

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

**PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TİP I'DE  
(BYLER HASTALIĞI) ANESTEZİ YÖNETİMİ**

**ANESTHETIC MANAGEMENT IN PROGRESSIVE FAMILIAL  
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE I (BYLER DISEASE)**

**<sup>1</sup>İsmail DEMİREL, <sup>1</sup>Esef BOLAT, <sup>1</sup>Aysun YILDIZ ALTUN, <sup>1</sup>Erkan ATICI, <sup>2</sup>Tugay TARTAR**

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>1</sup>Fırat University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup>Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Elazığ, Turkey

**ÖZ**

*Progresif familial intrahepatik kolestaz Tip I (PFIC) ya da Byler hastalığı metabolik ve genetik orjinli intrahepatik kolestazın en yaygın formlarından birisidir. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkar ve intrahepatik kolestaz ve ilerleyici fibrozis ile siroz gelişir. Olgular genellikle adölesan çağ öncesinde karaciğer yetmezliği sebebiyle hayatlarını kaybederler. Olgumuz taşlı kolesistit nedeniyle genel anestezi altında laparoskopik kolesistektomi planlanan, 1,5 yaşında Byler hastalığı teşhisi almış medikal tedaviyle izlenen 8 yaşındaki bir kız çocuğudur. Bu olguda karaciğer fonksiyonlarının bozulmasından kaçınmak için hepatotoksik etkileri olmayan ya da minimal olan anestezi ajanlarının, Byler hastalığı olan bir hastanın anestezi özellikleri tanımlanmıştır.*

**ANAHTAR KELİMELELER:** Byler hastalığı, Laparoskopik kolesistektomi, Anestezi yönetimi

**ABSTRACT**

*Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) or Byler disease is one of the most common forms of intrahepatic cholestasis of metabolic and genetic origin. It's an autosomal recessive disease and appears in the first 6 months of life with intrahepatic cholestasis and progressive fibrosis resulting with cirrhosis. Patients usually die because of hepatic deficiency before adolescent period. In this study we would like to report about an eight year old girl diagnosed with Byler disease since 1,5 year of age planned for laparoscopic cholecystectomy due to calculous cholecystitis under general anesthesia. This case report describes the anesthetic features of a patient with Byler's disease in which anesthetic agents with no or minimal hepatotoxic effect should be used to avoid deterioration of liver function.*

**KEYWORDS:** Byler disease, Laparoscopic cholecystectomy, Anesthesia management

**GİRİŞ**

Hepatosellüler orjinli kalıtsal bir kolestaz olan Byler hastalığı, progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) sendromlarından birisidir. Bu otozomal resesif geçişli hastalık intrahepatik kolestaz, ilerleyici fibrozis ve genellikle ergenlikten önce ölüme neden olabilen siroz ile karakterizedir. Hastalar genellikle mental retardedirler, yüz yapıları diğer bazı sendromlarda olduğu gibi tipik olmamakla birlikte kaba görünümlü olabilir (1). Hastalığın kardeş ve yakın akrabaları etkilediği hikayesi genellikle mevcuttur. Hastalarda sarılık ve kaşıntı mevcuttur ve bu duruma 6-12 aylarda genellikle hepatomegali ve

splenomegali eşlik edebilir. Artmış serum safra asitleri, alkalin fosfataz ve normal serum kolesterol düzeyleri ile birlikte yüksek bilirubin düzeyleri gösterilmiştir. Transaminazlar (gamma-glutamil transferaz ve 5-nükleotidaz) ve lipoprotein X normal yada hafif derecede artmış olabilir. Karaciğer biyopsisinde, erken safhada normal safra kanalları ile kolestazın spesifik olmayan paterni, intrahepatik safra kanallarında yetersizlik, geç dönemde ise periportal ve intralobuler fibrozis ve sonuçta siroz bulguları saptanır. Kolestaz zamanla persistan hale gelir ve asit, ensefalopati ve sonuçta ölüme neden olan hepatic yetmezliğe yol açabilir. Hastalığın patogenezi

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 21/12/2017

Kabul tarihi/Accepted: 30/12/2017

**Yazışma Adresi (Correspondence):**

**Dr. İsmail DEMİREL**, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

**E-posta (E-mail):** ismaildemirel23@gmail.com

hala tam olarak bilinmemesine rağmen, hepatik metabolizmada ve belki de primer safra asitlerinin yapım, transport yada atılımında bir defekt sonucu olabileceği düşünülmektedir (2).

Bu makalede familial intrahepatik kolestaz sendromlu olgularda anestezi açısından karşılaşılabilecek sorunları ve uygulanabilecek yaklaşımı bir olgu nedeniyle literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

Üç çocuklu ailenin en küçüğü olan 8 yaşında 23 kg ağırlığında kız çocuğu, 19 yaşındaki büyük erkek kardeşinin Byler hastası olduğu bilinen, doğumdan sonra rutin düzenli kontrolleri sırasında 1.5 yaşındayken serum transaminaz değerlerinin yüksek saptanması üzerine, erkek kardeşinin de Byler hastası olması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış ve PFIC Tip I (Byler hastalığı) tanısı almış. Ek başka bir hastalığı olmayan hastaya, tanı sonrasında ursodeoksikolik asit tedavisi başlanmış. Son zamanlarda karın ağrısı şikayetinin olması üzerine yapılan biyokimyasal ve ultrasonografik tetkikler sonucu akut taşlı kolesistit tanısı konmuş ve hastaya genel anestezi altında laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanmıştır.

Hastanın preoperatif yapılan fizik muayenesinde bir özellik saptanmadı. Karaciğer biyopsisi dışında herhangi bir cerrahi işlem geçirmediği ve ek bir hastalığı olmadığı öğrenildi. Preoperatif laboratuvar tetkiklerinde; Hb: 13.9 gr dL<sup>-1</sup>, Hct: % 41.9, Trombosit: 318.000 µL<sup>-1</sup>, WBC: 12920 µL<sup>-1</sup>, INR: 1.1, Üre: 20 mg dL<sup>-1</sup>, Kreatinin: 0.39 mg dL<sup>-1</sup>, AST: 33 UL<sup>-1</sup>, ALT: 13 UL<sup>-1</sup>, ALP: 278 UL<sup>-1</sup>, GGT: 5 UL<sup>-1</sup> olarak tespit edildi ve tam idrar incelemesinde anormal bulguya rastlanmadı. Preoperatif pediatrik gastroenteroloji konsültasyonunda, ursodeoksikolik asit tedavisine devam edilmesi dışında ek bir öneride bulunulmaması üzerine hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Premedikasyon uygulanmayan hasta; genel anestezi hazırlıkları tamamlandıktan sonra operasyon odasına alınarak monitörize edildi [Elektrokardiyogram (EKG), Periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), kapnografi, vücut ısısı ve Noninvaziv kan basıncı (NIBP)]. Karaciğerin işlev bozukluğuna sebep olabilecek ajanlardan kaçınmak için hepatotoksitesitesi olmayan yada minimal olan anestetik ajanların kullanılması planlandı. Operasyon masasında NIBP: 102/55 mmHg, Nabız: 91 atım dk<sup>-1</sup>, SpO<sub>2</sub>: % 98 ölçülen olguya induksiyonda ekstrahepatik metabolizması olduğu bilinen propofol (2.5 mg kg<sup>-1</sup>), ve kas gevşetici olarak hepatik klirensten bağımsız olarak elimine edilen atraküryum besilat (0.5 mg kg<sup>-1</sup>) intravenöz

yapılarak endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi 2 lt dk<sup>-1</sup> O<sub>2</sub>, 2 lt dk<sup>-1</sup> kuru hava (%50 O<sub>2</sub> +%50 kuru hava) ve %5-7 konsantrasyonda olacak şekilde desfluran ve induksiyonda 1 µg kg<sup>-1</sup>, idamede 0.025-0.1 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> olacak şekilde remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Operasyon sırasında 5'er dakikalık aralıklarla ölçülen NIBP, nabız ve SpO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Laparoskopik kolesistektomi sırasında ekstremsel kompresyona bağlı hepatik arter ve portal ven kan akımının azalışını minimize etmek için intra-abdominal basıncın 12 mmHg'dan daha düşük olmasına özellikle dikkat edildi. 80 dakika süren operasyon sırasında hemodinamik parametreler stabil seyretti. Postoperatif bulantı kusmayı önlemek için 0.2 mg kg<sup>-1</sup> metoklopramid HCl ve analjezi sağlamak amacıyla 15 mg kg<sup>-1</sup> metamizol sodyum ve 1 mg kg<sup>-1</sup> tramadol hidroklorür uygulandı. Operasyonun sonunda 0.06 mg kg<sup>-1</sup> neostigmin, 0.01 mg kg<sup>-1</sup> atropin ile kas gevşetici antagonize edildi. Operasyon sırası ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta 30 dakika sonra postoperatif bakım ünitesinden çocuk cerrahisi kliniğine transfer edildi. Operasyondan sonraki 1. gün AST: 26 UL<sup>-1</sup>, ALT: 13 UL<sup>-1</sup>, ALP: 185 UL<sup>-1</sup>, GGT: 5 UL<sup>-1</sup>, INR: 1.2; 2. gün AST: 27 UL<sup>-1</sup>, ALT: 11 UL<sup>-1</sup>, ALP: 112 UL<sup>-1</sup>, GGT: 2 UL<sup>-1</sup>, INR: 0.9; 3. gün AST: 32 UL<sup>-1</sup>, ALT:28 UL<sup>-1</sup>, ALP:132 UL<sup>-1</sup>, GGT: 4 UL<sup>-1</sup>, INR:1.0 olarak ölçüldü ve 1 hafta sonra kontrol önerilerek taburcu edildi.

### TARTIŞMA

Progresif familial intrahepatik kolestaz Tip I ya da Byler hastalığı, ilk kez Clayton ve ark. (3) tarafından Amish'li çocuklarda tanımlanmıştır. İntrahepatik kolestaz, ilerleyici fibrozis ve sonuçta çocukluk çağında ölümüne neden olan siroza yol açabilen otosomal resesif geçişli bir hastalıktır. Serumlarında oldukça fazla birikmesine rağmen, PFIC hastalarının safraalarında çok az miktarda safra asitleri tespit edilmiştir. Kalıtsal olarak primer safra asitlerinin sekresyonundaki bir bozukluk ile karakterize olduğu düşünülmektedir (4). Hastalığın mekanizması hala tam olarak bilinmemesine rağmen, PFIC moleküler düzeyde 3 gruba ayrılmaktadır. Üç tip arasında en sık gözlenen PFIC tip 1'dir. Byler hastalığı olarak da adlandırılan PFIC tip 1'de klinik büyüme gelişme geriliği, sarılık, diyare, pankreatit ve yağda eriyen vitaminlerin düzeyinde düşüklük izlenirken hastalarda ergenlik dönemine gelmeden karaciğer yetmezliği gelişir. P-tip ATPaz proteini-aminofosfolipit taşıyıcı geni (ATP8B1) mutasyonlardan dolayı oluşan bir hastalıktır. P-tip ATPaz proteini-aminofosfolipit taşıyıcı geni 18q21-22'de lokalize olup P-tip ATPaz proteini (FIC-1) kodlamakta

ve fosfolipidlerin karaciğer membranına alınmasında rol oynamaktadır (5). Progresif familial intrahepatik kolestaz Tip 2 ise sadece karaciğer hastalığı olarak kendini gösterir. Gen 2q24'e lokalize ABCB11'dir. Progresif familial intrahepatik kolestaz Tip 3 ise fosfolipid sekresyonuna neden olmaktadır. Klinik bulgular diğerlerine göre daha geç ortaya çıkmakta ve GGT değeri bu hastalarda yüksek saptanmaktadır, 7q21'e lokalize ABCB4 geni MDR3 proteinini kodlamaktadır (6,7).

Progresif familial intrahepatik kolestaz sendromlarından herhangi bir tipine sahip olan kişilere yaşamlarının herhangi bir döneminde, hastalıklarının değişik evrelerinde operasyon için anestezi uygulaması gerekebilir.

Anestezi öncesi detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Hepatik fonksiyon testlerini de içeren laboratuvar tetkikleri ve beslenme durumu da dikkatlice incelenmelidir. Sıvı dengesi, ısı kontrolü ve kan kaybı anestezi öncesi veya sırasında problem yaratabilir. Byler sendromlu hastalarda rutin noninvazif monitörizasyonun (EKG, NIBP, SpO<sub>2</sub>) yanı sıra, kapnograf ve ısı monitörizasyonu da yapılmalıdır. Yapılacak cerrahi girişimin süresine ve invazivliğine göre invaziv monitörizasyon yöntemleri de (arteryel ve santral venöz yollar gibi) kullanılabilir (8). Biz olgumuzda; laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanacağı ve cerrahi işlemin kısa süreceğini göz önünde bulundurduğumuz için invaziv monitörizasyona gerek duymadık.

Operasyon sırasında CO<sub>2</sub> ile oluşturulan pnömoperitoniyumun yaptığı ekstrensek kompresyona bağlı olarak hepatic arter ve portal ven kan akımında azalma olabilir. Bu durumda akut karaciğer yetmezliği nadir görülmesine rağmen, reperfüzyon hasarı sonucu koagülasyon kaskadı ve serin proteaz üretiminde bozulma, akut faz reaktanları ve postoperatif karaciğer enzimlerinde geçici artışlar görülebilir (9). CO<sub>2</sub> insüflasyonu sonucu intraabdominal basınç 10 mmHg'den 15 mmHg'ye yükseldiğinde karaciğer kan akımında % 40'lara varan azalma saptanmıştır (10). Onbir-13 mmHg'lik intraabdominal basınç seviyelerinde splanknik veya hepatic kan akımında ve splanknik O<sub>2</sub> tüketiminde değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (11). Laparoskopik cerrahi sonrası serum AST ve ALT değerlerinin postoperatif 24-48. saatlerde arttığı ve 48. saatten sonra azalmaya başladığı bildirilmiştir (12). Biz de hastamızın CO<sub>2</sub> insüflasyonu ile oluşan intraabdominal basınç 12 mmHg altında tutarak hepatic kan akımının etkilenmesini önlemeyi amaçladık. Hastamızın mevcut hastalığına rağmen, postoperatif karaciğer enzimlerinde bir artış saptamadık.

Byler hastalıklı bir çocuğa herhangi bir ilaç uygulanancağında, ilk olarak hastalığın klinik evresi göz önünde bulundurulmalıdır. Rutin preoperatif pediatrik incele-

meye ilaveten, hepatic fonksiyon ve nutrisyonel durum dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bütün vakalarda hepatic toksisitesi olmayan yada minimal olan anestezi ajanlar tercih edilmelidir. Bu nedenle biz de indüksiyonda karaciğer kan akımını etkilemeyen ve ekstrahepatik metabolizması olduğu bilinen propofol kullandık (13).

Postoperatif karaciğer disfonksiyonu, volatil anesteziklerle ilişkili olabilir. Bu hasara hepatosit hipoksisi neden olur. Karaciğerin kanlanması oksijenden zengin hepatic arter kanı ve oksijenden fakir portal ven kanı ile olmaktadır. Desfluran ve sevofluran hepatic arter kan akımını korumakta ve/veya artırırken, portal ven kan akımını etkilemez ve/veya azaltırlar. Desfluran, sevofluran, izofluran anestezisinde, geçici plazma alanin aminotransferaz (ALT) artışı görülmez. Volatil anesteziklerin metabolizmasına bağlı hepatit, halotanla çok sık görülür. Bunun nedeni açığa çıkan trifloroasetil antijenine karşı humoral ve hücrel sensitizasyondur (14). Biz de hastamızda inhalasyon ajanı olarak desfluran kullandık ve postoperatif dönemde karaciğer enzimlerinde bir yükselme gözlemedik.

Opioidler oddi sfinkterinin spazmına neden olabileceğinden, intrahepatik kolestazı veya posthepatik obstrüksiyonu olan olgularda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kas gevşeticiler karaciğer kan akımını etkilemez ama karaciğer hastalıklarında etki süreleri uzar. Atrakurium ve cis-atrakuriumun eliminasyonu karaciğere bağlı değildir ve güvenle kullanılabilir. Her iki kas gevşeticisi de karaciğerden bağımsız olarak Hoffman reaksiyonu ile metabolize edilmektedir (15). Hastamızda non-spesifik kan ve doku esterazları tarafından metabolize olan çok kısa etki süresine sahip bir opioid olan remifentanil, eliminasyonu karaciğerden bağımsız kas gevşeticisi atrakurium kullandık.

Progresif familial intrahepatik kolestaz sendromlarının herhangi bir çeşidine sahip olan olgularda seçilecek anestezi tekniği ve anestezi yönetiminde; hipoksi, hiperkarbi, hipokarbi ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Bizim olgumuzun perioperatif dönemi oldukça stabil seyretti ve sorunsuz bir şekilde servise gönderilip 3. gün taburcu edildi. Progresif familial intrahepatik kolestaz sendromlarından herhangi birisine sahip olgulara anestezi uygulayacak anestezi uzmanları; olgularının klinik evreleri ve laboratuvar değerleri hakkında ayrıntılı veriler ve bilgilere sahip olması ve bu bilgilerin ışığında yapılacak girişimin gerektirdiği en uygun anestezi yöntemini seçmeleri halinde sorunsuz, başarılı ve güvenli bir anestezi uygulaması yapmalarını ve hastaların bu girişimleri zararsız bir şekilde atlattıklarını sağlayacaklardır.

#### KAYNAKLAR

1. Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 271-274.
2. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
4. Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, Erlinger S, Hadchouel M. Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994; 153: 424-428.
5. Houwen RHJ, Baharloo S, Blankenship K, et al. Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1994; 8: 380-386.
6. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233-238.
7. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1209-1217.
8. Dal D, Salman E, Başıgöl E. Byler's disease and anesthetic consideration. *Türk J Pediatr* 2003; 45: 74-77.
9. Lui F, Sangosanya A, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: clinical aspects and monitoring. *Crit Care Clin* 2007; 23: 415-433.
10. Andersson LE, Jogestrand T, Thörne A, Sollevi A, Odeberg-Wernerman S. Are there changes in leg vascular resistance during laparoscopic cholecystectomy with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 360-365.
11. Odeberg S, Ljungqvist O, Sollevi A. Pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy is not associated with compromised splanchnic circulation. *Eur J Surg* 1998; 164: 843-848.
12. Min Tan, Feng-Feng Xu, Jun-Shen Peng, et al. Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 364-367.
13. Song JC, Sun YM, Zhang MZ, et al. Propofol pharmacokinetics in patients with obstructive jaundice. *Curr Drug Deliv* 2009; 6: 317-320.
14. Hendrickx J, Peyton P, Carette R, De Wolf A. Inhaled anaesthetics and nitrous oxide: Complexities overlooked: things may not be what they seem. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 611-619.
15. Chen C, Yamaguchi N, Varin F. Dose-dependency of pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters after intravenous bolus doses of cisatracurium. *Br J Anaesth* 2008; 101: 788-797.