

Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi

Zarife Kuloğlu¹, Çağlar Ödek², Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu³, Aydan Kansu⁴

Esra Erden⁵, Nurten Girgin⁴

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Profesörü, ⁵Patoloji Profesörü

SUMMARY: Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. (Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Analysis of 50 patients with neonatal cholestasis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 140-146.

The aim of this study was to evaluate the patients with neonatal cholestasis retrospectively. We investigated the clinical, laboratory, radiological and histopathological findings of 50 patients (30 males, median age: 2 months) with neonatal cholestasis. Intrahepatic cholestasis was determined in 74% and extrahepatic cholestasis in 26% of the patients. Acholic stool appeared earlier in patients with extrahepatic cholestasis than in patients with intrahepatic cholestasis. Serum transaminases, gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase and bilirubin levels were higher in extrahepatic cholestasis. Low birth weight and consanguinity rate were higher in patients with intrahepatic cholestasis. Thirty-four patients were followed for a median of 12 months (1-120 months). During the follow-up, 19 patients had normal laboratory and clinical findings, and hepatic failure findings developed in 20.5% of patients. We emphasize that neonatal cholestasis should be suspected in cases of prolonged jaundice. Biochemical, serological, and metabolic tests are important for diagnosis, but liver biopsy is the most sensitive method.

Key words: neonate, cholestasis.

ÖZET: Bu çalışmanın amacı yenidoğan kolestazı olan hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesidir. Kliniğimizde yenidoğan kolestazı tanısı alan 50 hastanın (30 erkek, ortalama yaş 2 ay) klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik özellikleri incelendi. Hastaların %74'ünde karaciğer içi, %26'sinde ise karaciğer dışı nedenlere bağlı kolestaz geliştiği saptandı. Renksiz dışkılamanın karaciğer dışı kolestazı olan hastalarda daha erken ortaya çıktığı, serum transaminaz, GGT, ALP ve bilirübin düzeylerinin daha yüksek olduğu; karaciğer içi kolestazı olanlarda ise doğum ağırlığının daha düşük, akrabalık sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların 34'ü ortalama 12 ay (1-120 ay) izlendi. Karaciğer yetmezliği ile uyumlu bulgular %20.5'te gelişti. İzlemedeki 19 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları normal sınırlardaydı. Sonuç olarak uzamış sarılık durumunda yenidoğan kolestazı olasılığının akla getirilmesi, bu hastalarda tanı için biyokimyasal, serolojik ve metabolik testlerin çok değerli olduğu, kolestaz nedenlerinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisinin en duyarlı yöntem olduğu vurgulandı.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, kolestaz.

Yenidoğan kolestazı sarılık, konjuge bilirübin yüksekliği, alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği ve yağ emilim bozukluğu ile belirli karaciğer içi ve dışı bozukluklara bağlı gelişen klinik bir durumdur. Yenidoğan kolestazının görülme sıklığı 1:2500-1:5000 olarak bildirilmiştir.

Yenidoğan döneminde kolestaz karaciğer içi ve dışı safra yollarında tıkanma ve hepatosellüler hastalıklar (enfeksiyon, metabolik hastalıklar, genetik nedenler ve nedeni belli olmayan yenidoğan kolestazı gibi) nedeniyle oluşabilir. Özgün ilaç ya da cerrahi tedavi olanağı, erken dönemde beslenme desteği gereksinimi

nedeniyle yenidoğan kolestaz nedeninin hızla açıklığa kavuşturulması gerekir¹⁻⁴. Bu çalışmada yenidoğan kolestazı tanısı alan hastalarımız tanı ve hastalığın gidişi açısından geriye dönük olarak incelendi.

Materyal ve Metot

Hastanemizde 1996-2006 yılları arasında yenidoğan kolestazı tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Sarılığın başlama zamanı, renksiz dışkılama varlığı ve başlama zamanı, doğum ağırlığı, ana-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, doğuştan anormal varlığı, intrauterin enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis ve damardan beslenme öyküsü verileriyle fizik muayene bulguları kaydedildi. Yenidoğan kolestazının nedenine yönelik olarak tam kan sayımı, retikülosit sayısı, kan gazları, serum biyokimya (transaminaz düzeyleri, total ve konjuge bilirübin, ALP, GGT, protein, albümin, kan şekeri, kolesterol düzeyi), amonyak, laktat, pürivat, α -1 antitripsin, ferritin, protrombin zamanı (PT), parsiyel protombin zaman (PTT), tiroid işlev testleri, serolojik incelemeler (hepatit A virusu (HAV), hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV), Herpes simpleks virus HSV I-II, Epstein Barr Virus (EBV), kızamıkçık virusu, sitomegalovirus (CMV), toksoplazma), ter testi, idrar ve kan amino asitleri, idrarda redüktan madde, kan ve idrar kültürü bulguları değerlendirildi. Hastaların hepsine karın ultrasonografisi yapıldı. ^{99m}Teknisyum ile hepatobiliyer sintigrafi 39 hastaya yapıldı, birinci, dördüncü ve 24. saatlerde ince bağırsağa geçiş olup olmadığı değerlendirildi. Hepatobiliyer sintigrafide radyoaktif maddenin barsağa geçişi ile biliyer atrezi dışlandı^{5,6}.

Karaciğer biyopsisi koagülasyon durumu uygun olan 38 hastaya yapılabilir. Alınan biyopsiler rutin doku takibinden sonra parafine gömüldü ve hematoksilin eozin ve Masson trikrom ile boyandı. Gerekli görülen durumlarda PAS, d-PAS, demir ve bakır histokimyasal boyamaları yapıldı. Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde tülsü dejenerasyon, kolestatik rozet formasyonları ve kolestatik tıkaçlar kolestaz lehine bulgular olarak değerlendirildi. Yalnız kolestaz bulguları izlenen biyopsiler karaciğer içi kolestaz olarak yorumlandı. Kolestaza ek izlenen değişikliklerin özelliklerine göre hastalar yenidoğan hepatiti (neonatal hepatit), safra kanal (duktus) azlığı ve biliyer atrezi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinde en belirgin zedelenmenin

lobül içinde izlendiği, portal alanların kısmen normal görünümde olduğu, yaygın dev hücre formasyonu ve lobüller iltihap varlığı durum olgu yenidoğan hepatiti; kolestaz görünümü saptanan karaciğerde, portal alanlarda çeşitli derecelerde fibrozis ve bazı portal alanlarda safra kanalı gözlenmemesi beş portal alandan fazla içeren biyopsi örneğinde safra kanalı/portal alan <0.5 olması durumu safra kanal azlığı lehine yorumlandı. Kolestaz saptanan biyopside portal alanlarda genişleme, ödem, belirgin duktular reaksiyon ve nötrofil lökosit infiltrasyonun izlenmesi durumunda ise olgu biliyer atrezi ile uyumlu olarak yorumlandı. Kolestaz nedeni klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulgulara göre karaciğer içi ve dışı kolestaz olarak sınıflandırıldı. Klinik ve laboratuvar bulgular her iki grupta karşılaştırıldı.

İstatistiksel incelemeler SPSS 11 programı kullanılarak khi-kare ve Student t test ile yapıldı, p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaşı üç gün ile sekiz ay arasında olup, ortanca iki ay idi. Başvuru yakınmaları sarılık (%100), renksiz (akolik) dışkılama (%44) ve kaşıntıydı (%2). Sarılık yakınması ortanca beşinci günde, renksiz dışkılama ise ortanca sekizinci günde (2-35 gün) ortaya çıkmıştı. Doğum öncesi dönemde enfeksiyon öyküsü sadece bir hastada saptandı. Birinci derece kuzen akrabalığı hastaların anne babalarının 12'sinde (%24) vardı. Çalışmaya alınan hastalardan dokuzu (%18.5) erken doğmuştu. Doğum ağırlıkları ortalama 2975.5 ± 731.1 gr. (dağılım 970-4250 gr.) idi.

Fizik muayenede 11 hastanın (%22) vücut ağırlığı, dört hastanın (%8) ise boyu üçüncü persentilin altındaydı. Hepsinde sarılık, %76'sında karaciğer büyüklüğü, %54'ünde dalak büyüklüğü, %14'ünde ise asit saptandı.

Hastaların hepsinde serum konjuge bilirübin yüksekliği vardı. Transaminaz düzeyleri bir hasta dışında hastaların hepsinde en az 2-4 kat yüksekti. Hastaların %68'inde GGT ve ALP yüksekliği, %56'sında kansızlık, %20'sinde trombositopeni, %39.5'unda albümin düşüklüğü, %15'inde kan şekeri düşüklüğü, %12.1'inde kolesterol düşüklüğü ve %46.7'sinde protrombin zamanında uzama saptandı. Alfa-fetoprotein düzeyi hastaların

%73.3'ünde yüksekti. Ter testi bir hastada yüksek, α -1 antitripsin düzeyi bir hastada düşük, ferritin düzeyi ise dört hastada yüksek bulundu. İki hastada hipotiroidi, bir hastada ise kortizol düzeyi düşüklüğü bulundu. İdrarda redüktan madde pozitif bulunan bir hastanın şeker kromotografisi normal bulundu. Kan gazı hastaların hepsinde normal sınırlardaydı. Laktat düzeyi hastaların %11.1'inde, pürivat düzeyi ise %17.2'sinde hafif yüksek bulundu. Amonyak düzeyi hastaların %12'sinde yüksekti. Hastaların %16'sında idrar amino asitlerinde, %6.5'inde kan amino asitlerinde özgün olmayan değişiklikler saptandı. Kan kültüründe üreme olan hasta yoktu. İdrar kültüründe üreme ise bir hastada (%2) görüldü. Serolojik incelemelerle 8 hasta (%16) CMV enfeksiyonu tanısı aldı.

Karın ultrasonografisinde iki hastada koledok kisti saptandı, sekiz hastada safra yolları atrezik olarak değerlendirildi, 11 hastada ise karaciğer parankim ekosunda artış saptandı. Karın ultrasonografisinde safra yolları atrezik olarak değerlendirilen sekiz hastanın beşine karaciğer biyopsisi yapılabilir ve biliyer atrezi tanısı doğrulandı. Karın ultrasonografisinde safra yolları normal olarak değerlendirilen üç hasta ise karaciğer biyopsisiyle biliyer atrezi tanısı aldı.

Hepatobiliyer sintigrafide 12 hastada barsağa geçiş gösterilemedi. Karaciğer biyopsisiyle bu hastaların altısında biliyer atrezi doğrulandı. Diğer altı hasta ise karaciğer biyopsisiyle yenidoğan hepatiti (üç hasta) ve karaciğer içi safra kanal azlığı (üç hasta) tanısı aldı. Bu hastaların karın ultrasonografi bulguları normaldi.

Karaciğer biyopsisi 38 hastaya yapıldı. Karaciğer biyopsisinde 13 hastada karaciğer içi safra kanal azlığı (%34.2), 12 hastada yenidoğan hepatiti (%31.5), sekiz hastada (%21) biliyer atrezi, üç hastada (%7.8) karaciğer içi kolestaz, bir hastada (%2.6) α -1 antitripsin eksikliği ve bir hastada demir depo hastalığı (%2.6) saptandı.

Sonuç olarak hastalarımızın %74'ü karaciğer içi, %26'sı ise karaciğer dışı nedenlere bağlı kolestaz olarak değerlendirildi (Tablo I). Etiyolojik dağılım; karaciğer içi safra kanal azlığı (%22), yenidoğan hepatiti (%22), biliyer atrezi (%22), CMV enfeksiyonu (%16), koledok kisti (%4), Alagille sendromu (%2), α -1 antitripsin eksikliği (%2), kistik fibrozis (%2), hemakromatozis (%2), izole glukortikoid eksikliği (%2), damardan beslenmeye ikincil intrahepatik kolestaz (%2) ve enfeksiyona ikincil

Tablo I. Hastalarımızda yenidoğan kolestazının nedenleri.

	n	%
Karaciğer dışı kolestaz nedenleri	13	26
Biliyer atrezi	11	84.6
Koledok kisti	2	15.4
Karaciğer içi kolestaz nedenleri	37	74
Karaciğer içi sendromik olmayan safra kanal azlığı	11	29.7
Yenidoğan hepatiti	11	29.7
CMV enfeksiyonu	8	21.6
Alagille sendromu	1	2.7
α -1 antitripsin eksikliği	1	2.7
Kistik fibrozis	1	2.7
Hemokromatozis	1	2.7
İzole glukortikoid eksikliği	1	2.7
Damardan beslenmeye bağlı kolestaz	1	2.7
Enfeksiyona ikincil intrahepatik kolestaz	1	2.7

intrahepatik kolestaz (%2) olarak belirlendi. Karaciğer içi ve dışı kolestazı olan hastalar kıyaslandığında renksiz dışkılamanın karaciğer dışı kolestazı olan hastalarda daha erken ortaya çıktığı, serum transaminaz, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğu; karaciğer içi kolestaz olanlarda ise doğum ağırlığının daha düşük, akrabalık sıklığının ise daha fazla olduğu saptandı (Tablo II).

Hastaların hepsine orta zincirli yağ asidi içeren mama, yağda eriyen vitaminler ve ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı; 34'ü ortanca 12 ay (1-120 ay) izlendi. Biliyer atrezili üç hasta ile yenidoğan hepatiti olan iki hasta olmak üzere toplam beş hasta kaybedildi. Hastaların sekizine Kasai ameliyatı, ikisine kolesistoduodenostomi, üçüne ise canlı vericiden karaciğer aktarımı uygulandı. Kasai ameliyatı sonrası altı hasta kompanse karaciğer yetmezliği bulgularıyla, bir hasta ise normal klinik ve laboratuvar bulgularıyla yaklaşık 10 yıldır izlenmektedir. Karaciğer aktarımı yenidoğan hepatiti tanısıyla izlenen 2 hastaya dokuz ve 12 aylıkken, biliyer atrezi tanısıyla izlenen bir hastaya 18 aylıkken uygulandı. Karaciğer aktarımı yapılan yenidoğan hepatiti olan bir hasta hepatik arter trombozu nedeniyle kaybedildi, diğer iki hasta normal klinik ve laboratuvar bulgularla iki ve on yıldır izlenmektedir. Karaciğer içi safra kanalı azlığı tanısıyla izlemi devam eden 5 hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları normalken, üç hastada kronik karaciğer hastalığı bulguları gelişti. Sonuç olarak izlemde hastaların %20.5'inde karaciğer yetmezliği ile uyumlu bulgular gelişti.

Tablo II. Karaciğer içi ve dışı kolestazlı hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Karaciğer dışı kolestaz (n=13)	Karaciğer içi kolestaz (n=37)	p
Doğum ağırlığı (gr)	3440±247	2821±774	0.013
Sarılık başlama zamanı (gün)	7. 8±5. 3	9. 4±11.7	a.d
Renksiz dışkılamamanın başlama zamanı (gün)	12	10	0.001
Erken doğum (n)	1	8	0.046
Akrabalık (n)	1	11	0.034
AST (U/L)	604±573	242±187	0.001
ALT (U/L)	484±439	157±175	0.002
GGT(U/L)	644±604	152±131	0.013
ALP (U/L)	1262±825	788±634	0.038
Direkt bilirubin	9. 2±6.3	5.9±3.6	0.025
α-1 fetoprotein yüksekliği (n, %)	4 (28.5)	18 (50)	a.d

a.d anlamlı değil.

İzlemdeki hastaların %23.2'sinde vücut ağırlığı üçüncü persentilin altında, %14.7'sinde boy üçüncü persentilin altında idi. Sarılık %26.4, karaciğer büyüklüğü %58.8, dalak büyüklüğü %39.4, asit %8. 8, raşitizm %5.8, çomak parmak %5.8, örümcek ben %2.9, varis kanaması %2.9, hipertrofik osteoartropati %2.9 oranında saptandı. Hastaların %5.8'inde hipersplenizm bulguları, %44.1'inde transaminaz yüksekliği, %26.5'unda bilirubin yüksekliği, %17.6'ında albümin düşüklüğü, %17.6'ında protrombin zamanında uzama vardı. İzlemdeki 19 hastanın (%55.8) klinik ve laboratuvar bulguları ise normal sınırlar içindeydi.

Tartışma

İntrauterin ve ekstrauterin bir takım genetik, metabolik ya da çevresel etmenler yenidoğan döneminde de yapısal ve işlevsel olarak gelişimini sürdüren karaciğeri etkileyerek kolestaz tablosuna neden olabilir. Bir bebekte ilk on günden sonra sarılığın sürmesi halinde yenidoğan kolestazı olasılığı mutlaka akla getirilmelidir. Bu hastalarda bilirubin tipine bakılmalı; konjuge bilirubin düzeyi 2 mg/dl üzerinde ya da total bilirubin düzeyinin %15'inden fazla ise hasta kolestaz açısından incelenmelidir. Kolestazı olan bir bebekte galaktozemi, panhipopitüitarizm gibi tedavi edilebilir, yaşamı tehdit eden durumların ve erken cerrahi tedavi gerektiren biliyer atrezinin hızla tanınması en önemli amaçlardan birisidir. Ayrıca kolestatik bebeklerin erken tanınması K vitamini eksikliğine bağlı kanamaları en aza indirmek için de gereklidir^{1,7}. Hastalarımıza baktığımızda ortanca başvuru zamanının iki ay olduğunu, en değerli zaman olan iki aylık sürenin çoğu hastada geçirildiğini görmekteyiz.

Klasik olarak yenidoğan kolestazına yol açan hastalıkların dağılımına bakıldığında ilk sırada yenidoğan hepatitinin (%30-35), ikinci sırada ise biliyer atrezinin (%25-45) yer aldığını görmekteyiz. Bunu α-1 antitripsin eksikliği, Allagille ve Byler sendromu gibi karaciğer içi kolestaza neden olan sendromlar, CMV hepatiti ve diğer nedenler izlemektedir⁸. Yenidoğan kolestazı olan 1086 hastayı içeren, İngiltere'den yapılmış büyük bir çalışmada ilk sırada biliyer atrezi (%34.7) yer alırken, bunu yenidoğan hepatiti (%30.5), α-1 antitripsin eksikliği (%17.5) ve diğer nedenler izlemektedir⁹. Lai ve arkadaşlarının¹⁰ çalışmasında 126 yenidoğan kolestazı olan hasta incelenmiş, bunların %33'ünün biliyer atreziye, %66'sının ise karaciğer içi kolestaza bağlı olduğu, bu grubun büyük bir çoğunluğunu ise CMV enfeksiyonu ve yenidoğan hepatitli hastaların oluşturduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan 39 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %61'inde hepatosellüler hastalık, %23'ünde biliyer atrezi, %10'unda karaciğer içi safra kanal azlığı, %5'inde ise CMV enfeksiyonu saptanmıştır¹¹. Çayır ve arkadaşlarının¹² yaptığı 37 yenidoğan kolestazı olan hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hastaların %56'sında hepatosellüler hastalık, %35'inde biliyer atrezi, %8'inde ise karaciğer içi safra kanal azlığı saptanmıştır. Doğan ve arkadaşlarının¹³ yaptığı 45 yenidoğan kolestazı olan hastanın değerlendirildiği çalışmada 19 hastada biliyer atrezi, 14 hastada yenidoğan hepatiti, dört hastada ise karaciğer içi safra kanal azlığı, iki hastada CMV enfeksiyonu, iki hastada damardan beslenme ve sepsis, birere hastada galaktozemi, sepsis ve prematürelikle birlikte

yenidoğan kolestaz nedeni olarak belirlenmiştir. Yenidoğan kolestazının nedenlerinde birisi ilerleyici ailevi intrahepatik kolestazdır. Çoban ve arkadaşları¹⁴ ilerleyici ailevi intrahepatik kolestazlı 40 hastayı inceledikleri çalışmada, 12 hastada sarılığın yenidoğan döneminde başladığını bildirmişleridir.

Bizim çalışmamızda ilk sıralarda biliyer atrezi, karaciğer içi safra kanal azlığı ve yenidoğan hepatiti kolestaz nedeni olarak yer alırken bu hastalıkları CMV enfeksiyonu izledi. Çalışma grubumuzda karaciğer içi safra kanal azlığının ve CMV enfeksiyonunun diğer serilere göre daha sık görülmesinin nedeni açık değildir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kolestazın nedeninin saptanması ve ayırıcı tanısı genellikle güçlük göstermektedir. Karaciğer içi ve dışı kolestazın ayırıcı tanısında kullanılacak tanı koydurucu tek bir biyokimyasal ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle yenidoğan kolestazının ayırıcı tanısında bir çok biyokimyasal, serolojik ve metabolik incelemeler yapılmakta, çeşitli görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu aşamada en önemli amaç karaciğer içi nedenlere bağlı kolestazla karaciğer dışı nedenlere bağlı kolestazın ayırıcı tanısının en kısa sürede yapılmasıdır. Yenidoğan kolestazının önemli bir nedeni olan biliyer atrezinin erken tanısı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki vardır. Biliyer atrezili hastalarda cerrahi girişim sekiz haftadan önce yapıldığında safra akışı %80 oranında düzeldiği halde, oniki haftadan sonra yapıldığında bu oran %20'ye düşmektedir¹⁵. Erken tanı için ileri teknoloji gerektiren incelemelerin yanı sıra hastaların klinik özellikleri de önemlidir. Karaciğer içi kolestazını, karaciğer dışı kolestazından ayıran önemli klinik bulguların doğum ağırlığı, renksiz dışkılamanın başlama yaşı ve sürekliliğiyle, karaciğer kıvamı ve büyüklüğünün olduğu ortaya koyulmuştur. Karaciğer dışı kolestazı olan çocukların doğum ağırlığı genellikle normal sınırlarda iken, karaciğer içi kolestazı olanlarda düşük doğum ağırlığı sık görülür. Bir çalışmada sürekli renksiz dışkılamanın biliyer atrezi için duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %86 olduğu bulunmuştur¹⁶. Renksiz dışkılamanın karaciğer hücresi düzeyinde ciddi safra atılım yetmezliğine bağlı olarak karaciğer içi kolestazında da görülebileceği unutulmamalıdır. Sert, keskin kenarlı karaciğer büyüklüğünün kolestazı olan bir bebekte biliyer atrezi lehine olduğu bildirilmiştir¹⁷. Karaciğer büyüklüğü görülme

sıklığı açısından karaciğer içi ve dışı kolestazlı olgularda farklılık olmamasına rağmen, dalak büyüklüğü karaciğer dışı kolestazlı olgularda daha sık görülmektedir. Lai ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı bir çalışmada GGT düzeyinin yüksek olmasının (özellikle 300 IU/L'den yüksek) biliyer atrezi tanısını destekleyen bir bulgu olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da karaciğer içi kolestaz olanlarda doğum ağırlığının daha düşük olduğu, renksiz dışkılamanın karaciğer dışı kolestazı olan hastalarda daha erken görüldüğü ve bu hastaların daha yüksek bilirubin ve GGT düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. Karaciğer dışı kolestazı olan hastalardan ikisi dışında hepsinin GGT düzeyi 300 IU/L'den yüksekti.

Hepatobiliyer sintigrafi karaciğer içi ve dışı kolestaz ayırımında yararlı olan invaziv olmayan bir görüntüleme şeklidir ve ^{99m}Teknisyum işaretli iminodiasetik asit türleri kullanılarak yapılır. Normalde damardan verilen radyoaktif madde sağlıklı karaciğer hücreleri tarafından hızlıca alınır, izotoplar safra kanalına atılır, safra kesesinde yoğunlaştırıldıktan sonra ana safra kanalı yolu ile bir saat içinde ince bağırsağa, altı saat içinde kalın bağırsağa geçer. Bağırsakta radyoaktif madde gözlenmesiyle karaciğer dışı safra yollarının varlığını gösterilmiş olur ve bu şekilde biliyer atrezi tanısı dışlanır. Yirmidört saatlik izlemde barsağa geçiş olmaması biliyer atrezi lehine değerlendirilir⁵. Karaciğer dışı kolestaz ayırımında hepatobiliyer sintigrafinin duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %40-80 olduğu bildirilmiştir¹⁸. Ancak karaciğer içi safra kanal azlığı olan hastaların %50'sinde, yenidoğan hepatiti olan hastaların %25'inde de radyoaktif maddenin barsağa atılımının görülemeyebileceği akılda tutulmalıdır¹⁹. Çalışmamızda 24 saatte barsağa geçiş saptanmayan hastaların yarısı biyopsi ile biliyer atrezi tanısı alırken, yarısı karaciğer içi safra kanal azlığı ya da yenidoğan hepatiti tanısı aldı. Bu durumun hastaların başvuru yaşlarının büyük olmasına bağlı olarak ağır parankim hasarıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ağır parankim zedelenmesine bağlı olarak radyoaktif maddenin karaciğerde gerek tutulumunun gerekse atılımının azalması sonucu radyoaktif maddenin bağırsağa geçişinin gösterilememesi biliyer atrezi lehine yanlış pozitif sonuca neden olmaktadır.

Ultrasonografi yenidoğan kolestazı ayırıcı tanısında kolay uygulanabilen önemli ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Ultrasonografi öncesi

hastanın yeterli süre aç bırakılmaması, aşırı bağırsak gazının olması ve yapan kişinin deneyimi testin sonuçlarını etkileyebilir. Ultrasonografiyle karaciğer parankim yapısı, safra kesesinin, karaciğer içi ve dışı safra yollarının morfolojik görünümü konusunda bilgi edinilir⁵. Ultrasonografide porta hepatiste üçgen kord şeklinde fibroz yapının (triangular kord) görülmesinin biliyer atrezi için özgün bir bulgu olduğu bildirilmiştir^{20,21}. Çalışmamızda, ultrasonografi ile iki hastada koledok kisti, saptandı, sekiz hastada safra yolları atrezik olarak değerlendirildi. Bu hastaların beşinde biliyer atrezi tanısı karaciğer biyopsisiyle doğrulandı. Ultrasonografide safra yolları normal olarak değerlendirilen üç hasta ise karaciğer biyopsisiyle biliyer atrezi tanısı aldı. Hepatobiliyer sintigrafide biliyer atrezi lehine bulguları olan ve biopsi ile karaciğer içi kolestaz saptanan altı hastanın ultrasonografisi ise normaldi.

Perkütan karaciğer biyopsisi diğer incelemelere göre can acıtıcı bir yöntem olmasına karşın, kolestatik bebeklerin değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir. Çok küçük bebeklerde bile bölgesel anestezi ve sedasyonla rahatlıkla uygulanabilir. Biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada en güvenilir test olduğu gösterilmiştir²². Bir çalışmada biliyer atrezi tanısını koymada duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %76 olduğu gösterilmiştir²³. Biyopsi sonuçlarımız literatürdeki veriler ile uyumludur.

Yenidoğan kolestazına yol açan nedenlerin sayısı oldukça fazla olduğundan her bir hastalığın gidişinde kendi içinde değerlendirilmesi daha doğrudur. Yenidoğan hepatitinin gidişi oldukça değişkendir, parankimal hasarın ve fibrozisin yaygınlığına bağlıdır. Genel olarak yenidoğan hepatitinin gidişi biliyer atrezi ya da herhangi bir diyet tedavisi olmayan metabolik hastalıklara göre daha iyidir. Düzeltme sporadik vakalarda %80-90 oranında görülürken, ailevi vakalarda %20-40 civarındadır²⁴. Yenidoğan hepatiti tanısıyla izlenen iki hastamıza karaciğer aktarımı yapıldı. Yenidoğan hepatiti tanısıyla izlemi devam eden beş hastanın klinik ve laboratuvar bulguları normalken, bir hastada kompense karaciğer siroz bulguları gelişti. Biliyer atrezinin gidişinde Kasai ameliyatının yapıldığı sıradaki yaş ve karaciğerin histopatolojik yapısının belirleyici olduğu bildirilmiştir²⁵. Bebek üç aylık olduktan sonra yapılan ameliyatın başarı şansı yaklaşık %20 civarındadır. Uzun süreli gidiş

doğrudan yeterli safra akımının sağlanmasıyla ve sarılığın kaybolmasıyla ilişkilidir. Sarılığı düzelen bebeklerde on yıllık hayatta kalma oranı %70-92'lerde iken, sarılığı devam eden bebeklerde üç yıllık hayatta kalma oranı %20'lere inmektedir²⁶⁻²⁸. Biliyer atrezi tanısı alan 11 hastamızın üçü kaybedildi, bir hastaya karaciğer aktarımı yapıldı, altı hasta kompense karaciğer yetmezliği bulgularıyla izlenmektedir. Kasai ameliyatı yapılan bir hasta ise normal fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla yaklaşık 10 yıldır izlenmektedir. Karaciğer içi safra kanal azlığında 20 yıllık hayatta kalma oranının %75 oranında olduğu, hastaların %80'inde karaciğer aktarımı gereksinimi olmadığı bildirilmiştir^{29,30}. Karaciğer içi safra kanalı azlığı tanısıyla izlemi devam eden beş hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları normalken, üç hastada kronik karaciğer hastalığı bulguları gelişti.

Sonuç olarak, bu makalenin sunumu ile ilk 15 günden sonra sarılığın sürmesi halinde yenidoğan kolestazı olasılığının akla getirilmesini, bu hastalarda tanı için biyokimyasal, serolojik, metabolik testlerin ve görüntüleme yöntemlerinin çok değerli olduğunu, kolestaz nedenlerinin belirlenmesinde en duyarlı yöntemin karaciğer biyopsisinin olduğunu, erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Valarie AM, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson RI (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (4th ed). Canada: Decker Inc, 2004: 1079-1094.
2. Emerick KM, Whittington PF. Neonatal liver disease. *Pediatr Ann* 2006; 35: 280-286.
3. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 348-355.
4. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 388-396.
5. Paltiel HJ. Imaging of neonatal cholestasis. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15: 290-305.
6. Campbell KM, Bezerra JA. Biliary atresia. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson RI (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (4th ed). Canada: Decker Inc, 2004: 1022-1038.
7. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 187-194.
8. Fisher B, Padogiannakis S, Nemeth A. Etiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Pediatr* 2001; 90: 763-770.
9. Mieli Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut* 1991; 8 (Suppl): 123-128.

10. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 121-127.
11. Hatun Ş, Kahraman H, Tanrıseven K, Sarıbaş S, Aksüyek Ç, Teziç T. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazın etiyojisi, laboratuvar bulgular. *Gastroenteroloji* 1991; 2: 344-348.
12. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik biliyer hastalık ve hepatosellüler hastalıkların ayrıncı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. *T Klin J Pediatr* 1998; 7: 175-181.
13. Doğanç T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 216-221.
14. Çoban B, Gürakan F, Yüce A, et al. Progresif ailevi intrahepatik kolestazlı 40 vakanın klinik, laboratuvar bulguları ve seyirleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 46: 10-16.
15. Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 42-48.
16. Brown SC, Househam KC. Visual stool examination: a screening test for infants with prolonged neonatal cholestasis. *South Afr Med J* 1990; 77: 358-359.
17. Haber BA, Lake AM. Cholestatic jaundice in the newborn. *Clin Perinatol* 1990; 17: 483-506.
18. Cox KL, Stadalnik RC, McGahan JP, et al. Hepatobiliary scintigraphy with technetium-99m disofenin in the evaluation of neonatal cholestasis. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 885-891.
19. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997; 38: 1279-1282.
20. Choi SO, Park WH, Lee HJ, et al. "Triangular cord": a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 363-366.
21. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 69-73.
22. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5893-5896.
23. Zerbini MC, Galluci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; 10: 793-799.
24. Deutsch J, Smith AL, Danks DM, et al. Long-term prognosis for babies with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1985; 60: 447-451.
25. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 93-99.
26. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-474.
27. Davenport M. Biliary atresia: outcome and management. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 825-828.
28. Hung PY, Chen CC, Chen WJ, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 190-195.
29. Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty; severe morbidity throughout early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 865-871.
30. Koçak N, Gürakan F, Yüce A, Çağlar M, Kale G, Göğüş S. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 44-48.