly after a second dose of intravenous immunoglobulin administration. We consider that a high index of suspicion of Kawasaki disease could prevent delayed diagnosis and complications.

Acil Tanı Konulması Gereken Kolestaz Nedenleri



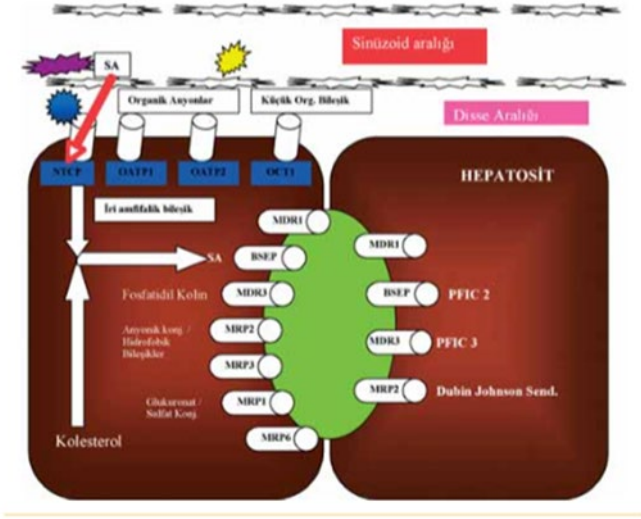
- Ektrahepatik biliyer atrezi
- Koledok kisti
- Safra yolları taşı
- Safra yollarında spontan rüptür
- Sepsis ve tedavi edilebilir bakteriyel/viral enfeksiyonlar
- Ürosepsis/piyelonefrit
- Galaktozemi
- Tirozinemi tip 1
- Herediter fruktoz intoleransı
- Safra asit sentez bozuklukları
- Hipotiroidi, hipopitüiterizm gibi endokrinolojik sorunlar

Tanı:

- Öykü
- Fizik Muayene
- Laboratuvar
- Görüntüleme Yöntemleri
- İnvaziv Yöntemler

Prenatal Öykü

- Anne yaşı → kromozomal hastalıklar
- Gebelikte geçirilen hastalıklar → ateşli , döküntülü enfeksiyonlar (TORCH enfeksiyonları)
- Gebelik kolestazi → PFIC veya mitokondriyal bozukluklar
- Prenatal ultrasonografi bulguları → Koledok kisti, safra kesesi taşı
- Erken membran rüptürü → sepsis, enfeksiyon
- Annede genital herpes, HIV, Hepatit B enfeksiyonları sorgulanmalıdır.
- Akraba evliliği → Otozomal resesif hastalık riskinde artış



Natal Öykü

- SGA doğum → neonatal hepatit
- Üriner sistem enfeksiyonu, sepsis durumu
- Beslenme biçimi: anne sütü, formül mama, paranteral beslenme? (galaktozemi, TPN ilişkili kolestaz)
- Kusma → Metabolik hastalık, kistik fibrozis, barsak tıkanıklığı ve pilor stenozu
- İshal → Enfeksiyon, kistik fibrozis, PFİK 1
- Kabızlık → kistik fibrozis, hipotiroidi
- Akolik dışkı → biliyer tıkanıklık
- Aşırı kanama → Koagülopati, K vitamini eksikliği
- Sağırılık (sensörinöral işitme kaybı) → Profresif Familyal Intraheptik kolestaz (PFİK) 1
- Letarji, irritabilite → Sepsis? Metabolik hastalık?

Tanısal yaklaşım –Fizik Muayene

- Döküntü, peteşi → intrauterin enfeksiyonlar
- Dismorfik görünüm → kromozom anomalileri
- Karaciğer-dalاک büyüklüğü → konjenital enfeksiyon
lipid depo hastalığı

- Kalpte üfürüm → Alagille sendromu
- Göz muayenesi: korioretinit → intrauterin enfeksiyon
katarakt → galaktozemi
posterior embriyotokson → Alagille sendromu
- Hipotoni, gelişim bozuklukları → peoksizomal, mitokondriyal hastalıklar

Tanısal yaklaşım –Fizik Bakı

- Sarılıkta idrar rengi:

İdrar rengi normal ise ön planda →hemoliz

İdrar rengi koyulaşmış ise → hepatosellüler ya da kolestatik hastalıklar düşünülmelidir.

- Dışkı rengi:

Dışkının renginin normal olması hepatosellüler hasarı soluk olması kolestatik sarılığı düşündürmelidir



Kolestaz Laboratuvar İncelemeleri

Birinci basamak

- Tam kan sayımı
- T. bilirübin / D. bilirübin
- ALT / AST / ALP / GGT
- PT / PTT / INR
- Total protein/ albumin / glukoz
- Kùltürler(kan, idrar vb)



Kolestaz Laboratuvar İncelemeleri

- Viral seroloji (TORCH, EBV, parvovirüs, HIV vb)
- Alfa-1 antitripsin
- T4, TSH, kortizol
- İdrarda redüktan madde
- Kan aminoasitleri, karnitin-açilkarnitin düzeyleri, idrar organik asitleri
- Alfa fetoprotein, amonyak
- Serum safra asitleri
- A, D, E vitamin düzeyleri
- Ultrasonografi, MRCP
- Karaciğer biyopsisi

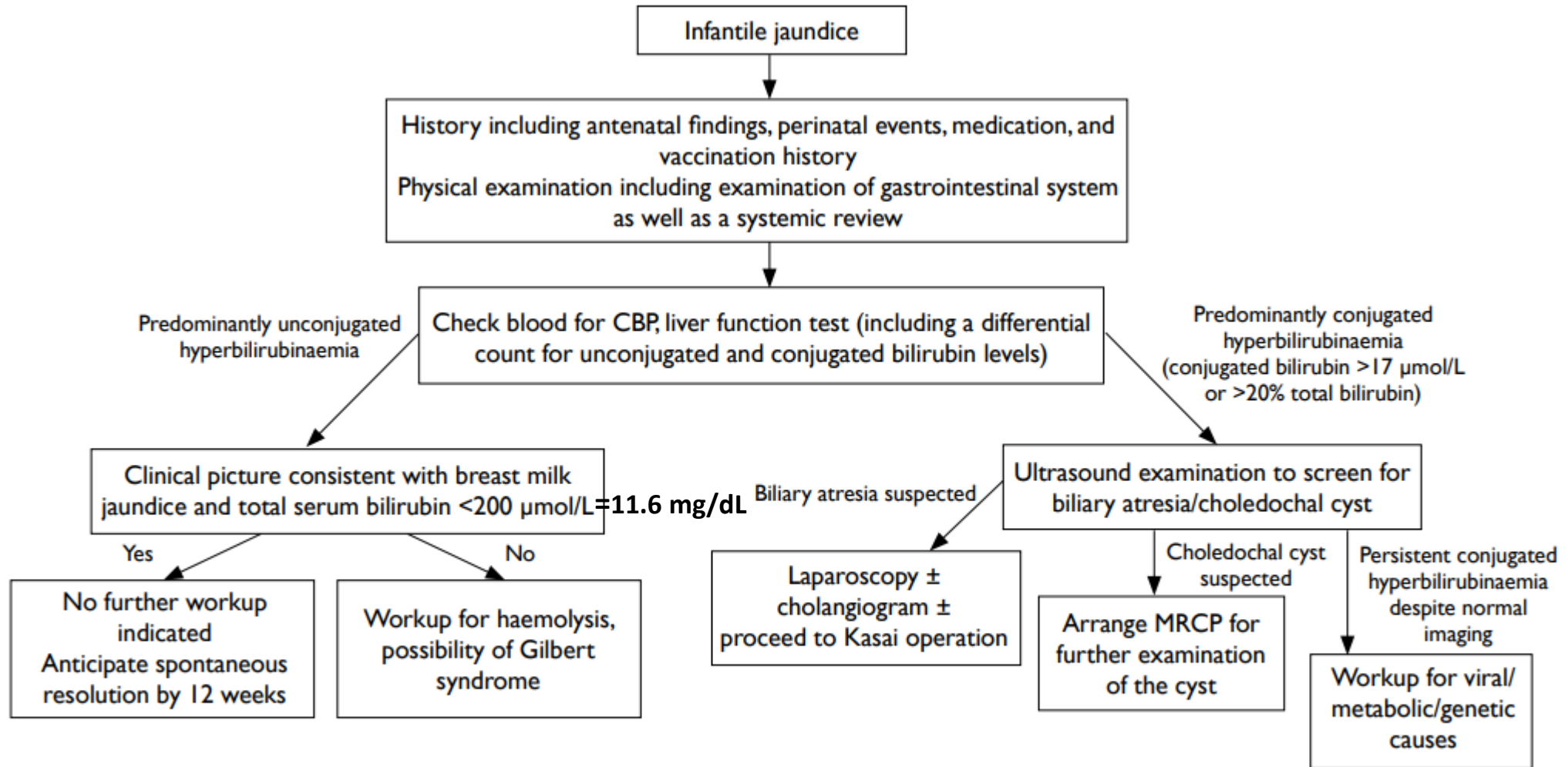


FIG 5. Summary of diagnostic algorithm for infantile jaundice

Abbreviations: CBP = complete blood picture; MRCP = magnetic resonance cholangiopancreatogram

Biliyer Atrezi

- Biliyer atrezi, karaciğer dışı (bazen de içindeki) safra yollarının ilerleyici, fibrozis ve tıkanıklıkları ile karakterize hastalıdır.
- 10000-20000 canlı doğumda bir görülür.
- Perinatal dönemde başlayan inflamatuvar olay ilerleyici biliyer kanal epitel hasarı ile lümenin obliterasyonu, kolestaz ve sirozla seyreder.
- Kızlarda daha sık görülür.
- İleri anne yaşı ve artmış gebelik sayısı ile ilişkilidir.

Lupo PJ, Isenburg JL, Salemi JL, et al.

Population-based birth defects data in the United States, 2010-2014: A focus on gastrointestinal defects.

Birth Defects Res. 2017

Biliyer Atrezi

- Neonatal kolestazın en önemli nedenlerindedir.
- İki tipi vardır.
- Sık görülen (%80-90) perinatal (akkiz) tipinde başka eşlik eden anomali yoktur.
- Embriyonik (fötal) tipinde düşük doğum ağırlığı, polispleni/aspleni, situs inversus, portal ven anomalisi, inferior vena cava yokluğu, malrotasyon gibi ek anomaliler de vardır.
- Patogenezi tam anlaşılamamakla birlikte biliyer sistemin morfogenezindeki bozukluklar, prenatal dolaşım bozuklukları, viral enfeksiyonlar (reovirüs tip 3, rotavirüs, CMV, HHV-6, HPV), toksik ve immünolojik disregülasyon (HLA B12, B8, DR8 allelerinde artış) gibi nedenler suçlanmaktadır.

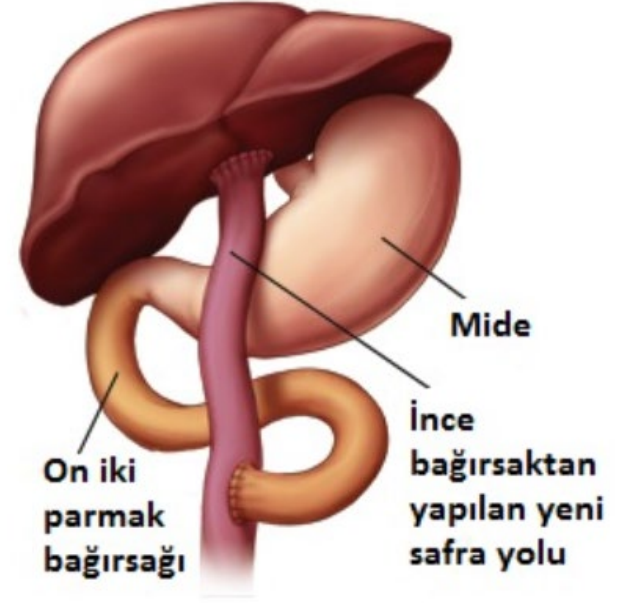
Biliyer Atrezi

- Akolik dışkılama
- HSMG, asit, büyüme gelişme geriliği, koagulopati
- Tanıda laparotomi ve intraoperatif kolanjiografi altın standarttır.
- Erken tanı ÇOOK ÖNEMLİ
- **Safra akışını sağlamadaki başarı** ameliyatın yapıldığı günle ilişkilidir.
- İlk 60 günde → %73-92
- 60-90 günde → %40-50
- >90 gün → %10-40



Biliyer Atrezi

- Tek tedavi seçeneđi cerrahidir.
- **Kasai operasyonu**, yenidoğan döneminde biliyer drenajın sağlanması amacıyla yapılan hepatik portoenterostomi operasyonudur.
- Kasai operasyonu ile biliyer drenajın istenilen düzeyde elde edilemediği ve/veya son dönem karaciğer yetmezliği gelişen durumlarda karaciğer transplantasyonu uygulanır.



Alagille Sendromu

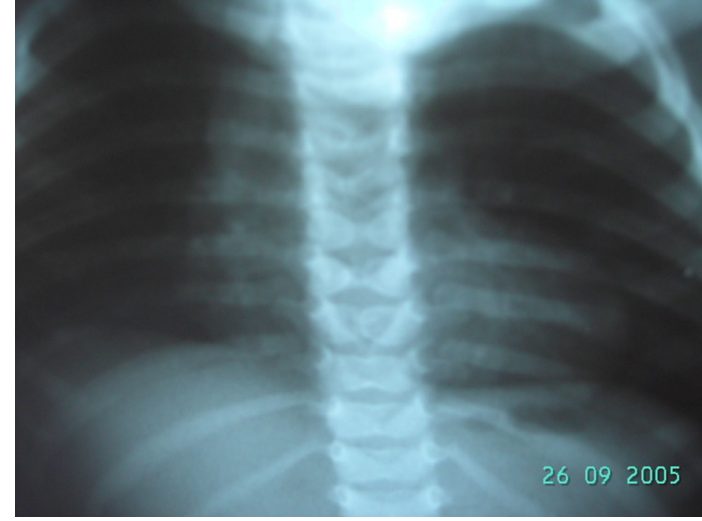
- OD kalıtlı
- Çocukluk çağının intrahepatik kolestatik karaciğer hastalığı
- Atipik yüz görünümü (%75-95)(geniş alın, birbirinden uzak ve çökük gözler, semer burun, küçük çene ve üçgen yüz)

Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al.
Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018



Alagille Sendromu

- Göz anomalileri (posterior embriyotokson %56-95)
- Kardiyovasküler anormallikler (%63-98)(periferel pulmoner stenoz, ASD, VSD, PDA, aort koarktasyonu, Fallot tetrolojisi)
- Vertebra anormallikleri (%24-87)(vertebra korpusu ve arkusunun inkomplet füzyonu ya da diğer adıyla **kelebek vertebra**)
- Renal anomaliler (renal displazi, glomerüler mezenjiolipidozis, renal tübüler asidoz)



Alagille Sendromu

- Karaciğer biyopsisinde safra kanalı/portal alan oranı <0.5 olması anlamlıdır (intrahepatik safra kanal azlığı)
- Alagille sendromunu düşündüren klinik özellikleri olan hastalarda, JAG 1 veya NOTCH2 gen mutasyonunun saptanmasıyla tanı konulur.

Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al.

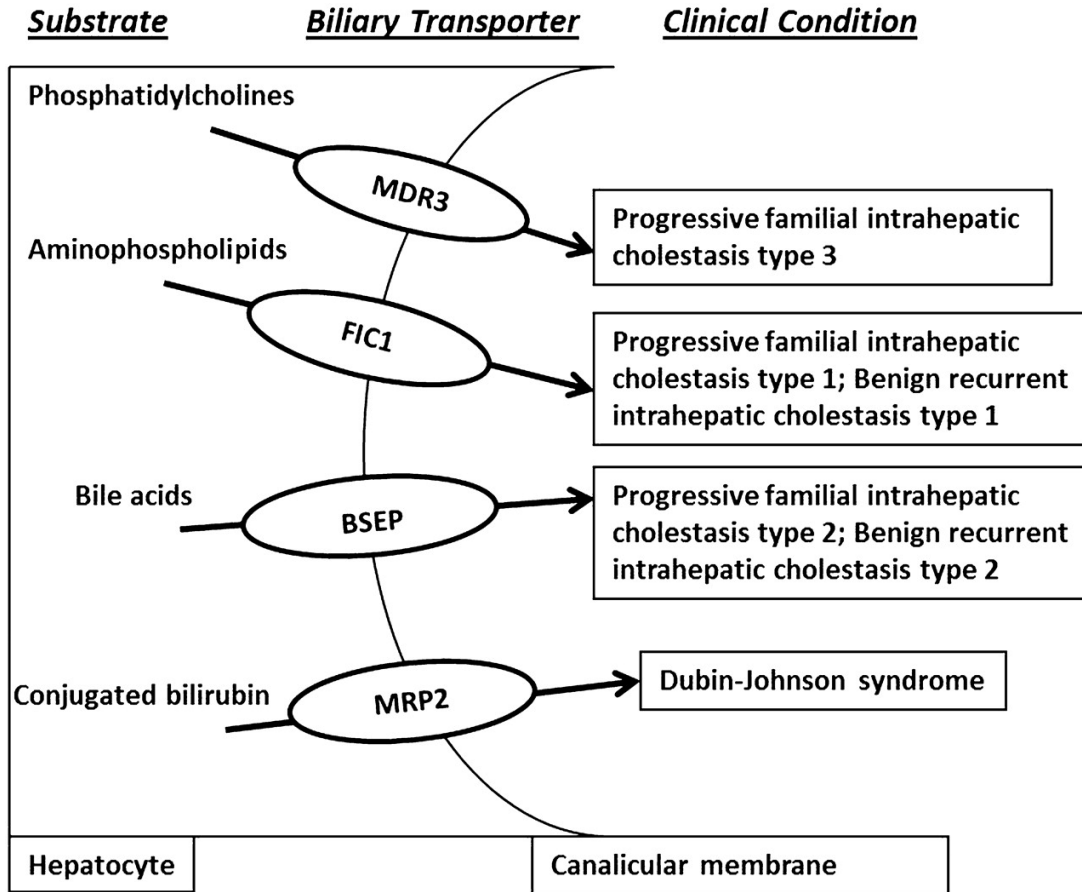
Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018

Progresif Familyal İntrahepatik Kolestazlar

- Progresif Familyal İntrahepatik Kolestazlar(PFİK) çocukluk çağı kolestazlarının % 10-15 ' ini oluşturmakta, 50-100 bin canlı doğumda bir görülmektedir.
- Safra içeriğinin kanaliküllere taşınmasını sağlayan taşıyıcı sistemin bozukluğudur.
- Kolestaz genellikle yenidoğan döneminde ve hayatın ilk yılında görülür.

PFİK 1 (Byler hastalığı)

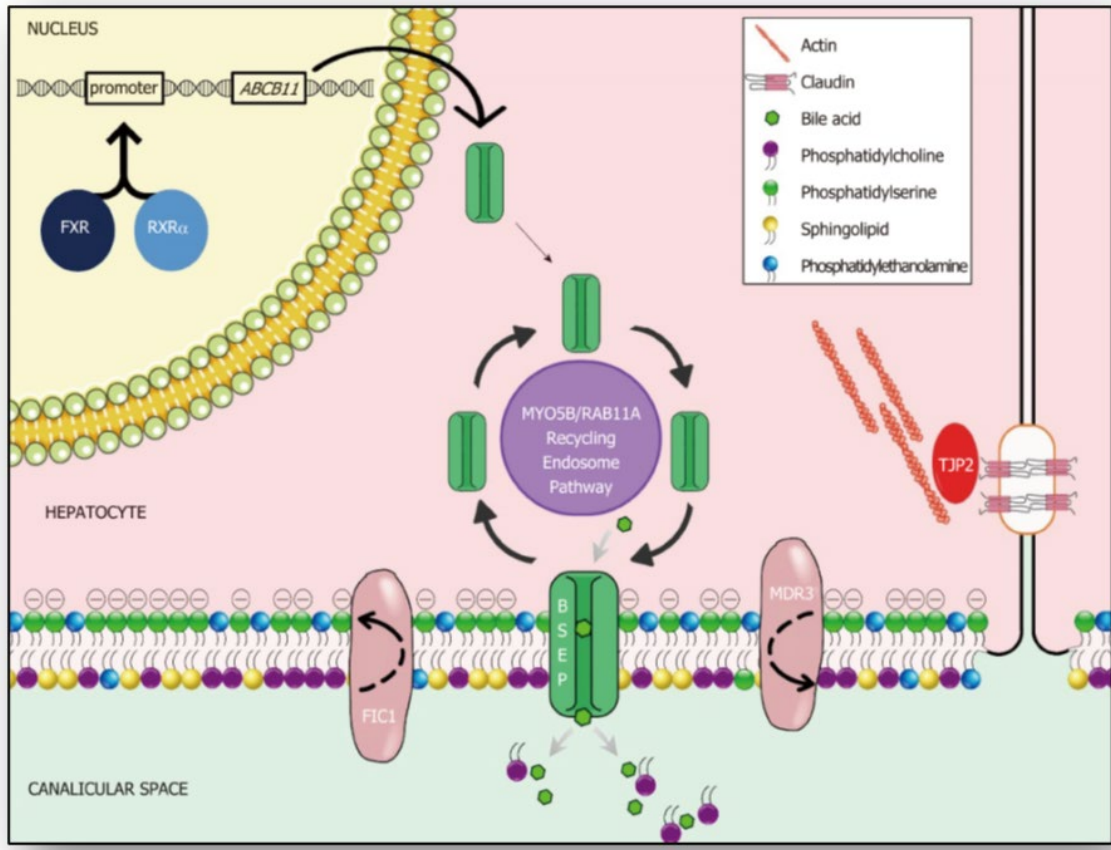


- PFİK tip 1 FIC-1 (ATP8B1) genindeki mutasyondan kaynaklanır.
- Sarılık, kaşıntı, büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve karaciğer yetmezliği klinik bulguları arasındadır.
- Sensorinöral işitme kaybı, kronik öksürük, kronik ishal, kolesistit, pankreatit, pankreas yetmezliği, renal tübülopati **ekstrahepatik bulgularıdır.**
- FIC-1 mutasyonu sonucunda safra asitlerinin biliyer ekskresyonu azalmakta ve serum safra asidi düzeyi artmaktadır.
- ALT, AST ve direkt bilirubin düzeylerinde artış görülürken, GGT düzeyi normal veya düşük saptanmaktadır.

Eppens EF, van Mil SW, de Vree JM, et al.

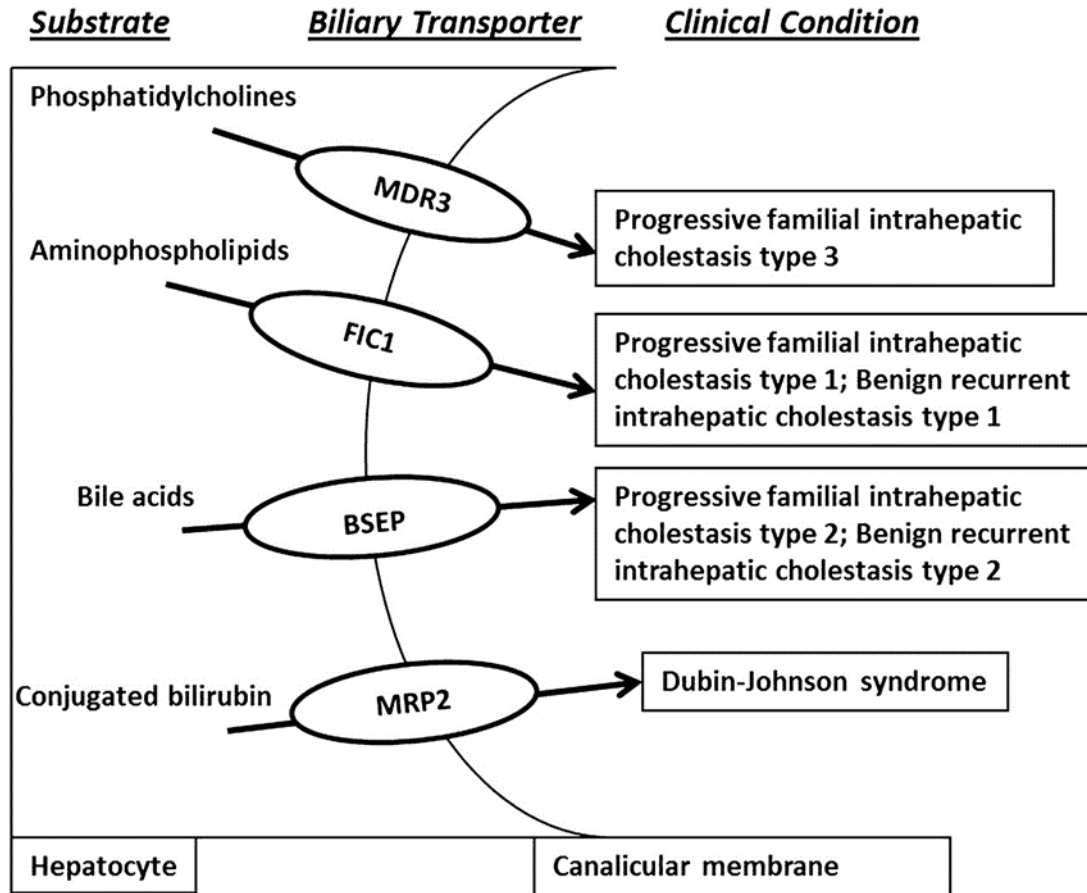
FIC1, the protein affected in two forms of hereditary cholestasis, is localized in the cholangiocyte and the canalicular membrane of the hepatocyte.

PFİK 2 (Byler Sendromu)



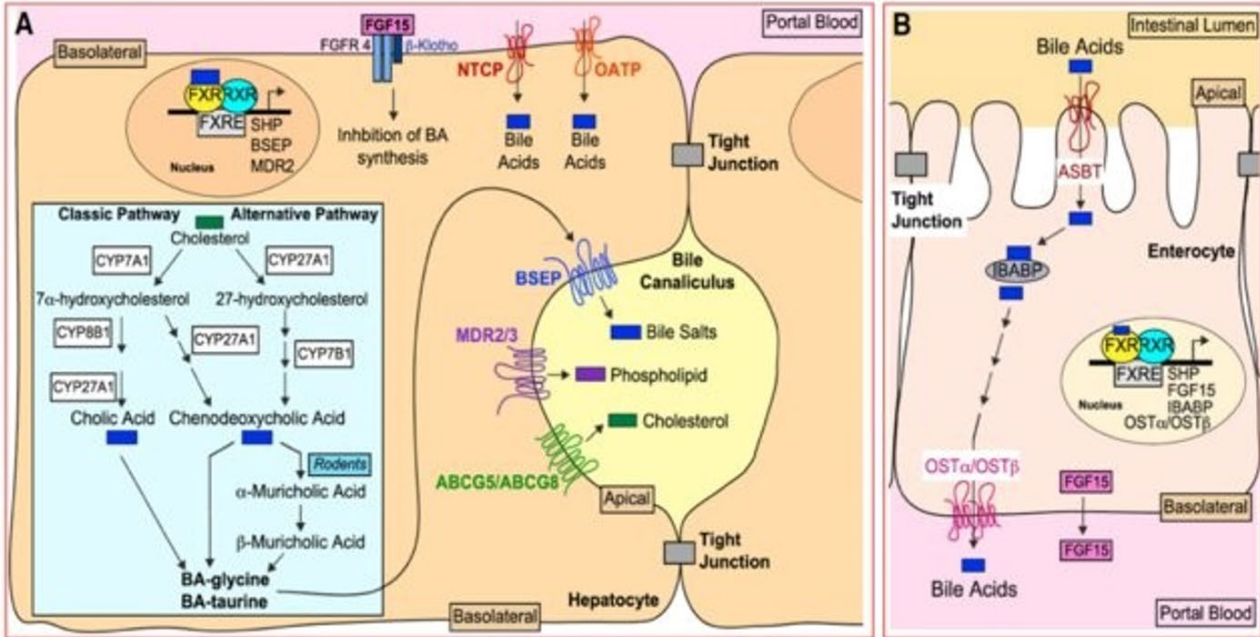
- ABCB11 geninde [safra tuzu eksport pompası (BSEP)] mutasyon vardır.
- Safra asitleri hepatosit sitoplazmasından safra kanalikülüne atılamaz.
- Yenidoğan döneminden itibaren başlayan persistan kaşıntı ve sarılık vardır.
- AST, ALT düzeyleri yüksek, GGT düşüktür.
- Erken çocuklukta siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir.
- Hepatoselüler karsinom, kolonjiokarsinom gelişebilir.
- Ekstrahepatik bulgu yoktur.

PFİK 3 (Multidrug resistans protein 3 eksikliği)



- PFİK 3 (MDR-3 eksikliği) ABCB4 genindeki mutasyondan kaynaklanır.
- Kanaliküler membrandan fosfolipid atılımı olamadığı için safra asitlerinin deterjan etkisi artar, hücre zedelenmesi ve kolanjit oluşur.
- Tekrarlayan kolesterol safra taşları, kaşıntı, sarılık, hafif transaminaz yüksekliği görülür.
- PFİK 3'te diğerlerinden farklı olarak GGT yüksek saptanır.

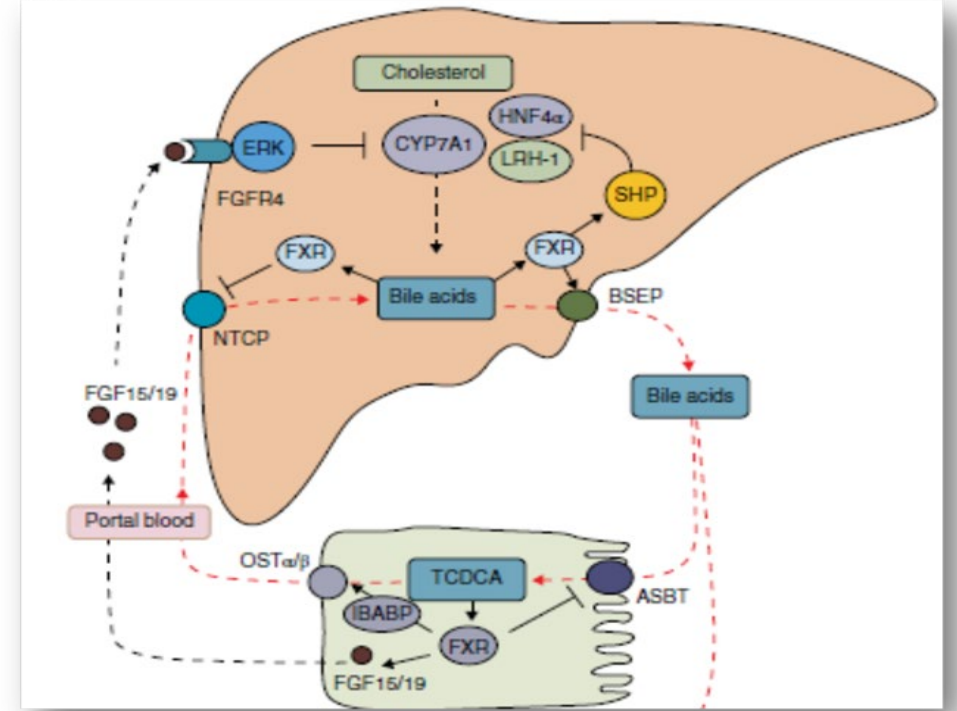
PFİK 4 (Tight junction protein 2 eksikliği)



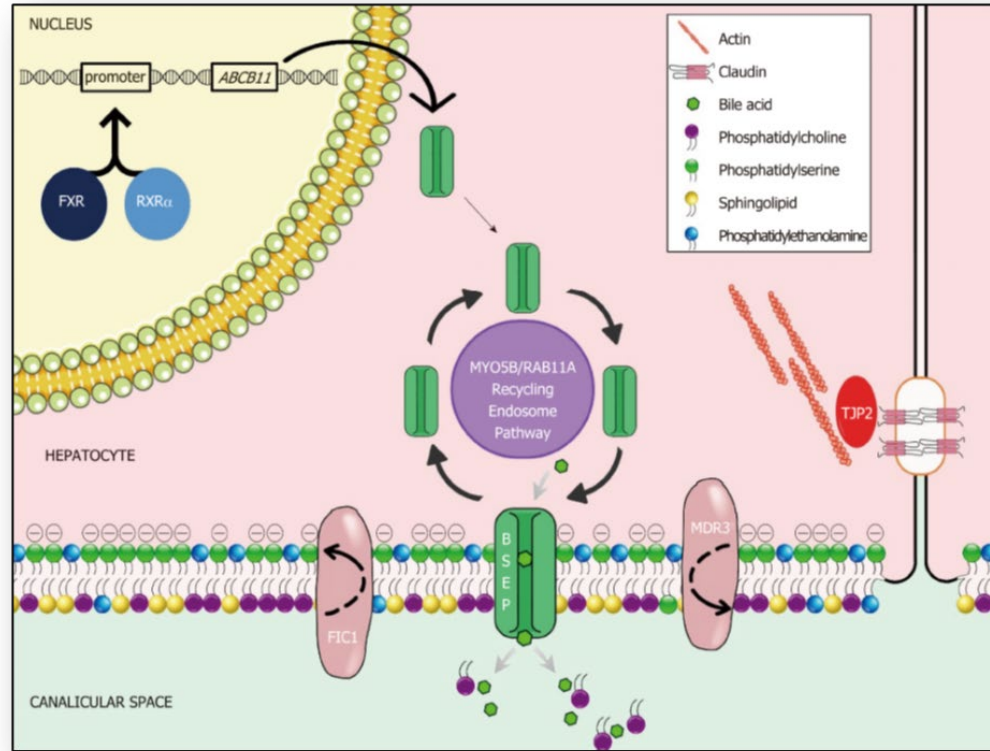
- TJP2 proteini, apikal membran sıkı bağlantıların oluşumunda rol alır.
- TJP2 yokluğunda bağlanma sağlanamaz ve hepatobiliyer bütünlük bozulur, kolestatik karaciğer hasarı oluşur.
- Hafif anikterik hastalık/ tekrarlayan sarılıktan, şiddetli ilerleyici karaciğer hastalığına kadar değişen bir klinik spektrum görülebilir.
- **Hepatoselüler karsinom** riski vardır

PFİK-5 (Farnesoid X receptor deficiency)

- FXR, NR1H4 tarafından kodlanan, safra asitlerinin doğal ligand olduğu bir nükleer reseptör ve transkripsiyon faktörüdür.
- Safra asidi homeostazında önemli bir rol oynar.
- Hepatik safra asidi seviyeleri yüksekse, FXR safra asidi sentezini ve alımını baskılar ve hepatositte safra asitlerinin atılımını artırır.



PFİK-6 (Myosin 5B deficiency)



- MYO5B polarize epitelyal hücrelerde membran trafiğinin düzenlenmesinde rol alır
- BSEP, endozomlarla, transitoz yoluyla kanaliküler membrana lokalize edilir
- MYO5B mutasyonları ile recycling endozom yolu bozular \rightarrow BSEP'in hedeflenmesi yanlış olur

Kolestaz Tedavi

Enfeksiyon	Antibiyotik veya anti-viral
Galaktozemi	Galaktoz içermeyen diyet
Tirozinemi	Düşük tirozin/fenialanin diyeti+ nitisinone
Hereditör fruktoz intoleransı	Fruktoz ve sükroz içermeyen diyet
Hipotiroidi	Tiroid hormon replasmanı
Kistik fibrozis	Pankreatik enzim, UDKA
Safra asit sentez defekti	UDKA veya kolik asit
Safra yolları atrezisi	Hepatoportoentrerostomi
Koledok kisti	Cerrahi drenaj

Kolestaz Tedavi

- Destek tedavi
 - Beslenme desteđi: anne sütü, MCT zengin mamalar
 - ADEK vitamin desteđi
 - Kaşıntı için: UDKA(10-30 mg/kg/gün),
Kolestiramin (240 mg/kg/gün; max 24 gr/gün),
fenobarbital(3-10 mg/kg/gün)
rifampisin(5-10 mg/kg/gün; KC toksisitesine dikkat!!!)
Maralixibat (Alagille sendromda)
- Ursodeoksikolik asit
- Büyüme-gelişme izlemi
- Aşılama programının takibi ve tamamlanması

Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study.

Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Lancet. 2021.

Sözün Özü

- Hiperbilirübinemi, benign durumdan(anne sütü sarılığı), yaşamı tehdit durumlara(biliyer atrezi, kc yetmezliği vb) kadar birçok hastalık sonucunda, farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilen bir tablodur.
- Bazı hastalıklara klinik özellikleri nedeniyle kolay tanı konulabilirken bazılarının tanısı için şüpheli olmak gerekmektedir. Öykü ve fizik muayene etiyojolojiyi belirlemede yardımcıdır.
- Acil tanı konulması gereken hiperbilirübinemi nedenleri bilinmelidir.
- Tedavisi mümkün olan hastalıkların erken dönemde saptanması hastalığın gidişatını değiştirme açısından önemlidir.



Teşekkür Ederim