

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Prof. Dr. Aydan Kansu

WILSON HASTALIĞI

(Hepatolentiküler dejenerasyon)

Karaciğer, beyin, kornea ve böbrekte toksik miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.

Otozomal resesif

Cu

ATP7B'yi kodlayan gendeki mutasyonlar (300 ↑)

- Prevalans : 1/30.000
- Taşıyıcı sıklığı : 1/90

Tedavi edilmezse öldürücüdür.

Erken tanı ve tedavi önemlidir.

Bakır (Cu)

- Serbest radikaller
- Membran ve DNA'nın lipid peroksidasyonu
- Protein sentezi baskılanması
- Hücrelerde antioksidan düzey ↓



Toksisite



Hepatosellüler nekroz

Apoptoz

Bakır (Cu)

- Karaciğer bakır depolama kapasitesi ↓
- Karaciğer hücre nekrozu



Cu → Sistemik dolaşım



Beyin

Böbrek

Göz

Klinik

- **Karaciğer**
- **Nörolojik**
- **Psikiyatrik**

**Bakır hepatositlerde
birikmeye başlıyor**

Karaciğer bulguları

**Nörolojik
Psikiyatrik**

ASEMPTOMATİK

0-2 / 5 yaş

**Aile taraması
Tesadüfi karaciğer
enzim ↑**

- **Fulminan**
- **Genellikle ergenlik / genç erişkin**
- **Nonimmün hemolitik anemi**
- **Ani karaciğer yetmezliği**

**Okul başarısı ↓
Davranış değişikliği
Depresyon
Konuşma bozukluğu
Tremor
Dizartri - distoni**

20 y

**Hepatomegali
Akut hepatit
Siroz
Karaciğer yetmezliği
Varis kanaması
Asit-ödem
Fulminan**

**Nefrokalsinozis
Hematüri
aa üri**

**Kardiyomyopati
aritmî**

Tanı

- + Aile öyküsü / akrabalık
- + Fulminan karaciğer yetmezliğinde AP ↓, Coombs (-) hemolitik anemi
- + Seruloplazmin ↓ (%15'inde N)
- + 24 saatlik idrar Cu, 100 µg ↑ (N maks. 40-60)
- + D penisilamin testi → idrar Cu ↑
- + Kayser-Fleischer halkası
- + Kuru karaciğer dokusunda Cu 250 µg/g ↑ (altın standart)

Histoloji → steatoz, kronik aktif hepatit, fibröz, siroz, bakır boyası +

2+ → Tanı

*Aile taraması

Tedavi

Tedavi edilmezse ölümcül

D-penisilamin 0,50 / 0,75 / 1 g/G

Trientin

Diet

(Tetratiomolibdat)

Zn

Tedavi ömür boyu

Karaciğer, nörolojik bulgular, KF geriye döner

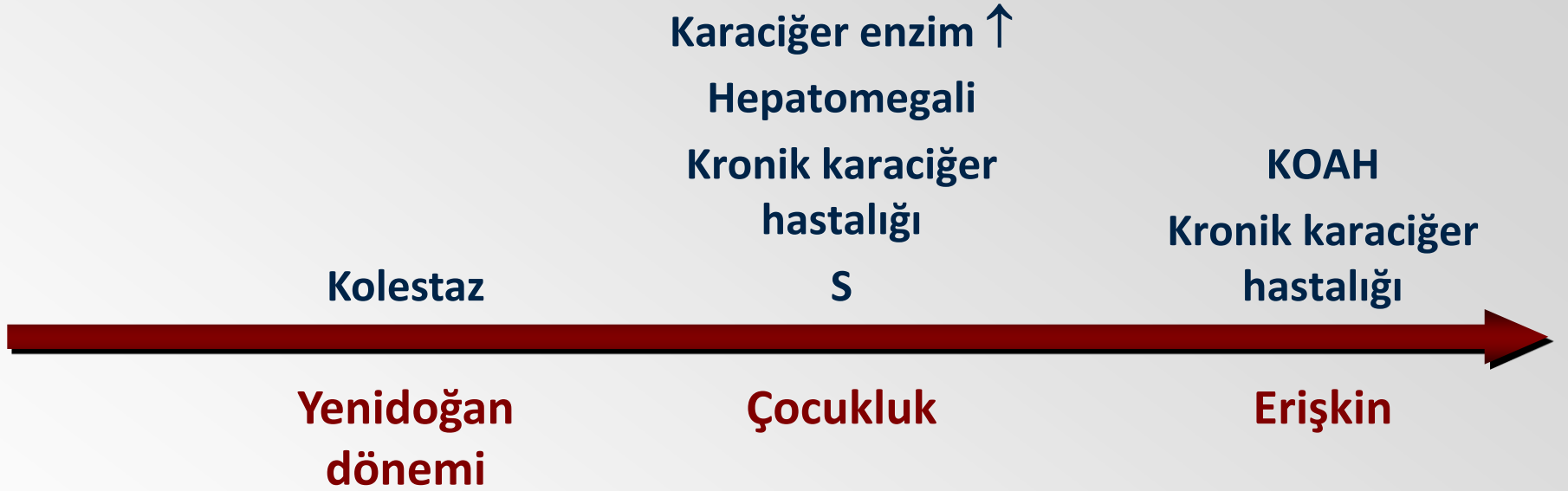
Karaciğer Tx =

- Tedaviye cevapsız
- Tedavi kesimiyle ilerleyen karaciğer yetmezliği
- Fulminan karaciğer yetmezliği

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

- Otozomal resesif
- 2000-5000:1
- 120 ↑ polimorfizm
- En ağır klinik bulgular ZZ fenotipi

- A-1 AT: Serum proteinaz inhibitörü
Normali MM fenotipi
- Fenotipik tanı: İzoelektrik odaklama



Genetik + Çevresel Etmenler

Tanı

- A-AT düzeyi ↓
- Fenotip tayini

KOAH

Amfizem

Tedaviye cevap ∅ astımlı

Karaciğer hastalığı

A-1 AT kardeşleri

Erişkinler

Yenidoğan, Çocuk, Erişkinler

Tedavi

Karaciğer

- Destek tedavisi
- UDCA
- Karaciğer Tx

Akciğer

- A-1 AT enzim infüzyonu

Obezite / Alkol / Sigara

OTOİMMÜN HEPATİT

- Hepatositlere karşı gelişen
- Otoimmün kökenli
- İlerleyici, inflamatuvar karaciğer hastalığı

K > E ergenlik dönemi ↑

- **Histopatoloji:** Portal alanlarda, mononükleer hücre infiltrasyonu (arayüz hepatiti)
- **Seroloji:**
 - Karaciğere özgül / özgül olmayan antikor +
 - Transaminaz ↑
 - IgG ↑

Tedavi edilmezse ➡ S ➡ Karaciğer yetmezliği

Tip I

- ANA + / ASMA +
- Daha sık
- Ergenlik dönemi
- Başka otoimmün hastalık +
- Ailevi otoimmün hastalık +
- HLADR₃, DR₄

Tip II

- Anti LKM1
- Anti LC1
- Daha ender
- Süt çocuđu
- Daha ciddi başlangıç
- Daha ciddi seyir
- Başka otoimmün hastalık +
- Ailevi otoimmün hastalık +
- HLADR₇

- Otoimmün tiroidit
- Çölyak hastalığı
- Behçet hastalığı
- UK
- IDDM
- SLE

- Urtikerya pigmentoza
- Vitiligo
- Hipoparatiroidizm
- Addison hastalığı
- Romatoid artrit
- Coombs + hemolitik anemi

Patogenez

- Etyoloji ?
- Genetik + çevresel faktörler
- HLADR₃, HLADR₄, HLADR₇

Organizmanın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybolması

Klinik

● Akut

Halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, sarılık, bazen fulminan karaciğer yetmezliği

● Kronik

Yorgunluk, tekrarlayan sarılık, iştahsızlık, baş ağrısı, amenore, kilo kaybı

● Komplikeyonlu

Splenomegali, kilo kaybı, özofagus varis kanaması

Alevlenme – yatışımayla seyreder

Fizik Muayene

- Sarılık
- Karında hassasiyet
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Asit
- Spider nevus
- Palmar eritem
- Hepatik ensefalopati

Tanı

- **Transaminaz ↑, bilirubin ↑**
- **IgG ↑**
- **Otoantikör +**
- **Karaciğer bx bulguları**
- **Diğer nedenlerin dışlanması**

Tedavi

- Prednizolon 2 mg/kg/G (maks.: 60 mg/G)



- Azatioprin (2-2,5 mg/kg/G)
- Mikrofenolat mofetil
- Siklosporin A
- Takrolimus

Tedavi uzun sürelidir.

- En az 3 yıl tedavi
- Son 1-2 yıldır transaminaz: N
- IgG: N
- Antikor (-)
- Karaciğer bx: N
- Ergenlik dönemi dışı



**Tedavinin kesilmesi
düşünülebilir**

- **Fulminan karaciğer yetmezliği**
- **Tedaviye yanıtız son dönem karaciğer hastalığı**
- **S komplikasyonu +**



Karaciğer Tx
(tekrarlama olasılığı ↑)

HBV

- Hepadnaviridae ailesi
- Tek / çift sarmallı sirküler DNA genomu
- En küçük DNA virüsü
- HB_s ag, HB_c ag, HB_e ag
- ↑ replikatif fazda → Serumda HB_e ag +
 - replikasyon
 - bulaştırıcılık

HBV

10 genotipi var (A → J)

Türkiye'de genotip D

- Hastalığın şiddeti
- S / HCC'ye ilerleme
- Tedaviye cevap

HBV'de mutasyon sık görülüyor

Precor mutant → HB_e ag üretimi Ø

➡ İmmün cevap yetersizliği

➡ ALT ↑, HBVDNA ↑, ağır karaciğer hastalığı

HBV

- Dünyada 400 milyon kronik HBV taşıyıcısı
- Dünya nüfusunun %40'ında AntiHBc +

Enfeksiyon hastalıkları arasında en sık görülenlerinden biri

- Kronik hepatit → Siroz → HCC
- Yılda 1 milyon kişi HBV enfeksiyonu nedeniyle ölüyor.
- Kc Tx başında geliyor.

Morbidite ↑
Mortalite ↑

HBV, çok ciddi bir toplum sağlığı sorunudur.

BULAŞ YOLLARI



Doğum



**DIKEY
(VERTİKAL)
transplental**



Vücut sıvıları

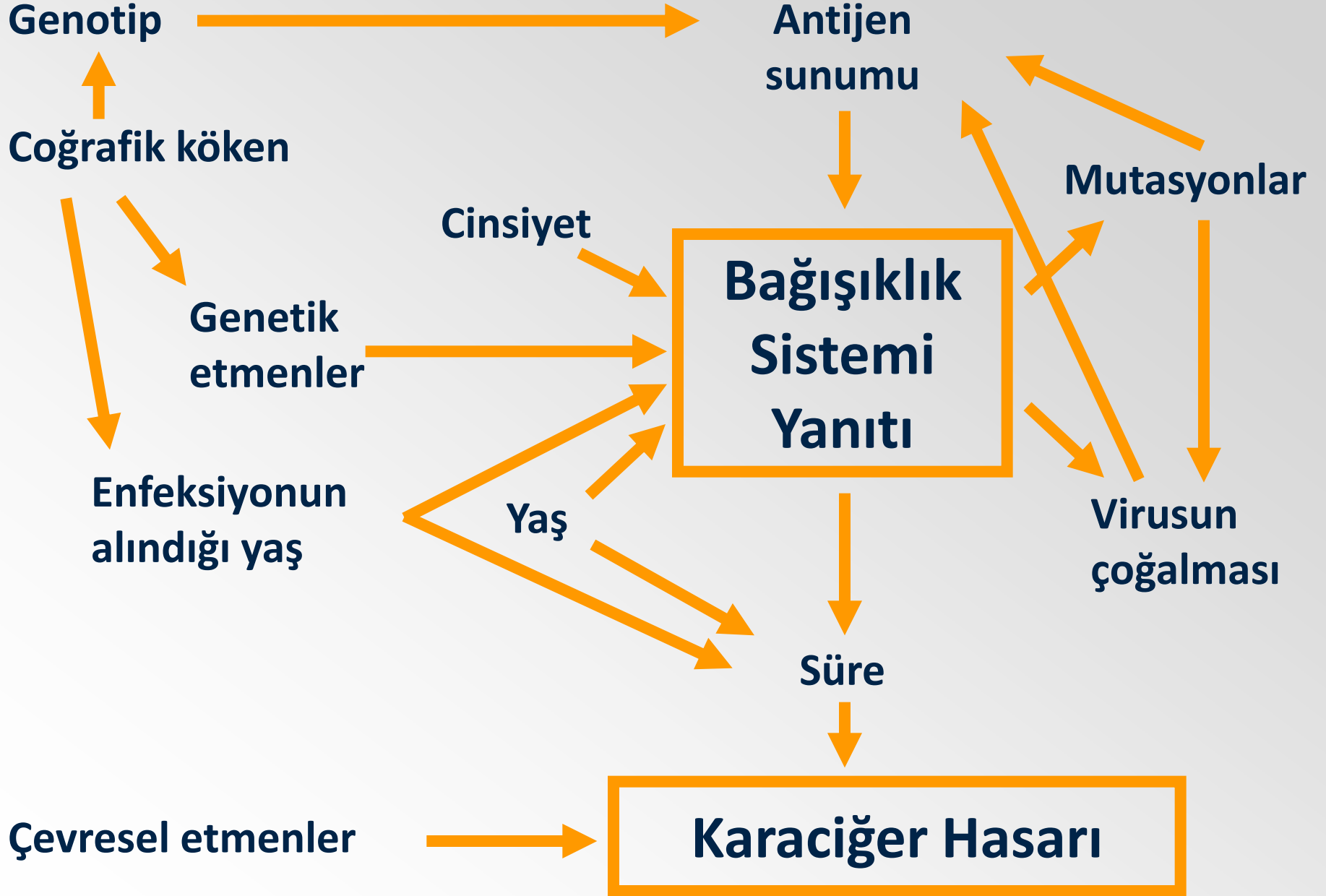


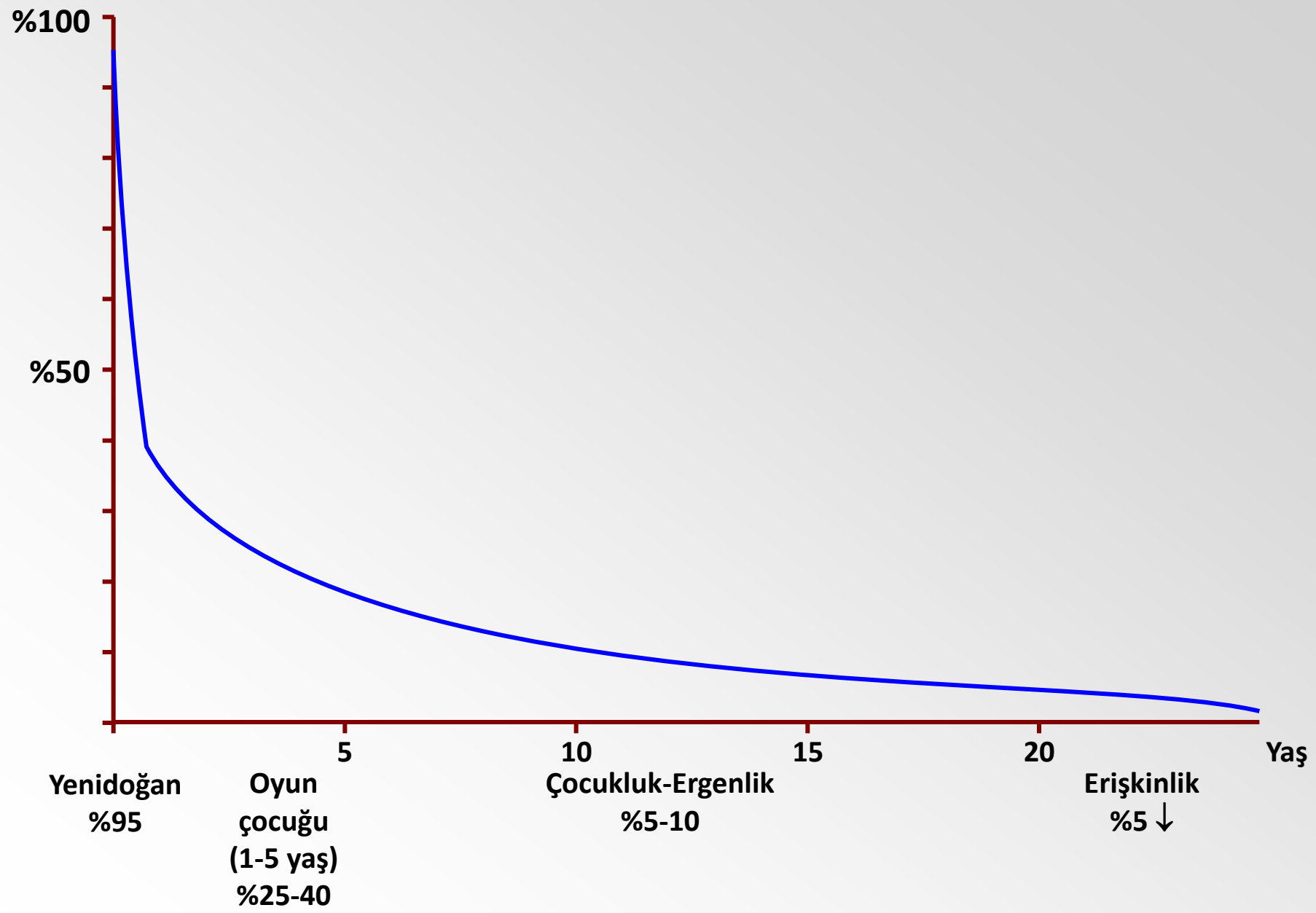
1° kan, serum, seröz eksuda
2° tükürük, vajinal sıvı, semen
(dışkı ve anne sütünde ↓↓↓)

**YATAY
(HORIZONTAL)**

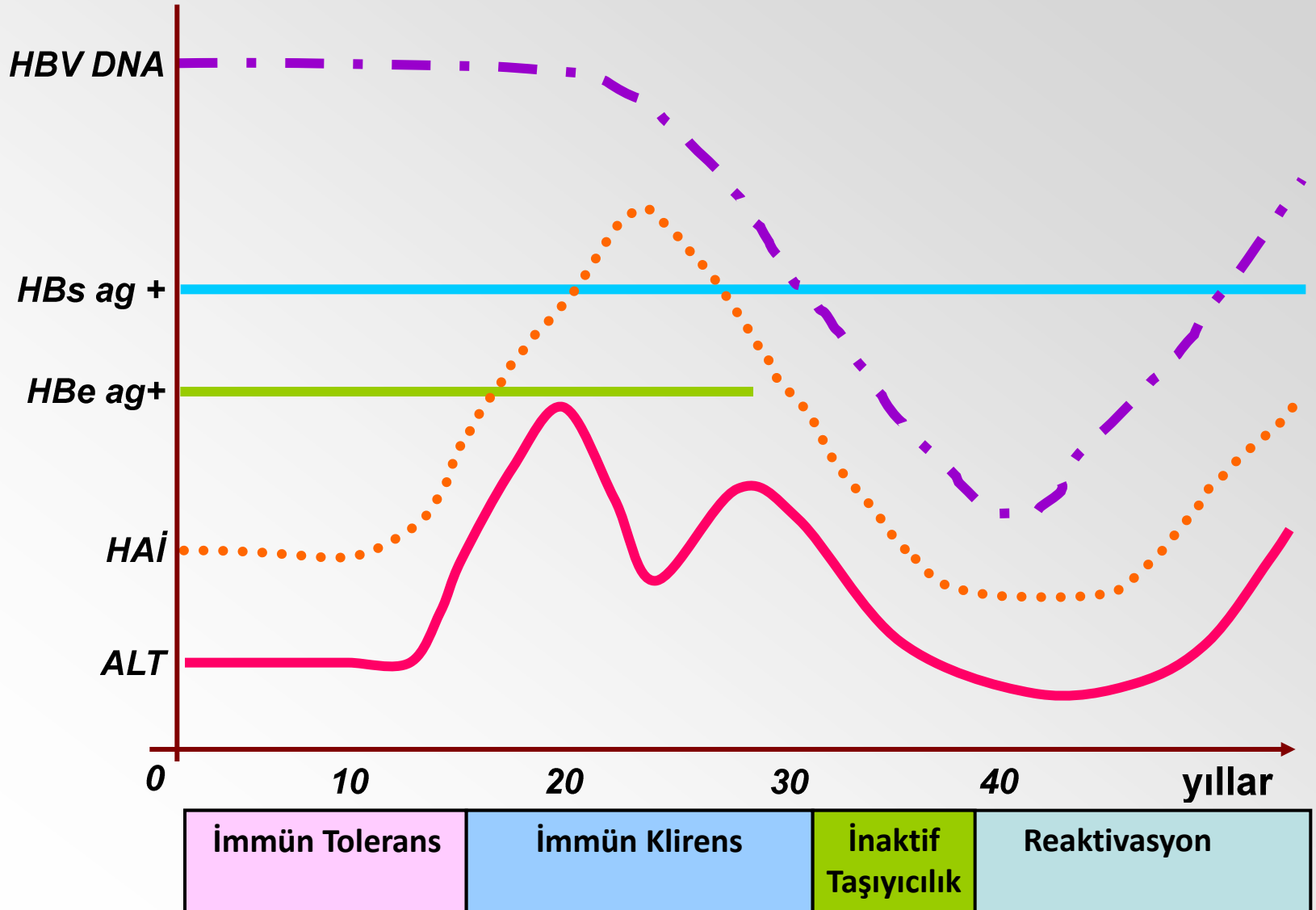
PARENTERAL

- **HBV sitopatik Ø**
- **Hücresel + hümmoral immün sistem**
- **HBV inkübasyonu 120 gün**





KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL GİDİŞİ



HBV enfeksiyonu kimlerde araştırılmalı?

- ALT-AST ↑
- Hepatit, kronik kc hastalığı, S belirti ve bulguları
- HBV (+) saptanan kişinin aile bireyleri
- Sağlık çalışanları
- Toplu bakım yapılan kuruluşlardaki çocuklar
- Dializ hastaları
- HCV + kişiler
- Tx yapılacak hastalar
- Tx vericileri
- İmmünsupresif tedavi / kemoterapi uygulanacak hastalar
- Hamileler
- HBs ag (+) anneden doğan bebekler

Neden araştırılmalı?

- Belirtisiz bireyleri yakalamak

- Önlem almak

- Bulaşı önlemek

- Etiyolojiyi saptamak

- İzlemek

- Tedavi planlamak

Nasıl araştırılmalı?

- HBs ag – Anti HBs
- Anti HBc IgM, IgG
- HBV DNA
- HBe ag – Anti Be

Tanımlar

6 ay ↓
HBs ag (+), Anti HBc IgM (+)



Akut B hepatiti

6 ay ↑
HBs ag (+), HBe ag (+)
ALT ↑
HBV DNA ↑
Kc biyopsisi



Kronik B hepatiti



Tedavi

6 ay ↑
HBs ag (+), HBe ag (+)
ALT N
HBV DNA ↑



İmmüntoleran hasta

6 ay ↑
HBs ag (+), Anti HBe (+)
ALT N
HBV DNA ↓



İnaktif taşıyıcı

HBs ag (-)
Anti HBc IgG (+), Anti HBs (+)
HBV DNA (-)
ALT N



Geçirilmiş, iyileşmiş hepatit B

Kronik HBV Enfeksiyonu

Kronik B hepatiti / İmmüntoleran hasta / İnaktif taşıyıcı

- Öykü (risk etmenleri, aile öyküsü)
- Fizik inceleme
- HDV, HCV, HIV
- HAV → aşılama
- ALT
- Hepatobiliyer USG
- α FP

- Kc biyopsisi

- Tam kan sayımı
- T. Protein, albumin
- PT, PTT

- Aile taraması

TEDAVİ AMACI

HBV'nin tamamen ortadan kaldırılması / baskılanması

- HBe ag kaybı, Anti HBe serokonversiyonu
- HBV DNA kaybı
- ALT'nin normale gelmesi
- AntiHBs serokonversiyonu

ALT alevlenmelerinin önlenmesi

Siroz / HCC'ye ilerlemenin önlenmesi

Kaliteli yaşam

Yaşam süresinin uzatılması

**Enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması
Bulaşın önlenmesi**

Toplumdan HBV'nin temizlenmesi

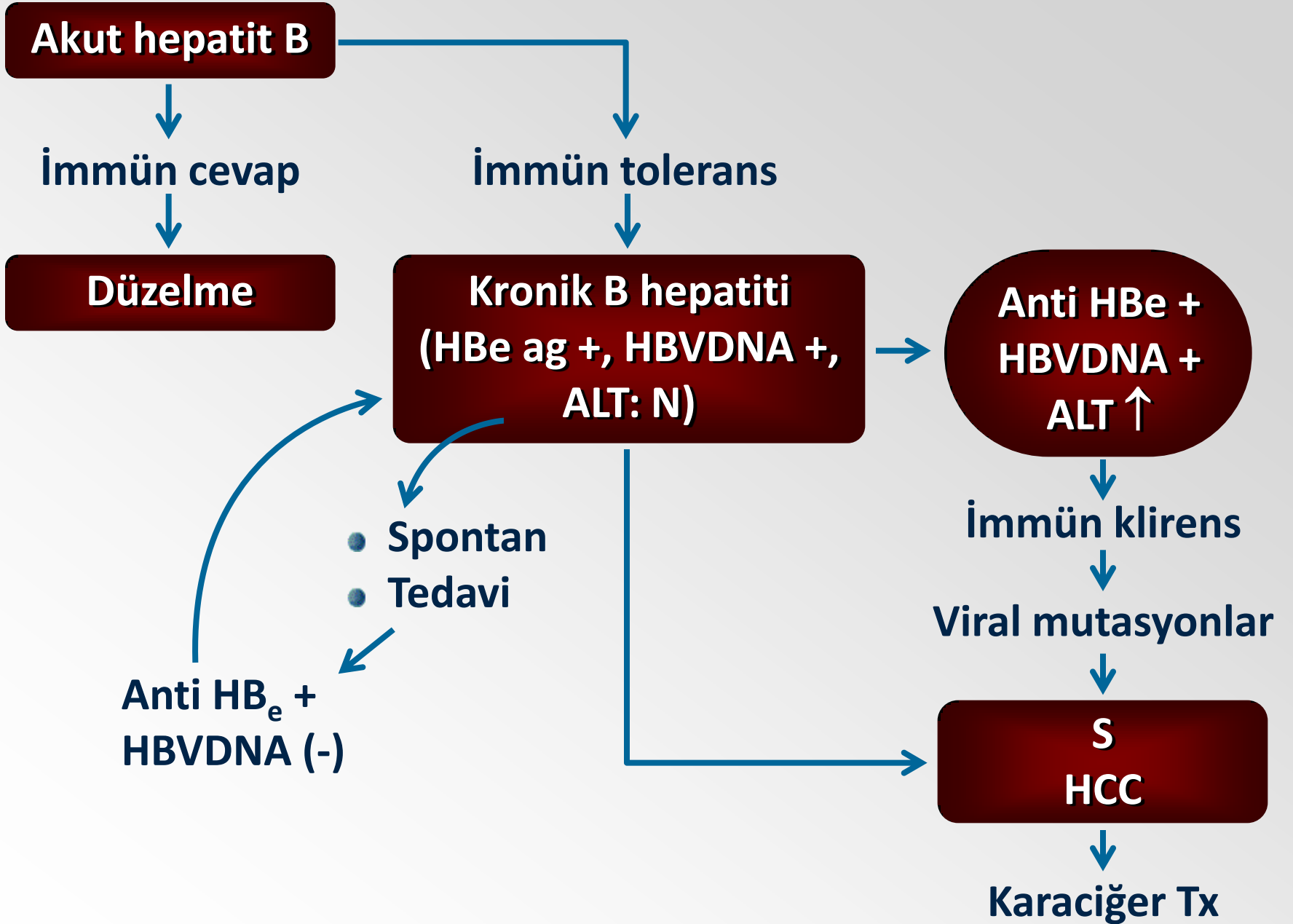
İZLEM AMACI

İmmüntoleran hastalarda

- ALT ↑ yakalanması → Tedavi planlanması
- Kendiliğinden (spontan) serokonversiyonun saptanması (immünlirens)
- HDV süperenfeksiyonu
- Geleceğin annesi / babası

İnaktif taşıyıcılarda

- Reaktivasyonun belirlenmesi
ALT ↑
HBV DNA ↑ → Tedavi planı
- HDV süperenfeksiyonu
- Siroz / HCC yönünden izlem
- Kendiliğinden (spontan) Anti HBs serokonversiyonunun saptanması



HBV'DEN KORUNMA – AŞILAMA

- Tüm yenidoğanlar
- Tüm çocuk ve ergenler
- Sağlık çalışanları
(hekim, hemşire, laborant, teknisyen, temizlikçi)
- Tıp öğrencileri, diş hekimliği öğrencileri, hemşirelik öğrencileri
- Ailesinde HBV olan kişiler
- Tx adayları
- KBY hastaları
- Kronik karaciğer hastaları
- Kontamine iğnelerle temas edenler

Toplumun tümünün korunması

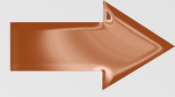
HCV

- **Flaviviridae ailesi**
- **Tek sarmallı RNA virüsü**
- **Genetik heterojen**
- **6 genotipi +**
Türkiye'de genotip 1
 - **Klinik seyir**
 - **Tedaviye cevap**

HCV

- Dünyada 170 milyon kişi kronik HCV enfeksiyonu

ABD'de kronik HCV



Erişkin dönem kronik
karaciğer hastalığı, S, HCC



1° Kc Tx nedeni

- 3 milyon / yılda
- 20 y ↓ → prevalans düşük

**HCV enfeksiyonu toplum
sağlığı sorunudur.**

**Eriřkinlerde sıklık ~
%2**

**Çocuklarda sıklık
~ %0,3**

12 y ↓ %0,2

12 y ↑ %0,4

belirtisiz

**Çocuklarda kronik HCV konusunda
bilgi birikimi az**

HCV – Bulaş Yolları

- **Kontamine kan ürünleri**
- **Kontamine iğnelerle enjeksiyon (iv ilaç kullanımı)**
- **Dikey (anne → bebek)**
- **Cinsel yol**

Hangi çocuklarda HCV enfeksiyon aranmalı

- Çoklu kan Tx gerektiren hastalıklar
 - Kan hastalıkları
 - Kalp ameliyatları
 - Onkoloji hastaları
- Hemodiyaliz hastaları
- Anneleri Anti HCV (+) çocuklar
- ALT ↑ olanlar

Avrupa – 1990’lar öncesi

- Çoklu kan Tx alanlarda Anti HCV %15
- Thalasemi Anti HCV %55-83
- Hemofili Anti HCV %22-46

1990 sonrası

Tarama ile HCV bulaş riski (posttransfüzyon hepatit riski)

1:5000



1:103.000’e düşmüş

Dikey bulaş (perinatal)

Olasılık %5-6

$K > E$

Maternal virüs yükü

Annenin iv ilaç kullanımı

Genotip 3, 4

HIV birlikteliği

Doğum biçimi önemli değil

Anne sütü serbest

Bulaş yolları

- **Perinatal (dikey) %56,2**
- **Parenteral %31,3**
- **Bilinmeyen %12,5**

Patogenez

Sitopatik + immün aracılı (hücresel + humoral)

Hızlı replikasyon
Mutasyon



Genetik heterojenite



İmmün sistemden kaçış

İnkübasyon 7-8 hafta

6 ay ↑ HCVRNA + ➡ Kronik HCV enfeksiyonu

Hastalık Seyrini Etkileyen Faktörler

- Genotip
- Viral yük
- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- ALT ↑
- Koenfeksiyon
- Steatohepatit
- Fe yükü
- Fibrozis
- Obezite
- İmmün supresyon
- Toksinler (alkol)

Çocuklarda



Daha hafif gidişli
kronik HCV
enfeksiyonu

- **HCV'de fibrozis gelişmesi için: 20-30 yıl**
- **Çocuklarda fibrozis %5, S %5 ↓**
- **Fulminan hepatik yetmezlik nadir**

Tanı

Anti HCV +

HCV RNA +

Dalgalanan viremide HCV RNA yanlıř (-) olabilir

Yenidoğanda kronik HCV tanısı (dikey bulaş)

18 ay ↑ Anti HCV (+)
1 ay ↑ HCV RNA (+)

Dikey bulaşın dışlanması için

9 ay ↑ HCV RNA (-)

HCV Tedavisinin Amaçları

- Kalıcı viral yanıt elde edilmesi
- Siroza ilerlemenin durdurulması
- Bulaşın önlenmesi
- Komplikasyonların önlenmesi (HCC)
- Kc Tx gereksiniminin azaltılması, önlenmesi
- Birey ve toplum yararı

Çocuklarda Kronik HCV Tedavisi (3-18 y)

- IFN- α + Ribavirin
- Başarılı
- İyi tolere edilir.

Deneyimli Çocuk Gastroenteroloji Merkezi

SİROZ – PORTAL HİPERTANSİYON

Karaciğerde yaygın fibroz rejeneratif nodül oluşumu



Apoptoz
Fibrogenez

- İnflamasyon
- Sitokin salınımı
- Yıldız hücre aktivasyonu
- Kollajen birikimi
- Hücre dış matriks döngüsü ↑
- Fibrozis
- Hepatosit rejenerasyonu
- Nodül oluşumu

Karaciğerin yapısında bozulma
Karaciğer damarsal yapılarda sıkışma
Karaciğer safra yapılarında sıkışma

Karaciğer kanlanmasında bozulma
Portal hipertansiyon

Karaciğere O₂ ve besin taşınmasında bozulma



Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik

Portal ven trombozu
A-V fistül
Splenik ven trombozu

Posthepatik

Budd-Chiari
Konjestif kalp yetmezliği
VCI obstruksiyonu

İntrahepatik (hepatosellüler)

Otoimmün hepatit
HBV
HCV
 α_1 antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı
Steatohepatit
Glikojen depo tip IV
Toksinler

İntrahepatik (biliyer)

Biliyer atrezi
Primer sklerozan
kolanjit
Kistik fibrozis
Konjenital hepatik
fibrozis
Caroli hastalığı
Koledok kisti
PFIC
Alagille

İntrahepatik (diğerleri)

Venookluzif hastalık
Gaucher hastalığı
İdyopatik

Siroz - Klinik

- **Kompanse (latent)**
- **Dekompanse (aktif)**

Asit

Sarılık

Ensefalopati

Varis kanaması

Fizik Muayene Bulguları

- Malnutrisyon – büyüme geriliği
- İştahsızlık, yorgunluk, kas güçsüzlüğü
- Sarılık
- Kaşıntı
- GIS kanaması
- Asit – karında şişlik
- Bilinç durumu değişikliği

dekompanse ise

Karaciğer küçük, sert, nodüler (depolanma + → karaciğer büyük)

Splenomegali, asit, kolleteraller

Solukluk, siyanoz, spider anjiom

Palmar eritem

Cilt altı kanamalar

Kronik kaşıntı, deri değişiklikleri

Çomak parmak

SSS Bulguları

- Asteriksis
- Uyku hali, apati
- Konuşmada yavaşlama
- Konfüzyon, koma
- Kişilik değişikliği
- DTR \uparrow , \emptyset
- Hiperventilasyon

Endokrin Bozukluk Bulguları

- Hiperinsülinizm
- DM
- Uygunsuz ADH salınımı
- Jinekomasti
- Puberte gecikmesi
- Osteopeni - osteoporoz

Siroz Komplikasyonları

Malnutrisyon, büyüme geriliği

- İştahsızlık
 - Bulantı-kusma
 - Karaciğer metabolik fonksiyon bozukluğu
 - Asit
 - Ödem
 - Organomegali
- } VA yanlıı bilgi verir

Beslenme durum deęerlendirmesi için

- Triceps deri kıvrım kalınlığı
- Kol çevresi
- Vitamin düzeyleri
- Mikrobelerin düzeyleri (Fe, Zn,)

Siroz Komplikasyonları

Asit

- Na kısıtlaması
- Aldesteron antagonisti, furosemid
- Paracentez – albumin Tx
- Spontan bakteriyel peritonit

Hepatorenal Sendrom

- Karaciğer Tx

Koagülopati

- K vit malabsorpsiyonu
- Koagülopati (faktör sentezi ↓)
- Hipersplenizm → trombosit ↓

K vit

TDP

Trombosit Tx

Hepatik Ensefalopati

- Bilinç değişikliği
- Kişilik değişikliği
- Entelektüel gerileme
- Konuşma bozukluğu
- Motor fonksiyon bozukluğu

Hepatopulmoner Sendrom

- Karaciğer disfonksiyonu +
- İntrapulmoner A-V şantlar +
- Arteriyel hipoksemi

Karaciğer Tx

Portal hipertansiyon

- Mortalite
- Morbidite

Portal venöz basıncın 10 mmHg ↑ olması

Tanı

- Klinik
- Laboratuvar
- Görüntüleme
- Patoloji

- ALT, AST
- Bilirubin
- AP, GGT
- Albumin
- PT

- Karaciğer hastalığı varlığı ve tipinin ortaya koyulması
- Etiyolojinin belirlenmesi
- Komplikasyonların saptanması

- Etiyolojik değerlendirme

- Görüntüleme (US, Doppler US)

- Karaciğer biyopsisi
(perkütan / transJ / laparoskopik / US eşliğinde)

Tedavi

- **Altta yatan karaciğer hastalığının spesifik tedavisi**
- **Komplikasyonların önlenmesi – tedavisi**
- **Karaciğer Tx planlanması, yapılması**

Portal Hipertansiyon – Klinik Bulgular

- **Kollateral gelişimi**
 - Mide / Özefagus / Rektum
 - Varis kanaması
- **Splenomegali**

Tanı

- **US**
- **Doppler US**
- **Endoskopi**

Tedavi

- **Primer profilaksi**
 - β bloker (propranolol)
- **Sekonder profilaksi**
 - Skleroterapi
 - Band ligasyonu
 - TIPS
- **Akut varis kanaması**
 - Yoğun bakım
 - A B C
 - Skleroterapi
 - Band ligasyonu
 - Octreotid

- **Tetikleyici olay (GIS kanaması)**
 - **Yoğun bakım**
 - **Protein kısıtlaması**
 - **Lavman / oral laksatif (N yükünü ↓)**
 - **Antibiyotik (neomisin) (amonyak üreten bakteriler ↓)**
 - **Dallı zincirli aa**
-
- **Karaciğer Tx**