

## Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde total parenteral beslenme ilişkili kolestaz ve ursodeoksikolik asit tedavisinin etkinliği

Hasan Çetin, Sevgi Kosacı Akdeniz, Şeref Olgar, Faruk Öktem, Bumin Dündar, Ali Ayata Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı -ISPARTA

### Özet

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun süreli parenteral beslenme gereklidir ve kolestaz riski de fazladır. Çalışmanın amacı çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde kolestaz oranını, enteral beslenmeyle olan ilişkisini belirlemek, ursodeoksikolik asit tedavisinin etkisini değerlendirmektir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere ait beş yıllık veriler değerlendirildi. Çalışmanın ikinci yarısında gastrointestinal sistem beslenmeye elverişli hale gelince 15-20 ml/kg/gün olacak şekilde minimal enteral beslenme başlandı. İkinci dönemde total parenteral beslenme süresi uzun olmasına rağmen minimal enteral beslemeye başlama zamanı anlamlı olarak kısa idi ( $p<0.05$ ). Total kolestaz oranı %12 saptandı. Kolestaz oranının ikinci dönemde belirgin olarak %20.8'den %5'e gerilediği gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Ursodeoksikolik asit tedavisiyle kolestaz süresinin belirgin oranda kıaldığı gözlemlendi. Sonuç olarak enteral beslenme olabildiğince çabuk başlanmalıdır. total parenteral beslenme ilişkili kolestaz tedavisinde ursodeoksikolik asit kullanımı faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kolestaz, total parenteral beslenme, enteral beslenme, çok düşük doğum ağırlıklı bebek.

### Abstract

#### Total parenteral nutrition-associated cholestasis and the effect of ursodeoxycholic acid in very low birth weight infants

Prolonged parenteral nutrition are necessary and there is high risk of cholestasis in very low birth weight infants. The aim of this study was to determine the rate of cholestasis, correlation with enteral feeding and the effect of ursodeoxycholic acid in very low birth weight infants. The data of five years in Neonatal Intensive Care Unit belong to very low birth weight infants was analysed. In the second half of the performed study, minimal enteral feeding was started by the dose of 15-20 ml/kg/day when the gastrointestinal system was ready to feeding. Although total parenteral nutrition days was longer, the age of minimal enteral feeding significantly shorter in second period than first period ( $p<0.05$ ). Total cholestasis rate was detected as 12%. The rate of cholestasis significantly reduced from 20.8% to 5% in second period ( $p<0.05$ ). Ursodeoxycholic acid treatment shortened the period of cholestasis significantly. In conclusion enteral feeding should be begin quickly. The use of ursodeoxycholic acid treatment could be beneficial in the treatment of total parenteral nutrition associated cholestasis.

**Key words:** Cholestasis, total parenteral nutrition, very low birth weight infants, enteral feeding

### Giriş

Prematüre bebeklerde saptanan kolestaz uzun süreli total parenteral beslenmenin (TPB) en önemli yan etkisidir (1,2). TPB süresinin 2 haftayı aştığı durumlarda kolestaz insidansı %7 - %57 arasında değişmektedir, patogenezi multifaktöriyeldir (3,4). Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) olan bebeklerde kolestaz için ön önemli risk faktörleri prematürite, uzamış TPB - uzamış açlık, sepsis ve büyük cerrahi girişimlerdir (5). TPB sıvısı içindeki aminoasitler, lipidler ve TPB nedeniyle ağızdan beslenmenin

yetersiz olması kolestaz oluşumundaki etkenler olarak görülmektedir. Ağızdan beslenmenin olmadığı durumlarda enteral uyarı ile salınan hem karaciğer içi hem karaciğer dışı safra akımını düzenleyen ve bir hormon olan kolesistokinin uyarılması da yetersiz kalacaktır. (6).

Parenteral beslenmeye bağlı kolestazda etkin tedavi tartışmalıdır ve olguların önemli bir kısmı enteral beslenmenin sağlanmasıyla düzelme göstermektedir. Ancak az da olsa bazı olgularda kronik karaciğer hastalığı veya karaciğer yetersizliği görülebilir riski vardır(7,8). Yetişkinlerde kronik kolestatik karaciğer

**Yazışma Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Hasan Çetin  
SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD,  
Neonatoloji Bilim Dalı 32100 Çünür / Isparta  
Tel: 0 246 2112210 Faks: 0 246 2371758  
E-mail: hasanctn32@yahoo.com

hastalıklarında kullanılmakta olan ursodeoksikolik asitin (UDKA) preterm bebeklerdeki kolestaz tedavisindeki etkisiyle ilgili veriler sınırlıdır (9,10). Bu çalışmada ünitemizde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kolestaz sıklığını, kolestaz sıklığının enteral beslenmeyle ilişkisini ve kolestazlı hastalardan UDKA kullanılanlarda kolestaz süresine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

### Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2002 ile Ekim 2006 arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan ve serviste 7 günden daha uzun süre yatarak TPB tedavisi alan toplam 105 hasta değerlendirildi. Hastalar gestasyonel yaş, doğum kilosu, TPB alım süresi, enteral beslenmeye geçiş zamanı, ventilatörde kalış süresi ve enfeksiyon sıklığı yönünden irdelendi. Haziran 2004 tarihinden itibaren ünitemizde yatan hastalarda minimal enteral beslenme(MEB) düzenli olarak uygulanmaya başlandı. Haziran 2004 öncesi; birinci dönem, Haziran 2004 sonrası da ikinci dönem olarak değerlendirildi. Sarılığı olan hastalardan serum direkt bilirubin değeri >2mg/dl olanlar kolestaz olarak değerlendirildi.

**Total parenteral beslenme planı:** Birinci dönemde bebeklere ikinci günden itibaren aminoasit solusyonu (Trophamine %6) 0.5 gr/kg/gün başlanıp her gün 0.5 gr /kg artırılarak total 3-3.5 gr/kg, lipid solusyonu (inralipid %20) ikinci günden itibaren 0.5 gr/kg/gün başlanıp, her gün 0.5 gr/kg artırılarak 3 gr/kg'a ulaşıldı. Karbonhidrat olarak 5-7 mg/kg/dk dekstroz infüzyonu başlanarak toplam enerjinin %40-60'ını karşılaması sağlandı. İkinci dönemde aminoasit ilk gün 1-1.5 gr/kg başlanıp, her gün 0.5 gr/kg artırılıp 3-3.5 gr/kg'a ulaşıldı. Lipid ve karbonhidrat uygulama ilkeleri her iki dönemde aynıydı.

**Minimal enteral beslenme planı:** Bebekler ikinci gününü doldurduktan sonra mekanik ventilatörde olup olmadıklarına bakılmaksızın eğer gastrointestinal sistemde beslenmeye engel (nekrotizan enterokolit, safralı kusma, ileus, gastrointestinal anomali vs) bir sorun yoksa 15-20 ml/kg/gün anne sütü 12 öğün olarak orogastrik yolla MEB başlandı. Bebek enteral beslenmeyi tolere ettikçe alınan volüm %20-30 oranında artırılarak tam enteral beslenmeye ulaşıldı. Gününe uygun almaları gereken sıvının %80'ine ve yaklaşık 100 kcal/kg enerjiye ulaşıldığında TPB'den lipidler ve aminositler çıkarıldı.

Kolestaz saptanan hastalarda ilk 2 haftada 3 gün arayla, daha sonra haftada bir kez serum bilirubin düzeyleri ve serum alanin amino transferaz (ALT),

serum alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi, gama-glutamil transpeptidaz (GGT) aktivitesi değerlendirildi. Direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dl'nin altına inmesi kolestazda düzelmeye olarak değerlendirildi. Hastaların Bütün hastaların ultrasonografi ile karaciğerleri ve safra yolları değerlendirildi.

Kolestazlı olguların tümüne ağızdan A vitamini 2000 IU/gün, D vitamini 800 IU/gün, parenteral yoldan E vitamini 75 IU/gün im. ve K vitamini haftada 3 gün 2 mg dozunda im. verildi. Ocak 2004 sonrasında saptanan 6 olguya destek tedavisine ek olarak ursodeoksikolik asit 25 mg/kg/gün iki eşit dozda oral yolla verildi.

Hastaların direkt bilirubin düzeylerinin en yüksek ulaştığı değer, tepe yapma zamanı ve toplam kolestaz süresi değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede Student t-test ve ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Her iki dönemdeki hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. İkinci dönemde doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaş anlamlı olarak düşük saptanırken doğum şekli ve IUBG oranları ve cinsiyetler arasında fark bulunmadı.

Tablo 1. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin demografik özellikleri

	Birinci dönem n: 48	İkinci dönem n:57
Doğum ağırlığı (gr)	1190 ± 215	1030 ± 205*
Gebelik haftası	31.7 ± 3.1	28.6 ± 1.8*
Sezaryen doğum	26/48	29/57
IUBG oranı (%)	8/48 (17)	9/57 (16)
Cinsiyet (E/K)	23/25	28/29

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği,  
\* p<0.05

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klinik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. İkinci dönemde, TPB zamanı daha uzun olmakla birlikte enteral beslemeye başlama zamanı anlamlı olarak erkendi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 105 hastanın 13'ünde (%12) kolestaz saptandı. Ancak dönemler ayrı ayrı ele alındığında birinci dönemde 48 bebeğin 10'unda, ikinci dönemde ise 57 bebeğin 3'ünde kolestaz saptandı, aradaki fark anlamlı bulundu (p<0.05). İkinci dönemde kolestaz gelişme zamanı daha geç ve gerileme süresi de daha kısaydı.

Kolestaz süresi, UDKA tedavisi alan 6 olguda 17 gün iken almayan 7 olguda 29 gün olup anlamlı olarak farklı bulundu. Kolestazlı olan olguların birinci dönemde 5/10'unda, ikinci dönemde 3/3'ünde sepsisle

birlikte kolestaz olduğu saptandı.

Ultrasonografik görüntülemeye sadece iki olguda safra çamuru görüntüsü saptandı ve iki haftalık izlem sonrasında gerilediği tespit edildi.

Tablo 2. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin klinik özellikleri ve kolestaz sıklığı

	Birinci dönem n: 48	İkinci dönem n:57
Total parenteral beslenme (gün)	22 ± 18	30 ± 27*
Mekanik ventilasyon (gün)	15 ± 8	32 ± 24*
Enteral beslemeye başlangıç (gün)	11(4-21)	3(2-6)*
Tam ağızdan beslenmeye geçiş (gün)	25(16-41)	32(9-58)
Sepsis oranı (%)	29	20
Kolestaz oranı (%)	20.8	5*
Hastanede yatış süresi (gün)	31.3±13.5	42.6±23.4*

\* : p<0.05

Kolestazlı bebeklerin özellikleri tablo 3'de görülmektedir. Bebeklerin kolestaz tanısı aldıkları zaman serum direkt bilirubin değerleri median olarak 2.9mg/dl, ulaşılan en yüksek değer ortalama 5.9 mg/dl ölçüldü.

Tablo 3. Kolestazlı ÇDDA olan bebeklerin özellikleri.

	Birinci Dönem (n:10)	İkinci Dönem (n:3)
Kolestaz saptanma günü (median)	9	17
Tepe direkt bilirubin değeri(mg/dl)	5.9	5.8
Kolestaz süresi (gün; median)	26	16

Kolestazlı hastaların tanı aldıkları ve sonraki takiplerinde ulaşılan maksimum ALT düzeyi 59±63 (47-326) U/L, GGT düzeyi 112±89 (78-242) U/L, ALP düzeyi 556±302 (410-1120) U/L olarak tespit edilmiştir.

Birinci dönemdeki bebeklerden 12'si değişik nedenlerle kaybedildi, bunlardan üç olgu kolestazı olan septik bebeklerdi. İkinci dönemde beş bebek kaybedilmiş olup, bir olgu kolestazı olan septik bebektir.

### Tartışma

Term yenidoğanlarda yaklaşık 1/2500 sıklıkta görülen kolestazın prematüre bebeklerde %7-57 sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (3,4). Prematüre bebeklerde karaciğerin immatür, kanaliküler yapının immatür ve irregüler, kanaliküler hipomotilite ve paraselüler geçirgenliğin fazla olması bu bebeklerde infeksiyonlar, toksik ajanlar ve metabolik nedenlerle kolayca kolestaz gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca antioksidan enzim aktivitesinin yetersiz olması, bu bebeklerde sepsis görülme sıklığının da fazla olması ile hepatoselüler hasar riski artmakta ve kolestaz

gelişebilmektedir (1-3).

Prematüre bebeklerde TPB-ilişkili kolestaz iyi bilinmekle birlikte oluş mekanizması multifaktöriyeldir ve tam olarak anlaşılamamıştır (11,12). Her ne kadar çoğu hastadaki kolestaz geri dönüşümlü olmakla birlikte nadir de olsa karaciğerde fibrozis gelişebilir (13). Bu nedenle kolestaz gelişiminin önlenmesi ve kolestaz gelişen olgularda sıkı denetim prognoz açısından önem göstermektedir. Literatürde kolestaz oranları hasta gruplarının özelliklerine bağlı olmak üzere %7-85 arasında değişmektedir (1). TPB ilişkili kolestaz yıllar içinde azalma göstermekle birlikte özellikle intestinal cerrahi uygulanan ve uzun süre TPB ile beslenmek zorunda olan hastalarda halen yüksek oranda görülmektedir (14). Çalışmamızda kolestaz oranını %12 olarak saptadık. Minimal enteral beslenmenin erken olarak uygulandığı ikinci dönemde kolestaz oranı daha düşük idi. Bizim olgularımız arasında intestinal cerrahi uygulanan hasta bulunmamaktadır.

Oysaki ikinci dönemde TPB süresi, hastanede yatış süresi, doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaş gibi kolestaz için risk faktörü olarak kabul edilen etkenler daha fazla olup kolestazı artırması beklenirken, enteral beslenmeye erken başlanması (MEB) kolestazın azalmasında katkıda bulunmuş olabilir. Küçük prematüre bebeklerde kolestaz ile TPB ilişkisini açıklamada; aminoasitlerin fazlalığı, sepsis, mikronutrient eksikliği, hepatotoksik safra asitleri ve ağızdan beslenmenin azlığı yanısıra karaciğer hasarı oluşmasında reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonunun katkısının olduğu da bildirilmektedir (15).

TPB ile beslenme süresi uzadıkça kolestaz riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda DA <1000 gr ve 2 hafta TPB alanlarda kolestaz %50 görülürken, DA >1500 gr olan ve 2 hafta TPB alanlarda kolestaz %7 olarak bulunmuştur. ÇDDA olan bebeklerde TPB süresi 13 haftayı geçenlerde kolestaz % 90 olarak saptanmıştır. Prematürelere uzun süren TPB ve enteral beslenmeye geç başlanması kolestaz riskini artıran en önemli nedenlerdir. Enteral beslenmenin gecikmesi sonucunda, gastrointestinal hormonlarda azalma, intestinal staz ve bakteri çoğalması, kolonizasyon, translokasyon ve sepsis gelişmesi kolaylaşmaktadır. Kolesistokininin salınımı azalır ve safra kesesi kontraksiyonu azalır, bunun sonucunda safra birikimi ve safra çamuru oluşur (6).

Preterm bebeklerde kolestaz gelişmesi durumunda destek tedavisi yanısıra, safranin atılmasını ve oluşacak hepatoselüler hasarı engellemek

karaciğerdeki hasarın fibrozise kadar ilerlemesinin önüne geçebilir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda kolestazlı hastalarda UDKA kullanımı ile karaciğer enzim anormalliklerinin ve son dönem karaciğer hastalığına gidişin azaltıldığı gösterilmiştir (16). Neonatal kolestazda UDKA tedavisi hakkında bilgilerimiz sınırlıdır.

Bu konuda literatür bilgileri farklılık göstermektedir. Yenidoğan bebeklerdeki kullanımla ilgili çalışmalar daha çok olgu sunumları şeklinde olup, UDKA ile serum bilirubin ve GGT düzeylerinde azalma olduğu belirtilmektedir (9). Al-Hathlol ve ark. (17) ÇDDA olan ve çoğu nekrotizan enterokolit tanısı alan 13 bebekte ortalama 36 günlük iken kolestaz saptamışlar ve yaklaşık 3 aylık UDKA tedavisiyle bilirubin düzeylerinde belirgin azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Dinler ve ark. ise (18) kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda UDKA tedavisiyle serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinde düzelmeye sağlandığını belirtmektedirler.

Çalışmamızda UDKA tedavisinin kolestaz süresini kısalttığını gözledik. Bu sonuçlar literatür bilgilerini desteklemektedir. Ursodeoksikolik asitin, safra akımını arttırarak ve hepatositler üzerine olan toksik etkiyi azaltarak etkin olduğu belirtilmektedir (19). Bunun yanı sıra Sokol ve ark.(20) kolestaz sırasında serbest oksijen radikalleri açığa çıktığı ve lipid peroksidasyon ürünlerinin karaciğerde doku hasarına neden olduğu göstermişlerdir. Deneysel oluşturulan biliyer obstüksiyon sonrası lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit artışı olduğu ve bunun antioksidanlarla azaltıldığı rapor edilmiştir (21). Glutasyon sisteminde UDKA ile parsiyel etkilenme olabildiği ve biliyer siroz tedavisinde UDKA ile doku hasarının yavaşlatılabileceği de son yapılan çalışmada ifade edilmektedir (22).

Sonuç olarak ÇDDA bebeklerde uzun süreli TPB uygulanması, enteral beslenmeye geç başlanması, sepsis gelişmesi ve tedavide kullanılan ilaçların hepatotoksik etkilerine bağlı olarak kolestaz riski artmaktadır. Genel önlemler yanında enteral beslemeye erken başlamak ve TPB süresini olabildiğince kısa tutmak hem sepsis riskini hemde kolestaz riskini azaltmaya yardımcı olacaktır. Kolestaz saptandığı zaman ise destek tedavisi olarak A,D,E,K vitaminleri yanı sıra UDKA verilmesinin kolestaz süresinin kısaltılmasında faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak daha geniş hasta grubunu içine alan plasebo kontrollü deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. İleriki çalışmalarda TPB ilişkili neonatal kolestazda oksidatif hasar ve UDKA tedavisinin antioksidan etkileri

araştırılabilir.

#### Kaynaklar

1. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. 1986;10:356-9.
2. Sokol RJ. Total parenteral nutrition-related liver disease. Acta Paediatrica Taiwanica 1997;38:418-28.
3. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. 1989;13:586-9.
4. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. 2002;22:188-211.
5. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. 1997;9:270-5.
6. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. 1990;170:25-31.
7. Bowyer BA, Fleming CR, Ludwig J, Petz J, McGill DB. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease. 1985;9:11-7.
8. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. 1987;92:197-202.
9. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. 1999;12:549-53.
10. Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. 2001;16:3-14.
11. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. 1993;104:286-301.
12. Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. 1995;20:376-90.
13. Dahms BB, Halpin TC Jr. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. 1981;81:136-44.
14. Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. 2000;35:1049-51.
15. Brown MR, Thunberg BJ, Golub L, Maniscalco WM, Cox C, Shapiro DL. Decreased cholestasis with enteral instead of intravenous protein in the very low-birth-weight infant. 1989;9:21-7.
16. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. 1999;29:644-7.
17. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-

associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. 2006;47:147-51.

18. Dinler G, Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. Turk J Pediatr 1999;41:91-8.
19. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. 2004;145:317-21.
20. Sokol RJ, Winklhofer-Roob BM, Devereaux MW, McKim JM Jr. Generation of hydroperoxides in isolated rat hepatocytes and hepatic mitochondria exposed to hydrophobic bile acids. 1995;109:1249-56.
21. Orellana M, Rodrigo R, Thielemann L, Guajardo V. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat: effects in liver and kidney. 2000;126:105-11.
22. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation. 2006;11:117-23.