

Neonatal Kolestazis

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI, Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

✓ Neonatal kolestazis, genellikle ilk bir ay içinde ortaya çıkan ve serumda direk bilirubin yükselmesi ile seyreden bir hastalıktır. Enfeksiyonlara, genetik ve metabolik nedenlere bağlı olabileceği gibi safra atılımını bozan mekanik veya fonksiyonel nedenlerle de gelişebilmektedir. Patogenezi hakkındaki bilgi artışına rağmen tanısında halen önemli ölçüde güçlük çekilmektedir. Neonatal kolestazisli hastaların değerlendirilmesi ve izlemi deneyimli Pediatri Kliniklerince yapılmalıdır. Karaciğer yetmezliği veya progressif karaciğer disfonksiyonu geliştiğinde hastanın bir karaciğer transplantasyon merkezine referans edilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kolestazis, yenidoğan

✓ Neonatal cholestasis, the prolonged elevation of serum levels of conjugated bilirubin, is most frequently noted in the first months of life. Cholestasis may be due to infectious, genetic, metabolic, or undefined abnormalities giving rise either to mechanical obstruction of bile flow or to functional impairment of hepatic excretory function and bile secretion. Neonatal cholestasis remains a major diagnostic challenge despite increasing knowledge regarding its pathogenesis. Appropriate interpretation of imaging and pathologic studies requires a pediatric center familiar with the entities causing neonatal cholestasis. When liver failure or progressive hepatic dysfunction is likely to occur, early referral to a liver transplant center is recommended.

Key words: Cholestasis, newborn.

Neonatal kolestazis, genellikle doğumdan sonraki ilk bir ay içinde ortaya çıkan ve uzun süreli konjuge bilirubin yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Konjuge bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl'den fazla olması veya total bilirubinün %15'inden fazla olması neonatal kolestazisi düşündürmelidir⁽¹⁾. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde transaminaz düzeylerindeki yükselmeler hepatoselüler hasarı gösterirken, yenidoğan döneminde önemli hepatoselüler hasara neden olan bazı durumlarda transaminaz düzeyleri normal kalabilmektedir⁽²⁾. Yenidoğan döneminde konjuge hiperbilirubine miye yol açan bir çok neden vardır. Enfeksiyonlar, genetik, metabolik ve çeşitli anatomik bozukluklara bağlı olarak meydana gelen neonatal kolestazisin %70-80'ini idiyopatik neonatal hepatit ve ekstrahepatik bilier atrezi (EHBA) oluşturmaktadır^(2,3). Prematüre infantlarda ise neona-

tal kolestazise en sık neden olan olaylar, sepsiz, asidoz, parenteral beslenme ve ilaçlardır⁽⁴⁾. Safra tuzlarının konjugasyonu ve ekskresyonunun yetersiz gelişimi nedeniyle yenidoğanlarda "fizyolojik kolestazis" görülebilmekte ve bu durum 4-6 ay devam edebilmektedir. Yenidoğan karaciğerinde kolesterolden safra asit yapımı yavaş olmakta ve yapım hızı gestasyon yaşına bağlı olarak artış göstermektedir. Safra akım hızı, büyük ölçüde safra asit yapım hızına, safra tuzlarının ekskresyonuna ve safra tuzlarının taurinden ziyade glisinle konjuge olmasına bağlıdır. Glisinle konjuge safra tuzlarının ekskresyonu daha kolaydır. Matürite arttıkça safra asit havuzu ve safra tuzlarının glisinle konjugasyonu artar, böylece ekskresyon daha kolaylaşır^(4,5).

Neonatal kolestazis, intrahepatik ve ekstrahepatik nedenler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır (Tablo I). Her iki gruptaki

hastalıklar klinik olarak birbirine benzer. Galaktozemi, sepsis, hipotiroidizm gibi bazı hastalıkların tanısı kolay olmasına rağmen, vakaların çoğunda kolestazisin sebebini tesbit etmek güçtür. EHBA, idiyopatik neonatal hepatit ve intrahepatik kolestazis arasında ayırıcı tanı yapmak oldukça zor olmaktadır⁽⁵⁾. Safra kanal epitelinin enflamasyonu, kanallarda tıkanma ve skleroza yol açarak EHBA şeklinde ortaya çıkar. Primer olarak hepatosellüler enflamasyonlar ise çoğunlukla neonatal hepatit şeklinde kendini göstermektedir⁽²⁾. (Şekil 1). İdiyopatik neonatal hepatit veya bilier atrezili çok sayıda infantda Reovirus tip 3 bulunmuş ve Reovirus tip 3'ün her iki hastalığa da neden olabileceği düşünülmüştür⁽⁶⁾. Bu nedenle günümüzde neonatal hepatit ve bilier atrezinin, hepatobilier sistemi çeşitli seviyelerde etkileyen patofizyolojik olayların devam etmesi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.

Tablo-I : Bebeklik yaş grubunda kolektazis nedenleri

EKSTRAHEPATİK NEDENLER

Ekstrahepatik bilier atrezi
Koledok kisti
Koyulaşmış safra sendromu
Safra kanal stenozu
Kolelitiazis
Safra kanallarının spontan perforasyonu

İNTRAHEPATİK NEDENLER

İdiyopatik neonatal hepatitis
Enfeksiyonlar
Bakteriyel enfeksiyon
Sepsis
Sifiliz
Tokso plazma
Viral enfeksiyonlar
TORCH enfeksiyonları

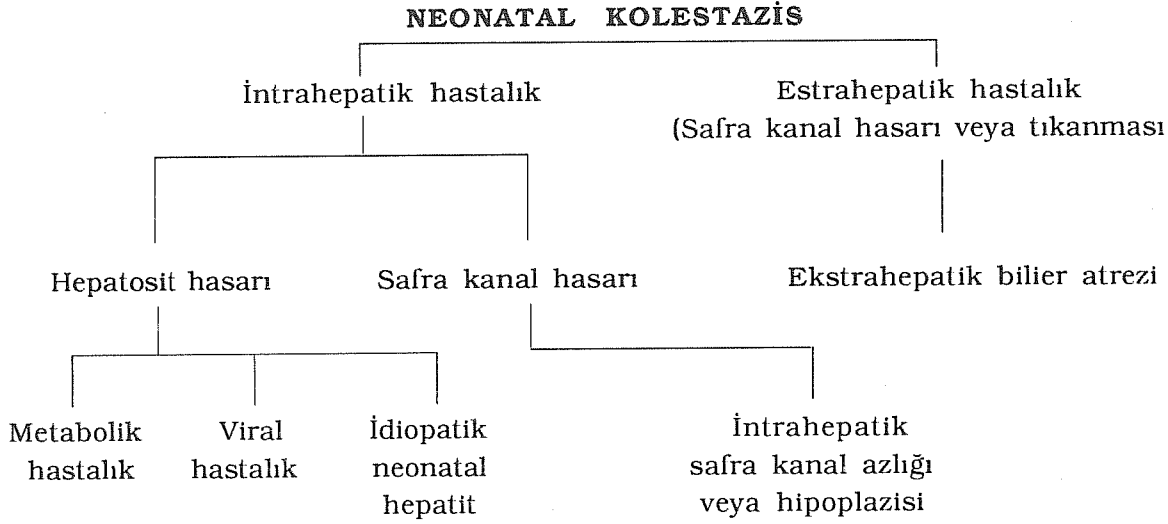
B, A ve C (?) hepatiti
Coxsackie B virus
ECHO virus
Varicella virus
Parvovirus

Metabolik hastalıklar

Karbonhidrat metabolizması
Galaktozemi
Hereditör fruktoz intoleransı
Glikojen depo hastalığı tip IV
Aminoasit metabolizması
Tirozinemi
Hipermetioninemi
Lipit metabolizması
Niemann-Pick
Wolman hastalığı
Gaucher hastalığı
Peroksizomal bozukluklar
Zellweger sendromu
Adrenolökodistrofi
Endokrin bozukluklar
İdiyopatik hipopituitarizm
Anormal safra asit metabolizması
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Kistik fibrozis
Parenteral beslenme
Yenidoğanın demir depo hastalığı
Dubin-Johnson sendromu⁴⁵

Diğer Nedenler

İntrahepatik safra kanal azlığı
Alagille sendromu (Arteriohepatik displazi)
Sendromlarla birlikte olmayan safra kanal azlığı
Caroli hastalığı (İntrahepatik safra kanallarının kistik dilatasyonu)
Byler hastalığı
Konjenital hepatik fibrozis veya infantil polikistik hastalık
İlaçlar (furosemid, seftriakson ve kloral hidrat⁴⁶ gibi)
Histiocytosis X
Şok
Neonatal lupus⁴⁷



Şekil-1 :

Neonatal kolestazisli hastada öncelikle araştırılması gereken şey, kolestazisin hangi seviyede olduğudur. Ayrıca sepsis ve metabolik hastalıklar gibi tedavi ile düzelebilecek hastalıklar erken dönemde tanınmalıdır. EHBA ise, kısa sürede tanınıp ilk 3 ay içinde opere edilmesi gereken bir durumdur⁽⁷⁾. Neonatal kolestazisi değerlendirirken yapılması gereken işlemler Tablo II'de özetlenmiştir.

İnfant döneminde kolestazisin çok çeşitli nedenleri olmasına rağmen bazı klinik özellikler etyolojik açıdan ipuçları verebilir. Klinik olarak EHBA ile klasik idiyopatik neonatal hepatit arasında bazı klinik farklılıklar vardır. EHBA, neonatal hepatite nazaran daha çoz kızlarda görülür. Neoatal hepatitli hastalar düşük doğum ağırlıklı olmalarına rağmen EHBA'li hastalar normal doğum ağırlığına sahiptirler. EHBA'de sarılık ve akolik gaita daha erken dönemde başlar^(8,9). EHBA'li hastaların çoğunda fizyolojik sarılık ile kolestatik sarılık arasında yaklaşık 2 haftalık bir sarılıksız dönem vardır, neonatal hepatitte

ise sarılıksız dönem genellikle görülmez. EHBA'de ailevi olgular nadirdir, neonatal hepatitte ise %15-20 oranında ailevi olgular saptanmaktadır.⁽¹⁾

Neonatal hepatit ile bilier atrezinin ayırıcı tanısı yıllardır tartışılan bir konudur. Serum transaminaz düzeyleri her iki durumda da artar. Yüksek transaminaz, lipid, kolesterol, alkalin fosfataz düzeyleri neonatal hepatit ve EHBA vakalarının ayırımında yardımcı değildir^(2,10,11). Bu konuda yapılan birçok çalışmada ayırıcı tanıda gama glutamil transpeptidaz (GGTP) düzeyinin diğer parametrelere nazaran oldukça hassas olduğu bildirilmiştir^(12,13). GGTP düzeyinin yükselmesi safra kanal proliferasyonunun önemli ölçüde arttığını göstermektedir⁽¹⁴⁾.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da kolestazisli hasalarda GGTP düzeyi oldukça yüksek bulunmuştur^(11,15). Bindokuzyüzseksenbeş yılında Sinatra¹⁶, vakaların %84 ünde yüksek bulunması nedeniyle GGTP düzeyinin bilier artezinin ayırıcı tanısı için bir tarama testi olarak kullanılabileceğini

önermiştir. Wright ve Christie¹⁷, >300 IU/L, Koçak ve ark.¹¹ ise >250 IU/L'lik serum GGTP düzeylerinin EHBA için ayırt edici de-ğer olarak kullanılabileceğini bildirmişler-dir.

Tablo-II : Kolestazisin değerlendirilme-sinde istenecek tetkikler.

BAŞLANGIÇ TESTLERİ
Tam kan sayımı
Direk bilirubin
Karaciğer fonksiyon testleri
PT/PTT
ENFEKSİYONLARA YÖNELİK TESTLER
Kan, idrar ve BOS kültürü
Viral seroloji
TORCH titrelere
Hepatit A, B ve C serolojisi
METABOLİK İNCELEME
Alfa-1 antitripsin düzeyi ve fenotiplen-dirme
Tiroid fonksiyon testleri
Ter testi
Serum ve idrar aminoasitleri
GÖZ MUAYENESİ
Koriyoretinit (CMV, toksoplazma, rubel-la)
Posterior embriyotokson (Alagille snd.)
Katarakt (Galaktozemi)
Göz dibinde kiraz kırmızısı leke (lipid depo hastalığı)
RADYOLOJİK İNCELEME
Ultrasonografi
Hepatobilier sintigrafisi
İNVAZİV İŞLEMLER
Perkütan karaciğer biyopsisi
Perkütan transhepatik kolanjiografi
Endoskopik retrograd kolanjiopankreo-tografi
Laparotomi ve intraoperatif kolanjiogra-fi

DİĞER KOLESTAZİS NEDENLERİ

Neonatal hepatit veya EHBA'nin tanı-sını doğrulamadan önce kolestazisin diğer nedenleri (Tablo I) ekarte edilmelidir. Cyto-megalovirus (CMV), hepatit B, Human immun yetmezlik virusu (HIV), rubella, her-pes simplex, toksoplazma ve sifiliz, stan-dart serolojik ve kültür tetkikleri ile ekarte edilmelidir. Kusması olan ve hipoglisemi gelişen kolestazisli bir hastada, başta sep-sis olmak üzere galaktozemi, fruktoz into-leransı, tirozinemi gibi metabolik has-talıklar düşünülmeli, tanı için idrar ve kan örnekleri incelenmelidir. Koledok kisti gibi anatomik bozukluklar ultrasonografi ile teşhis edilmelidir.

Karaciğer biyopsisinde intrahepatik safra kanallarının sayısında önemli bir azalma görüldüğünde "İntrahepatik safra kanallarının azlığı" veya "İntrahepatik bi-lier hipoplazi"den söz edilir. Bu hastaların bir kısmı, "Sendromlarla birlikte olan int-rahepatik safra kanal azlığı" veya "Arterio-hepatik displazi" olarak ta bilinen "Alagil-le sendromu" grubuna girer⁽¹⁸⁾. Bu hastalarda tipik olarak göz anomalileri, pulmoner stenoz ve vertebra defektleri görülmektedir. Klinikte sendromlarla bir-likte ortaya çıkan bu hastalıkta prognoz nisbeten iyidir. Benzer histopatolojik bul-guları olan fakat sendromlarla birlikte ol-mayan Alagille sendromlu hastalarda ise prognoz daha kötüdür. Hastaların önemli bir kısmında hayatı tehdit eden siroz geliştiğinden karaciğer transplantasyonu gerekebilir⁽²⁾.

Yenidoğan döneminde, viral ve bakte-riyel enfeksiyonlar kolestazise neden olabi-lir. Üçüncü trimesterde hepatit B geçiren annelerin bebeklerinde hepatit B enfek-siyon ihtimali yüksektir. HBsAg pozitif an-nelerin bebekleri ise %60-90 oranında he-patit B ile enfekte olur. Hepatit B'nin

anneden bebeğe geçişi genellikle doğum anında olmaktadır. İnfant döneminde hepatit B genellikle asemptomatik seyredir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ise yaklaşık olarak 6-8 haftada ortaya çıkar ve bir yıla kadar yüksek kalabilir. Bu çocukların %50'sinde HBsAg pozitif olarak kalır ve yaşamın geç dönemlerinde hepatosellüler karsinom ve siroz gelişme riski vardır. Hepatit B'nin perinatal geçişini önlemek için HBsAg yönünden maternal tarama yapılmalı ve HBsAg pozitif anne bebeklerine doğumda hepatit B immun globulin (HBIG) ile hepatit B aşısı yapılmalı ve aşı 1. ve 6. ayda tekrar edilmelidir⁽²⁾.

Diğer hepatit etkenleri de yenidoğan döneminde kolestazise neden olabilir. Doğum sırasında aktif olarak hepatit A geçiren anne bebeklerinde hepatit A enfeksiyonu görülebilir⁽²⁾. Hepatit C, kan ve kan ürünleri ile geçebilen ve klinik olarak hepatit B gibi seyreden bir enfeksiyondur. Hepatit C'nin anneden bebeğe perinatal geçişi, annedeki HCV RNA titrasyonu ile ilişkili olmak üzere nadir de olsa görülebilir^(19,20).

Ebstein-Barr virus, CMV, HIV, rubella, herpes simplex, coxsackievirus ve adenovirüsler da neonatal karaciğer hastalığına yol açabilir^(2,21). Olguların çoğunda bu virüslerle oluşan enfeksiyonlar spontan olarak düzelir ve kronik hasar oluşturmazlar.

Bakteriyel enfeksiyonlar, bakterilerin karaciğere invazyonu nedeniyle karaciğer hasarı oluştururlar. Toksoplazma gibi parazitik hastalıklar yanı sıra sifiliz, listeriosis gibi bazı bakteriyel hastalıklar da karaciğer enflamasyonuna yol açabilirler.

Neonatal kolestazise yol açan metabolik hastalıkların başında alfa-1 antitripsin eksikliği gelmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliği hepatositlerdeki en önemli proteaz inhibitörüdür. Birçok herediter fenotipi vardır. karaciğer hastalığının gelişme-

sine neden olan tip "ZZ tipi"dir. Tip MZ ve MS, nadiren karaciğer hasarına yol açan izole tiplerdir. ZZ fenotipi, otozomal resesif geçen ve 2000 canlı doğumda bir görülen alfa-1 antitripsin eksikliği tipidir. Kanda alfa-1 antitripsin eksikliği tesbit edildikten sonra tiplendirme yapılarak ZZ fenotipinin saptanması ve karaciğer biyopsisinde klasik histopatolojik değişikliklerin görülmesi ile kesin tanıya gidilir⁽²⁾.

Yenidoğan döneminde nadiren de olsa karaciğer hastalığına neden olan kistik fibrozis, ter testi yapılarak ekarte edilmelidir. Nieman-Pick, Wolman ve Gaucher hastalığı gibi depo hastalıkları yaşamın geç döneminde ve yavaş başlangıç gösteren hastalıklar olmalarına rağmen, yenidoğan döneminde kolestazis yönünden düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Zellweger (serebrohepatorenal) sendromu, karaciğer ve dalakta progressif dejenerasyona yol açan otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Hastalığın insidansı 1/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Hastalar genellikle 6-12 ay içinde kaybedilmektedir. Klinik olarak şiddetli ve yaygın hipotoni, nörolojik fonksiyon bozukluğu ve psikomotor retardasyon görülür. Baş veya nadiren yüzde anormallik, patellada nokta tarzında kalsifikasyon ve göz anomalileri bulunabilir⁽⁵⁾.

Byler hastalığı, intrahepatik kolestazisin genetik geçişli nadir bir formu olup oldukça fatal seyirlidir. Safra kanalliküllerinde yapısal anormallikler saptanır. Hastalarda büyüme ve gelişme geriliği, steatore, kaşıntı ve rikets bulguları vardır. Hastalık yavaş yavaş siroza ilerler ve fatal seyredir⁽⁵⁾.

Üre siklus defektleri, yaşamın ilk iki günü içinde amonyak artışı şeklinde ortaya çıkar. Kusma, letarji, konvülsiyon ve koma gibi sepsisi düşündürülen bulgularla seyredir.

En sık görülen formu ornitin transkarbamilaz eksikliğidir. Hastalar protein içeren besin aldıktan sonra amonyak düzeyi çok yükselir. Plazma ve idrar aminoasit düzeylerinin ölçümü ile tanı konulur. Karaciğer biyopsi materyalinde spesifik enzim tayini yapılabilir. Hastaların takibinde protein alımı kısıtlanmalı ve karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Yenidoğan döneminde spontan olarak düzelen ve hiçbir nörolojik sekei bırakmayan geçici hiperamonemiler de rapor edilmiştir⁽²⁾.

Kolestazise yol açabilen diğer bir neden parenteral beslenmedir. Özellikle parenteral beslenen prematürelde görülen kolestazisin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber birçok faktörün rolü olduğu düşünülmektedir^(22,23). Parenteral solüsyonların içindeki bazı komponentlerin karaciğer hasarına yol açabileceği, bazı aminoasitlerin hepatotoksik etki gösterebileceği, prematüre infantlarda karaciğer ve hepatobilier sistemin fonksiyonel matüritesini tam kazanmadığı, potansiyel olarak hepatotoksik maddelerin yetersiz detoksifikasyonu, safra asit sentez bozuklukları, safra asit yükünün azalması, safra kesesinin fonksiyon bozukluğu gibi nedenler suçlanmaktadır.

TANISAL YAKLAŞIM

Abdominal Ultrasonografi

Gelişen teknolojiye paralel olarak ultrasonografinin kullanım alanı genişlemekte ve tanisal değeri artmaktadır. Neonatal kolestazisli hastalarda, abdominal ultrasonografi ile cerrahi olarak düzeltilebilen koledok kisti gibi patolojileri tanımak mümkündür. Açlık anında safra kesesinin görülmemesi EHBA'yi düşündürür. Fakat EHBA'li hastaların %30'unda safra kesesinin normal görüldüğü rapor edilmiştir^(24,25). Hasta aç iken ve yedikten sonra yapılan

seri ultrasonografik incelemeler, bilier atrezi ile neonatal hepatitin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir⁽²⁶⁾. Bazan şiddetli intrahepatik kolestazisli olgularda safra kesesi hipoplastik olduğu için ultrasonografide safra kesesinin görülmemesi bilier atrezi olduğu anlamına gelmemelidir. İntrahepatik kanalların dilate olması ekstrahepatik bilier obstrüksiyonu göstermesine rağmen, bilier atrezili olgularda meydana gelen enflamasyon kleroza yol açarak intrahepatik kanalların dilatasyonunu önleyebilir.

Ultrasonografi ile parenteral beslenme veya hemolitik hastalıklara bağlı olarak gelişen kolestazisli çocuklarda safra taşı veya safra çamuru gösterilebilir. Aynı zamanda uzun süre furosemid⁽²⁷⁾ ve seftriakson^(28,29) tedavisi alan infantlarda da safra taşı görüldüğü rapor edilmiştir.

Hepatobilier Sintigrafi

Teknesyumla işaretli iminodiasetik asit türevleri kullanılarak yapılan bu tetkik, bilier atreziyi nonobstrüktif kolestazis nedenlerinden ayırmada oldukça yararlıdır. İminodiasetik asitin ^{99m}Tc-DİSİDA (2,6-diisopropyl) ve ^{99m}Tc-BRİDA (2,4,6-trimethyl-3 bromo) adlı iki türevi vardır. Bu organik anyonlar hepatositler tarafından hızla alınarak herhangi bir konjugasyona maruz kalmadan safra yoluyla barsağa atılır⁽³⁰⁾. Sintigrafik tetkikte ince barsaklarda maddenin görülmesi ekstrahepatik bilier kanalların açık olduğunu gösterir ve bilier atreziyi ekarte ettirir. Barsağa ekskresyonun olmaması ise kesin olarak ekstrahepatik obstrüksiyonu göstermez⁽⁹⁾. Çünkü doğum ağırlığı 2200 gr'dan daha küçük olan prematürelde ve şiddetli kolestazis periyodundaki neonatal hepatitli hastalarda kontrast madde barsağa atılamayabilir^(2,9).

Sintigrafi tetkikinden önce 3-5 gün

süreyle 5 mg/kg/gün dozunda fenobarbital kullanılması testin özgüllüğünü %64'ten %94'lere çıkarmaktadır⁽³¹⁾. Fenobarbital'in karaciğer enzimlerini uyarması yanısıra, safra yapımında öncül maddelerin alınmasında ve sentezden sonra atılmasında olumlu etkisi vardır.

Karaciğer Biyopsisi

Klinik ve laboratuvar incelemelerle kesin olarak tanı konulamayan ve hepatobilier sinfigrafide kontrast madde ekskresyonu olmayan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılır. Histopatolojik incelemenin tam olarak yapılabilmesi için biyopsi materyalinin en az 5 portal alan içermesi gereklidir. Bu şartlar altında karaciğer biyopsisi %85 oranında tanı koydurucudur⁽¹⁾.

Bilier atrezide görülen en önemli histopatolojik değişiklikler, tipik olarak 4-7. haftalarda başlayan duktus proliferasyonu ve fibrozis'dir. Bu duktus reaksiyonu genellikle portal enflamasyonla birlikte, Duktus reaksiyonunun periportal alana yayılması sonucu daha ileri dönemde progressif olarak portal ve periportal fibrozis gelişir ve 12. haftadan sonra bilier siroz oluşumu başlar. Neonatal hepatitte histopatolojik değişiklikler bilier atreziden farklı olarak, portal sistemden ziyade karaciğerin lobüler yapısında fokal hepatosellüler nekroz, psödorozet oluşumu ve giant-cell hepatiti şeklinde görülür⁽³²⁾. Hemolitik hastalıklara bağlı olarak gelişen koyulaşmış safra sendromunda histopatolojik görünüm bilier atreziye benzerdir. Galaktozemi ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde, erken dönemde bilier atrezide olduğu kadar yaygın olmamak üzere portal alanlarda duktus proliferasyonu görülür.

Karaciğer biyopsisinde interbüler safra kanallarının portal alanların sayısına oranı 0.5'den az olduğunda, intrahepatik

safra kanallarının azlığından söz edilir. İntrahepatik safra kanallarının azlığı, Alagille sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği, TPN kolestazisi, CMV enfeksiyonu, graft-versus-host hastalığı ve bilier atrezinin başlangıcında görülebilir⁽¹⁾.

Duodenal drenaj

Duodenal drenaj, basit, noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. Yirmidört saat süreyle duodenumda tutulan beslenme tüpünden aspire edilen sıvıda bilirubin araştırılır. Duodenal sıvıda bilirubin düzeyinin saptanması ile bilier atreziyi kolestazisin intrahepatik sebeplerinden ayırt etmek mümkündür⁽³³⁾. Bu tanı yöntemi Japonya'da yaygın olarak kullanılmasına rağmen Amerika'da nadiren uygulanmaktadır.

Ayrıca gerektiğinde, perkütan transhepatik kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, laparotomi ve intraoperatif kolanjiografi yapılabilecek diğer tetkiklerdir.

PROGNOZ

Genellikle altta yata hastalığa ve karaciğer hasarının şiddetine bağlıdır. Kolestazis nedeni bakteriyel sepsis ise ve eğer enfeksiyon tedavi edilirse prognoz iyidir. Eğer hastada bilier atrezi varsa, safra drenajını sağlamak için Roux-en-Y enteroanastomozu (Kasai operasyonu) ile hepatoportoenterostomi yapılır. Kasai operasyonu, bilier atrezili hastalarda küratif tedavi sağlamaz. Yapılacak karaciğer transplantasyonu için zaman kazanmak amacıyla yapılan bir işlemdir. Karaciğer transplantasyonu yapılan infantların %70-85'inde bu tedavi ile uzun süreli yaşam sağlanmaktadır⁽²⁾.

TPN gibi bazı nedenlere bağlı kolestaziste prognoz değişkendir. TPN kolestazisinde transaminaz yüksekliği prognozun kötü olduğunu göstermez. Eğer hastada 3 aydan

daha uzun bir süredir TPN öyküsü varsa ve hepatosplenomegali büyük ve sert olarak palpe ediliyorsa prognoz kötüdür⁽¹⁾.

Sporadik idiyopatik neonatal hepatit olguları familyal olgulara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Sporadik olgularda %60 oranında tam düzelme, %10 oranında inatçı enflamasyon, %2 oranında siroz ve %30 olguda ölüm rapor edilmiştir. Familyal olgularda %60'a yakın bir oranda mortalite riski ile birlikte %30 oranında iyileşme ve %10 oranında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski vardır. Genel olarak kolestazisli infantlarda altta yatan sebep ne olursa olsun, protrombin ve parsiyel protrombin zamanının uzun bir süre bozuk olarak devam etmesi prognozun kötü olduğunu gösterir^(1,34).

TIBBİ TEDAVİ

Neonatal kolestaziste karaciğer fonksiyon yetersizliği ve safra akım hızındaki azalma nedeniyle aşağıdaki sonuçlar gelişebilir.

1. Normalde safra ile atılan safra asitleri, bilirubin, kolesterol ve eser elementlerin atılamaması sonucunda serum ve dokularda birikir.

2. Safra asitlerinin yetersizliği nedeniyle diyetle alınan uzun zincirli trigliseritlerin ve yağda eriyen vitaminlerin barsaktan emilimi azalır.

3. Karaciğerde metabolik fonksiyon yetersizliği sonucu hormonal denge ve emilen besinlerin kullanımı bozulur.

4. Karaciğerdeki progressif harabiyet sonucu bilier siroz, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği gelişir.

Kronik kolestaziste etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Uzun süreli takipte meydana gelebilecek kötü sonuçları önlemek için alınacak bazı önlemler vardır. Tedavi edilemeyen intrahepatik hastalıklarda ve cer-

rahi müdahaleye rağmen karaciğer hasarı devam eden EHBA'li hastalarda dikkatli bir takip ve önleyici tedavi zorunludur (Tablo III).

Tablo-III :Kronik Kolestaziste önerilen medikal tedavi

-
1. Diyet: Orta zincirli trigliseritler içeren diyet veya formulalar
 2. Yağda eriyen vitaminlerin replasmanı:
 - A vitamini : 10.000-15.000 IU/gün PO
 - E vitamini : 50-400 IU/gün PO (1000 IU/gün kadar artırılabilir)
 - D vitamini : 5.000-8.000 IU/gün PO
 - K vitamini : 2.5-5.0 mg/IM/ay
 3. Suda eriyen vitaminlerin replasmanı
 4. Eser element replasmanı:
 - Ca : 25-100 mg/kg/gün
 - P : 25-50 mg/kg/gün
 - Zn : 1 mg/kg/gün
 5. Safra ile atılan maddelerin retansiyonunun önlenmesi:
 - Koleretikler : Fenobarbital 5-10 mg/kg/gün
 - Safra asit bağlayıcıları : Kolestimamin 250-500 mg/kg/gün
 6. Portal hipertansiyon varsa:
 - Tuz kısıtlaması
 - Spironolakton (3-5 mg/kg/gün 4 dozda)
 7. Karaciğer yetmezliği varsa:
 - Transplantasyon
-

Diyet Tedavisi

Kolestaziste safra sekresyonunun azalması nedeniyle yağ emilimi bozulur. Daha sonraki dönemde gelişen iştahsızlık, beslenme bozukluğunu daha da artırır. Orta zincirli yağ asitleri suda eriyebilir oldukları ve absorbe edilirken safra tuzlarına

daha az ihtiyaç duydukları için kolestazisli hastalarda daha iyi absorbe edilmektedir. Portagen'deki (Mead Johnson, Evansville, IN), yağın %85'ini orta zincirli yağ asitleri oluşturur. Bu nedenle kolestazisli infantlarda yaygın olarak kullanılmaktadır⁽³⁵⁾. Yeterli miktarda uzun zincirli yağ asitleri içermemesi nedeniyle bir aydan daha uzun bir süre Portagen ile beslenen çocuklarda esansiyel yağ asit eksikliği gelişme riski vardır⁽³⁶⁾. Pregestamil'de ise yağ miktarının % 55'i orta zincirli yağ asitlerinden oluşur. Uzun zincirli yağ asit içeriği Portagen'e nazaran 3 kat daha fazladır. Kolestazisli hastalarda uzun zincirli yağ asitlerinin kısmi malabsorbsiyonu olsa da yeterli miktarda emilim olmaktadır. Bu nedenle uzun süreli diyet tedavisinde Pregestamil tercih edilir. Anne sütü ile beslenen çocuklarda ek olarak orta zincirli yağ asit desteği verilmelidir.

Kolestazisli infantlara, emilimi bozulan yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) verilmelidir. D ve E vitaminlerinin yeterli dozlara ulaşmış ve ulaşmadığından emin olmak için plazma düzeyleri kontrol edilmelidir. Hastalara ayrıca kalsiyum, fosfat ve çinko desteği de gerekli olabilir.

Asitli hastalarda başlangıçta tuz kısıtlanır. Sodyum alımı 0.5 gr'a sınırlanır (1-2 mEq/kg/gün). İdrar çıkışı normal olan hastalarda sıvı alımı kısıtlanmaz. Tiazid, furosemid ve etakrinik asit gibi ilaçların herhangi birini tek başına veya spironolakton (3-5 mg/kg/gün 4 dozda) ile birlikte kullanarak diürez sağlanır. Periferik ödem olmayan asitli hastalarda diüretik tedaviden sonra plazma volümü ve idrar çıkışı azalabilir. Batında ileri derecede asitli hastalarda böbrek kan akımı ve sistemik hemodinami bozulabilir. İntravenöz albumin infüzyonu yanısıra parasentez yapılarak semptomlar, renal perfüzyon ve hemodina-

mi düzeltilmelidir. Hepatik ensefalopati riskinden dolayı protein alımı kısıtlanmalıdır.

Kaşıntı Tedavisi

Kronik kolestazisli hastalarda safra asitlerinin ve kolesterolün birikmesi sonucu meydana gelen, hastayı oldukça rahatsız eden ve antihistaminikler gibi konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen bir bulgudur. Tedavide sıklıkla kolestiramin kullanılmaktadır. Kolestiramin'in safra tuzlarını bağlama özelliği vardır ve barsakta yeterli miktarda safra asitleri varlığında etkili olmaktadır⁽¹⁾. Ursodeoksikolik asit, çocuklarda kaşıntıyı önlemede yararlı olabilir⁽³⁷⁾. Çocukluk çağında yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada rifampinin kaşıntıyı önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Ayrıca terfenadin⁽³⁹⁾, plazmaferez⁽⁴⁰⁾ ve fototerapi⁽⁴¹⁾, diğer önerilen tedavi şekilleridir.

Kolestazis Tedavisi

Ursodeoksikolik asit (UDCA): UDCA, insanlarda çok küçük miktarlarda var olan ve suda eriyen bir safra asididir. Kronik bilier obstrüksiyonunda karaciğerde ve dolaşımda biriken safra asitleri potansiyel olarak hepatotoksittir. UDCA ise hepatotoksit olmayan bir safra asididir. UDCA'nın entrohepatik siklustaki ve dolaşımdaki hepatotoksik olan endojen safra asitlerinin yerine geçerek safra asitleri tarafından oluşturulan hepatosit hasarını önlemek suretiyle etki gösterdikleri düşünülmektedir⁽³⁷⁾. Ayrıca kistik fibrozisli ve kolestazisli hastalarda UDCA'nın karaciğer fonksiyonlarını düzelttiği de gösterilmiştir. (37,42).

Fenobarbital : Fenobarbital'in safra asitlerinin sekresyonunu ve safra akımını

artırdığı bilinmektedir^(43,44) Üridin difosfat glukoz dehidrogenaz ve glukuronil transferaz enzimlerinin aktivitesini artıran fenobarbital'in aynı zamanda mikrozomal sitokrom P450'ye bağlı enzimlerle safra asitlerinin hidroksilasyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. Bilirubin düzeyini azaltmak ve kaşıntıyı kontrol altına almak için 5-10 mg/kg/gün'lük doz önerilmektedir. Fenobarbital'in davranış ve idrak kabiliyetine etkisi yanısıra sedasyon yapıcı ve diğer birçok ilaçla etkileşme özelliği unutulmamalıdır⁽¹⁾.

Kolestiramin : Kolestiramin ve kolestipol, absorbe edilemeyen anyon değiştirici reçinelerdir. Safra asitlerine ve kolesterole bağlanarak feçesle atılır. Safra asitlerine bağlanarak atılmalarını sağladığı için diğer taraftan enterohepatik sirkülasyonu da önlemekte ve safra asit sentezini stimüle ederek safra akımını artırıcı rol oynamaktadır⁽⁴⁴⁾. Sonuçta serum kolesterolü, serum safra asitleri ve serum bilirubin düzeyinin azalmasına yol açar. İlacın dozu kaşıntıyı kontrol altına alan en düşük doz olarak belirlenmelidir. Çünkü kabızlık yapma, yağ malabsorpsiyonunu artırma ve kalsiyum, D vitamini ve enterohepatik sirkülasyonu olan ilaçları bağlama etkisi vardır.

Geliş Tarihi: 22.06.1995

Yayına Kabul Tarihi: 02.10.1995

KAYNAKLAR

1. Shah HA, Spivak W. Neonatal cholestasis: new approaches to diagnostic evaluation and therapy. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 943-66
2. Wanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease: cholestatic liver disease In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG.(eds). *Neonatology* 4th Ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1994:623-6.
3. Balistreri WF. Neonatal cholestasis: medical progress. *J Pediatr* 1985; 106:171-73.
4. Fitzgerald JF. Cholestatic disorders of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:357-73
5. Balistreri WF. Neonatal Cholestasis In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan WC (eds). *Textbook of Pediatrics* 14 th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992: 1009-13
6. Morecki R, Glaser J. Reovirus 3 and neonatal biliary disease: discussion of divergent results. *Hepatology* 1989; 10:515-7
7. Ohi R, Haamatsu M, Mochizuki I, et al. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985; 9:285-93.
8. Spivak WS, Grand R. General configuration of cholestasis in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:381-92.
9. Spivak WS, Sarkar S, Winter D, et al. Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-DISIDA in neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1987; 110:855-61.
10. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy: an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985; 60:512-6.
11. Koçak N, Aksoy A, Özsoylu Ş. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazisin klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1988; 31:243-52.

12. Whittfield JB, Pounder RE, Neale G, Moss DW. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gut* 1972; 13:702-8.
13. Fung KP, Lau SP. Gamma-glutamyl transpeptidase activity and its measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:208-13.
14. Maggiore G, Bernard O, Hadchoul M, et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:21-6.
15. Kınık E. Çocuk ve adolesan yaş grubunda gamma glutamil transpeptidazın karaciğer hastalıklarını tanımlamadaki değeri. *Çocuk Sağ ve Has Derg* 1977; 20:45-9
16. Sinatra FR. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:167-71.
17. Wright K, Christie DL. Use of gamma-glutamyl transpeptidase in the diagnosis of biliary atresia. *Am J Dis Child* 1981; 135:134-6.
18. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110:195-200.
19. Koff RD. The low efficiency of maternal-neonatal transmission of hepatitis C virus: how certain are we? *Ann Intern Med* 1992; 117:967-9.
20. Otho H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-50.
21. Hart MH, Kaufman SS, Vanderhoof JA, et al. Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins. *Am J Dis Child* 1991; 145:302-5.
22. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:356-9.
23. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:9-22.
24. Button EM, Babcock DS, Heubi JE, et al. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonic findings. *South Med J* 1990; 83:294-302.
25. Evans JS. Abnormalities of the bile ducts. In Wyllie R, Hyams JS (eds): *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1993:901-930.
26. Ikeda S, Sera Y, Akagi M. Serial ultrasonic examination to differentiate biliary atresia from neonatal hepatitis-special reference to changes in size of the gallbladder. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 396-400.
27. Blickman JG, Herrin JT, Cleveland RH, et al. Coexisting nephrolithiasis and cholelithiasis in premature infants. *Pediatr Radiol* 1991; 21:363-4.
28. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschappeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2:1411-3.
29. Schaad UB, Suter S, Gianelli-Borrodori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322:141-7.
30. Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Nuclear hepatology: where is it heading now? *J Nuc Med* 1988; 29:1144-8.
31. Majd M, Reba RC, Altman RP. Effect of phenobarbital in ^{99m}Tc-IDA scintigra-

- raphy in the evaluation of neonatal jaundice. *Semin Nucl Med* 1981; 11:194-204.
32. Desmet VJ, Callea F. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. In Zakim D, Boyer TD (eds): *Hepatology, A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1990:1355-95.
 33. Hashimoto S, Tsugawa C, Kimura K, et al. Nasoduodenal tube insertion technique for rapid diagnosis of congenital biliary atresia. *Journal of Japanese Society of Pediatric Surgery* 1978; 14:889-92.
 34. Danks DM, Campbell PE, Smith AL, et al. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1977; 52:368
 35. Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, et al. Nutritional support for the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1987; 110:679-86.
 36. Kaufman SS, Scrivner DJ, Murray ND, et al. Influence of Portagen and Preges-tamil on essential fatty acid status in infantile liver disease. *Pediatrics* 1992; 89:151-4.
 37. Poupon RE, Poupon R. Ursedeoxycholic acid for the treatment of cholestatic diseases. *Progress in Liver Diseases* 1992; 10:219-38.
 38. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritis in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1013-6.
 39. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritis due to chronic obstructive liver disease. *BMJ* 1984; 289(6436):22.
 40. Lauterburg BH, Pineda AA, Burgstaler EA, et al. Treatment of pruritis of cholestasis by plasma perfusion through USP-charcoal-coated glass beads. *Lancet* 1980; 1:53-5.
 41. Magglore G, Grifeo S, De Giacomo C, et al. Phototherapy for pruritis in chronic cholestasis of childhood. *Eur J Pediatr* 1982; 139:90-91.
 42. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursedeoxycholic acid on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long-standing cholestasis. *Gut* 1990; 31:918-21.
 43. Kimura A, Ushijima K, Kage M, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome with severe cholestasis: effective phenobarbital therapy. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80:381-5.
 44. Sokol RJ. Medical management of neonatal cholestasis. In Balistreri WF, Stocker JT (eds): *Pediatric Hepatology*. New York, Hemisphere Publishing, 1990:41-76.
 45. Shieh CC, Chang MH, Chen CL. Dubin-Johnson syndrome presenting with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child* 1990; 65:898-9.
 46. Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, et al. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics* 1990; 86:277-81.
 47. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 1990; 116:238-42.