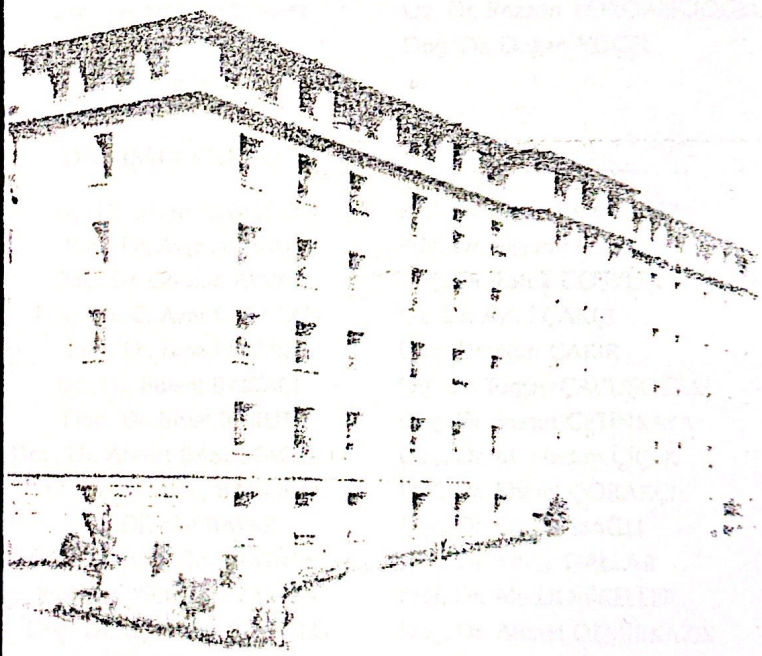
ISSN: 1300-0055

SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA HASTANESİ

# ANKARA HASTANESİ TIP DERGİSİ

## MEDICAL JOURNAL OF ANKARA HOSPITAL



Üç Ayda Bir Yayımlanır

# ANKARA HASTANESİ TIP DERGİSİ
## MEDICAL JOURNAL OF ANKARA HOSPITAL



**EDİTÖR**
Op. Dr. Savaş TEZEL

**EDİTÖR YARDIMCILARI**

Doç. Dr. Ülker GÜL  Uz. Dr. Mustafa Aydın ÇEVİK

**YAYIN KURULU**

Uz. Dr. Nilgün ACAR
Uz. Dr. Yaşar ACAR
Doç. Dr. Yalçın ARAL
Doç. Dr. Zeki BUHARALI
Op. Dr. Sunay DUMAN
Doç. Dr. Meral EKŞİOĞLU
Doç. Dr. Demokan EROL
Doç. Dr. Bülent GÖKMEN
Doç. Dr. Levent E. İNAN
Uz. Dr. Uğur KOŞAR
Op. Dr. Ali Ulvi ÖNGÖREN
Op. Dr. Cavit ÖZERİ
Doç. Dr. Esin ÖZYILKAN
Prof. Dr. Seçkin SARI
Op. Dr. Behçet SEPİCİ
Prof. Dr. Gülten TANYER
Uz. Dr. Necla TÜLEK
Uz. Dr. Nurten ÜNAL
Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN
Op. Dr. Hasan YILDIRIM
Uz. Dr. Rezzan YORGANCIOĞLU
Doç. Dr. Doğan YÜCEL

**DANIŞMA KURULU**

Doç. Dr. Nejat AKALAN
Prof. Dr. Hamdi AKAN
Prof. Dr. Okan AKHAN
Doç. Dr. Yonca Aydın AKOVA
Doç. Dr. Fehmi AKSOY
Doç. Dr. İskender ALAÇAYIR
Prof. Dr. Gültekin ALTAY
Prof. Dr. M. Nur ALTINÖRS
Prof. Dr. Kürşat ALTINTAŞ
Doç. Dr. M. Uğur ALTUĞ
Prof. Dr. Erdal ANADOL
Doç. Dr. Rana Y. ANADOLU
Prof. Dr. Kadri ANAFARTA
Doç. Dr. Dilek ARMAN
Prof. Dr. Gülnaz ARSLAN
Prof. Dr. Metin ARSLAN
Op. Dr. Bekir Sıtkı ASLAN
Prof. Dr. Nilgün ATAKAN
Prof. Dr. O. Şahap ATİK
Prof. Dr. Pınar AYDIN
Prof. Dr. Raci AYDIN
Uz. Dr. Nesrin AYDIN
Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU
Prof. Dr. Ayşe AYHAN
Doç. Dr. Göksun AYVAZ
Doç. Dr. C. Avni BABACAN
Prof. Dr. İsmail BALIK
Uz. Dr. Bülent BALTACI
Doç. Dr. İsmet BARUT
Doç. Dr. Ahmet BAŞUSTAOĞLU
Prof. Dr. A. Sertaç BATIOĞLU
Op.Dr. Akif BAYAR
Prof. Dr. Mehmet Zeki BAYRAKTAR
Prof. Dr. Yusuf BAYRAKTAR
Doç. Dr. Uğur BERBEROĞLU
Prof. Dr. Aytekin BESİM
Doç. Dr. Zeynel BEYHAN
Doç. Dr. Ali BİÇİMOĞLU
Doç. Dr. Erhan BİLİR
Prof. Dr. Seher BOSTANCI
Doç. Dr. Nesrin BÖLÜKBAŞI
Prof. Dr. Selçuk BÖLÜKBAŞI
Prof. Dr. M. Kutlay BURAT
Prof. Dr. Zeliha K. BÜYÜKBİNGÖL
Prof. Dr. A. Tevfik CENGİZ
Prof. Dr. Peyami CİNAZ
Doç. Dr. Faruk COŞKUN
Uz. Dr. Aytül ÇAKÇI
Doç. Dr. Nuri ÇAKIR
Op. Dr. Turgay ÇAVUŞOĞLU
Doç. Dr. Mesut ÇETİNKAYA
Doç. Dr. M. Nedim ÇİÇEK
Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI
Doç. Dr. Güner DAĞLI
Doç. Dr. Yıldız DALLAR
Prof. Dr. Alp DEMİRELLER
Doç. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK
Doç. Dr. Serdar DİLBAZ
Prof. Dr. Derya DİNÇER
Prof. Dr. Fitnat DİNÇER
Prof. Dr. Kemal DİNÇER
Doç. Dr. Levent DOĞANCI
Op. Dr. Muammer M. DOĞAN
Prof. Dr. Mahmut Nedim DORAL
Uz. Dr. Ayhan DURAN
Doç. Dr. Gürsel DURSUN

## Yayın ve Makale

### DERGİ HAKKINDA

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 1966 yılında yayın hayatına başlamıştır. Dergi 4 ayda bir olmak üzere her yıl 3 sayı olarak yayınlanmaktadır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslar arası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. Prof. Dr. Ali Pekcan Demiröz editörlüğünde çalışmalarını yürütmekte olan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2008 yılından itibaren online sistem üzerinden yayın hayatına devam etmektedir. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.Temel hedef kitlemiz tıp alanında tüm branşlardaki araştırma görevlileri, uzman ve öğretim üyeleridir.




**DERGİ YÖNETİMİ**

**Baş Editör/Chief editor**
Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

**Editör/Editor**
Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN

**Editör Yardımcıları/Associate Editors**
Op. Dr. Adnan HASANOĞLU
Doç. Dr. Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2001; 34 (1-2)

# Alfa 1 Antitripsin Eksikliğinin Neden Olduğu Bir Neonatal Kolestaz Vakası

**Dr. Ahmet Yağmur Baş[2], Dr. Benal Kunak[3], Dr. Tülin Köksal[4], Dr. Tuğba Lüleci[4]**
**Dr. Pınar Teoman[4], Dr. Ülker Ertan[5]**

[1] Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Ankara
[2] Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı,Başasistan, Ankara
[3] Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Şef Yardımcısı, Ankara
[4] Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, Ankara
[5] Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı,Klinik Şefi, Ankara

## ÖZET

*Alfa 1 antitrypsin (AT) serumda bulunan en önemli proteaz inhibitörüdür.Eksikliğinde neonatal kolestaz ve geç çocukluk döneminde siroza ilerleme olabilir.Hastalarda karaciğer hastalıkları çeşitlidir.Sarılık,akolik gayta, hepatomegali yaşamın ilk haftasında mevcuttur, ancak sarılık ilk dört ay içinde genellikle kaybolur.Tamamen iyileşme, persistan karaciğer hastalığ veya siroz gelişimi takipte görülebilir.*

*Vakamızda bir haftalık iken sarılığı ortaya çıkan 40 günlük bir hastayı sunduk.Hasta kolestaz nedeni ile araştırılırken serum alfa 1 AT seviyesinin düşük olduğu bulundu ve yapılan karaciğer biyopsisi tanıyı destekledi.Hastamızda alfa 1 AT eksikliğine bağlı diğer organ tutulumları yoktu.*

***Anahtar kelimeler:*** *Kolestaz, Alfa 1 antitripsin eksikliği*

## *A Case With Neonatal Cholestasis Due To Alpha 1 Antityripsin Deficiency*

## SUMMARY

*Alpha 1 antitrypsin is the major serum protease inhibitor. Deficiency of alpha 1 antitrypsin leads to neonatal cholestasis and later childhood chirosis. In affected patients liver disease is variable. Jaundice,acholic stool,hepatomegaly are present during the 1st week of life, but the jaundice usually clears during the first four months.Complete resolution, persistent liver disease or the development of chirosis may follow.*

*In our case we reported a 40 days old patient which jaundice started during the first week.Alpha 1 AT deficiency in serum was detected which liver biopsy supported.İn our patient there was no other organ involvement due to alfa 1 AT deficiency.*

*Key Words: Cholestasis, Alpha 1 antitripsin deficiency*

## GİRİŞ

Alfa 1 AT karaciğerde sentezlenen insan serumundaki başlıca proteaz inhibitörüdür. Total proteaz inhibitör aktivitesinin %90'ından fazlasını teşkil eder[1]. Alfa 1 aktivitesi lökosit elastazını, trypsini, plazmini, trombini ve kininleri inhibe eder[2]. Alfa 1 AT eksikliğinde karaciğer en sık tutulan ikinci organdır. Alfa 1 AT eksikliği süt çocukluğu döneminde kolestaza neden olabilir. Alfa 1 AT eksikliği çocukluk dönemi kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedenlerinden biri olmasına rağmen kronjk karaciğer hastalığına çoğunlukla ilerlemez[3].

Alfa 1 AT eksikliği vakalarının bir kısmı siroza ilerlerken bir kısmı ilerlememektedir. Siroza ilerleyenlere baktığımızda bunlarda karaciğer biopsisinde fibrozis görülme sıklığı daha yüksek, sarılıkları daha persistan seyreder. Splenomegali daha erken meydana gelir ve karaciğer fonksiyon testleri bozuktur. Siroza ilerlemeyenlerde ise hastalık bulguları daha az görülür.Karaciğer fonksiyon testleri daha çabuk

## VAKA TAKDİMİ

40 günlük erkek hasta,sarılık şikayeti ile getirildiğinde, sarılığının bir haftalıkken önce gözlerinde başladığı daha sonra da tüm vücuduna yayıldığı öğrenildi. Gayta renginin de doğumdan itibaren beyaz-sarı renkte olduğu tespit edildi.Özgeçmişinde 30 yaşındaki annenin yedinci gebeliğinden, altıncı yaşayan olarak, normal spontan vajinal yolla miadında 2100 gr ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, bir haftalıktan itibaren sarılığı başladığı ve halen anne sütü aldığı öğrenildi. Anne ile babanın hala dayı çocukları idi.

Fizik muayenede:

Ateş: 36.7°C (Aksiller)
Kalp tepe atımı 150/dk,.
Solunum sayısı 36/dk,
Tansiyon arteriel: 85/nabız,
Vücut ağırlığı: 2350 gr.(<3p ),
Boy:47 cm (<3p),
Baş çevresi:34cm (<3p),
III°Malnütre.

Skleralar ve tüm vücut ikterik, kalpte S1- S2 doğal, midklavikuler hat ile dördüncü interkostal aralığın kesiştiği noktada ikinci dereceden sistolik üfürüm duyuldu. Karaciğer midklavikuler hatta beş cm büyüklüğünde palpe edildi.

Labaratuvar incelenmesinde;

Hg:12.5 gr/dl, Hct: %36.8 Plt: 665000/mm Beyaz küre: 11000/mm$^3$, periferik yaymasında: %40 parçalı, %50 lenfosit; %4 çomak; %6 monosit, eritrositler normokrom normositer, trombositler kümeli idi.

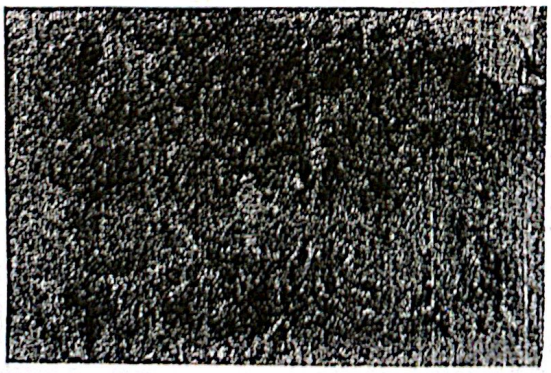
Biyokimya: BUN: 14 mg/dl, Kreatinin: 0.23 mg/dl, Na: 142 mEq/l, K: 5.2 mEq/l, Ca: 10.3 mg/dl, P: 5.4 mg/dl, Ürat: 2.6 mg/dl, Total protein: 4.8 g/dl, Albumin: 3.5 g/dl, Glukoz: 67 mg/dl, AST: 1174 U/L, ALT: 593 U/L, ALP: 1213 U/L, Total bilurubin: 17.3 mg/dl, Direk bilurubin: 11 mg/dl, GGT: 351 U/L, Total kolesterol: 300 mg/dl, Trigliserd: 323 mg/dl, CRP: 8.7 mg/dl, PT: 16 sn, PTT: 76 sn (uzun), Fibrinojen: 349 mg/dl.

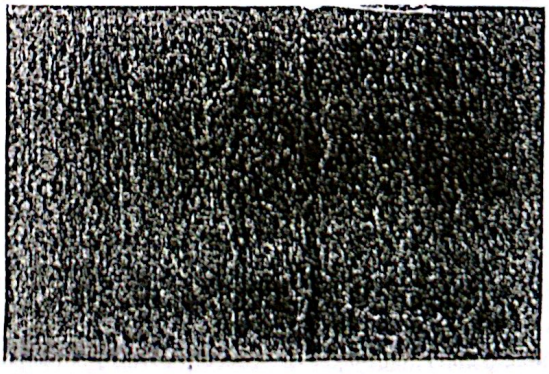
Viral çalışmalar: Toxoplazma IgM (-), IgG (+), EBV IgM (-), IgG (+), CMV IgM (-), IgG (-), Rubella IgM (-), IgG (+), HbsAg (-) S/N, Anti HbsAb (-) Miu/dl, AntiHIV(-) S/CO, Anti HCV (-) S/CO.

TFT: TSH: 0.606 uIU/ml(N), TT4: 0.8 ug/dl(N), TT3:0.51 ng/ml(N), ST4: 0.3 ng/dl(N), ST3: 0.62(N)

Piruvat kinaz: Normal, G6PDH: Normal, Protein elektroforezi: alfa 1 bandı normalin altında, İdrar kan aminoasidi: Normal, Idrarda reduktan madde (-), Piruvat: 0.7 (N), Amonyak: 33 (N), Alfa 1 antitripsin: 47.6 (96-140), Ter testi: 18meq/lt(N) olarak saptandı.

Abdominal USG'de hepatomegali tespit edilirken, kranial USG, ekokardiyografi, göz muayenesi ve kemik iliği bulguları normaldi. Karaciğer biopsisi histopatolojik olarak incelendiğinde:Portal mesafede lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu, parankim hücrelerinde kolestasis, mikro ve makro vakuoler yağlanma,birkaç odakta noktasal nekroz alanları; Immunohistokimyasal olarak da özellikle portal mesafeler etrafındaki hepatosit sitoplazmalarında pozitif boyanma gösteren, alfa 1 AT eksikliğiyle uyumlu karaciğer dokusu olduğu görüldü (Resim1, Resim 2).





## TARTIŞMA

Alfa 1 AT eksikliği genetik olarak geçen bir hastalıktır. En sık görülen allel eksikliği PIZZ'dir. Daha çok Avrupalı beyazlarda görülür. Alfa 1 AT eksikliği olanlarda hiçbir klinik bulgu olmayabilir. Bu hastalıkta en çok panasiner amfizem görülür ve sıklıkla mortalite nedeni de budur. Karaciğer hastalığı ikinci en sık görülen klinik formdur. İnfant döneminde kolestaz görülmesi tipiktir. Bu hastalarda ilerleyen yaşlarda siroz ve kronik karaciğer hastalığı görülme oranı %25'tir[1].

Vakamız bize sarılık şikayetiyle başvurmuştu. Yapılan tetkiklerde kolestazının olduğu ve serum alfa 1 AT seviyesinin düşük olduğu tespit edildi. Karaciğer biyopsisi de alfa 1 AT eksikliğiyle uyumlu bulundu. Hastamızda alfa 1 AT eksikliğinin neden olduğu akciğer hastalığı ve cilt bulguları yoktu.

Alfa 1 AT eksikliğinde kanıtlanmış bir tedavi olmamakla beraber, gen tedavisi, intravenöz alfa 1 AT tedavisi ve alfa 1 AT aerosol tedavileri denenmektedir. Siroz gelişen hastalarda Karaciğer transplantasyonu tek tedavidir. Alfa1AT tedavisi uygulanan vakalar genelde akciğer bulguları olan hastalardır. Karaciğer hastalığı olanlarda antioxidan tedavinin rolü araştırılmaktadır. Anne sütünün koruyucu etkisi olduğuna dair bulgular vardır. Karaciğer hastalığı olanlarda risk faktörlerinin belirlenmesi, hepatit B gibi korunulabilir enfeksiyonlara karşı aşılama önem kazanmaktadır[2].

Yenidoğan döneminde alfa 1 AT eksikliğine bağlı kolestaz ile başvuran vakalarda başlangıçta asemptomatik faz olabilir. Ancak zamanla ilerleyen karaciğer bulguları ortaya çıkar. Siroza ilerleyen vakalar çok olmamakla beraber uzun dönemde iyileşmeler rapor edilmiştir[5]. Hastalığın prognozunu belirten uzun dönem takip serileri mevcut değildir.

Kolestatik fazda prognozu belirleyen en etkili yöntem karaciğer biyopsisidir. Biyopside portal fibrozun miktarı ve duktus proliferasyonu değerli kriterlerdir. Neonatal kolestaz döneminde serum transaminazlarının artış aktiviteleri iyi prognoz kriteri sayılmakla beraber geniş çaplı araştırmalar bu bulguyu desteklememektedir[4].

Hastalığın erkeklerde daha fazla görülmesi kolestatik reaksiyonda hormonal bir etmenin olabileceğini gündeme getirmiştir[6]. Düşük doğum ağırlıklı hastalarda hastalığın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir[4]. Vakamız da yaşına göre düşük ağırlıklı doğmuştur. AST ve ALT değerleri oldukça yüksek olan hastamızın karaciğer biyopsisinde belirgin portal fibrozis mevcut değildir. Takiplerinde sirotik karaciğer hastalığı bulguları görülmediği için iyi prognozlu olduğu düşünülmüştür. Ancak ileri takipleri belirleyici olacaktır.

Gelişmiş ülkelerde alfa 1 AT eksikliği açısından neonatal taramalar önerilmektedir[6]. Semptomu olmayan hastalarda böyle pahalı bir tetkikin yapılması ve halen etkili bir tedavinin olmaması nedeni ile ülkemiz için böyle bir tarama çok anlamlı olmayacaktır.

Yenidoğan kolestazı ile başvuran hastalarda nadir görülmekle beraber alfa 1 AT eksikliğinin düşünülmesi gerekir.

## KAYNAKLAR

1.Balistreri WF. Metabolic diseases of liver; alfa1 antitrypsin deficiency. Nelson Textbook of Pediatrics 16th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1211

2.Pittschieler K, Massi G. Liver Involvement in infants with PISZ phenotype of alfa 1 antitrypsin Deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1992; 15: 315-318

3.Brandley S, Allenby K, Grange D.P et al. Alpha 1 antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 1997; 75(5): 397-415

4.Nebbia G, Hadchouel M, Odievre M. Early assesment evolution of liver disease associated with alpha 1 antitrypsin deficiency in childhood. Journal of Pediatrics. 1983; 102(5): 661-665

5.Sharp HL. Alfa-1 antitrypsin deficiency. Hospital Practice. 1971; 12: 83-85

6.Sveger T. Liver disease in alfa-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. The New England Journal of Medicine. 1976; 294: 1316-1319

**Yazışma Adresi**
Dr.Ahmet Yağmur Bas
Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Telsizler /ANKARA
Tel:03123170707
E-Mail: ahmetyagmurbas@yahoo.com