

DOI: 10.4274/tpa.701

# Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi

## Infantile cholestatic liver diseases: retrospective analysis of 190 cases

Sinan Sarı, Ödül Eğritaş, Zeren Barış, Aysel Ünlüsoy, Ayşegül Bükülmez, Buket Dalgıç  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada 0-2 yaşları arasında kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İki bin dört-2011 yılları arasında kliniğimizde kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen 190 olgu (84 kız, 106 erkek; ortanca yaş: 3 ay) geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulguları, klinik gidiş ve tedavi yanıtları incelenmiştir. Olgular hepatoselüler ve kanaliküler olmak üzere iki gruba ayrılarak klinik ve laboratuvar bulgular ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kolestaz nedenleri; ailevi kolestazlar (n=38), ekstrahepatik biliyer sistem sorunları (n=32), total parenteral beslenme ve sepsisle ilişkili olgular (n=19), genetik hastalıklar (n=18), metabolik hastalıklar (n=16), sendromik ve sendromik olmayan düktopeniler (n=14), idiyopatik neonatal hepatit (n=11) ve diğer nedenler (n=15) olarak belirlendi. Yirmi yedi olguda kolestazın nedeni belirlenemedi. Kanaliküler kolestaz tanısı ile akolik dışkı varlığı (p<0,0001) ve gama glutamil transferaz yüksekliği (p=0,001); hepatoselüler kolestaz tanısı ile sistemik belirti varlığı (p=0,018) ve akrabalık (p=0,001) arasında pozitif ilişki saptandı. Histopatoloji biliyer atrezi tanısında en değerli tanı yöntemi olarak saptandı.

**Çıkarımlar:** Serimizde ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları, ailevi, genetik ve metabolik hastalıklar kolestaz etiolojisinin önemli sebeplerini oluşturmaktadır. Akolik dışkı varlığı ve gama glutamil transferaz yüksekliği ile kanaliküler, akrabalık ve sistemik belirtilerin varlığı ile hepatoselüler hastalıklar arasında güçlü ilişki bulunmuştur. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 167-73*)

**Anahtar sözcükler:** Kolestaz, sarılık

### Summary

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the patients between 0 and 2 years of age who were followed up with a diagnosis of cholestatic liver disease.

**Material and Method:** 190 patients (84 girls, 106 boys; median age, 3 months) with cholestatic liver disease who were followed up in our clinic between 2004 and 2011 were evaluated retrospectively. Clinical, laboratory, imaging and histopathological findings, prognosis and response to therapy were assessed. The patients were divided into two groups as hepatocellular and canalicular cholestasis and the association between clinical and laboratory findings was evaluated.

**Results:** The causes of cholestasis included progressive intrahepatic familial cholestasis (n=38), extrahepatic biliary system disorders (n=32), total parenteral nutrition and sepsis associated cholestasis (n=19), genetic disorders (n=18), metabolic diseases (n=16), syndromic and non-syndromic ductopenia (n=14), idiopathic neonatal hepatitis (n=11) and others (n=15). The cause of cholestasis was not determined in 27 patients. A positive correlation was found between canalicular cholestasis and presence of acholic stool (p<0.0001) and elevated gamma glutamyl transferase (p=0.001) and a positive correlation was found between hepatocellular cholestasis and presence of systemic symptoms (p=0.018) and consanguinity (p=0.001). Histopathology was found to be the most valuable diagnostic method for biliary atresia.

**Conclusions:** In our series, extrahepatic biliary system disorders, familial, genetic and metabolic diseases were the most important causes of cholestasis. A strong association was found between canalicular cholestasis and presence of acholic stool and elevated gamma glutamyl transferase and a strong association was found between hepatocellular cholestasis and consanguinity and systemic symptoms. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 167-73*)

**Key words:** Cholestasis, jaundice

### Giriş

Kolestaz, safra oluşumunun veya safra akımının azalması ile belirgin, safra ile atılması beklenen maddelerin birikmesi ile

seyreden klinik durumdur (1,2). Klinik olarak direkt bilirübinemi ile ayırt edilen, sarılık, kaşıntı ve akolik dışkılama gibi bulgular ile seyreden klinik tablo olarak tanımlanabilir (1,3). Yenidoğanlarda kolestatik karaciğer hastalığı sıklığı 1/2 500-5 000 arasında

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Sinan Sarı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 202 44 22 Faks: +90 312 215 01 43 E-posta: drsinansari@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 04.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.11.2011

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

değişmektedir (4). Kolestatiz, farklı yaş gruplarında hepatobiliyer hastalıkların önemli bir bulgusudur ancak, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde daha sık görülür. Bunun nedeni safra oluşumunu ya da akımını sağlayan sistemlerin daha büyük yaş gruplarına göre daha duyarlı ya da olgunlaşmamış olmasıdır (1). Kolestatik karaciğer hastalıkları tıkaçıcı (kanaliküler) ve hepatoselüler hastalıklar olarak ikiye ayrılmaktadır. Biliyer atrezi tıkaçıcı karaciğer hastalıklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır (5). Enfeksiyonlar, genetik-metabolik hastalıklar ve toksik nedenler kolestatizın başlıca hepatoselüler nedenlerini oluşturmaktadır. Ancak nedenlerin dağılımında bölgesel ya da ırksal farklılıklar görülebilir (6-10). Kolestatik karaciğer hastalığı, bebeklik yaş grubunda, akut karaciğer yetersizliği, geçici kolestatiz ya da süregen karaciğer hastalığı şeklinde seyredebilir. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı ya da ilerleyici olabilecek klinik süreç durdurulabilir (3).

Bu çalışmada kliniğimizde 2004-2011 yılları arasında kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen 0-2 yaşları arası 190 olgu geriye dönük olarak incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemizde 2004-2011 yılları arasında kolestatik karaciğer hastalığı tanısı alan 190 olgu geriye dönük olarak incelendi. Olguların sağlık kayıtlarından demografik özellikleri, yakınmaları, yakınmaların başlangıç yaşı, akolik dışkı varlığı, doğum yaşları ve ağırlıkları, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, fizik inceleme bulguları kaydedildi. Kolestatizaya yönelik incelemelerinde karaciğer işlev testleri, trigliserit, kolesterol düzeyleri, tam kan sayımı, enfeksiyon belirteçleri, metabolik ve genetik testleri değerlendirildi. Tanısal amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, sintigrafi, manyetik rezonans kolanjiyografi) ile histopatolojik incelemeleri değerlendirildi. Bu incelemeler sonucunda olgular hepatoselüler ve kanaliküler nedenler olarak iki gruba ayrıldı. Ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları (biliyer atrezi, koledok kisti vb) ve intrahepatik düktopeniler (sendromik ve sendromik olmayan) kanaliküler nedenleri oluştururken, ailevi kolestatizlar, metabolik, genetik hastalıklar, enfeksiyonlar, toksik nedenler, endokrinopatiler ve idiyopatik neonatal hepatit hepatoselüler nedenleri oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Olgular, kolestatik karaciğer hastalığının kısa ve uzun dönem komplikasyonları olan yağ ve yağda eriyen vitamin emilim bozuklukları, safra ile atılan maddelerin birikimine ait sorunlar (kaşıntı, ksantomatozis) ve son dönem karaciğer hastalığı komplikasyonları açısından değerlendirildi.

Klinik izlem süreleri, izlemde uygulanan cerrahi tedaviler ve ölüm oranları değerlendirildi.

İstatistik incelemeler için SPSS 17.0 kullanılarak devamlı ve normal dağılımlı değişkenler için student t testi, normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Devamlı olmayan değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Klinik ve laboratuvar değişkenleri ile kolestatiz tipi (hepatoselüler veya kanaliküler) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Sperman korelasyon testi kullanıldı. Spearman korelasyon testinde p

değeri 0,05'in altındaki değişkenler çoklu değişkenli geriye dönük adimsal lojistik regresyon testine alınarak incelendi.

Kullanılan istatistiksel incelemelerde p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Olguların yaşları 1 gün-24 ay (ortanca yaş: 3 ay) arasında olup, 84'ü kız, 106'sı erkek idi. Başvuru anında sarılık (%64,7) başta olmak üzere sürekli ya da aralıklı akolik dışkılama

**Tablo 1. Kolestatiz nedenleri**

KANALİKÜLER NEDENLER	n (%)
<b>Ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları</b>	<b>32 (16,8)</b>
<i>Biliyer atrezi</i>	24
<i>Koledok kisti</i>	5
<i>Koyulaşmış safra sendromu</i>	2
<i>Safra çamuru</i>	1
<b>Düktopeniler</b>	<b>14 (7,4)</b>
<i>Sendromik (Alağille sendromu)</i>	8
<i>Sendromik olmayan</i>	6
<b>HEPATOSELÜLER NEDENLER</b>	
<b>Ailevi kolestatizlar</b>	<b>38 (20)</b>
<i>İlerleyici, ailevi intrahepatik kolestatiz</i>	34
<i>Selim yineleyen intrahepatik kolestatiz</i>	4
<b>TPB-sepsis ilişkili kolestatiz</b>	<b>19 (10)</b>
<b>Genetik kolestatizlar</b>	<b>18 (9,5)</b>
<i>Kistik fibroz</i>	10
<i>Alfa-1 antitripsin eksikliği</i>	7
<i>46 XX del (13) t (4:13) (q25;p13) trizomi 4q25-qter</i>	1
<b>Metabolik hastalıklar</b>	<b>16 (8,4)</b>
<i>Galaktozemi</i>	8
<i>Niemann-Pick tip C</i>	4
<i>Früktöz metabolizma bozuklukları</i>	2
<i>Doğuştan glikozilasyon defekti</i>	1
<i>Mitokondriyal sitopati</i>	1
<b>İdiyopatik neonatal hepatit</b>	<b>11 (5,8)</b>
<b>Geçici kolestatiz</b>	<b>8 (4,2)</b>
<b>Enfeksiyonlar</b>	<b>5 (2,6)</b>
<i>Sepsis</i>	2
<i>Doğuştan CMV enfeksiyonu</i>	2
<i>İdrar yolu enfeksiyonu</i>	1
<b>Endokrin nedenler</b>	<b>1</b>
<i>Hipofizer yetersizlik</i>	1
<b>Otoimmün hastalıklar</b>	<b>1</b>
<i>Coombs (+) hemolitik anemi-dev hücreli hepatit</i>	1
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	<b>27 (14,2)</b>
<b>Toplam</b>	<b>190</b>

(%34,7), kusma (%16,8), kilo alımında gerilik (%15,8), ishal (%14,7), kaşıntı (%13,7), karın şişliği (%9,5), kanama (%8,9) (mukoza ve kafa içi), büyüme geriliği (%5,8), nöbet (%4,2), dalgınlık (%4,2), huzursuzluk (%3,7), öksürük (%3,7), gelişme geriliği (%3,2), sık enfeksiyon (%2,1), göz kapaklarında şişlik (%2,1) ve döküntü bildirilen yakınmalardı. Yirmi yedi (%14,2) hasta başka nedenler ile doktora başvurduğu sırada kolestatiz tanısı almıştı.

Olguların yaklaşık dörtte birini erken doğmuş ya/ya da düşük doğum ağırlıklı bebekler oluştururken, bebeklerin dörtte biri yenidoğan döneminde yoğun bakım bölümünde izlenmişti. Olguların 85'inde (%44,5) anne-baba arasında akrabalık, 31'inde (%16,2) kardeş ölüm öyküsü ve 19'unda (%10) ailede benzer hastalık öyküsü saptandı.

Fizik incelemede sarılık (%64,7), karaciğer büyüklüğü (%56,3), dalak büyüklüğü (%42,6), sürekli akolik dışkı (%19,3), üfürüm (%7,3), asit (%6,8), akciğer dinleme bulguları (%6,3), pretibiyal ya da periorbital ödem (%5,2), zihinsel motor gerilik (%5,2), venöz kollateraller (%4,7), hipotoni (%4,7), dismorfik bulgular (%3,7), katarakt (%1,6) ve çomak parmak (%1) saptandı.

Yapılan incelemeler sonucunda kolestatiz etiolojisi; a) kanaliküler nedenler: ekstrahepatik biliyer sistem sorunları (n=32), sendromik ve sendromik olmayan düktopeniler (n=14), b) hepatoselüler nedenler: ailevi kolestatizler (n=38), total parenteral beslenme ve sepsis ilişkili (n=19), genetik hastalıklar (n=18), metabolik hastalıklar (n=16), idiyopatik neonatal hepatit (n=11), geçici kolestatiz (n=8), enfeksiyonlar (n=5), endokrin nedenler (n=1) ve otoimmün sorunlar (n=1) olarak belirlendi. Yirmi yedi olguda kolestatiz nedeni belirlenemedi (Tablo 1).

Olguların klinik özellikleri kolestatiz tipine göre ayrıldığında, hepatoselüler kolestatizli grupta erkeklerin kanaliküler kolestatizli olgulara göre daha yüksek oranda olduğu görüldü (p>0,05). Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akrabalık, kardeş ölümü benzer hastalık öyküsü ve sistemik belirtilerin, hepatoselüler kolestatizli olgularda kanaliküler kolestatizli olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05). Akolik dışkılama öyküsünün kanaliküler kolestatizli olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo 2).

Olgular laboratuvar incelemelerine göre değerlendirildiğinde, kanaliküler kolestatizli olgularda aspartat aminotransferaz (AST),

**Tablo 2. Kanaliküler ve hepatoselüler kolestatizli olgularda klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı**

	Kanaliküler kolestatiz	Hepatoselüler kolestatiz	p
Erkek cinsiyet, %	21 (45,7)	86 (59,7)	0,094
İnatçı akolik dışkılama, %	28 (65,1)	21 (14,8)	<0,001
Sistemik belirtiler, %	10 (23,8)	77 (54,6)	<0,001
Doğum ağırlığı < 2500 gr, %	14 (37,8)	49 (39,2)	0,881
Akrabalık, %	11 (28,6)	72 (52,2)	0,004
Kardeş ölüm öyküsü, %	1 (2,4)	30 (22,1)	0,006
Benzer hastalık öyküsü, %	1 (2,4)	26 (19,1)	0,006
Karaciğer büyüklüğü, %	28 (66,7)	79 (57,2)	0,276
Dalak büyüklüğü, %	16 (38,1)	65 (47,1)	0,304
AST, IU/L*	198 (119-260)	129 (76-234)	0,037
ALT, IU/L*	119 (66-173)	85 (48-138)	0,043
ALP, IU/L*	640 (413-978)	565 (345-849)	0,090
GGT, IU/L*	443 (131-1043)	137 (51-289)	0,00001
T. bilirubin, mg/dL*	8,6 (5,6-12)	4,8 (1,0-10)	0,002
D. bilirubin, mg/dL*	6 (3,6-8,8)	3,0 (0,5-6)	0,00015
Albümin, g/dL*	3,9 (3,8-4,3)	3,8 (3,2-4,3)	0,81
Trigliserit, mg/dL*	163 (121-240)	126 (87-192)	0,033
Kolesterol, mg/dL*	155 (137-255)	135 (105-177)	0,007
PT, sn*	12,4 (11,4-14)	13,3 (12,0-17)	0,024
INR*	1,0 (0,97-1,2)	1,1 (1,0-1,4)	0,016
Fibrinojen, mg/dL*	192 (167-236)	179 (116-232)	0,17
Hb, g/dL*	10,2 (9-11,4)	10,3 (9,1-12)	0,48
Lökosit, x10 <sup>9</sup> /L*	11,6 (9,4-15,5)	10,8 (8,1-13,9)	0,09
Trombosit, x10 <sup>9</sup> /L*	390 (286-477)	307 (224-421)	0,037

\* Değerler ortanca (25. ve 75. yüzdellik) olarak verilmiştir.

**Tablo 3. Kolestaz tipi ile ilişkili olabileceği düşünülen olası klinik ve laboratuvar bulguların çoklu geriye dönük adimsal regresyon testine göre birlikte etkilerinin incelenmesi**

Değişkenler	Beta	Odds oranı	Güven Aralığı (±%95)	p
Akolik dışkı varlığı	2,869	17,611	5,821-53,288	<0,0001
Sistemik belirti varlığı	-1,323	0,266	0,089-0,793	0,018
Akrabalık	-1,976	0,139	0,043-0,449	0,001
GGT (>600 IU/L)	2,293	9,901	2,685-36,511	0,001

**Tablo 4. Olguların karaciğer biyopsi bulguları**

Histopatolojik bulgular	n	%
<b>Mikroanatomi</b>		
Normal	75	61,5
Presirotik	20	16,4
Sirotik	27	22,1
<b>Fibroz</b>		
Yok	10	8,2
Hafif	43	35,2
Orta	26	21,3
Ağır	43	35,2
<b>Depolanma</b>		
Yok	106	86,9
Mikro-makroveziküler yağlanma	6	4,9
Makroveziküler yağlanma	6	4,9
Alfa-1 antitripsin tanecikleri	3	2,5
Lipit depo hücreleri	1	0,8

alanin aminotransferaz (ALT), gama-glütamil transferaz (GGT), bilirubin, trigliserit ve kolesterol değerlerinin hepatoselüler kolestazlı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Diğer taraftan hepatoselüler kolestazlı olgularda protrombin zamanı (PT) ve INR değerleri kanaliküler kolestazlı olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 2).

Kolestaz tipi ile ilişkili olabileceği düşünülen olası klinik ve laboratuvar bulguları Spearman korelasyon testi ile incelendiğinde akolik dışkılama, sistemik belirtiler, akrabalık ve benzer hastalık öyküsü, GGT, direkt bilirubinemi, AST ile kolestaz tipi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu değişkenlerin birlikte etkileri çoklu geriye dönük adimsal regresyon testi ile incelendi. Buna göre kanaliküler kolestaz tanısı ile akolik dışkı varlığı ( $p<0,0001$ ) ve GGT yüksekliği ( $p=0,001$ ); hepatoselüler kolestaz tanısı ile sistemik belirtilerin varlığı ( $p=0,018$ ) ve akrabalık ( $p=0,001$ ) arasında pozitif ilişki saptandı (Tablo 3).

Olguların tümünde karaciğer ve safra yolları ultrasonografi ile değerlendirildi. Otuz sekiz olguda kasılmış safra kesesi, 27 olguda karaciğerde ekjenite artışı, 17 olguda heterojen karaciğer parankimi, 11 olguda asit ve üç olguda safra çamuru saptandı. On beş olguda biliyer atreziye özgül bulgular saptandı: beş olguda karaciğer içi ya/ya da karaciğer dışı safra yollarında genişleme, dört olguda safra kesesi görüntülenemezken üç olguda koledok kisti ve iki olguda

üçgen kord işareti saptandı. Safra kesesi görüntülenemeyen bir olguda aynı zamanda intrahepatik safra yollarında genişleme saptandı.

Muayenede üfürüm duyulan ya da kolestaz ile birlikte kalp anomalileri olabileceği düşünülen 70 olguya ekokardiyografi yapıldı. Bu olguların 29'unda atriyal septal defekt, 11'inde patent foramen ovale, 11'inde periferik pulmoner darlık, dördünde kapakta pulmoner darlık, beşinde ventriküler septal defekt, beşinde patent duktus arteriozus, ikisinde aort darlığı, birinde aort koarktasyonu, birinde çift çıkışlı sağ ventrikül saptandı. Olguların 23'ünde birden fazla kalp anomalisi saptandı.

Sintigrafik inceleme yapılan 42 olgunun 22'sinde radyoaktivitenin bağırsağa geçmediği bildirildi. Dört hastada manyetik rezonans kolanjiyografi ile koledok kisti tanısı kondu. Manyetik rezonans kolanjiyografi ile koledok kisti tanısı alan olguların sadece ikisinde ultrasonografi ile koledok kisti ile uyumlu bulgu tanımlandı.

Karaciğer biyopsisi 122 (%63,9) hastaya yapıldı. İki hastada üç kez, 19 hastada iki kez biyopsi yapıldı. Histopatoloji 27 olguda sirotik, 20 olguda presirotik özellikler gösterirken, 75 olguda karaciğer mikroanatomi korunmuştu. Kırk üç olguda hafif, 26 olguda orta, 43 olguda ağır fibroz görülürken, 10 olguda fibroz saptanmadı. Altı olguda mikro ve makroveziküler, altı olguda sadece makroveziküler yağlanma, üç olguda alfa-1 antitripsin tanecikleri ve bir olguda lipit depo hücreleri gösterildi (Tablo 4).

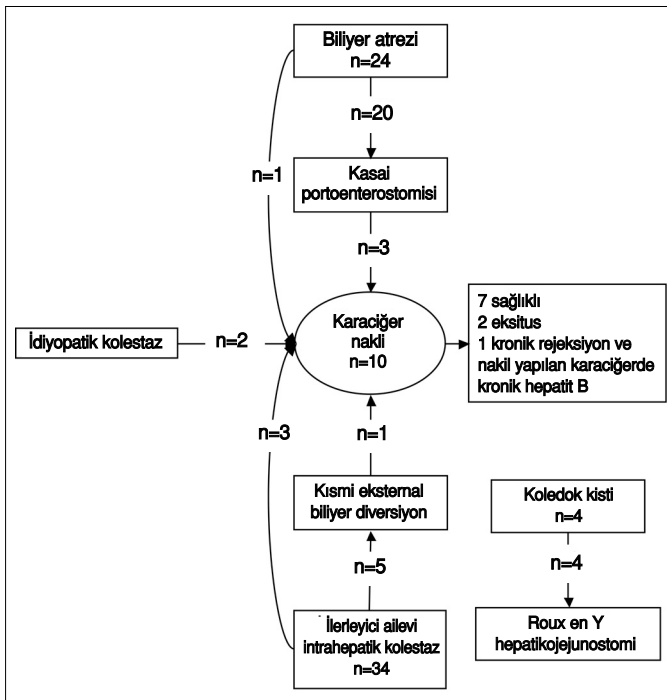
Kanaliküler kolestaz nedenleri arasında erken tanısı önemli olan biliyer atrezi tanısı için akolik dışkılama, GGT yüksekliği, biliyer sintigrafi, ultrasonografi ve biyopsi bulgularının duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı (Tablo 5). Biliyer atrezi tanısında histopatoloji en duyarlı inceleme olup, akolik dışkı varlığının sintigrafik ile benzer duyarlılığa sahip olduğu saptandı. Ultrasonografide üçgen kord işareti, kistik oluşum ve safra kesesinin izlenememesi gibi biliyer atreziye özgül bulguların, histopatoloji ile benzer şekilde biliyer atrezi tanısı için en özgül incelemeler olduğu görüldü. Akolik dışkılama, GGT değerinin 600 U/L üzerinde olması, ultrasonografi ve histopatoloji negatif prediktif değerinin %90'ın üzerinde olduğu testlerdi (Tablo 5).

Kolestazın komplikasyonları açısından bakıldığında; 39 olguda Doppler ultrasonografi ya/ya da endoskopik incelemeler ile portal hipertansiyon saptandı. Belirgin dalak büyüklüğü olan ve bu nedenle portal hipertansiyon geliştiği

Tablo 5. Biliyer atrezi tanısında değişkenlerin duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	NPD (%)	PPD (%)
Akolik dışkılama	83	74	96	37
GGT>600 U/L	57	92	92	57
Pozitif sintigrafi	81	65	85	59
Ultrasona özgül bulgular	57	98	92	87
Biyopsi	85	96	96	85

US: Ultrasonografi, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer



Şekil 1. Olgulara uygulanan cerrahi işlemler

düşünüldükçe endoskopik inceleme yapılan 43 olgunun 28'inde özofagus varisi ya/ya da portal gastropati saptandı.

Yağda eriyen vitamin eksikleri açısından değerlendirildiğinde, inceleme yapılan 43 olguda (%58,1) D vitamini, sekiz olguda (%29,6) A ve altı olguda (%22,2) E vitamini eksikliği saptandı. Otuz sekiz olguda (%17,3) PT yaşına göre olması gereken değerlerin üzerinde bulundu. D vitamini düzeyi ile serum alkalin fosfatase düzeyi arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0,258$ ,  $p=0,028$ ).

Kolestaz tanısı alan olguların tamamına yağda eriyen vitamin desteği ve ursodeoksikolik asit verildi. Özgül tanılar alan olgulara tanılarına uygun olarak özel diyet, enzim desteği, antibiyotik ve hormon desteği gibi tedaviler eklendi. Otuz sekiz olguda cerrahi tedaviye gereksinim duyuldu. Biliyer atrezi tanısı alan 20 olguya Kasai portoenterostomisi, koledok kisti tanısı alan dört olguya Roux en Y hepatojejunostomi, ailevi kolestaz tanısı alan beş olguya kısmi eksternal biliyer diversiyon ve 10 olguya karaciğer nakli yapıldı (Şekil 1).

Olgular bir ay ile 224 ay (ortanca süre: 11 ay) arasında izlendi. İzlem sırasında olguların 63'ünde (%33,2) kolestatik karaciğer hastalığı destekleyici ya da özgül tedaviler ile tamamen düzeldi. Otuz yedi (%19,5) olguda birincil hastalığa ilişkin sorunlar sürerken kolestatik bulgular geriledi. On dört (%7,4) olgu aktif kolestatik bulgular ile 13 (%6,8) olgu son dönem karaciğer hastalığı bulguları ile izlenmektedir. On üç (%6,8) olgu tanı aldıktan sonra hiç kontrole gelmezken, 33 (%17,4) olgu düzenli olarak izleme gelmedi. Düzenli olarak izleme gelmeyen olguların dokuzu son dönem karaciğer hastalığına sahipti. On yedi (%8,9) olgu karaciğer yetersizliği ya/ya da komplikasyonlarından kaybedildi. Karaciğer nakli yapılan 10 olgudan yedisi halen sağlıklı olarak izlemimizde olup, iki olgu erken cerrahi sonrası dönemde kaybedildi. Bir olgu kronik rejeksiyon ve nakil yapılan karaciğerde kronik hepatit B enfeksiyonu ile izlenmektedir.

## Tartışma

Yenidoğan ve bebeklik döneminde, safranın oluşum ve atılım mekanizmaları hem karaciğer hem de sistemik hastalıklara daha duyarlıdır. Bu nedenle kolestaz birbirinden çok farklı hastalıkların bulgusu olarak görülebilir. Kolestaz nedenlerini biliyer atrezi, koledok kisti, safra çamuru, koyulaşmış safra sendromu gibi ekstrahepatik biliyer hastalıklar, ailevi kolestazlar, sendromik ve sendromik olmayan safra kanalı azlıkları, metabolik hastalıklar, genetik hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi intrahepatik kolestatik hastalıklar oluşturmaktadır (11). Serimizde kolestaza neden olan hastalıkların dağılımına bakıldığında ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları, ailevi, genetik ve metabolik hastalıklar etiolojinin ağırlıklı kısmını oluşturmaktadır. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması bu dağılımı açıklayabilir. Ülkemizde daha önce yapılmış ve bildirilmiş serilerde kolestaz nedenleri içinde ilk sıraları biliyer atrezi, idiyopatik neonatal hepatit ve sitomegalevirüs (CMV) enfeksiyonu almaktadır (9,10,12-14). Son yıllarda yine ülkemizden bildirilen serilerde idiyopatik olguların sayısında azalma, genetik ve metabolik nedenlerde ise artış dikkati çekmektedir (10,14). Etiolojik dağılımdaki bu değişme tanılama incelemelerin gelişmesi ile özgül tanılardaki artışın yanı sıra, merkezimizin genetik ve metabolik hastalıklar için başvuru merkezi konumundaki kliniklerden biri olması olabilir.

Neonatal kolestaz olgularında klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulguların birleşimi ile özgül tanılara ulaşılmaya çalışılmaktadır (11). Serimizde olduğu gibi sarılık, akolik dışkılama, organ büyümesi, karaciğer işlev testlerinde bozukluklar önemli klinik ve laboratuvar bulguları oluştursa da, çoğunlukla tanıda kullanılan verilerin hiçbirisi tek başına yeterli özgüllük ve duyarlılığa ulaşmamaktadır (15). Tanı yaklaşımında, fizyopatolojisi ve tedavisi ile birbirinden farklılık gösteren kanaliküler, özellikle ekstrahepatik nedenler ile intrahepatik nedenlerin ayırımı ilk basamağı oluşturmaktadır (16). Akolik dışkılama biliyer atrezinin temel bulgusu olmasına rağmen, ağır intrahepatik kolestazlı olgularda da görülebilir (3,17). Intrahepatik kolestazlı bebekler genellikle çeşitli sistemik hastalık bulgularını, doğumsal enfeksiyonların ya da bazı sendromların diğer belirtilerini taşıyan hasta görünümü bebektir (18-20). Serimizde akolik dışkılama varlığı kuvvetle ekstrahepatik biliyer sistem hastalığını, akrabalık ve sistemik belirtilerin varlığı ise intrahepatik kolestazı destekleyen bulgular olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kaynaklara benzer şekilde akolik dışkı varlığı %90 duyarlılığı ve %95 negatif prediktif değeri ile biliyer atrezi tanısında oldukça değerli bulunmuştur (21,22). Bu nedenle ülkemizde biliyer atrezinin taranması için dışkı rengi kartları kullanımının uygulanması halinde biliyer atrezi tanısındaki gecikmelerin engellenebileceği düşünülmüştür.

Ekstrahepatik hastalıklar ile intrahepatik hastalıkları ayırmada tek başına yeterli olabilecek biyokimyasal inceleme, görüntüleme yöntemi ya da bunların birleşimi bulunmamaktadır. Intrahepatik kolestazlı olguların %10'unda klinik ve laboratuvar bulgular ekstrahepatik nedenlerle benzerlik göstermektedir (16). Ancak 600 U/L üzerinde alkalen fosfataz ile birlikte GGT yüksekliğinin bulunmasının ekstrahepatik biliyer hastalıklar, 800 U/L üzerinde aminotransferaz düzeylerinin hepatoselüler hastalık açısından değerli olduğu bildirilmektedir (23). Çok yüksek ALP ve GGT düzeylerinin düktopenilerde ve alfa 1 antitripsin eksikliğinde de görülebileceği unutulmamalıdır (23). Çalışmamızda çoklu değişkenli regresyon testinde ekstrahepatik biliyer hastalık ile GGT yüksekliğinin ilişkisi saptanırken, ALP değerleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile ALP arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur. Kolestatlı olgularda raşitizm sık görülen bir komplikasyon olduğundan serum ALP düzeyleri dikkatli değerlendirilmelidir.

Görüntüleme yöntemleri ekstrahepatik biliyer sistem hastalıklarının tanısında önemli yere sahiptir. Ultrasonografide koledok kisti, safra çamuru, safra yollarında genişlemeler, üçgen kord işareti, safra kesesinin görüntülenememesi, situs anomalileri, polispleni gibi bulgular ekstrahepatik biliyer sistem hastalıklarını düşündürülen bulgulardır (17,24). Çalışmamızda safra kesesinin görüntülenememesi, üçgen kord işareti ve kist gibi özgül bulguların duyarlılığının yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, işlemin kişiye bağımlı oluşu ile bebeklerin uyum sorunu kısıtlayıcı etmenler olarak gözükmektedir. Hepatobiliyer sintigrafik incelemeler ekstrahepatik biliyer sistem hastalıklarının tanısında kullanılabilir. Sintigrafinin ekstrahepatik biliyer sistem hastalıklarını dışlamada duyarlılığı %100'lere ulaşmaktadır (11).

Ancak özgüllüğünün düşük olması, zaman alıcı bir yöntem olup cerrahiye geciktirmesinden dolayı tanısal yaklaşım çizgilerinde kullanımı giderek azalmaktadır (22). Kliniğimizde de bu nedenlerle sintigrafi sıklıkla kullandığımız bir yöntem değildir. Bulgularımız akolik dışkı varlığı olan olgularda hepatobiliyer sintigrafinin tanısal ek yararı olmadığını düşündürmektedir.

Karaciğer biyopsisi kolestat olgular için ayırıcı tanıda en yararlı yöntem sayılabilir. Deneyimli patolog ve klinik uyum ile hem özgül tanı verebilir hem de biliyer atrezi gibi karaciğer dışı tıkaçıcı patolojilerin tanısında duyarlılığı %100'e, özgüllüğü %80'e ulaşmaktadır (21,22,25). İnterlobüler safra kanalında çoğalma, safra tıkaçları, portal alanda ödem ve fibroz biliyer atreziyi destekleyen bulgulardır (26). Çalışmamızda biliyer atrezi tanısında biyopsinin özgüllüğü %85 ve duyarlılığı %96 olarak bulunmuştur. Lai ve ark. (21) kolestatlı bebeğe yaklaşımı değerlendirdikleri çalışmalarında karaciğer biyopsisini biliyer atrezi tanısına götürülen en doğru test olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada çoklu lojistik regresyon testinde karaciğer histopatolojisi, duodenal sıvının rengi, karın ultrasonografisi ve dışkı rengi en değerli testler olarak saptanmıştır (21). Son yıllarda genetik testler alanında büyük gelişmeler sağlanmıştır. Kuşkusuz bu testlerin kolestat olgularının incelenmesinde yer alması ile diğer laboratuvar testlerine gereksinim azalabilir. Ancak bu incelemelerin pahalı oluşu, henüz her merkezde ulaşılabilir olmayışı ve henüz biliyer atrezi gibi bazı hastalıklar için genetik testlerin olmayışı nedenleri ile geleneksel tanı yöntemleri şimdilik geçerlidir.

Kolestazlı bebeklerde tedavi edilebilir nedenlerin saptanarak uygun tedavinin başlanması karaciğer hasarını önleyebilir, hastalığın seyrini yavaşlatarak karaciğer nakli için zaman kazandırabilir (3,20). Bebeklik çağı kolestatında başta biliyer atrezi olmak üzere ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları ile intrahepatik kolestaz nedenlerinden enfeksiyonlar, belli başlı metabolik hastalıklar, endokrinolojik nedenler ve ailevi kolestazlarda erken tanı ve tedavi ile kronik karaciğer hastalığı ve siroz önlenir (3). Kolestatlı bebeklerde özgül tanılara ulaşılmaya da destekleyici tedavilerin bir an önce başlanması ile yağda eriyen vitamin eksikliklerine bağlı kafa içi kanama, osteoporoz, malnütrisyon gibi önemli komplikasyonlar önlenir (3). Serimizde altı olgunun kafa içi kanama geçirdikten sonra tanı aldığı düşünüldüğünde, olguyu ilk gören hekim tarafından kolestatlı olgulara K vitamini desteği yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Karaciğer nakli, özgül tedavisi olmayan ya da son dönem karaciğer hastalığı oluşmuş kolestatlı bebeklerin sağaltımında tek seçenektir (27). Bebeklik çağı kolestatları çocuklarda karaciğer nakil nedenlerinin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (27-29). Son dönem karaciğer hastalığı nedeni ile kaybedilen olgular ve düzenli izleme gelmeyen olguların bir kısmının kaybedilmiş olabileceği düşünüldüğünde bu yaş grubunda karaciğer naklinin bir tedavi seçeneği olarak gereken etkinlikte uygulanmadığı sonucuna varılmıştır.

Yenidoğan döneminde 14 günden uzun süren sarılık varlığında kolestatik karaciğer hastalığı akla gelmelidir. Kolestat

düşünülen olgular K vitamini desteği yapıldıktan sonra erken tanı ve tedavi için çocuk hepatolojisinin olduğu merkezlere yönlendirilmelidir. Serimizde kolestaz etiolojisinde, ekstrahepatik biliyer sistem hastalıkları, genetik ve metabolik hastalıklar etiolojinin ağırlıklı kısmını oluşturmaktadır. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması bu dağılımı açıklayabilir. Serimizde akolik dışkı varlığı ve GGT yüksekliği ile kanaliküler, akrabalık ve sistemik belirtilerin varlığı ile hepatoselüler hastalıklar arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Bu bulgularla biliyer atrezi taraması için dışkı kartlarının ülkemizde de kullanılmasının erken tanıda değerli olabileceği düşünülmüştür. İzleme gelen hastaların önemli kısmında kolestaz gerilemiştir. Son dönem karaciğer hastalığı nedeni ile kaybedilen olgular ve düzenli izleme gelmeyen olguların bir kısmının kaybedilmiş olabileceği düşünüldüğünde bu yaş grubunda karaciğer naklinin bir tedavi seçeneği olarak gereken etkinlikte uygulanamadığı sonucuna varılmıştır.

### Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(1): 221-35.
2. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1217-27.
3. Nightingale S, Ng VL. Neonatal hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, (eds). *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2011: 728-40.
4. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy-an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985; 60(6): 512-6.
5. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; 1(8635): 421-3.
6. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut* 1991; (Suppl): 123-8.
7. Bellomo-Brandao MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol* 2008; 45(2): 152-5.
8. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J* 2010; 51(5): 434-9.
9. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. Yenidoğan kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51(3): 140-6.
10. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1998; 7(4): 175-81.
11. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, (eds). *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2004: 1079-93.
12. Doğanç T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. Neonatal kolestaz vakalarının geç dönemde değerlendirmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45(3): 216-21.
13. Ceyhan İ, Besli EB, Yükselgüngör H, Özçay S. Kliniğimizde izlenen neonatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirmesi. *Türk Ped Arş* 2002; 37(4): 219-23.
14. Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
15. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: test at 2 weeks. *Can Fam Physician* 2009; 55(12): 1184-92.
16. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, (eds). *Liver disease in children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 179-89.
17. Artan R. Yenidoğan kolestazi, ekstrahepatik nedenler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3(7): 78-81.
18. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25(11): 388-96.
19. Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12(2): 54-65.
20. Gürakan F. Yenidoğan kolestazi: İntrahepatik nedenler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3(7): 73-7.
21. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2): 121-7.
22. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KL, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr* 2009; 98(8): 1260-4.
23. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(1): 1-26.
24. Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, (eds). *Liver disease in children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 247-69.
25. Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5(1): 30-4.
26. Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 357-62.e2.
27. Tiao G, Alonso MH, Ryckman FC. Liver transplantation in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, (eds). *Liver disease in children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 975-93.
28. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, et al. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Exp Clin Transplant* 2008; 6(1): 7-13.
29. Aydogdu S, Arıkan C, Kılıç M, et al. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 9(6): 723-8.