



# ÇOCUKLARDA KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

2019

# Karaciğerin görevi

- **Sentez**

- Yağ (Kolesterol, trigliserid...)
- Karbonhidrat (glukoneogenez, glikojenez glikojenolizis)
- Protein [albumin, koagülasyon faktörleri (Faktör I, II, V, VII, IX, X, XI, protein C ve S, antitrombin-III), komplemler]
- Safra asit sentezi

- **Yıkım**

- Toksinler ve ilaçlar
- Hormonlar (insulin)
- Amonyak
- Bilirubin

- **Depolama**

- Besin
- Vitamin-mineral (Vitamin A, D, B12, demir, bakır)

- **Metabolik**

- **İmmunolojik**

- Kupffer hc → APC görevi

# Kronik karaciğer hastalığı

Karaciğerin etkilendiği ve tedavi edilemeyen her türlü süregiden hasar → karaciğerde fibrozis → olayın devam etmesi ile siroz

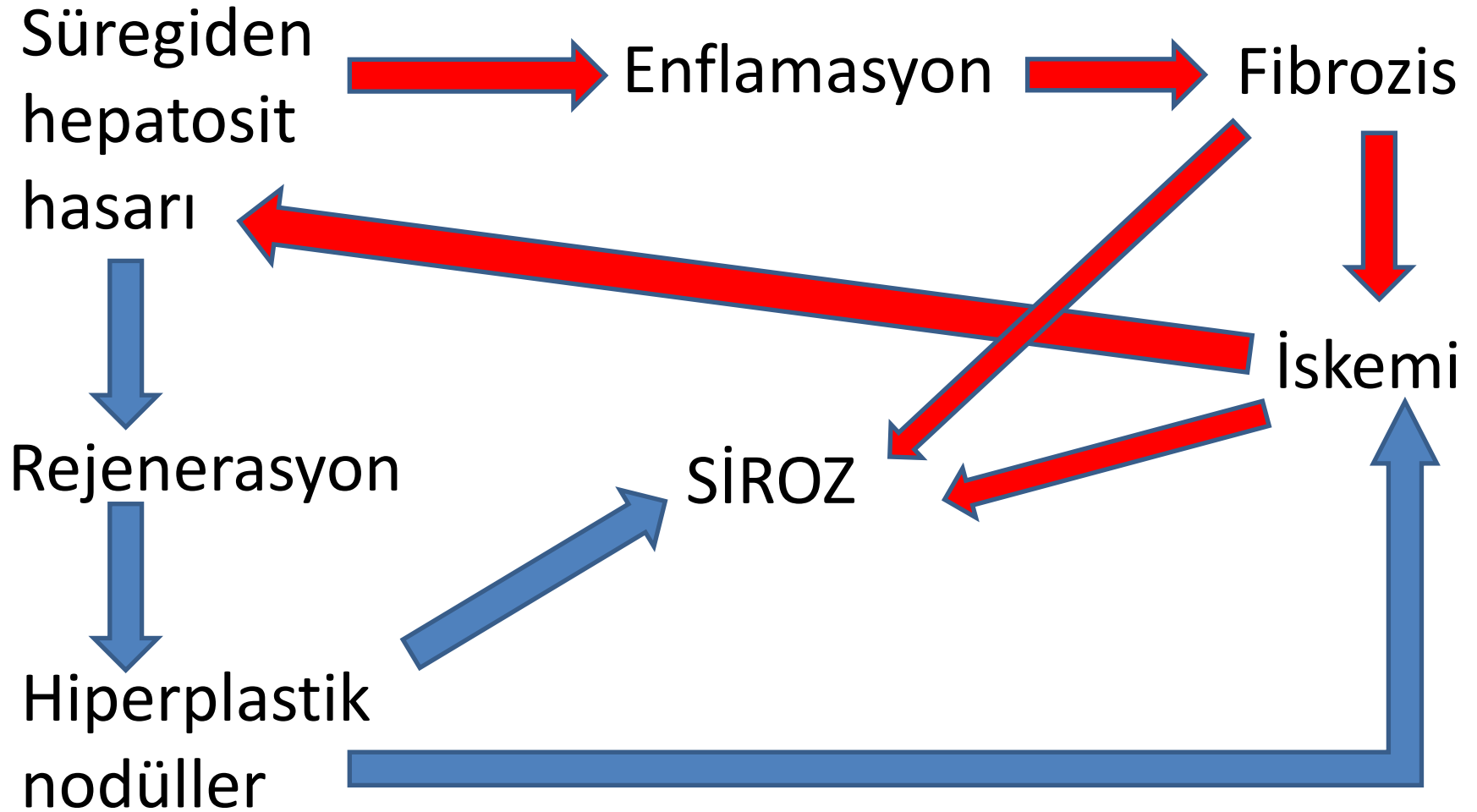
## SİROZ

Fibrozis ve rejeneratif nodül oluşumu ile ortaya çıkan morfolojik yeniden yapılanma sürecidir.

Siroz Grekçe turuncu-kahverengi

anlamındaki → KİRRHOS

# KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI-PATOGENEZ



Enflamasyon



Fibrozis

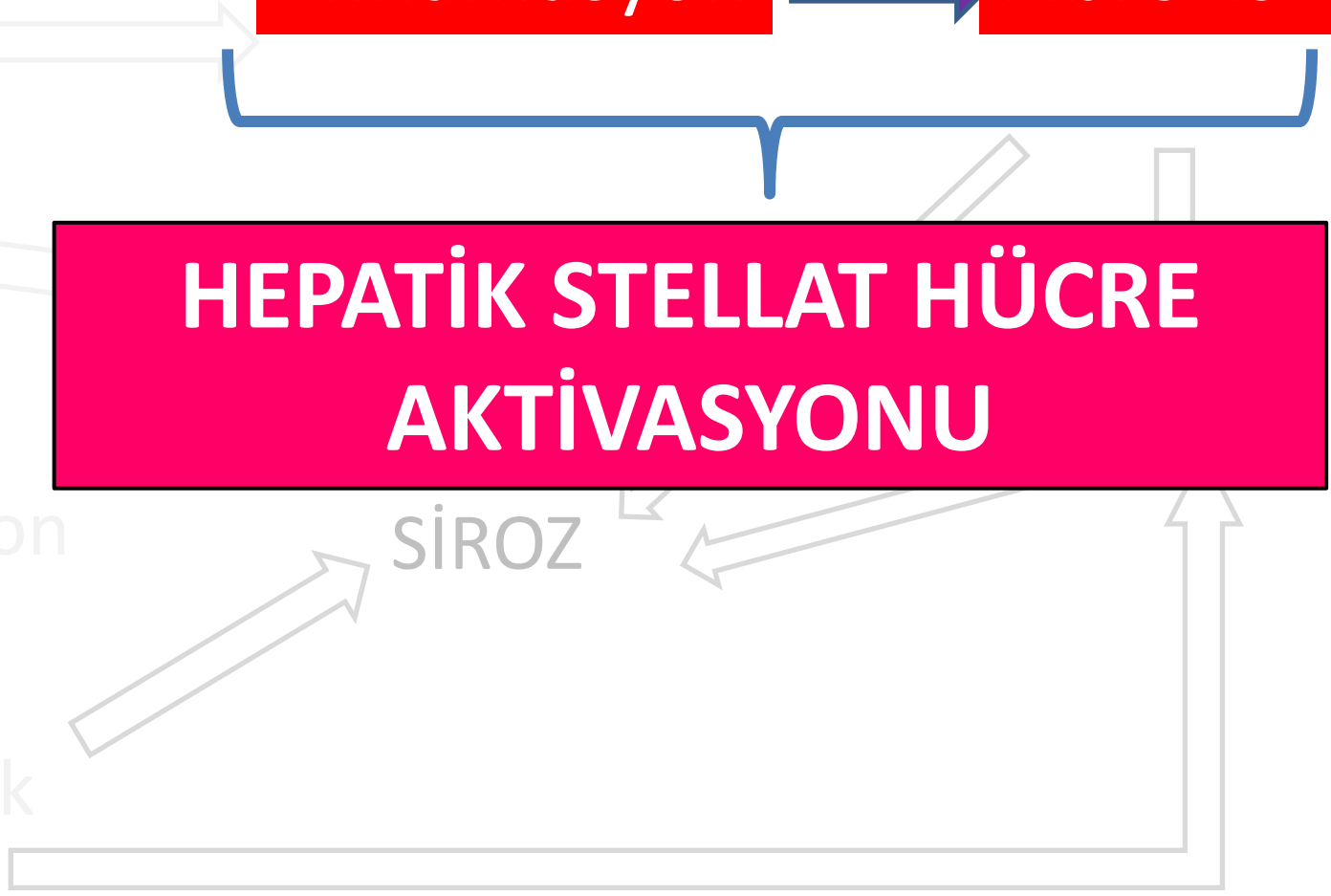
**HEPATİK STELLAT HÜCRE  
AKTİVASYONU**

Süregiden  
hepatosit  
hasarı

Rejenerasyon

Hiperplastik  
nodüller

SİROZ



Hepatosit hasarı



**Hepatik stellat hücre (HSH,  
yıldız hücre) aktivasyonu**



Miyofibroblastik hücreler

**•Sadece hasarlı karaciğerde  
bulunurlar.**

- Aşırı ekstraselüler matriks üretimi
  - Hepatik fibroz
  - Siroz

# Çocuklarda kronik karaciğer hastalığı nedenleri

- 1) Hepatoselüler hastalıklar
- 2) Kolestatik hastalıklar
- 3) Genetik/ metabolik hastalıklar
- 4) Fibropolikistik hastalıklar (siroza yol açmaz)
- 5) Kronik hepatik venöz akım obstrüksiyonu
- 6) Kriptojenik siroz → etyoloji ? (~ %10)

# Hepatoselüler hastalıklar

- 1) Enfeksiyonlar (HCV,HBV±HDV)
- 2) Otoimmün hepatit
- 3) İlaç ve toksinler
- 4) Neonatal hepatit



# Kolestatik hastalıklar

1. Ekstrahepatik biliyer atrezi
2. Alagille sendromu
3. İlerleyici ailesel intrahepatik kolestaz (PFİK)
4. TPN ilişkili kolestaz
5. Toksin/ilaç ilişkili kolestaz
6. Kistik fibrozis
7. Sklerozan kolanjit
8. Graft versus host hastalığı
9. Langerhans hücreli histiositozis

# Metabolik hastalıklar

## 1. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

- Galaktozemi
- Glikojen depo hastalığı tip 3 ve 4
- Fruktozemi

## 2. Lipid metabolizması bozuklukları

- Gaucher hastalığı
- Niemann Pick tip C

## 3. Aminoasit metabolizması bozuklukları

- Tirozinemi
- Üre siklus defektleri

## 4. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları

## 5. Peroksizomal hastalıklar

## 6. Mitokondriyal hastalıklar

## 7. Neonatal hemokromatozis

## 8. Wilson hastalığı

## 9. Alfa-1 antitripsin eksikliği

# Dolaşım/vasküler bozukluklar

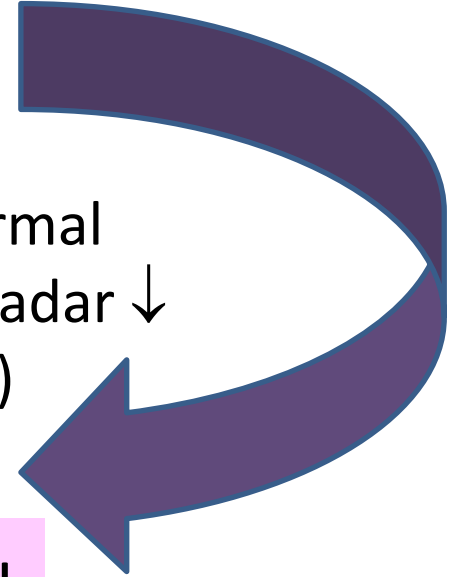
- 1) Budd-Chiari sendromu
- 2) Venookluziv hastalık
- 3) Konjestif kalp yetmezliği
- 4) Konstriktif perikardit

# KLİNİK

- Kompanse kronik karaciğer hastalığı

- Hepatosit havuzunun normal yaşamı sürdüremeyecek kadar ↓
- Fonksiyonel yetersizlik (+)

- Dekompanse kronik karaciğer hastalığı



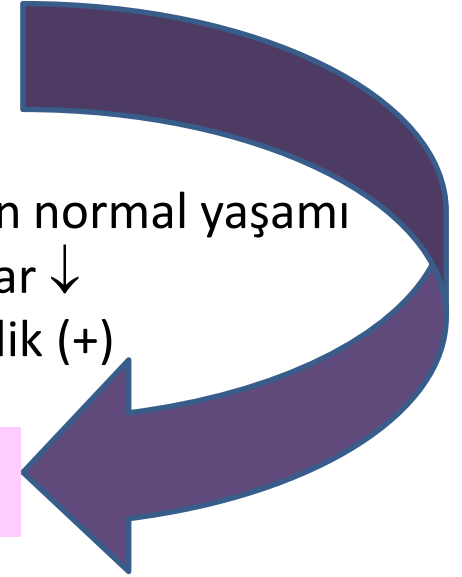
# KLİNİK

- Kompanse kronik karaciğer hastalığı

- Hepatosit havuzunun normal yaşamı sürdüremeyecek kadar ↓
- Fonksiyonel yetersizlik (+)

Dekompanse kronik karaciğer hastalığı

KARACİĞER  
NAKLİ



# Kompanse (latent) kronik karaciğer hastalığı

## Klinik bulgular

- İştahsızlık, halsizlik
- Büyüme geriliği
- Karaciğer-dalak büyüklüğü
- Örümcek anjiyom  $\geq 5$

❖ Dekompanse olabilir !!!!

# Dekompanse (aktif) KKH- Klinik bulgular

- Büyüme gelişme geriliği
- Sarılık
- Kaşıntı, ciltte izleri
  
- Çomak parmak
- Palmar eritem
- Hipertrofik osteoartropati
  
- Karın şişliği (Asit, SM)
- Kc küçük, sert (nodüler)
- Dalak büyüklüğü
- Genişlemiş yüzeysel venler
- Kaput medusa
  
- GIS kanaması (varis, portal gastropati)

# Dekompanse (aktif) KKH- Klinik bulgular

- Endokrin bulgular

- Gecikmiş puberte
- Osteopeni/osteoporoz
- Jinekomasti

- Nörolojik bulgular

- Asteriksis, Babinski (+), DTR ↑
- Kişilik değişiklikleri
- Bilinç değişiklikleri



# Laboratuvar bulguları-Kompanse KKH

- Transaminaz yüksekliği +/-
- Bilirubin yüksekliği +/-

# Laboratuvar bulguları-Dekompanse KKH

- **Sentez testleri !!!**
  - Serum albumin düzeyi ↓
  - Protrombin zamanı ↑
  - Üre ve kolesterol ↓ (Son dönemde sentezleri bozulur)
- **Hepatosit hasarı**
  - ALT, AST N/hafif ↑
- **Safra yolu hasarı ya da safra akımı tıkanması**
  - ALP, GGT, total ve direk bilirubin ↑
- **Hipersplenizm bulguları (Sitopeni)**
- **Özellikle kolestatik olgularda yağda eriyen vitamin eksiklikleri (ADEK)**

# LABORATUVAR BULGULARI-3

## Etyolojiye yönelik

- Viral belirleyiciler (HBV, HCV, HDV)
- Otoimmün belirleyiciler
  - ANA, ASMA, LKM-1, ANCA, LC-1, SLA, AMA (1/10)
  - IgG, sedimentasyon, CRP
- Metabolik belirleyiciler
  - Seruloplazmin, 24 sa idrar Cu
  - A1AT düzeyi
  - Ter testi
  - İRM, idrarda şeker kromatografisi, GALT aktivitesi
  - KŞ, lipidler, ürik asit, kan gazı, CK
  - Ferritin
  - AFP
  - Laktat, pruvat, amonyak
  - İKAA, tandem MS, İOA, ÇUZYA.
  - KIAB
- Genetik çalışma (HFI, NP, Gaucher, ...)

# RADYOLOJİK BULGULAR

- USG
- Doppler USG
- Transient elastografi
- Kontrastlı spiral karın tomografisi
- Karaciğer MR/MRCP

# USG

## PORTAL VEN DOPPLER USG

- Karaciğer büyüklüğü/ parankim heterojenitesi
- Dalak büyüklüğü/ parankimi
- Portal /hepatik ven ve dalları
  - Akım yönü, hızı
  - Trombüs
- Kollateraller →
  - Gastrohepatik ligaman ve porta hepatiste kollateraller
  - V.azygos dilatasyonu
  - Koroner venin görülmesi
  - Omentum minörde kalınlaşma
  - Lig. Tereste kan akımı (paraumbilikal kollateraller)

# ÜST GIS ENDOSKOPİSİ

- Özofagus varisi
- Gastrik varis & portal gastropati

# HİSTOPATOLOJİ

- Hepatositler
- Safra yolu epiteli, kolestaz değerlendirilmesi
- Enflamasyon, infiltrasyon
- Fibrozis
- Özel boyama
  - PAS, bakır, demir, yağ hc
  - HCV, HBV...
- Kuru bakır ağırlığı-demir ağırlığı

# HİSTOPATOLOJİ - SİROZ

- Canlı hepatositleri çevreleyen fibrotik bantlardan oluşan sirotik (rejenere) nodüller
- Siroz tanısında histopatolojik değerlendirme önemlidir, ancak etyolojik nedeni ortaya koymada özgül değildir.



# SİROZ KOMPLİKASYONLARI

- **Portal HT**
- **Hepatik ensefalopati**
- **Hepatorenal sendrom**
- **Hepatopulmoner sendrom**
- **Malnütrisyon/ büyüme geriliği**
- **HCC**

# Portal ven sistemi

- Splenik ven
- Superior mezenterik ven
- İnférieur mezenterik ven
- Koroner venler

# Portal HT

- \*Portal alanlarda enflamasyon/fibrozis → portal venül basısı
- \*Aktive Stellat hc ve vasküler düz kas kontraksiyonu
- \*Sinüzoidal hücrelerin VD salımı, VD etkisine yanıt vermesinin bozulması (NO, endotelin, anjiotensin 2)



# Portal HT

- Kollateral gelişimi
- Asit
- Splenik konjesyon

# Portal HT

## – Kollateral gelişimi



– Asit

– Splenik konjesyon

- Özofagus
- Midenin üst kısmı
- Rektum
- Splenorenal
- Retroperitoneal organlar
  - Gastrodiafragmatoadrenal
  - Gastrodiafragmatorenal
- Karın ön duvarında yüzeysel kollateraller
- Umblikal kollateral venler(kaput medusa)

# Portal HT

– Kollateral gelişimi

– Asit

– **Splenik konjesyon**



▪ Dalak büyüklüğü

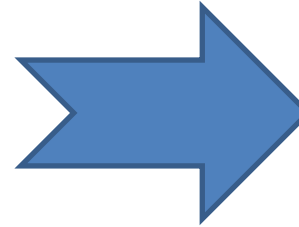
▪ Hipersplenizm

# Portal HT

- Kollateral gelişimi
- Splenik konjesyon

– **Asit**

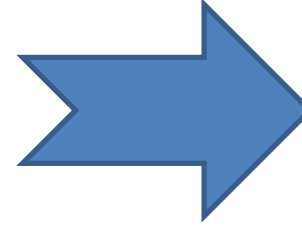
- Artmış sinuzoidal basınç
- Sistemik arteriolar vazodilatasyon
- Na ve H<sub>2</sub>O retansiyonu



**Asit**



- Artmış sinuzoidal basınç
- Sistemik arteriolar vazodilatasyon
- Na ve H2O retansiyonu



**Asit**

### **Spontan bakteriyel peritonit (SBP)**



Ateş ,halsizlik  
Genel durumda bozulma  
Hızla gelişen karın distansiyonu  
Karın ağrısı  
Sarılık↑

- Tanısal ponksiyon !!!!
- Lökosit  $>250/\text{mm}^3$  → iv anb

# MALNÜTRİSYON

•Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların %60-80'inde (+)

• Nedenleri:

1) İştahsızlık

2) Büyüme hormonunun anabolik etkilerine periferik direnç, IGF-1↓, IGFBP-3 ↓

3) Yağ malabsorbsiyonu

Tanı:

Triseps deri kıvrımı/ orta kol çevresi ölçümü

- İntrapulmoner vasküler dilatasyon
- Hipoksemi
- Karaciğer hastalığı

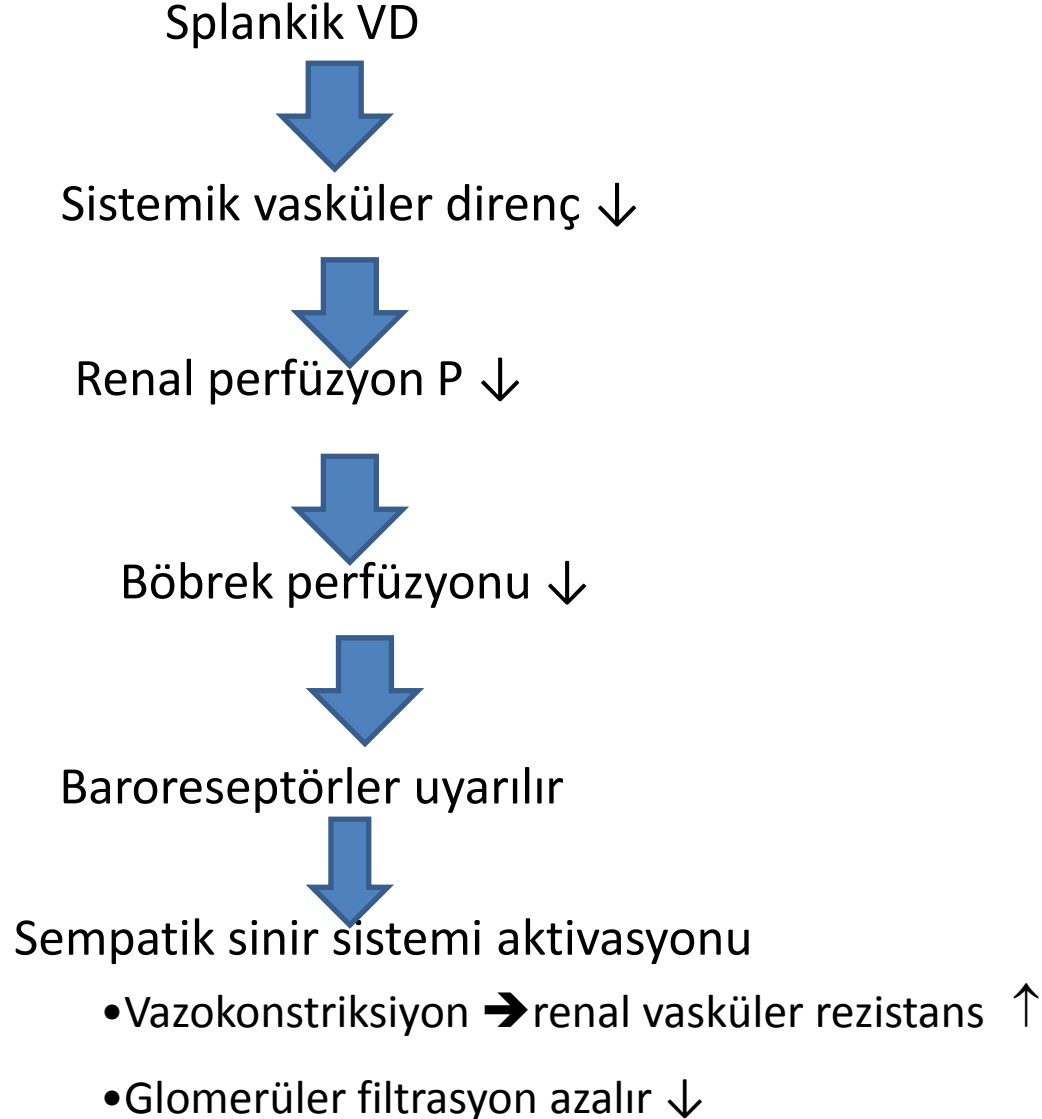
## HEPATOPULMONER SENDROM



- Egzersiz intoleransı
- Solunum sıkıntısı
  - Otururken SaO<sub>2</sub> <%96
  - Yatınca dispne azalma
- Siyanoz (dudak ve parmaklarda)
- Çomak parmak

# Hepatorenal sendrom

Fonksiyonel bir böbrek yetmezliğidir.



# Hepatik ensefalopati

- Hepatik ensefalopati karaciğerin detoksifikasyon fonksiyon bozukluğunun göstergesidir.
- Nöropsikiyatrik fonksiyonlarda bozulma (+)
- Karaciğerin son döneme kadar korunan bu fonksiyonun bozulması ağır yetmezliğe işaret eder.

# KOAGÜLAOPATI

- Prokoagülatif ve antikoagülan faktörlerin sentezlerinde azalmaya bağlı olarak hemostaz bozulur. Kanama ve tromboz riski artar.
- **K vitamini eksikliği**
- Hipersplenizme ve karaciğerde trombopoetin sentezinde azalmaya ikincil gelişen **trompositopeni**
- **Trombosit fonksiyonlarında bozulma**

# Malignite

- Hepatoma
  - Hepatoselüler kanser
  - **Vertikal geçişli kronik HBV 10-15 y**
  - **GDH tip 1'da 10 yaş**
  - **Tirozinemide ise ilk 3-5. ayda**
- HCC riski ↑

# MEDİKAL TEDAVİ

## ETYOLOJİYE YÖNELİK TEDAVİ

- **Kronik viral hepatitlerde (HBV, HCV)**, interferon ve antiviral ajanlar
- **Wilson Hastalığı** ömür boyu Cu'dan kısıtlı diyet ve şelatör ajanlar
- **Galaktozemi** → Diyet
- **Tirozinemi tip-1** tirozin, fenilalaninden kısıtlı diyet ve metabolik bozukluğa karşı NTBC [2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione kullanılması ]
  - Her koşulda HCC riski (+)! Kc nakli!!
- **Otoimmün hepatitler** immünsüpresif tedavi



# DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

- 1) Beslenme düzenlenmesi
- 2) Kolestazlı çocuklarda vitamin desteđi (ADEK)
- 2) Koagülopatinin düzeltilmesi
- 3) Asit tedavisi [Diüretik (spirinolakton, furosemid), boşaltıcı parasentez..]
- 4) Varis kanmasının önlenmesi-tedavisi
- 5) Aşıların tamamlanması

KARACİĞER NAKLİ

# WILSON HASTALIĞI

- OR geçişlidir.
- Prevelans 1/30.000, Taşıyıcılık 1/90
- 13q14.3 kromozomda lokalize ATP7B genindeki mutasyon (+)
- Erken çocukluktan-erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir.
- Hepatositte, golginin apikal membranında bulunan ve bakır atılımını sağlayan ATP7B taşıyıcı proteininin defektif olması nedeni ile bakırın safraya atılımı bozuktur. Bakır hepatositlere hapsolür.
- Beyin, kornea ve böbrekte aşırı bakır birikimi olabilir.

# WILSON HASTALIĞI- KLİNİK

- ✓ Belirtisiz
  - ✓ Transaminaz yüksekliği
  - ✓ Aile taraması
- ✓ Karaciğer hastalığı
- ✓ Nörolojik/psikiyatrik tutulum
- ✓ Göz tutulumu (Kayser Fleischer halkası)
- ✓ Böbrek tutulumu (Aminoasiduri, renal tübüler asidoz, taş)
- ✓ Hematolojik tutulum
- ✓ İskelet tutulumu (rikets, artropati)

# Karaciğer tutulumu

- Hepatomegali
- Belirtisiz transaminaz yüksekliği
- Akut hepatit
- Fulminan karaciğer yetmezliği  $\pm$  hemoliz
- Kronik karaciğer yetmezliği

# Wilson hastalığı-Nörolojik/psikiyatrik tutulum

- Konuşmada bozulma
- İnce motor hareketlerde bozukluk (giyinme, yazı yazma)
- Okul başarısında bozulma
- Disfaji, aşırı salya akması
- Tremor
- Distoni
- Korea benzeri hareketler
- Ataksi
- Maske yüz
- Nöbet
- Duygu durum bozuklukları, depresyon

# Göz tutulumu

Kayser-Fleischer halkası

Ayçiçeđi (Sunflower)  
katarakt



- **Kayser-Fleischer halkası**

- Nörolojik tutulumu olanlarda sıklıkla eşlik eder (%95)
- Nörolojik belirti (-) ise %50-60 (+)

# Wilson hastalığında tanıya yaklaşım

- Aile öyküsü
- Klinik bulgular (Karaciğer, nörolojik)
  - Kayser-Fleischer halkası
- Laboratuvar testleri
  - Hematolojik
  - Kc işlev testleri, transaminaz düzeyleri
  - Serum serbest bakır düzeyi
  - Seruloplazmin düzeyi
  - 24 saatlik idrar bakır düzeyi
  - D-penisillamin uyarı testi
- Karaciğer histopatolojisi ve kuru bakır ölçümü
  - Kraniyal MRI
- Genetik inceleme

KF halkası (+)

Seruloplazmin ↓

24 sa idrar bakır ↑

Kc kuru bakır ağırlığı ↑

(> 250µg/g kuru ağırlık)



**Wilson  
hastalığı**

# TEDAVİ

Wilson hastalığı tedavi edilebilir bir kronik karaciğer hastalığıdır

## Amaç

Dokularda birikmiş bakırın atılması

Diyetle alınan bakır emiliminin önlenmesi



# TEDAVİ

- Bakırdan kısıtlı diyet
  - Çikolata
  - Kabuklu yemişler
  - Kabuklu deniz ürünleri
  - Sakakat
  - Mantar

**YASAK**

**Aile  
taraması**



•ilaç tedavisi

Ömür boyu

- D-pensillamin
- Trientin
- Ammonium tetrahiomolybdate
- Çinko

**Kc nakli**

- Fulminan Kc yetmezliği
- Son dönem kc sirozu (dekompanse siroz)
- Şelasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalık

# Otoimmün hepatit

- Kronik enflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır.
- Otoantikör pozitifliğine göre 2 tip tanımlanmıştır

# Otoimmün hepatit

	Tip 1	Tip 2
Otoantikör pozitifliği	Anti nükleer ab [ANA] Anti smooth muscle ab [ASMA] Anti perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor [ANCA] Anti soluble liver antijen (SLA) Anti aktin antikor	Anti liver/kidney microsomal ab [LKM-1] Anti liver cytosol-1 [LC-1] Anti LKM-3
Yaş	Puberte döneminde (2/3'ü)	Daha küçük yaşta
Cinsiyet	K>E	K>E
Genetik yatkınlık	HLA DR*0301 sıklığı ↑↑	HLA DR*0701 sıklığı ↑↑

ASMA: Düz kas aktinine karşı ab

LKM-1: Sitokrom P4502D6 (CYP2D6) karşı ab

LC-1 : Formiminotransferaz siklodeaminidaz karşı ab

# Otoimmün hepatit

	Tip 1	Tip 2
Otoantikör pozitifliği	Anti nükleer ab [ANA] Anti smooth muscle ab [ASMA] Anti perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor [ANCA] Anti soluble liver antijen (SLA) Anti aktin antikor	Anti liver/kidney microsomal ab [LKM-1] Anti liver cytosol-1 [LC-1] Anti LKM-3
Yaş	Puberte döneminde (2/3'ü)	Daha küçük yaşta
Cinsiyet	K>E	K>E
Genetik yatkınlık	HLA DR*0301 sıklığı ↑↑	HLA DR*0701 sıklığı ↑↑

Diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir.

- Otoimmün tiroidit
- Çölyak hastalığı
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- DM
- Sjögren hastalığı
- Hemolitik anemi

# Klinik bulgular

- Rastlantısal transaminaz ↑
- Akut başlangıçlı
  - Viral hepatit gibi
    - İştahsızlık, yorgunluk, halsizlik
    - Karın ağrısı, bulantı, kusma
    - Sarılık
  - Fulminan karaciğer yetmezliği
- Sinsi gidişli
  - Aralıklı sarılık bulgusu  $\pm$ , halsizlik, istahsızlık, kilo kaybı
  - Başka belirti  $\emptyset$
- Siroz + portal hipertansiyon bulguları

# Tanı

- Viral, metabolik, toksik nedenlerin dışlanması
- Aminotransferazlar ↑
- IgG ↑
- Otoantikör pozitifliği
- Eşlik eden otoimmün hastalık varlığı
- Karaciğer biyopsisi

# Tedavi

- Kortikosteroid  
2 mg/kg/gün maks. 60 mg/gün
- Azathioprin  
2 mg/kg/gün
- Diğer immünosupresan tedaviler
- Karaciğer nakli

# KRONİK HBV ENFEKSİYONU

- Ülkemiz hepatit B açısından orta endemik bir ülkedir. (%5-8)
- Bulaş yolları:
  - Horizontal yol
  - Parenteral yol
  - Vertikal yol
- Klinik seyir
  - Akut HBV enf (Belirti +/-)
  - Kronik HBV enfeksiyonu → Sıklıkla belirtsiz  
→ >6 ay → HBs ag (+)





# Kronik HBV enfeksiyonu

	HBs ag	Anti HBs	HBe ag	Anti HBe	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	HBV DNA	ALT
Asemptomatik hepatit B taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	Düşük kopya/-	N
İmmun toleran evre	+	-	+	-	-	+	↑↑↑	N
İmmun yanıt evresi	+	-	+	-	-	+	↑↑↑	↑

# Kronik HBV enfeksiyonu

	HBs ag	Anti HBs	HBe ag	Anti HBe	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	HBV DNA	ALT
Asemptomatik hepatit B taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	Düşük kopya/-	N
İmmün toleran evre	+	-	+	-	-	+	↑↑↑	N
İmmün yanıt evresi	+	-	+	-	-	+	↑↑↑	↑

•Öykü (risk etmenleri, aile öyküsü)

•Fizik inceleme

•Laboratuvar

•ALT

•HDV, HCV, HIV

•HAV → aşılama

•Hepatobiliyer USG

•αFP



3-6 aylık ara  
ile yakın izlem

# TEDAVİ

- Amaç

- Bireysel

- HBV'nin tamamen ortadan kaldırılması / baskılanması
    - Siroz / HCC'ye ilerlemenin önlenmesi
      - Kaliteli ve uzun yaşam

- Toplumsal

- Bulaşın önlenmesi
    - Enfeksiyonun toplumdan temizlenmesi

- İnterferon

- Nükleozid analogları (Lamivudin, adefovir, tenofovir, etankavir)

# KRONİK HCV ENFEKSİYONU

- Çocuklarda sıklık → ~ %0,3
- Sıklıkla sessizdir.
- Akut enfeksiyon sonrasında %70-80 kronikleşir.
- Bulaş: **Vertikal, parenteral**, cinsel yol.
- ALT çok uzun süre normal seyredip, daha sonra kronik hepatit, siroz ya da HCC bulguları ile karşımıza çıkabilir.
- Çocuklarda seyri çok yavaş olsa da nadiren HCC ve siroz (%0.8-%2) bildirilmiştir.

# KRONİK HCV ENFEKSİYONU

## Riskli çocuklar

- Çoklu kan transfüzyonu gerektiren hastalıklar
- Hemodiyaliz hastaları
- Anneleri Anti HCV (+) çocuklar

## TANI

- ALT (ALT düzeyinde dalgalı seyir görülebilir)
- Anti HCV (+)
- HCV RNA (+)

# TEDAVİ

## AMAÇ

- Kalıcı viral yanıt elde edilmesi
- Siroza ilerlemenin durdurulması ve HCC nin önlenmesi
- Bulaşın önlenmesi

>12 yaş

Genotipe göre →

- IFN- $\alpha$  + Ribavirin
- Ledipasvir-sofosbuvir
- Sofosbuvir-ribavirin

# ÖZET

- Karaciğer sirozu ciddi morbidite-mortalite!
  - Komplikasyonlar!!!!
- Etiyoloji → Tedavi
- DESTEK TEDAVİ!!!
  - Büyüme gelişmenin desteklenmesi
- ORTAK SON → KARACİĞER NAKLİ
  - Zaman ??