

Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz

Cholestasis in newborn and infancy period

Fügen Çullu Çokuğraş, Ömer Faruk Beşer

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kolestatik karaciğer hastalıklarında buna neden olabilecek hastalığın ortaya koyulması önemlidir. Kolestaz, direkt bilirübinin total bilirübin miktarının %20'sinden fazla olmasıdır. Özellikle safra yolları atrezisi, tirozinemi, galaktozemi gibi hastalıklarda erken tanı, ileriye dönük kalıcı hasarların önlenmesi ve erken tedaviden fayda görülmesi açısından önemlidir. Dolayısı ile iki haftayı geçmiş sarılığı olan tüm yenidoğanlarda bilirübin, total, direkt, indirekt olarak bakılmalıdır; total bilirübinin %20'si direkt bilirübin ise karaciğer ile ilgili bozukluklar irdelenmelidir. Bu derlemede kolestatik karaciğer hastalıklarında nedenin ortaya koyulması açısından klinik ve laboratuvar olarak nelere dikkat edilmesi gerekir, bunu göstermeyi amaçladık. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 1-7*)

Anahtar sözcükler: Direkt hiperbilirübinemi, kolestaz, safra yolları atrezisi

Summary

During the newborn and infancy period, it is an important to demonstrate the condition which causes cholestatic liver diseases. If direct bilirubin level is more than 20% of total bilirubin, it is defined as cholestasis. Especially early diagnosis of diseases including biliary atresia, tyrosinaemia, galactosaemia is crucial for prevention of permanent damage in the future and for benefit from early treatment. Therefore, total, direct and indirect bilirubin levels should be measured in all newborns with jaundice lasting more than two weeks. If 20% of total bilirubin is direct bilirubin, liver-related disorders should be questioned. In this review, we aimed to show which clinical and laboratory features should be considered to demonstrate the cause of cholestatic diseases. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 1-7*)

Key words: Biliary atresia, cholestasis, direct hyperbilirubinemia

Giriş

Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz

Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz safra kanaliküllerinde safra akımının azalması sonucu atılmayan safraya bağlı zararlı maddelerin (ör: safra asitleri) ve direkt bilirübinin artışı ile belirlenir. Kolestaz, direkt bilirübinin total bilirübin miktarının %20'sinden fazla olduğu durumlarda söz konusudur. Yenidoğan kolestazının sıklığı 1:2 500'dir. Karaciğerin salgısal işlevlerinin tam gelişmemiş olması, yenidoğanları safra atımında bozukluğa neden olabilen metabolik ve enfeksiyöz etkenlere daha eğilimli kılar (1).

Yenidoğan kolestazının erken dönemde anlaşılıp, sebep olan hastalığın ortaya çıkartılması hem metabolik veya enfeksiyöz durumların tedavi edilmesi, hem de safra yolu

atrezisi (SYA) olan hastaların cerrahi tedaviye zamanında verilmesi açısından çok önemlidir. Yapılan çalışmada SYA tanılı çocukların ilk 60 gün cerrahi verilmesi ile 90. günden sonra verilmesi arasında safra akımının sağlanması açısından anlamlı farklar saptanmıştır (2). Dolayısı ile iki haftayı geçmiş sarılığı olan tüm yenidoğanlarda bilirübin total, direkt, indirekt olarak bakılmalıdır; total bilirübinin %20'si direkt bilirübin ise karaciğer ile ilgili bozukluklar irdelenmelidir.

Yenidoğan ve süt çocuklarında aşağıda sayılan birçok nedenlerden dolayı fizyolojik olarak kolestaza eğilim vardır:

- 1) Artmış serum safra asit düzeyi olması,
- 2) Safra asitlerinin kanaliküler ve bazolateral taşınma sisteminde farklılıklar,
- 3) Safra asitlerinin karaciğere alımında azalma,

- 4) Safra asit döngüsünde lobüler farkın olmaması,
- 5) Safra asitlerinin konjügasyon, sülfasyon ve glükuronidasyonunun azalması,
- 6) Safra asit sentezinde nitelik ve nicelik farklılıkların olması,
- 7) Safra asitlerinin kanaliküler atılımında azalma,
- 8) İntrolüminal safra asit yoğunluğunda azalma,
- 9) Safra asitlerinin ileal aktif transportunda azalma

Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz karaciğer içi ve dışı nedenlere bağlı olabilir. Safra yolu atrezisi, koledok kisti, safra kesesi taşı, kendiliğinden safra yolunun delinmesi, koledok-pankreas birleşme anomalileri, safra tıkaçı, yenidoğanın sklerozan kolanjiti, konjenital hepatik fibroz/Caroli hastalığı karaciğer dışı kolestaza neden olan durumlardır (3). Bu karaciğer dışı nedenlerin en önemlisi SYA'lardır. Safra yolları atrezisi 1:8 000-12 000 sıklığında görülür. Enflamatuvar, toksik, enfeksiyöz ve immünojenik bir sürece bağlı olarak safra kanal epitelinin harap eden tıkaçıcı bir kolanjiyopati sonucu gelişmektedir. Eskiden doğumsal bir anomali olarak görülüyorken bugün edinsel bir bozukluğa bağlı oluşabileceği de bilinmektedir (4). Hastalık doğumsal ise genellikle başka anomalilerle birlikte görülmektedir; %25 olguda polispleni, kalp, damar ve bağırsak patolojileri ile birlikte olabilmektedir (5).

Safra yolları atrezisinde klinik olarak sarılık ve karaciğer büyüklüğü vardır. Sarılık yaşamın ilk günlerinden itibaren olabileceği gibi yaşamın 2-3. haftasında da ortaya çıkabilir. Genellikle zamanında doğan bebeklerde görülür, karaciğer giderek sert bir kıvam alır, dışkı beyaz renklidir, idrar bezi boyayacak tarzda koyu renktedir. Bu bulguların haricinde, bebekler sağlıklı görünürler (6,7).

Laboratuvar bulgularında konjüğe bilirubin, alkali fosfataz (AF), gamaglutamil transferaz (GGT) ve transaminazlar yüksektir. Kolestaz enzimlerinin yüksekliği diğer kolestazlardan ayırt ettirici değildir (8). Koledok kistini dışlamak için ultrasonografik (USG) inceleme gereklidir (9). Safra yolu sintigrafisinde radyoaktif madde, bağırsağa karaciğer içi kolestazlarda da geçiş veremeyeceği için geçiş olmadığına bir anlamı yoktur, ancak geçiş varsa SYA değildir denebilir (10). Beyaz renkli dışkılaması devam eden tüm hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde yeni safra kanalı oluşumu, safra trombüsleri olan hastalarda "peroperatuar" veya "perkütan" kolanjiyografi yapılarak hastalığın kesin tanısı konmalıdır (11). Safra yolları atrezisi yaşamın ilk iki ayı içinde cerrahi girişim gerektiren bir hastalıktır. Zaman hastanın siroza gidişi açısından çok önemlidir. Safra yolu atrezisi saptanırsa "Kasai" operasyonu (hepato-porto-enterostomi) yapılmalıdır.

Kasai ameliyatından sonra kolanjit, bakteriyel peritonit, siroz gibi komplikasyonları görülebilir (2).

Koledok kistleri yenidoğan kolestazlarının %2'sini oluşturur; bu dönemde klinik olarak aralıklı ağrı olası değildir. Koledok kistlerinin %18'i bir yaşın altında belirti verir. Tanısı ve SYA ile ayırımı USG ile yapılır (9). Tedavisi çıkarılma ve Y şeklinde koledokojunostomidir.

Metabolik hastalıklardan karbonhidrat metabolizması ile ilgili galaktozemi, tanısı ivedilikle konması gereken bir hastalıktır. Galaktoz metabolizması bozukluğudur, otozomal çekinik geçişlidir; üç tipi vardır; galaktokinaz, epimeraz ve galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzimlerinin eksikliğine bağlı olarak gelişebilir (12). Sıklığı 1:10 000-60 000 arasında değişmektedir (13). Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz eksikliğinde karaciğerde akut ve kronik toksik olaylar gelişir. Homozigot yenidoğanlarda anne sütünü aldıktan iki hafta içinde belirtiler ortaya çıkar. Sarılık, kusma, hipoglisemi, konvülsiyon, katarakt, karaciğer büyüklüğü, siroz, kanama diyatezi, renal Fanconi, zeka geriliği, hipergonadotropik hipogonadizm hastalığının bulgularındır. Bu hastalarda gram negatif sepsisler görülebilir, E. Coli enfeksiyonu galaktozemili yeni doğanlarda sıktır. Tanıda; anne sütü ile beslenen çocukta hipogliseminin olması, idrarda glüköz dışı indirgeyici madde pozitifliğinin saptanması ve kanda

Tablo 1. Karaciğer içi kolestatik hastalıklar

Yenidoğan hepatiti	Metabolik
İdiyopatik	Karbonhidrat metabolizma bozukluğu
Viral	Galaktozemi
Sitomegalovirüs	Fruktozemi
Herpes virüs	Glikojen depo hastalığı
Rubella	Aminoasit metabolizma bozukluğu
Reovirüs tip 3	Tirozinemi
Adenovirüs	Hipermetiyoninemi
Parvovirüs B 19	Mevlanat kinaz eksikliği
Hepatit B virüsü	Lipit metabolizma hastalıkları
HIV	Niemann-Pick
Bakteriyel sepsis	Gaucher hastalığı
Listeriyoz	Wolman hastalığı
Tüberküloz	Kolesterol ester depo hastalığı
Toksoplazmoz	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Malaria	Kistik fibroz
Genetik kolestatik sendromlar	Üre döngüsü bozuklukları
Alagille sendromu	Mitokondriyal hastalıklar
İlerleyici ailevi karaciğer içi kolestazlar	Peroksizomal hastalıklar
Turner sendromu	Zellweger sendromu
Down sendromu	İnfanıl Refsum hastalığı
Aagenaes sendromu	Endokrinopatiler
	Hipopitüitarizm
	Hipotiroidizm
	Yenidoğanın demir depo hastalığı
	Safra asit defekti
	Sitrin eksikliği
Sınıflandılamayanlar	Toksik
İskemi, şok	Endotoksin
Yenidoğan lupusu	Total parenteral beslenme
Konjenital hepatik fibroz	İlaç
Caroli hastalığı	Alüminyum
Safra çamuru	
Histiyositoz X	
Hintli çocuk sirozu	

eksik olan enzimin düzeyinin gösterilmesi kullanılır. Hastalığın tedavisi yaşam boyu galaktoz içermeyen diyetdir (12).

Aminoasit metabolizma bozukluğundan olan **kalıtsal tirozinemi tip 1**'de tirozin katabolizmasının son enzimi olan fumaril asetoasetoat hidrolaz enzimini kodlayan gende mutasyon vardır (14). Doğumdan itibaren başlayan karaciğer tutulumu olabilir ve erken dönemde hepatoselüler karsinom gelişebilir (15). İdrarda ve serumda süksinilaseton ve delta aminolevülinik asit, serumda fenilalanin, tirozin ve metiyonin düzeyleri artmıştır. Dolayısı ile tirozin metabolitlerinin idrar düzeyi de artmış olarak saptanır. Serum alfa fetoprotein düzeyi yüksektir (16). Hastalığın üç tipi vardır.

1) Akut form: Altı ay içinde görülür akut karaciğer yetersizliği nedenidir, iki yaş altında ölüm oranı % 37'dir.

2) Subakut formu: Altı ay ile bir yaş arasında karaciğer büyüklüğü, büyüme gelişme geriliği, rahitis ile görülür.

3) Kronik formu: Bir yaşın üstünde karaciğer büyüklüğü, rahitis ile karşımıza çıkar.

Tedavide fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet verilir ancak karaciğer bozukluğunun tam anlamıyla düzeltilmesinde bu yeterli değildir (17). Tirozinemide NTBC (2 nitro-4-trifluoromethylbenzoyl 1-3 cyclohexanedione) tedavisi 2 mg/kg/gün son 10 yıldır yapılmaktadır ve oldukça iyi yanıtlar alınmaktadır. Tedaviye rağmen karaciğer yetersizliği gelişmesi durumunda veya hepatoselüler karsinom geliştiğinde karaciğer nakli yapılmaktadır (18).

Alfa 1 antitripsin eksikliği otozomal çekinik geçiş gösteren, 14q31-32 gen lokusunda kodlu 'serpin 1' diye adlandırılan genin hasarına bağlı oluşur. Alfa 1 antitripsin proteolitik enzim (nötrofil elastaz) inhibitörüdür, hepatositlerde yapılır. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri inhibe edilmezse karaciğer ve akciğer hasarı oluşturur. Bu proteaz inhibitör (Pi) sisteminin 75 farklı aleli mevcuttur. Normal fenotip MM'dir. Pi ZZ karaciğer ve akciğer hastalıkları ile birlikte. Karaciğer hastalıkları ile birlikte olan tipleri MS, MZ ve SZ'dir (19). Hastalığın patojenezi bilinmemektedir. Anormal antitripsin molekülleri polimerler tarzında endoplazmik retikulumda birikmekte, immünolojik ve çevresel etmenlerle hemorajik hastalığa ve karaciğerde kolestatik hasara yol açmaktadır (20). Fenotipi Pi ZZ olanların %10-15'inde plazma alfa-1-antitripsin düzeyleri normal saptanabilir ve yaklaşık %12'sinde kolestatik karaciğer hastalığı gelişebilir (21).

Tanı alfa- 1- antitripsin düzeyinin saptanması ve fenotipleme ile olur. Granüller yaşamın ilk aylarında görülmeyebilir. Karaciğer biyopsisi PAS pozitif eozinofilik staplazmik granüller gösterir (22).

Alfa -1- antitripsin eksikliğinin özgül tedavisi yoktur. Siroz olgularında karaciğer nakli gereklidir. Gen tedavisi umut verici gözükmemektedir (23).

Kistik fibroz (KF) 7. kromozomun uzun kolunda 7q31 bölümünde otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Bu gen 1480 aminoasitli kistik fibroz transmembran regülatör adlı bir polipeptidi kodlar. Bu polipeptid klor kanallarının ve muhtemelen

başka iyon kanallarının da düzenlenmesinde rol oynar. Anormal transmembran regülatör protein işlevi altı önemli sınıfa ayrılır ve her mutasyonda hastalığın seyri açısından farklılık gösterir (24). Bilinen 1600'ün üzerinde mutasyonu vardır. Bunlar içerisinde en sık rastlanılanı $\Delta F508$ mutasyonudur (25).

Kistik fibroz transmembran regülatör proteininin değişken bir ekspresyonu vardır ve farklı organların epitellerinde farklı etkiler gösterir. Aynı genotipte olmasına rağmen farklı klinik bulguların görülmesi çevresel ve kalıtsal etmenlerin hastalığın fenotipini değiştirebildiğini göstermektedir (26).

Sıklığı 1: 2 000-4 000 arasında görülen hastalığın tuttuğu organa göre tedavileri bulunmaktadır (27). Kistik fibroz sindirim sistemine ait her türlü bulgu ile karşımıza gelebilir; mekonyum ileusu (kısmi ya da tam) kistik fibroz tanılı yenidoğanların %15-20'sinde ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkabilir. Doğum sonrasında bağırsak salgılarının kıvamında artmaya bağlı olarak oluşur (26). Pankreas salgılarında koyulaşma duktuslarda tıkanmaya yol açar. Egzokrin işlevlerindeki bozulma sonucu yağ emilimi bozulur ve yağlı dışkı görülür. Buna bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) eksikliği oluşması nedeniyle pıhtılaşma bozuklukları, cilt döküntüleri ve hemolitik anemi gözlenebilir. Pankreatik enzimler ayrıca karbonhidrat ve protein sindiriminden de sorumludur, dolayısı ile karbonhidrat ve protein sindirimi de bozulur. Koyulaşan pankreatik salgılar duktusun tıkanmasına ve pankreatit oluşumuna zemin hazırlar (28).

Kistik fibroz tanılı hastalarda karaciğer tutulumunun oranı bilinmemektedir; farklı araştırmalarda %20-50 arasında bildirilmektedir. Pankreas tutulumunun aksine karaciğer hastalıklarında fenotip genotip ilişkisi yoktur (29). Kistik fibrozun hepatobiliyer komplikasyonları akciğerden sonra ikinci sıklıkta ölüm nedenidir ve çok çeşitlilik arz eder. Kistik fibroza bağlı karaciğer hastalıkları safra yolunda başlar. Kistik fibroz transmembran regülatör proteini hepatositte bulunmaz; safra duktuslarının ve safra kesesinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde vardır. Safranin solüt yükünün artması ile tıkaçlar oluşur, sitotoksin ve bakterilerle de birleşerek safra yollarına zarar verir. Sırasıyla periportal fibroza, köprü fibrozuna ve fokal biliyer siroza ilerler. En sık rastlanan karaciğer bozukluğu karaciğerde yağlanmadır. Hastaların 1/3'ünde görülür, karaciğer yağlanmasının nedeni ve seyri çok iyi bilinmemektedir (30). Karaciğer enzimlerinin normal olması, hatta biyopsinin normal olması karaciğer tutulumunu dışlatmaz. Kistik fibroz tanılı hastalarda yıllık olarak karaciğerin biyokimyasal olarak incelenmesi önerilmektedir. Tedavide ürsodeoksikolik asit, koleretiktir ve hücreyi koruyucu olarak etki etmektedir, immünomodülatör görevi de vardır. Uzun süreçteki sonuçlar tam bilinmemekle birlikte 10 yıllık izlemde ürsodeoksikolik asit tedavisi ile USG görüntü bulgularında düzelme saptanmıştır. Portal hipertansiyonlu hastalarda bronkospazmdan dolayı beta bloker kullanılmamalıdır (29). Biliyer tutulumu olan, biliyer siroz ve portal hipertansiyon

gelişen hastalarda tedavi karaciğer naklidir. Bunun için akciğer işlevleri, beslenme durumu ve kalp işlevleri açısından en uygun dönem seçilmelidir. Karaciğer nakli sonrası akciğer bulgularında düzelme görülür, ancak nedeni bilinmez (31).

İlerleyici ailevi karaciğer içi kolestaz sendromları (PFIC) otozomal çekinik olarak kalıtılıp safra içeriğinin kanaliküllere taşınmasını sağlayan taşıyıcı sistemin bozukluğu ile giden hastalıklar grubudur. Taşıyıcı sistemleri ATP bağımlı olarak çalışır. Taşınamayan toksik maddeler karaciğerde birikip karaciğer hücre hasarına yol açar (32). Kolestaz genellikle yenidoğan döneminde veya hayatın ilk yılında gelişir. Siroz gelişmesi süt çocukluğu döneminden ergenlik dönemine kadar geniş bir süre içerisinde olabilir (33).

Klinik olarak sarılık, kaşıntı, büyüme-gelişme geriliği, tekrar eden burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler görülebilir. Pankreatik yetersizlik ve buna bağlı yağ emilim bozukluğu, ishal gelişebilir (34). Karaciğer yetersizliği geliştikçe zamanla buna bağlı komplikasyonlar ve belirtiler de ortaya çıkar (32). Hastalık taşıma genindeki bozukluğa göre üçe ayrılır. İlk olarak Byler ailesinde tanımlandığı için Byler hastalığı olarak da bilinen **ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaz-1'de (PFIC-1)** 18. kromozomda ATP8B1 geninde mutasyon vardır. Aynı gen farklı dokularda da bulunabildiği için beraberinde bağırsaklarda emilim kusuru, pankreatik yetersizlik ve solunum sorunları olabilir (35). Kolestazın varlığına rağmen serum GGT ve kolesterol seviyeleri düşük veya normaldir (36). Aynı gen bölgesinin etkilenip heterojenitenin olduğu durumda selim tekrarlayıcı karaciğer içi kolestaz söz konusudur. Kolestaz atakları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve haftalar, aylar sürebilir (37). Kalıcı karaciğer hastalığı gelişmediği düşünülse de bazı hastaların ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaza ilerlediği bilinmektedir (38). **İlerleyici ailevi karaciğer içi kolestaz tip 2'de (PFIC-2)** BSEP genindeki ABCB11 mutasyonuna bağlı gelişen transport defekti vardır. Safra asitlerinin hepatosit kanaliküler membranını geçerek safra içine taşınmasında kusur vardır. Gama GT düzeyleri normal veya düşüktür (39). MDR-3 genindeki ABCB4 mutasyonuna bağlı gelişen **ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaz-3'de (PFIC-3)** kanaliküler fosfolipit taşınması bozulmuştur. Fosfolipit azlığı safranin litojenik olmasına ve deterjan etkisi göstermesine neden olup safra epitelinde hasar oluşturur. Bunun sonucunda safra kanalcıklarında çoğalma, portal fibroz ve erken dönemde karaciğer hasarı gelişir. Genelde daha geç yaşlarda ortaya çıkıp karaciğer yetersizliği, portal hipertansyon ve buna bağlı komplikasyonlara daha sık neden olur. Gebeliğin karaciğer içi kolestazına yol açabilir (40). Serum GGT ve kolestrol seviyeleri yüksektir. Safra asit sentez bozuklukları, ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaza benzer klinik tabloya yol açar ve **ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaz-4 (PFIC-4)** diye de adlandırılır. Bu hastaların serum GGT düzeyleri normaldir, kaşıntıları yoktur ve ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestazda olduğu gibi serum birincil safra asit düzeyleri artmamıştır (41).

Karaciğer biyopsisinde safra tıkaçları, psödoasiniler, balon dejenerasyonu, dev hücre oluşumu, portal alanda fibroz ve köprüleşme gibi patolojiler görülse de bu hastalığa özgü değildir. Tanısı karaciğer içi kolestaz yapan diğer nedenler dışlandıktan sonra klasik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı ve genetik analizle koyulmaktadır (42). Tedavide ürsodeoksikolik asit hem endojen safra asitlerinin hepatositte atılımını sağlar hem de bağırsaktan geri emilmesini engelleyerek bunların karaciğere toksik etkilerini azaltmış olur. Kısmi eksternal biliyer diversiyon cerrahisi PFIC-1 ve PFIC-2'de siroz gelişmeden önce uygulanabilirse hem kaşıntı gibi klinik bulgularda hem de karaciğerin histopatolojik bulgularında düzelme sağlayabilmektedir (39). Ürsodeoksikolik asit ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon tedavilerine rağmen karaciğer yetersizliği gelişen hastalarda karaciğer nakli uygulanmalıdır (43).

Karaciğer biyopsisinde 10 portal alandan altısında safra duktusu görülmemesi durumuna **safra duktuslarının azlığı** denir. Bu sendromik olabilir veya olmayabilir.

Alagille sendromu, otozomal baskın bir hastalıktır. Sıklığı 1:70 000'dir. Yirincinci kromozomda mikrodelesyona bağlıdır. Jagged 1 geni sorumludur. Bu gen gelişimin erken aşamasında hücre farklılaşmasında 'transmembraner Notch' almacını bağlayan proteini kodlar (44). Jagged 1 gen mutasyonu %90'dan fazla hastada saptanabilir. Alagille sendromu tanısı koyulup Jagged 1 gen mutasyonu saptanamayan hastalarda NOTCH2 gen mutasyonu saptanmıştır (45).

Hastalarda tipik bir yüz şekli vardır, alın çıkık, gözler çökük, çene sivridir.

Hastalarda safra yolu hipoplazisi, tipik yüz şekli haricinde karaciğer dışı bulgular vardır. Kelebek vertebra, posterior embriyotokson, kalpte anomaliler, özellikle periferik pulmoner arter stenozu, iskelet bozuklukları gibi karaciğer dışı bulgular vardır.

Bu hastalarda yüksek kolesterol düzeyine bağlı olarak ksantomlar gelişebilir. Safra asitleri artışı kaşıntı ve malnütrisyonla kendini gösterir. Göz ve böbrek komplikasyonları olabilir. Hastalarda ilerleyici karaciğer fibrozu gelişir (46).

Sendromik olmayan safra duktuslarının azlığında alfa 1 antitripsin eksikliği, hipopitüitarizm, kistik fibroz, artmış trihidroksikoprostanik asit, Down sendromu, enfeksiyonlar, (CMV, rubella, sifiliz, HBV), immünolojik durumlar (Graft versüs host, kronik rejeksiyon), birincil sklerozan kolanjit gibi durumlar düşünülmelidir.

Erken doğmuş bebeklerde parenteral beslenmeye eklenecek lipit sıvıları karaciğerde hepatosit hasarına yol açabilir ve sonucunda kolestatik karaciğer hastalığı oluşabilir (47).

Yenidoğanlarda sepsis ve diğer enfeksiyonlarda veya bağırsak motilitesini arttırmada kullanılan eritromisin dahil olmak üzere ön planda makrolid grubu antibiyotikler ve diğer bazı antibiyotikler kullanıldıkları doza, süresine bağlı olarak

Tablo 2. Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestatik karaciğer hastalıklarında tanı

Doğumsal ve doğum sonrası enfeksiyonlar	
Toksoplazma	İgM antikorlar
Rubella	İgM antikorlar
Sitomegalovirüs	Viral kültür için idrar, inklüzyon cismi İg M antikorlar, CMV DNA, kafa grafisi, beyin USG
Sifiliz	VDRL, FTA-ABS, uzun kemik grafisi
Herpes Simpleks	Viral kültür
Hepatit B	HBs Ag, anti HBC İgM, HBV DNA
Hepatit C	Anti HCV, HCV RNA
"Human Immundeficiency" virüs	Anti HIV virüsü, immünglobülinler, CD4
Parvovirüs B19	İgM antikorları
Enterik viral sepsis (Echo, Coxackie A ve B, adenovirüs)	Seroloji ve viral kültür
Bakteriyel sepsis	Formül toksik granülasyon, CRP, kültür
E.coli idrar yolu enfeksiyonu	İdrar kültürü
Yapısal	
Safra yolu atrezisi	USG, sintigrafi, karaciğer biyopsisi, kolanjiyografi
Koledok kisti	USG
Safra taşı, kendiliğinden delinme	USG
Metabolik	
Alfa 1 antitripsin eksikliği	Protein elektroforezi, alfa 1 antitripsin düzeyi, Fenotip tayini
Kistik fibroz	Ter testi, gen analizi
Galaktozemi	Kan şekeri, galaktoz 1 fosfat üridiltransferaz
Tirozinemi	Aminoasit kromatografisi, serum tirozin metiyonin, alfa fetoprotein, idrar ve kan süksinilaseton
Früktozemi	Kan şekeri, früktoz 1 fosfat aldolaz
Glikojen depo tip IV	Karaciğer biyopsisi, enzim aktivitesi
Niemann-Pick tip A	Kemik ilięi depo hücreleri, sfingomiyelinaz aktivitesi
Niemann-Pick tip C	Kemik ilięi depo hücreleri, sfingomiyelinaz aktivitesi
Wollman	Karın grafisinde böbrek üstü bezlerinin görüntülenmesi
Zellweger	Uzun zicirli yağ asitleri, karaciğer biyopsisi peroksizomlar
Düktüler hipoplaziler	
Düktüler hipoplazi	Karaciğer biyopsisinde 10 portal alandan altısında safra yolu yok
Sendromik düktüler hipoplazi	
Alaęille sendromu	Ekokardiyografi, gözde posterior embriyotokson, kelebek vertebra, özgün yüz görünümü
Sendromik olmayan düktüler hipoplazi	
Ailevi ilerleyici kolestatizler	
PFIC 1 (Byler)	GGT düşük, serum safra asiti artmış
PFIC 2	GGT düşük, serum safra asiti artmış
PFIC 3	GGT ve serum safra asiti artmış
Endokrin	
Hipopitüitarizm	Düşük kortizol, TSH ve T4 düzeyi
Hipotiroidi	Yüksek TSH, düşük T4, T3 düzeyi
Genetik	
Trizomi 18, 21	Karyotip tayini
İmmün	
Yenidoğan lupusu	Anti Ro antikorları (annede ve çocukta)
Yenidoğan hepatiti, otoimmün hemolitik anemi	Coombs testi, karaciğer biyopsisinde dev hücre
İdiyopatik neonatal hepatit	Karaciğer biyopsisinde dev hücre

hepatotoksisiteye yol açarak geçici tipte karaciğer içi kolestatiz neden olabilir (48).

Sitrin, mitokondri iç zarının yapısında bulunup kalsiyum bağımlı aspartat-glutamat taşınmasından sorumlu olan malataaspartat NADH taşıma sisteminde görev alır. Bu özellikle hepatositlerde bulunur ve glikoliz, glükoneojenez ve üre döngüsünde görev alır (49). SLC25A13 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen sitrin defekti sonucu iki klinik

durum söz konusu olur. Birisi erişkinlerde ortaya çıkan tip2 sitrulinemi iken diğeri yenidoğanlarda hepatosit hasarına yol açan ve kolestatizle kendisini gösteren tiptir. Yenidoğanlarda klinik bulgular gelişme geriliği ve uzamış sarılıktır. Biyokimyasal olarak hipoproteinemi, hemolitik anemi, ketotik hipoglisemi, yüksek alfafetoprotein düzeyleri, serum sitrulin, arginin, treonin, metiyonin ve tirozin düzeylerinin artışı saptanır. Karaciğer biyopsisinde yaygın karaciğer yağlanması ve fibroz

Tablo 3. Uzamış kolestazın fizyopatolojik sonuçları ve semptomatik tedavi

Bozukluk	Sonuç	Tedavi
Safra atımında azalma		
Bilirubin artışı	Sarıklık	
Safra tuzları artışı	Kaşıntı	Fenobarbital (5-10 mg/kg/gün) Kolestiramin (1-4 g/gün) Ürsodeoksikolik asit (15-20 mg/kg/gün) Rifampisin (5-10 mg/kg/gün) Karaciğer nakli
Kolesterol artışı	Ksantalezma	
Uzun zincirli trigliseritlerin malabsorpsiyonu	Büyüme gelişme geriliği, ishal	Orta zincirli yağ asitlerinden zengin beslenme, esansiyel yağ asitlerini ilave ederek
D vitamini	Osteoporoz, raşitizm, osteomalasi	D vitamini 5 mg/3 ay
E vitamini	Hemolitik anemi nöromusküler dejenerasyon	E vitamini 10 mg/kg (max 200 mg/2 ay)
A vitamini	Gece körlüğü	A vitamini 500 000 IU/ay
K vitamini	Kanama	K vitamini 10 mg/15 gün
Karaciğer hücresi işlev bozukluğu	Siroz Portal hipertansiyon Karaciğer yetersizliği Enfeksiyonlara eğilim	

saptanabilir. Tedavide karbonhidrat ve lipitten zengin diyetle beslenme uygulanır (50).

Niemann-Pick tip C, kolesterolün hücre içi taşınmasında bozuklukla giden lizozomal depo hastalığıdır. Genellikle NPC-1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkarken bazı hastalarda NPC-2 gen mutasyonu da olabilir. Çok geniş bir klinik yelpazesi olabilmekte beraber genellikle nörolojik gerilik ve geçici karaciğer içi kolestaz hastaların çoğunda vardır. İlerleyen dönemde hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü gelişir (51).

Yeni doğan ve erken süt çocukluğunda kolestatik hastalıklarda tanı çok geniş bir yelpazeye yayılmaktadır (Tablo 2). Enfeksiyonların haricinde hastalıkların çoğunun tedavisinde karaciğer nakli gerekmektedir. Burada yaşamın ilk dönemlerinden itibaren erken tanı konması gereken iki hastalık SYA ve galaktozemi. İki durumda da erken tanı hastalığın seyri açısından çok önemlidir. Bu hastalıkların tedavisinde ve izleminde ortaya çıkacak kaşıntı, A, D, E, K vitamini eksikliği, siroz, portal hipertansiyon gibi komplikasyonların semptomatik tedavileri gereklidir (Tablo 3 ve 4).

Tablo 4. Süt çocukluğu kolestatik hastalıklarında tedavi

Safra yolları atrezisi	Hepatoportoenterostomi Karaciğer nakli
Toksoplazma	Pirimetamin, spiramisin
CMV	Gansiklovir, CMV hiperimmün globülin
Herpes virüs	Asiklovir, Vidarabin
Sifiliz	Penisilin
Galaktozemi	Diyet
Früktözemi	Diyet
Tirozinemi	NTBC
Karaciğer nakli	
Glikojen depo Tip IV	Karaciğer nakli
Alfa 1 antitripsin eksikliği	İzlem Karaciğer nakli
Kistik fibroz	İzlem Karaciğer nakli
Byler hastalığı	Ürsodeoksikolik asit, biliyer diversiyon ? Karaciğer nakli
Alagille sendromu	Semptomatik, karaciğer nakli
Sendromik olmayan düktüler hipoplazi	Karaciğer nakli
Histiyositoz X	Kemoterapi Karaciğer nakli
Yenidoğan hepatiti, otoimmün hemolitik anemi	Prednizolon + azatiyoprin
Total parenteral beslenmeye bağlı	Enteral beslenme, ürsodeoksikolik asit, metronidazol
Birincil sklerozan kolanjit	Ürsodeoksikolik asit, immünoşüpresif, Karaciğer nakli
Niemann-Pick hastalığı	Karaciğer nakli
Gaucher hastalığı	Enzim verilmesi Karaciğer nakli
Yenidoğan hemokromatozu	Karaciğer nakli

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline management of hiperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation (editorial). Pediatrics 2004; 114: 297-316.
2. Kasai M, Watanabe I, Ohi R. Follow-up studies of long term survivors after hepatic portoenterostomy for 'noncorrectible' biliary atresia. J Pediatr Surg 1975; 10: 173-82.
3. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice neonatal cholestasis. Eur J Pediatr 2011; 170: 279-84.
4. Makin E, Quaglia A, Kvist N, Petersen BL, Portmann B, Davenport M. Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth. J Pediatr Surg 2009; 44: 630-3.

5. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(2): 115-28.
6. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis: review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child* 1976; 6: 471-85.
7. Alagille D. Cholestatic in the first three months of life. *Prog Liver Dis* 1979; 6: 471-85.
8. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(36): 5893-6.
9. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007; 244(3): 845-51.
10. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355(9197): 25-9.
11. Santos JL, Kieling CO, Meurer L, et al. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg* 2009;44: 695-701.
12. Yuan-Tsong Chen. Defects in galactose metabolism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Pennsylvania: Saunders, 2004: 475-6.
13. Bosch AM, Grootenhuys MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics* 2004; 113: 423-8.
14. Phaneuf D, Lambert M, Laframboise R, Mitchell G, Lettre F, Tanguay RM. Type 1 hereditary tyrosinemia. Evidence for molecular heterogeneity and identification of a causal mutation in a French Canadian patient. *J Clin Invest* 1992; 90: 1185-92.
15. Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1077-106.
16. Sander J, Janzen N, Peter M, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52: 482-7.
17. Ruiz M, Sanchez-Valverde F, Rolman J, Gomez L. Dietary treatment of inborn errors of metabolism diseases. 2ed. Madrid: Drug Farma, 2007: 111-313.
18. Santra S, Baumann U. Experiencia com nitisonona para el tratamiento farmacológico de la tirosinemia hereditaria tipo 1. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1229-36.
19. Brantly M, Nukiwa T, Crystal G. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1982;84: 12-31.
20. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 16-7.
21. Hutchinson DCS. Natural history of alpha-1-protease inhibitor deficiency. *Am J Med* 1988; 84: 3-12.
22. Brantly M. Efficient and accurate approaches to the laboratory diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency: the promise of early diagnosis and intervention. *Clin Chem* 2006; 52: 2180-1.
23. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-antitrypsin deficiency. Summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122: 1818-29.
24. Moskowitz SM, Gibson RL, Effmann EL. Cystic fibrosis lung disease: genetic influences, microbial interactions, and radiological assessment. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 739-57.
25. Zielenski J, Patrizio P, Corey M, et al. CFTR gene variant for patients with congenital absence of vas deferens. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 958-60.
26. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1030-9.
27. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
28. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: 463-9.
29. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(Suppl 1): 49-55.
30. Cystic Fibrosis Foundation. CFF Patient Registry. Bethesda, Maryland: 2005.
31. Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1152-6.
32. Horslen S, Sweet S, Gish RG, Shepherd R. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cystic fibrosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 98-9.
33. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 594-9.
34. Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 124-31.
35. Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219-23.
36. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282-7.
37. van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002; 36: 439-43.
38. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 546-51.
39. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001; 35: 134-46.
40. Deleunay JL, Durand-Schneider AM, Delautier D, et al. A missense mutation in ABCB4 gene involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 leads to a folding defect that can be rescued by low temperature. *Hepatology* 2009; 49: 1218-27.
41. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis. 3 β -hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-84.
42. Rebhandl W, Felberbauer FX, Huber WD, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease): current genetics and therapy. *Klin Padiatr* 2000; 212: 64-70.
43. Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 219-24.
44. Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, et al. Mutations in the human jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235-42.
45. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-73.
46. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformation, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63-71.
47. D'Apolito O, Pianese P, Salvia G, et al. Plasma levels of conjugated bile acids in newborns after a short period of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 538-41.
48. Chirico G, Barbieri F, Chirico C. Antibiotics for the newborn. *J Matern Neonatal Med* 2009; 22: 46-9.
49. Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999; 22: 159-63.
50. Tazawa Y, Kobayashi K, Abuwaka D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 213-9.
51. Fraile PQ, Hernandez EM, Martinez de Aragon A, et al. Niemann-Pick type C disease: from neonatal cholestasis to neurological degeneration. Different phenotypes. *An Pediatr (Barc)* 2001; 73: 257-63.