



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenteroloji BD  
Olgu Sunumu

27 Nisan 2018 Cuma

Dr. Şerife Kalkan



# Kocaeli üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenteroloji BD Olgu Sunumu

Dr. Şerife Kalkan

Dr. Nihal Uyar Aksu

Dr. Ayşen Uncuoğlu

# 9 aylık kız hasta

Şikayet:  
Kaşıntı



# ÖYKÜ

- Hastanın yüzde bacakta 3-4 aydır olan kaşıntısı yakınması mevcut.
- Başka bir sağlık merkezinde hastaya D vit eksikliği nedeniyle rocaltrol(sentetik kalsitrol) ve kalsiyum laktat başlanmış.
- İlk değerlendirmesinde;
- AST:47 IU/L,ALT:62 IU/L, t.bilirubin:3,68 mg/dl  
d.bilirubin:2,89mg/dl
- Dışkı rengi normal



# ÖZGEÇMİŞ

- Zamanında 2700 gram olarak doğmuş,
- Ameliyat öyküsü yok,
- 18 gün Derince Eğitim Araştırma Hastanesi'nde D vit eksikliği nedeniyle yatışı mevcut.

# SOYGEÇMİŞ

- Anne: 20 yaşında, sağ, sağlıklı
- Baba: 27 yaşında, sağ, sağlıklı
- Anne ve baba teyze çocukları
- 1.çocuk: 2 yas, erkek, sağ, sağlıklı
- 2.çocuk: hastamız
- Ailede hastalık yok

# FİZİK BAKI

- Tartı: 6,3 kg < 3 persantil -2,47 SDS
- Boy: 63 cm < 3 persantil -3,03 SDS
- BgA: %102
- Karaciğer sağ lob kot altı 1 cm ele gelmekte
- Dalak ele gelmiyor. Traube açık.
- Deri ikterik görünüm yok. Skleralar hafif ikterik
- Kollarda kaşıntı izi mevcut.

# LABORATUVAR

## Biyokimya

Örnek Kabul Zamanı  
04/04/2018 14:14

Onay Zamanı  
04/04/2018 15:37

| Test                   | Sonuç   | Birim                    | Referans Değerler | Önceki Sonuçlar |
|------------------------|---------|--------------------------|-------------------|-----------------|
| MDRD (Hesaplama)       | 2090,48 | mL/dk/1.73m <sup>2</sup> |                   |                 |
| CKD-EPI (Pediatrik)    | 315     | mL/dk/1.73m <sup>2</sup> |                   |                 |
| Açlık Kan Şekeri (AKŞ) | 90,9    | mg/dL                    | 74 - 106          |                 |
| BUN                    | 8       | mg/dL                    | 7 - 20            |                 |
| Ürea                   | 17,65   | mg/dL                    | 17 - 43           |                 |
| Kreatinin              | * 0,09  | mg/dL                    | 0,51 - 0,95       |                 |
| Bilirubin, Total       | * 3,85  | mg/dL                    | 0,3 - 1,2         |                 |
| Bilirubin, Direkt      | * 2,25  | mg/dL                    | < 0,2             |                 |
| Bilirubin, İndirekt    | * 1,6   | mg/dL                    | < 0,9             |                 |
| AST (SGOT)             | * 61,0  | U/L                      | < 35              |                 |
| ALT (SGPT)             | * 49,7  | U/L                      | < 35              |                 |
| GGT                    | 11      | U/L                      | < 38              |                 |
| LDH                    | * 335   | U/L                      | < 248             |                 |
| ALP (Alkalen Fosfataz) | * 4173  | U/L                      | 30 - 120          |                 |
| Protein, Total         | 6,74    | g/dL                     | 6,6 - 8,3         |                 |
| Albumin                | 4,18    | g/dL                     | 3,5 - 5,2         |                 |
| Globulin               | 2,56    | g/dL                     | 1,1 - 3,5         |                 |
| CPK                    | 144     | U/L                      | < 145             |                 |
| CRP                    | 0,01    | mg/dL                    | < 0,5             |                 |



# LABORATUVAR

|                        |                                               |                                        |
|------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Hormon ve Tümör</b> | <b>Örnek Kabul Zamanı</b><br>04/04/2018 14:14 | <b>Onay Zamanı</b><br>04/04/2018 16:05 |
|------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|

| Test                    | Sonuç   | Birim  | Referans Değerler | Önceki Sonuçlar |
|-------------------------|---------|--------|-------------------|-----------------|
| Serbest T3              | 4,21    | pg/mL  | 2,6 - 4,37        |                 |
| Serbest T4              | 0,90    | ng/dL  | 0,61 - 1,2        |                 |
| TSH                     | 1,535   | µIU/ml | 0,38 - 5,33       |                 |
| AFP (Alfa-feto protein) | * 12,70 | ng/mL  | 0 - 9             |                 |

|                     |                                               |                                        |
|---------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Koagulometre</b> | <b>Örnek Kabul Zamanı</b><br>05/04/2018 13:19 | <b>Onay Zamanı</b><br>06/04/2018 11:17 |
|---------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|

| Test                   | Sonuç  | Birim | Referans Değerler | Önceki Sonuçlar |
|------------------------|--------|-------|-------------------|-----------------|
| Protrombin Zamanı      |        |       |                   |                 |
| PTZ(Protrombin Zamanı) | * 23,9 | sec   | 11,5 - 15,5       |                 |
| PTZ (Aktivasyon)       | * 36   | %     | 70 - 100          |                 |
| PTZ (INR)              | 2,16   |       |                   |                 |
| APTT                   | 39,1   | sec   | 26,5 - 40         |                 |

# K vit sonrası

| Koagulometre           |        | Örnek Kabul Zamanı | Onay Zamanı       |                    |                 |
|------------------------|--------|--------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|                        |        | 05/04/2018 13:19   | 06/04/2018 11:17  |                    |                 |
| Test                   | Sonuç  | Birim              | Referans Değerler |                    | Önceki Sonuçlar |
| Protrombin Zamanı      |        |                    |                   |                    |                 |
| PTZ(Protrombin Zamanı) | 13,3   | sec                | 11,5 - 15,5       | 23,9<br>(05/04/18) |                 |
| PTZ (Aktivasyon)       | 97     | %                  | 70 - 100          | 36<br>(05/04/18)   |                 |
| PTZ (INR)              | 1,02   |                    |                   | 2,16<br>(05/04/18) |                 |
| APTT                   | * 25,1 | sec                | 26,5 - 40         | 39,1<br>(05/04/18) |                 |



# LABORATUVAR

| İmmunassay            |             | Örnek Kabul Zamanı | Onay Zamanı      |                   |                 |
|-----------------------|-------------|--------------------|------------------|-------------------|-----------------|
|                       |             | 06/04/2018 09:36   | 06/04/2018 12:22 |                   |                 |
| Test                  |             | Sonuç              | Birim            | Referans Değerler | Önceki Sonuçlar |
| 25-Hidroksi Vitamin D |             | <7.0               | ng/mL            |                   |                 |
|                       | EKSİKLİK    |                    | ng/mL            | < 20              |                 |
|                       | YETERSİZLİK |                    | ng/mL            | 20 - 30           |                 |
|                       | YETERLİ     |                    | ng/mL            | 30 - 100          |                 |

**Hematoloji**

Örnek Kabul Zamanı

04/04/2018 14:14

Onay Zamanı

04/04/2018 15:08

| Test                | Sonuç    | Birim                     | Referans Değerler | Önceki Sonuçlar |
|---------------------|----------|---------------------------|-------------------|-----------------|
| Sedimentasyon       | 12       | mm/h                      | < 20              |                 |
| Retikülosit Paneli  |          |                           |                   |                 |
| Retikülosit Sayısı  | 0,061    | $\times 10^6/\mu\text{L}$ | 0,0188 - 0,1086   |                 |
| Retikülosit Yüzdesi | 1,36     | %                         | 0,42 - 2,23       |                 |
| Hemogram            |          |                           |                   |                 |
| WBC                 | * 10,976 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 3,6 - 10,2        |                 |
| NEU                 | 2,745    | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 1,7 - 7,6         |                 |
| NEU %               | * 25,01  | %                         | 43,5 - 73,5       |                 |
| LYM                 | * 6,114  | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 1 - 3,2           |                 |
| LYM %               | * 55,70  | %                         | 15,2 - 43,3       |                 |
| MONO                | 0,639    | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 0,3 - 1,1         |                 |
| MONO %              | 5,82     | %                         | 5,5 - 13,7        |                 |
| EOS                 | * 1,456  | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 0 - 0,5           |                 |
| EOS %               | * 13,27  | %                         | 0,8 - 8,1         |                 |
| BASO                | 0,022    | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 0 - 0,1           |                 |
| BASO %              | 0,20     | %                         | 0,2 - 1,5         |                 |
| NRBC                | 0,018    | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 0 - 0,03          |                 |
| NR/W                | 0,16     | /100WBC                   | 0 - 0,6           |                 |
| RBC                 | 4,462    | $\times 10^6/\mu\text{L}$ | 4,06 - 5,63       |                 |
| HGB                 | * 11,78  | g/dL                      | 12,5 - 16,3       |                 |
| HCT                 | * 35,62  | %                         | 36,7 - 47,1       |                 |
| MCV                 | 79,82    | fL                        | 73 - 96,2         |                 |
| MCH                 | 26,39    | pg                        | 23,8 - 33,4       |                 |
| MCHC                | 33,06    | g/dL                      | 32,5 - 36,3       |                 |
| PLT                 | 280,5    | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 152 - 348         |                 |
| MPV                 | 9,16     | fL                        | 7,4 - 11,4        |                 |
| RDW                 | 13,69    | %                         | 12,1 - 16,2       |                 |

# PATOLOJİK BULGULAR

- Kaşıntı
- Büyüme geriliği
- AST, ALT, ALP yüksekliği
- GGT normal
- Konjuge bilirubin yüksekliği
- INR yüksekliği K vitamini yanıtı
- D vit eksikliği
- Akraba evliliği öyküsü



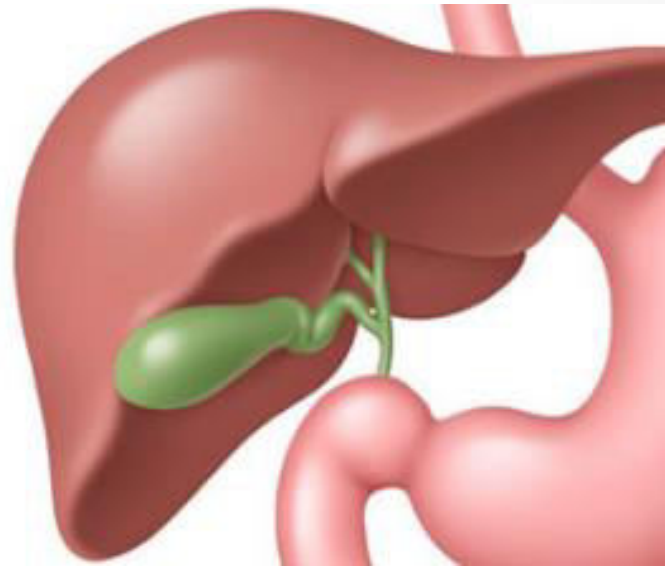
# ÖN TANI ?



# KOLESTAZ

## Safra

- safra asitleri
- organik anyonlar
- fosfolipitler
- kolesterol
- iyonlar



# KOLESTAZ

- Safra oluşumunu ya da akımını azaltan patolojik duruma kolestaz adı verilir.
- Konjuge hiperbilirübinemi kolestazın kullanışlı bir göstergesidir.
- Konjuge bilirübinin totalin %15-20'sinden fazla olduğu (t.bilirübin >5mg/dl ise), ya da >1mg/dl olduğu (t.bilirubin <5mg/dl ise) durumda kolestaz vardır.
- Son kılavuzlar göre her koşulda direkt bilirübin > 1mg/dl ise kolestaz ile uyumlu kabul edilmektedir\*.

\*2017 ESPHGAN ve NASPHGAN Kolestaz Kılavuzu



## Kolestaz

### Zamanlı Tedaviden Fayda Gören Hastalıklar<sup>ACİLLER</sup>

Enfeksiyöz

Endokrin (Hipotiroidi, Panhipopitüatarizm)

Metabolik (Galaktozemi, Tirozinemi)

Cerrahi (BA, Koledok kisti, Taş)

Tam idrar tetkiki ve  
sedimenti<sup>ÜSE</sup>  
Bakteri kültürleri<sup>Olgu bazında</sup>  
TORCHS serolojisi<sup>Olgu bazında</sup>  
...  
CMV yaygın bir virüs > Her  
etyolojiye eşlik edebilir!

sT4, TSH  
Kortizol  
Kan şekeri  
...

**İdrarda redüktan madde**  
İdrar ve serum aa  
İdrar org asitleri ve süksinil aseton  
Galaktoz 1-P Üridil Transferaz  
Ferritin, Amonyak, Laktat  
Kan gazı, anyon açığı,  
Kan şekeri, Tübülopati tetkiki ...

US

Birinci ve İkinci Basamak

BA tanısını destekleyebilir,  
normal bulunması BA  
tanısını dışlatmaz!

Laboratuvar  
Görüntüleme  
Girişimsel işlemler



## Kolestaz

### Kolestaz nedenleri

Metabolik  
Genetik  
Endokrin  
Bilier  
Sendromik  
Enfeksiyöz  
İskemik  
Toksik  
Neoplastik  
İdyopatik

GGT ↑

GGT ↓ /  
normal

### PFIC

Safra asit  
metabolizma  
hastalıkları

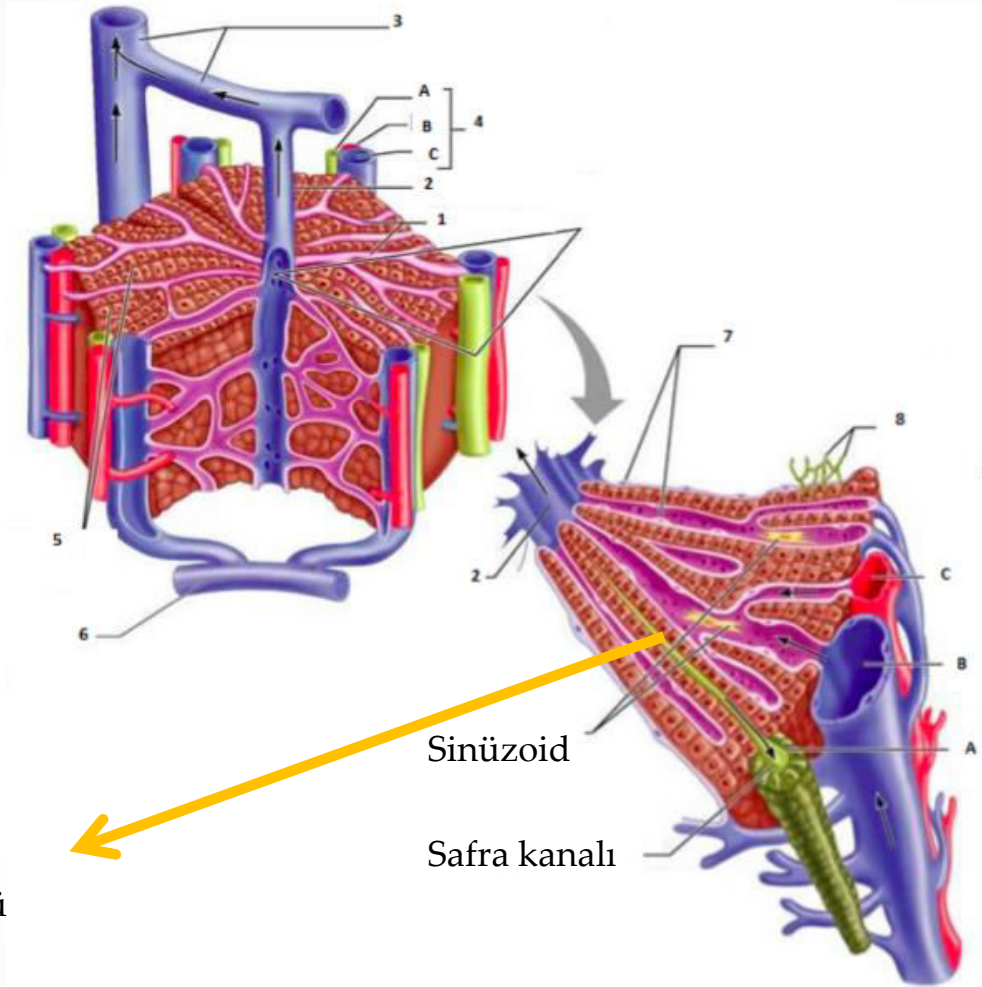
### ARC Sendromu

«Tight junction»  
protein 2 ilişkili

TALDO eksikliği

Laboratuvar  
Görüntüleme  
Girişimsel işlemler





Hepatik arter dalı

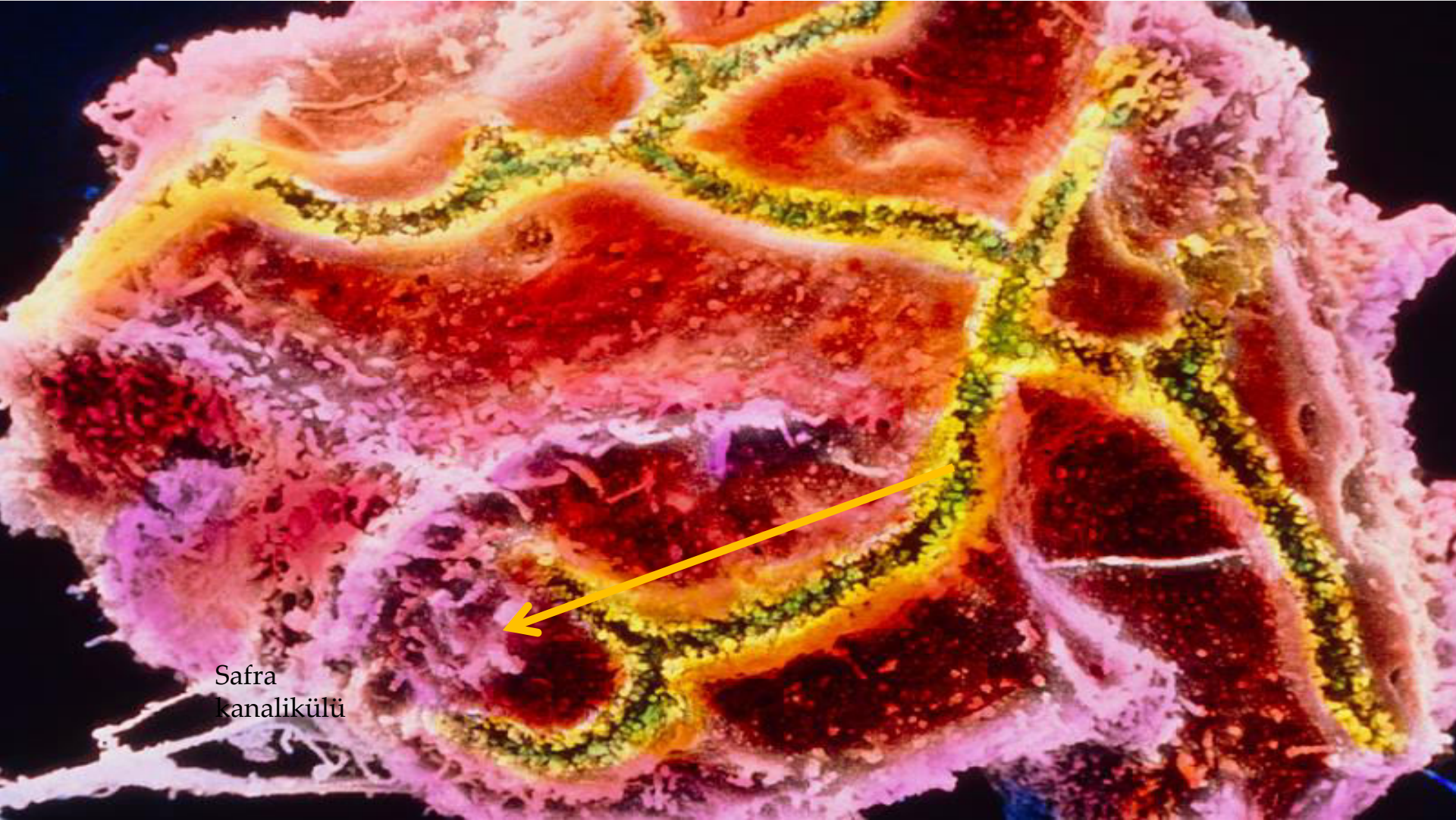
Portal ven dalı

Sinüzoid

Safra kanalı

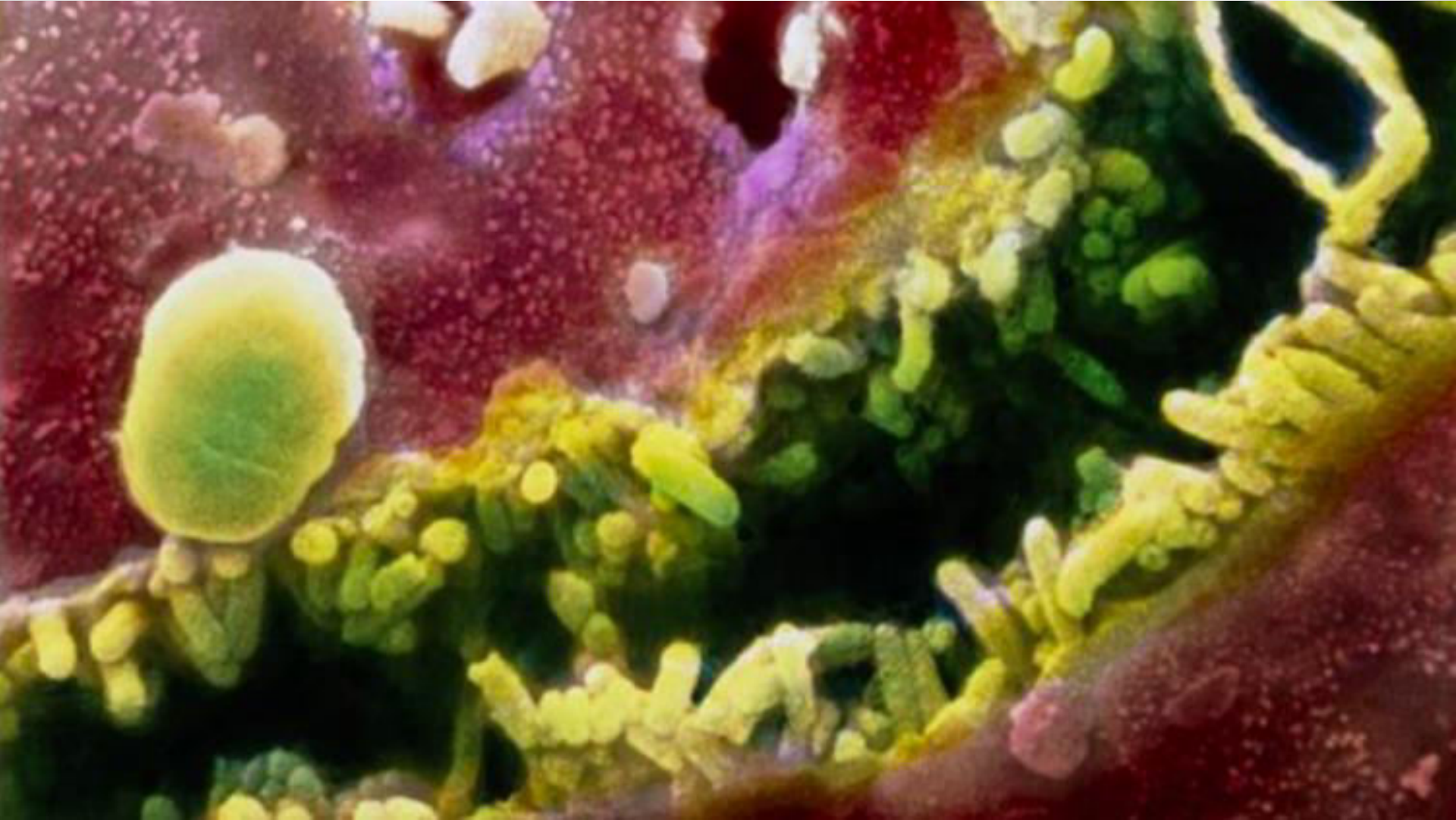
Safra  
kanalikülü



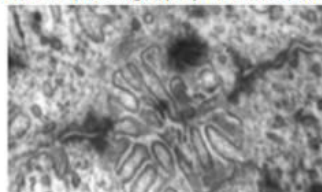


Safra  
kanalikülü

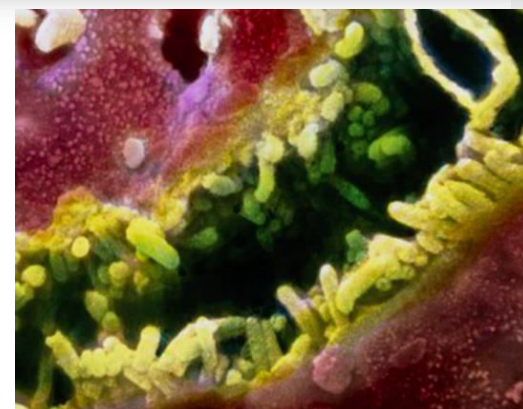
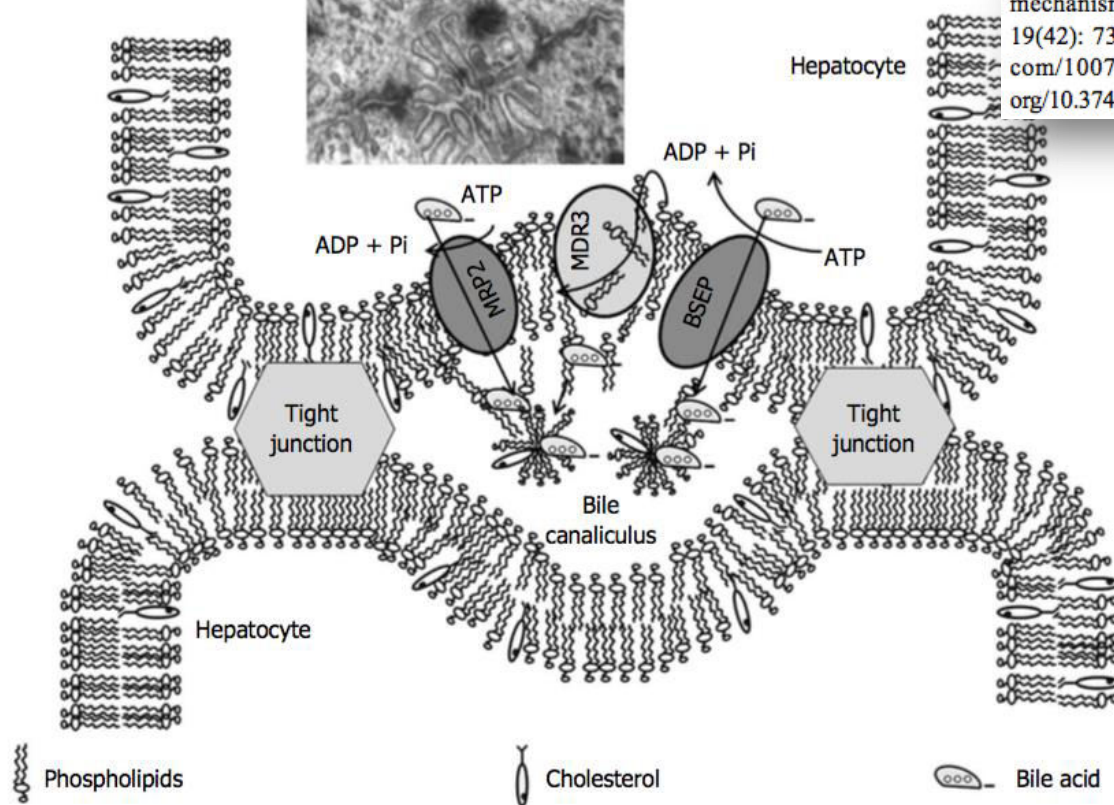




Electron microphotography of bile canaliculus

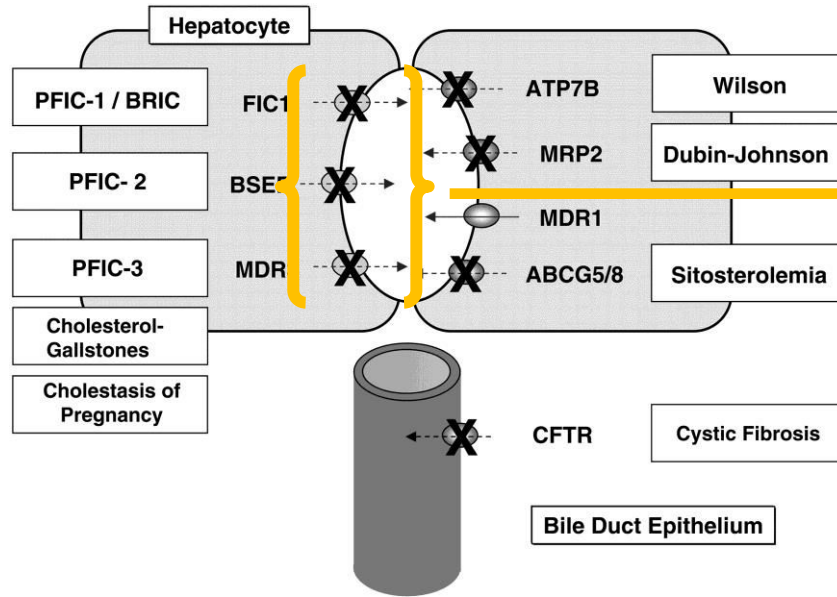


Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7341-7360 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i42/7341.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7341>



**Figure 4** Proposed model for lipid secretion into bile<sup>[56]</sup>. BSEP: Bile salt export pump; MDR3: Multidrug-resistance protein 3; MRP2: Multidrug-resistance-associated protein 2; ATP: Adenosine triphosphate; ADP: Adenosine diphosphate; Pi: Inorganic phosphate.

# Hereditary transport defects in hepatocytes.



Trauner M , Boyer J L Physiol Rev 2003;83:633-671

Physiological Reviews

©2003 by American Physiological Society

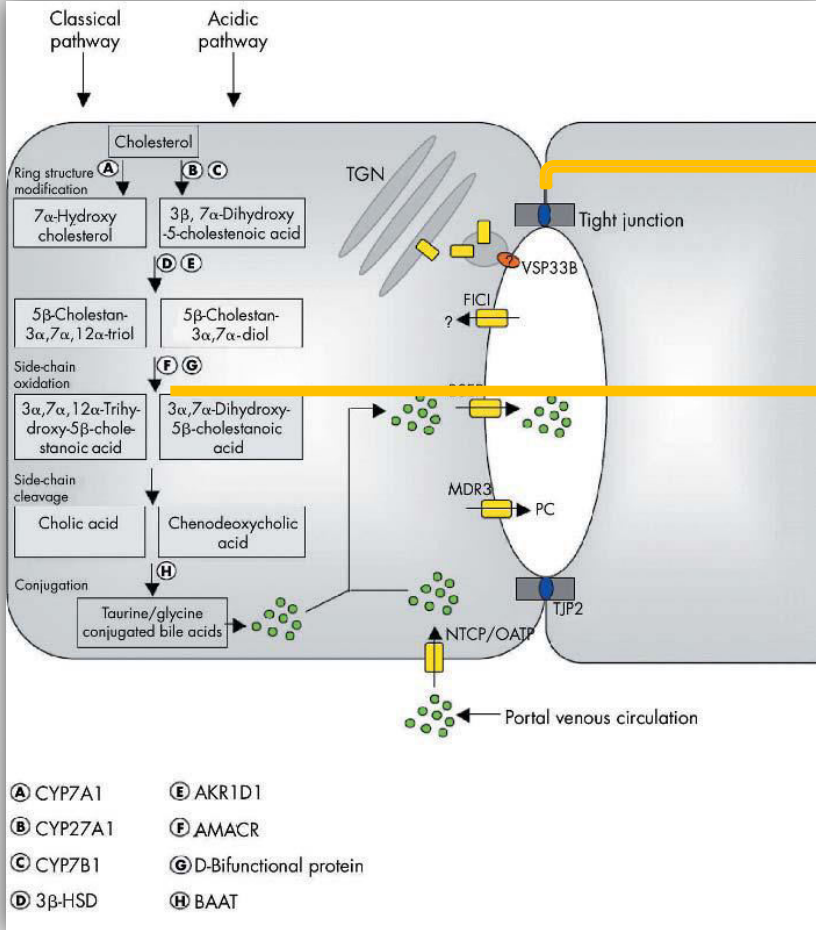
## HEPATOSELÜLER TİP

Safra kanal  
transport  
hastalıkları  
(PFIC)

GGT tip 1 ve 2'de normal  
Tip 3'de yüksek  
Kaşıntı +

Toksin ve  
enfeksiyonlar





TJP2 Proteini  
mutasyonu

GGT normal

➔ **HEPATOSELÜLER TİP**

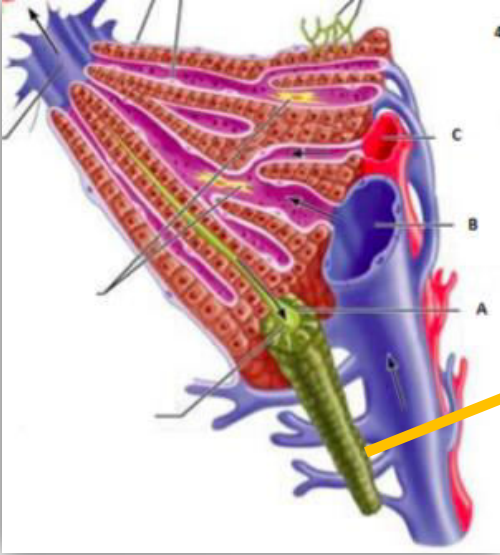
Safra asit metabolizma hastalıkları

GGT normal

Kasıntı –

Kolik asit ile tedavisi mümkün





## OBSTRÜKTİF İNTRAHEPATİK TİP

Kistik Fibroz

Safra kanal azlığı

Nonsendromik:

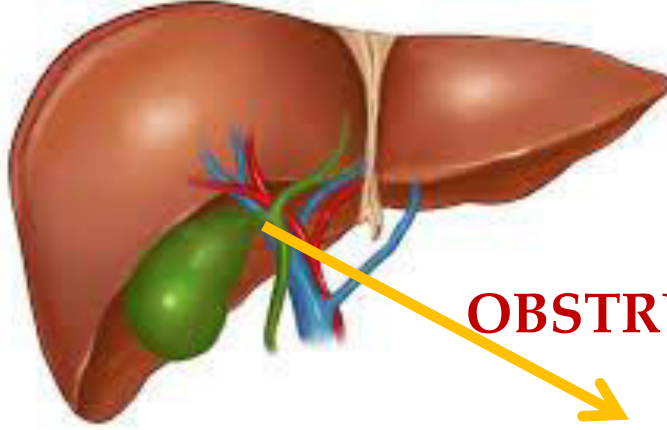
Viral, metabolik, genetik, bilinmeyen

Sendromik:

Alagille Sendromu

Sklerozan kolanjit

Bilier atrezi gibi akolik dışkı ile  
seyredebilirler!



## OBSTRÜKTİF EKSTRAHEPATİK TİP

Bilier Atrezi

Koledok kisti

Safra taşı/çamuru

Safra kanal hipoplazisi

Safra kanal perforasyonu

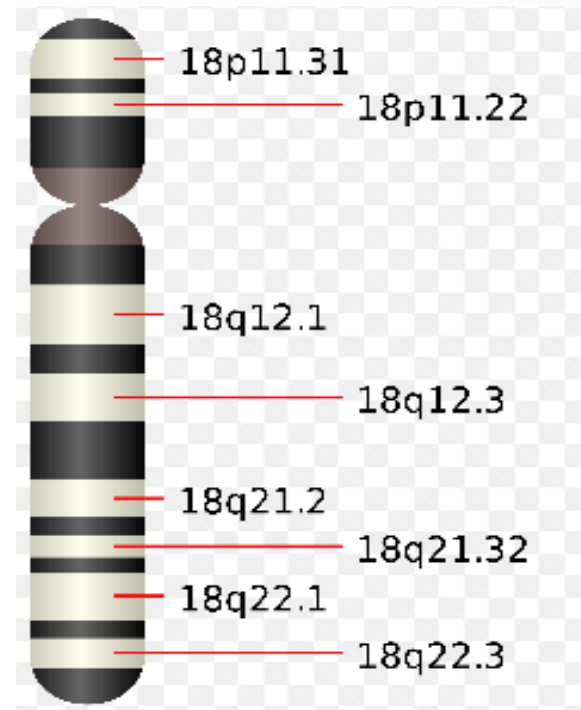
Bası yapan kitle

Akolic dışkı  
!

- Bu hastanın GGT değerinin normal bulunması ve kaşıntısı PFIC (ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz) ile uyumludur.
- Aynı zamanda tirozinemi büyük çocuklarda rikets ile bulgu verebileceğinden dışlanabilmesi amacıyla idrar organik asitlerinde süksinil aseton bakılmalıdır.
- Tirozinemi karaciğer tutulumu ile prezente olduğunda INR düzeyinin bilirübin değerleri ile orantısız olarak yüksek bulunması **K vit yanıtı** beklenir.
- Öte yandan kolestazın kendisi, yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonu ile birlikte bulunduğu için ayrıca bir D vit eksikliği nedenidir.

# PFIC1

- OR geçişli
- 18q21-22  
üzerindeki ATP8 B1  
gen mutasyonu



Pattern of the chromosome 18  
in Homo sapiens

# PFIC1 - Klinik

- Tekrarlayan ve kalıcı sarılık atakları
- Şiddetli kaşıntı
- Büyüme geriliği
- Kronik veya tekrarlayan ishal atakları
- Pankreatit atakları
- Pankreatik yetmezlik

# PFIC1 - Klinik

- Sensorinöral işitme kaybı
- Öksürük
- Deri değişiklikleri
  - likenifikasyon,
  - tırnaklarda distrofi,
  - parmaklarda çomaklaşma,
  - hipopigmente saç

Hastalar yavaş gelişen sirozla 1-2.dekatta kaybedilirler



# PFIC1 - Laboratuvar

- Renal tübülopati
- Ter testi yüksekliği
- AST, ALT ,ALP yüksek
- GGT, kolesterol normal

# PFIC2 (byler sendromu)

- BSEP eksikliği (bile salt export protein)

Bu proteinin işlevi hidrofobik safra asitlerinin hepatosit sitoplazmasından kanaliküler membran yoluyla kanaliküle atılımıdır

- OR

# PFIC2 - Klinik

- YD döneminde başlayan persisten sarılık ve kaşıntı
- Erken çocuklukta siroz ve karaciğer yetmezliği
- PFIC 1 den hızlı seyirlidir.
- Büyüme geriliği, hepatoselüler karsinom, kolanjio karsinom gelişebilir.
- Extrahepatik bulgu yoktur.

# PFIC2 - Laboratuvar

- AST, ALT, ALP yüksek
- GGT, kolesterol normal

# PFIC3

- Multidrug rezistans protein 3 eksikliği
- Bu proteinin işlevi kanaliküler membrandan fosfolipit atılımı olup, fosfolipidler safrada eksik olunca hidrofobik safra asitlerinin deterjan etkisi artar.
- Hücre zedelenmesi, kolanjit, safra taşı oluşur.
- Bu nedenle bu grupta GGT yüksektir.

# PFIC3 - Klinik

- Tekrarlayan /kalıcı sarılık 1 ay-20 yaşta başlar.
- Kaşıntı,siroz ve portal hipertansiyon bulguları oluşur.
- Extrahepatik bulgusu yoktur.

# PFIC3 - Laboratuvar

- GGT, AST, ALT, ALP yüksek
- Kolesterol normal



# TEDAVİ

## Beslenme:

- Kalorik gereksinim ideal ağırlığa göre önerilenin %125 i kadar ,
- 2-3 gr/kg protein içeren,
- toplam yağın yaklaşık %50'ı orta zincirli yağdan oluşan diyet verilmelidir.
- Yağda eriyen vitaminlerin eksikliği sürekli kontrol edilmeli ve hasta bu vitaminlerle desteklenmelidir.

# TEDAVİ

## Kaşıntı tedavisi:

- Kolestiramin:1-4 gr/gün
- UDCA 10-30 mg/kg/gün
- Fenobarbital:3-10 mg/kg/gün
- Rifampisin 5-10 mg/kg/gün
- Antihistaminikler
- Opiyat antagonistleri
- Ondansetron
- Cerrahi
- Kc transplantasyonu

# HASTAMIZDA

- Progresif familyal intrahepatik kolestaz ön planda düşünüldü.
- Ursafalk 20 mg/kg/gün, Evicap 100IU 1x1, Polivit 2x1 ölçek başlandı.
- 2 haftada bir K vit tekrarlanacak.
- Aşılar tamamlanacak.
- Beslenmesi düzenlendi

# HASTAMIZDA

- PFIC 1 ve 2 için genetik analiz planlandı.
- Sağırılık açısından KBB ye konsülte edildi.
- Egzokrin yetmezlik açısından dışkıda elastaz gönderildi.
- Tirozinemi açısından idrarda süksinil aseton gönderilmesi planlandı

Teşekkürler...