

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Büyüme geriliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve kolestatik tipte sarılığı olan hastanın serum protein elektroforezinde alfa1 bandının olmadığı görülüyor.

Bu olguda aşağıdaki serum proteinlerinden hangisinin eksikliğinin olması en olasıdır?

- A) Alfa 1-asit glikoprotein
- B) Alfa-lipoprotein
- C) Alfa 1-antikimotripsin
- D) Gc-globulin
- E) Alfa 1-antitripsin

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 50. soru
Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 337

EZLERİ 337

α 1-Antitripsin (α 1-Proteinaz İnhibitör):

- ✓ Bir akut faz reaktanıdır ve antiproteinaz aktivitesi vardır.
- ✓ α 1-antitripsin, elastaz ve kollajenazı **inhibe etmekte**, kimotripsin, kallikrein, renin, ürokinaz, plazmin ve **trombini bağlar**.
- ✓ **Eksikliğinde;**
 - **Panasiner amfizem**
 - **Kronik obstruktif akciğer hastalığı**
 - **Karaciğer sirozu**
 - **Hepatosellüler kanser** görülebilir.

α 1-Asit Glikoprotein:

- ✓ **Orosomukoit** temel bileşenidir.
- ✓ Karaciğerde ve bazı tümörlerde sentez edilir.
- ✓ Yıkılımı sırasında yapısından önce **siyalik asit** ayrılır. Siyalik asit plazmada bulunan birçok glikoproteinin önemli bir yapı taşı olan ve N-asetil nöraminik asit ile aynı aileden gelen dokuz karbonlu bir şekerdir.
- ✓ Bu şeker birimi proteinlerin yapısından ayrıldığında proteinlerin yarı ömrü dolar ve karaciğere alınıp yıkılırlar.

α 1-Antikimotripsin:

- ✓ Akut inflamasyonda CRP'den sonra hızla yükselir. Bu protein elastaz ve kollajenaz gibi proteazları inhibe eder.
- ✓ Bronş sekresyonlarında yüksek miktarda bulunur.

α 2-makroglobülin:

- ✓ IgM ile birlikte **molekül ağırlığı en fazla** olan plazma proteindir.
- ✓ Retiküloendotelial sistem ve karaciğerde sentezlenen, **akut faz reaktanı** olarak **kabul edilmeyen** bu protein bir **panproteinaz inhibitördür**.
- ✓ Plazmin, pepsin, tripsin, kimotripsin ve katepsin D gibi **proteinazlara** geri **dönüşümsüz** olarak **bağlanır**.
- ✓ α 2-makroglobülin **nefrotik sendromda en çok artan** plazma proteindir.

Haptoglobin:

- ✓ Akut faz reaktanı olan haptoglobin α 2-globülinlerin %25'ini oluşturur. Yapısında disülfid bağları ile bağlı 2 α ve 2 β zinciri mevcuttur.
- ✓ Karaciğerde sentez edilen haptoglobin plazmada **serbest oksihemoglobini** bağlar.
- ✓ Haptoglobin-hemoglobin kompleksinin molekül ağırlığı yüksek olduğu için bu molekül böbreklerden **hemoglobin kaybını** ve dolayısıyla **demirin atılmasını** önler.
- ✓ **Hemolizde** haptoglobin seviyesi **azalır**.

Hemopeksin:

- ✓ Plazmada bulunan **serbest hem** ve **methem** molekülleri, hemopeksin tarafından bağlanabilir.
- ✓ **Haptoglobin-hemoglobin** kompleksi **retiküloendotelial sistemde** yıkılırken **hemopeksin-hem** kompleksi **karaciğerde** metabolize edilir.
- ✓ Karaciğerde hem molekülü ayırdıktan sonra **serbest hemopeksin**, haptoglobinin aksine tekrar **dolaşıma geri** verilir.
- ✓ Zayıf bir akut faz reaktanı olduğundan (bazı kaynaklara göre akut faz reaktanı değildir) inflamatuvar hastalıklarda görülen **hemolizi** izlemede önemlidir.
- ✓ Ayrıca **hemolizde** arka arkaya yapılan seri **hemopeksin** ölçümleri haptoglobine göre **daha değerli** bir göstergedir.

İLGİLİ NOTLAR

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota... Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler. İşte bu **dua** tüm **yorgunluğumuza** değer...

- Genetik defekt 13. kromozomda **ATP7B geninde** mutasyondur. Sonuçta bakır seruloplazmin oluşturamaz ya da safraya atılamaz. (**ATP7A geninde mutasyon Menkes hastalığında görülür**).

Karaciğer bakır artmış (en sensitif ve doğru test), idrarda bakır artmış (en spesifik tarama testi).

- **Morfoloji:**
 - o Yağlı değişiklik (viral hepatitle mikroskopisi aynı ama viral hepatitte yağlanma yok).
 - o Fokal nekrozlar
 - o Akut ve kronik hepatit
 - o Mallory-Denk cisimleri
 - o Masif nekroz
 - o Siroz
- **Tanı:**
 - o **Rhodanın bakır, orsein bakır** ile ilişkili proteini boyar.
- **Klinik:**
 - o **Beyin: Bazal ganglionlar**, özellikle de putamen etkilenir. Atrofi ve kavitasyon görülür (Parkinson benzeri tablo, psikoz).
 - o **Göz:** Kornea limbusunda bakır birikimiyle karakterize (limbusun descemet membranında) **Kayser-Fleischer halkası** izlenir (Hepatolentiküler dejenerasyon); takiben **sunflower (ayçiçeği)** tipinde **katarakt** gelişir.
 - o Başlangıç semptomları 6-40 yaş arasında ortaya çıkar (ortalama 11.4). En sık klinik karşılama akut ve kronik karaciğer hastalığı formundadır. Psikoz, Parkinson benzeri sendrom görülebilir. Ayrıca kemikte osteomalazi, osteoporoz, spontan fraktür, artropati gelişimi; böbrekte glomerüler ve tübüler disfonksiyon (proteinüri, GFR azalma, fosfatüri) ve %15 olguda geçici akut hemolitik epizot izlenebilir.

Temel Bilimler 50. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu(Ortak Not) 2. Fasikül Sayfa 381

Alfa-1-Antitripsin Eksikliği (AAT)

- **Proteaz inhibitörü (Pi) α 1-antitripsinin düşük serum seviyeleri** ile karakterize **otozomal resesif** bir hastalıktır.
- **α 1 antitripsinin karaciğerde katlanıp sekrete edilmesi bozuktur.**
- α 1 antitripsin proteazları, özellikle **nötrofil elastazını inhibe** eder. Eksikliğinde nötrofil elastazın engellenememesine bağlı olarak pulmoner amfizem oluşur.
- Genetik defekt 14. kromozomdaki AAT genindedir.
- **Özellikle PiZ fenotipli (en önemli mutasyon)** hastalarda mutant, sentezi tamamlanamamış α 1-AT hepatositlerin endoplazmik retikulumunda birikir ve lizozomlarca parçalanır. Hepatositlerde α 1-AT'den oluşan **PAS (+)** yuvarlak kırmızı inklüzyonlar izlenir.
- Diastazla bu PAS (+)'liği solmaz. (Glikojen ise PAS (+); D-PAS (-)'tir.) Yenidoğanda hepatosit nekrozu ve belirgin kolestaz, çocuklukta siroz gelişimi ile gidebileceği gibi, daha geç dönemde ortaya çıkan hafif kronik inflamasyon ve sirozla da karakterize klinik görülebilir.
- **Alfa-1 antitripsin eksikliği infant ve çocuklarda en sık görülen genetik geçişli karaciğer hastalığıdır.** İlk önce periportal (zon 1) hepatositlerde, sonra perisantral zonda (zon 3) birikir.
- Karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilir ancak bu durumun akciğer tutulumu üzerine etkisi yoktur.

Devamı sonraki referansta:)

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ile Oluşan Hastalıklar

- Neonatal hepatit (en sık)
- Siroz
- Hepatosellüler kanser
- Amfizem
- Kutanöz pannikülit
- Anevrizma
- Bronşektazi
- Wegener granülomatozisi

Reye Sendromu

- Karaciğerde **yağlanma ve ensefalopati** ile karakterizedir. 4 yaşından küçük çocukları, bir viral hastalıktan 3-5 gün sonra etkiler. **Aspirin kullanımı** ile ilişkisi vardır. Ama kesin rolü ortaya konulamamıştır. Karaciğer yetmezliğinin yanı sıra kalıcı nörolojik hasarlar bırakabilir.
- Karaciğerde **mikroveziküler steatoz (en sık sebebi)** gözlenir. Karaciğerde inflamasyon ve fibrozis yoktur. Elektron mikroskopide mitokondrilerin büyüdüğü görülür.

SAFRA YOLU HASTALIKLARI**NEONATAL KOLESTAZ**

- Yenidoğanın fizyolojik sarılığı genellikle 2 haftada düzelir. Ancak 14-21 günden uzun sürüyor ise neonatal kolestaz ekarte edilmelidir.
- **Sınıflama; Obstrüktif** nedenler (biliyer atrezi gibi), **non-obstrüktif** nedenler (safra duktus sayılarının azlığı, infeksiyöz/metabolik hastalıklar, safra transport defektleri ve idiopatik neonatal hepatit) şeklindedir.
- **Ekstrahepatik biliyer atrezi:** Doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde safra yollarının komplet veya inkomplet tıkanması ile karakterizedir. Neonatal kolestaz vakalarının 1/3'ünü oluşturur ve çoğu vaka karaciğer transplantasyonu gerektirir. %80 hasta perinatal formdadır ve bu formda safra yolları normaldir, doğumdan sonra hastalık başlar.
- Enfeksiyonlar, toksik ajanlar ve otoimmünite yol açabilse de hastalığın tam etyolojisi bilinmemektedir. Fetal formu daha az görülür, aberan ekstrahepatik biliyer gelişim vardır.
- **Morfoloji:** Hepatik veya ortak safra yollarında inflamasyon ve fibrozis tipiktir. Bazen intrahepatik safra yollarına uzanabilir. Biyopside **portal ödem, duktuler reaksiyon ve nötrofil infiltrasyonu** görülür.
- Biliyer atrezi ile non-obstrüktif nedenleri ayırt etmek önemlidir. Ultrason (USG), teknetium-99m ile HIDA taraması ve biyopsi ile tanısı koyulur.
- Biliyer atrezide tedavi cerrahidir; Kazai operasyonu-portoenterostomi yapılır. Karaciğer naklide yapılabilir.
- **Non-obstrüktif nedenler,** Alagille sendromu, Nieman-Pick hastalığı, galaktozemi ve alfa-1 antitripsin eksikliği olabilir. Morfolojide **portal bölgede safra duktus sayısında azalma** en karakteristik bulgudur. Hepatoselüler apoptozis/nekroz, kolestaz, dev hücreler ve multinükleer hepatositler görülebilir.

İNTRAHEPATİK SAFRA YOLU HASTALIKLARI

- Ortak klinik özellikleri **konjuge hiperbilirubinemi**, serum **alkalen fosfatazında**, safra asitlerinde ve **kolesterolda yüksekliktir. Kaşıntı, sarılık, siyah idrar, açık renk dışkı, hepatosplenomegali** yaparlar.
- **Primer biliyer kolanjit (primer biliyer siroz) ve primer sklerozan kolanjit** otoimmün kolanjiyopati olarak adlandırılır.

- Semptomatik hastalarda başlangıç tedavisi, bakır şelasyonu yapan ajanların kullanılmasıdır. Bu amaçla yemeklerden önce **oral D-penisilamin** verilir.
- **Şelasyon tedavisi** sonrası idrarda bakır atılımı belirgin şekilde artar, tedavinin devam etmesi ile normale iner ve hepatik ve nörolojik fonksiyonlar düzelirken, Kayser-Fleischer halkası da kaybolur.
Başlangıç tedavisi olarak penisilamin uygulanan vakaların %10-50'sinde nörolojik semptomlarda kötüleşme görülebilir. Bakır şelasyonu, gelişmiş olan sirotik değişiklikleri düzeltilmez. Nörolojik semptomlar tedaviye iyi yanıt verir.
- **Vakaların %10-20'sinde de penisilaminin toksik etkileri ortaya çıkar;** hipersensitivite reaksiyonları (Goodpasture sendromu, SLE, polimiyozit vb.), kollajen ve elastinde bozulma, çinko gibi diğer elementlerde azalma, aplastik anemi ve nefrozis. **Penisilamin B6 vitaminin antimetaboliti olduğundan** (optik nörit yapabilir), **ek B6 vitamini desteği gerekebilir.**
- Bu nedenle, penisilamini tolere edemeyen vakalara veya seçilmiş bazı vakalarda ilk tercih olarak **trientin** verilebilir. Trientinin bilinen yan etkileri çok azdır.
- **Amonyum tetratiomolibdat**, nörolojik hastalığı olan hastalarda araştırma aşamasında olan alternatif bir şelasyon yapıcı ajandır. İlk çalışmalarda penisiline göre bu ajanın daha az nörolojik bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Anemi, lökopeni, trombositopeni ve transaminazlarda hafif yükselme en önemli yan etkileridir. Amonyum tetratiomolibdat, aynı zamanda antianjiyogenik etkilere de sahiptir.
- **Çinko asetat**, bağırsaklardan bakır emilimini azaltarak etki gösterir ve presemptomatik vakalarda adjuvan, idame veya primer tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Semptomatik hastalarda monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Yan etkileri arasında gastrik irritasyon, lökosit kemotaksisinde azalma ve serum amilaz/lipaz seviyelerinde artış yer alır.
- **Ek olarak antioksidanlar (E vitamini ve curcumin-zerdeçal ekstresi) ve farmakolojik kombinasyonlar (4-fenilbutirat ve curcumin) de kullanılabilir** ancak bu tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Fulminan KC hastalığı, dekompanse siroz olan vakalarda **karaciğer transplantasyonu endikasyonu vardır.** KC transplantasyonu küratiftir ve nakil sonrası yaşam oranı %85-90 civarındadır.

Temel Bilimler 50. soru

Tusdata Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 307

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

- **Alfa-1 antitripsin**, majör serum proteaz inhibitörü olup, neonatal kolestazın en sık herediter geçişli nedenini oluşturur. Daha sonraki çocukluk dönemlerinde siroza neden olur.
- Alfa-1-antitripsin glikoprotein olup, karaciğerde sentezlenir. Serum alfa-1 globulin fraksiyonunun %80'ini oluşturur. Alfa-1 antitripsinin 20'den fazla alleli vardır. **En fazla görülen allel, proteaz inhibitör (Pi) sistem M tipi olup, normal fenotip P₁MM'dir.** Klinik olarak hastalığın ortaya çıkabilmesi için iki patolojik allelin olması gerekir. **P₁ZZ allel yapısında ise ve serum alfa-1 antitripsin düzeyi 2 mg/dl'den küçük ise karaciğer hastalığı ortaya çıkar. Bu hastalarda kolestaz görülür.**
 - Sarılık
 - Akolik gayta
 - Hepatomegali, yaşamın 1.haftasında görülen semptomlardır.
- Alfa-1 antitripsin düzeyi düşük olan hastalarda, alfa-1 antitripsin fenotipinin belirlenmesi ve karaciğer biyopsisi ile doğrulanarak konur.
- Neonatal karaciğer hasarı yapar, karaciğer biyopsisinde hepatoselüler nekrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, safra kanalı proliferasyonu, periportal fibrozis, siroz görülür. Biyopside **PAS (+) boyanan inklüzyon cisimciklerinin** görülmesi önemlidir.
- Uzun dönemde hepatoselüler karsinom gelişme riski vardır.
- **Küratif tedavi karaciğer transplantasyonudur.**