

Neonatal Kolestaz Olgularında Ekstrahepatik Bilier Hastalık ve Hepatoselüler Hastalıkların Ayırıcı Tanı: 37 Olgunun Prospektif Analizi

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EXTRAHEPATIC BILIARY DISEASE FROM HEPATOCELLULAR DISEASE IN NEONATAL CHOLESTASIS; PROSPECTIVE ANALYSIS OF 37 PATIENTS

Hülya ÇAYIR*, Buket ALTUNTAŞ**, Ülker ERTAN***

* Uz.Dr.,Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Pediatri Kliniği,

** Uz.Dr.,Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Kliniği,

*** Şef.Dr.,Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Pediatri Kliniği, ANKARA

Özet

Bu çalışmada 37 neonatal kolestaz olgusu, klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile incelendi ve ekstrahepatik hastalıklar ile hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek bulgular belirlenmeye çalışıldı. Olguların %35.14'ünde ekstrahepatik bilier hastalık, %8.11'inde intrahepatik nedenler saptandı. Sarılığın yaşamın ilk 15 günü içinde başlaması, persistan akolik dışkı varlığı ve abdominal ultrasonografinin ekstrahepatik bilier hastalık için ayırıcı tanıda önemli olduğu görüldü. Hepatobilier sintigrafi, ekstrahepatik bilier hastalık için sensitivitesi en yüksek yöntem olup (%100), ekstrahepatik ve hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısında, spesifisite ve diagnostik keskinliği en yüksek yöntemin karaciğer biyopsi bulguları olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Kolestaz

T Klin Pediatri 1998, 7:175-181

Summary

In this study, we evaluated 37 infants with neonatal cholestasis prospectively. We tried to assess the usefulness of the clinic, radiologic and histopathologic characteristics of the patient for the differential diagnosis between the extrahepatic biliary and hepatocellular disease. 35.14% of the cases were extrahepatic biliary disease and 8.11% were hepatocellular cholestasis. Onset of the conjugated bilirubinemia, persistently acholic stool and abdominal ultrasonography were found to be useful for the diagnosis of extrahepatic biliary disease. Hepatobiliary scintigraphy had the highest sensitivity for extrahepatic biliary disease. The method which had the highest specificity and diagnostic discrimination value was histopathologic examination of the liver for the differential diagnosis.

Key Words: Neonate, Cholestasis

T Klin J Pediatr 1998, 7:175-181

Kolestaz; safra oluşumu veya akımının bozulması ile karakterli klinik bir durumdur. Yenidoğan döneminde kolestaz, obstrüktif nedenler (ekstrahepatik ve intrahepatik bilier hastalıklar) ve hepatoselüler hastalıklar (enfeksiyöz, metabolik-genetik nedenler, idiyopatik neonatal hepatit) nedeni ile oluşabilir (1). Ekstrahepatik bilier atrezinin erken tanı ve tedavisi prognoz açısından çok önemlidir. Cerrahi tedavi 8. haftadan önce uygulandığında safra akımı %80 oranında

sağlanırken, 12. haftadan sonra yapıldığında bu oran %20'ye düşmektedir (2,3). Bu nedenle ekstrahepatik bilier hastalıklar (EHBH) ile hepatoselüler hastalıkların (HSH) ayırıcı tanısının erken dönemde yapılması çok önemlidir.

Bu çalışmada 37 neonatal kolestaz olgusu incelenerek etyolojik nedenler belirlenmiş, EHBH grubu ile HSH grubu arasında ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek, klinik ve laboratuvar veriler belirlenmeye çalışılmıştır.

Geliş Tarihi: 25.02.1998

Yazışma Adresi: Dr.Buket ALTUNTAŞ
Tezel sok. 8/15
Y.Ayrancı, ANKARA

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde 1994-1997 arasında izlenen, 18 kız, 19 erkek olmak üzere 37 kolestaz olgusu çalış-

maya alınmıştır. Olguların yaşları 6gün-14ay arasında olup, ortalama 90 ± 79 gün idi. Öyküde; sarılığın başlama zamanı, akolik dışkı varlığı, doğum zamanı ve ağırlığı, soygeçmiş özellikleri soruldu. Olgularında standart biyokimyasal incelemeler yanısıra, etyolojiye yönelik olarak; Hepatit B, C, TORCH serolojisi, tiroid fonksiyon testleri, idrar-kan aminoasitleri, idrarda redüktan madde, idrar kültürü, α_1 antitripsin ölçümü, ter testi incelemeleri yapıldı. Hastaların hepsine abdominal ultrasonografik inceleme yapıldı, hepatobilier sintigrafi için $99mTc$ kullanıldı. 1,4 ve 24. saatlerde ince barsaklara geçiş olup olmadığı görüntüledi. Karaciğer biyopsisi 26 hastada yapılabilirdi. Hastalar sedatize edildikten sonra Menghini iğnesi ile interkostal aralıktan doku örneği alındı.

Sarılığın yaşamın ilk 15 günü içinde başlaması EHBH lehine değerlendirilirken, 15 günden sonra başlayan sarılık HSH lehine kabul edildi (4). Doğum ağırlığının düşük olması HSH grubu lehine, akolik dışkı varlığı ise EHBH lehine kabul edilen özellikler oldu (4). Total bilirübin değerinin 7 mg/dl, direk bilirübünün 4 mg/dl, gamaglutamil transferaz (GGT)'in 300 U/L, Alkalen fosfataz (ALP) değerinin 600 U/L'nin üzerinde olması EHBH lehine değerlendirilirken, bu değerlerin altı HSH lehine alındı. Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin normalin 2.5 katı ve üzerinde olması ise HSH 'ı destekleyen bulgu olarak kabul edildi (4). Abdominal ultrasonografide, 6 saat açlıktan sonra safra kesesinin görüntülenememesi, yemekten sonra safra kesesinde kontraksiyon olmaması, ana safra kanallarının hilusta yokluğu ya da dilatasyonu, ekstrahepatik safra kanallarının hipoplazik görülmesi EHBH lehine değerlendirildi (1). Hepatobilier sintigrafide radyoaktif maddenin barsağa geçişinin saptanması ile EHBH dışlandı (1,5). Karaciğer biyopsisinde, dev hücre formasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fokal nekroz, hepatoselüler kolestaz HSH kriterleri, intrahepatik safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçı, periportal fibrozis, portal alanlarda genişleme ve kanaliküllerde kolestaz görülmesi ise EHBH kriterleri olarak kabul edildi (1,5).

Yapılan incelemeler sonucu hastalar; hepatoselüler hastalıklar ve obstrüktif hastalıklar (ekstrahepatik bilier atrezi ve intrahepatik bilier hipoplazi)

olarak gruplandı. İntrahepatik bilier hipoplazi (İHBH) grubu sayıca az olduğu için (3 olgu) istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı. İstatistiksel karşılaştırmalar için χ^2 ve student t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi. HSH ve EHBH grubu için ayırıcı kabul edilen kriterler için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif belirleyicilik (PPV-NPV) ve tanısal keskinlik değerleri hesaplandı.

Sonuçlar

Yapılan incelemeler sonucunda hastaların %35.14'ünü EHBH'nin, %56.75'sini HSH'nin, %8.11'ini ise İHBH 'ın oluşturduğu saptandı. EHBH grubunda bir olguda (%7.69) koledok kisti, 12 olguda ekstrahepatik bilier atrezi (%92.31) saptandı. HSH grubunda 3 olguda (%14.29) metabolik ve genetik hastalık (α_1 antitripsin eksikliği, galaktozemi, kistik fibrozis), 11 hastada (%52.38) enfeksi-yoz hastalık, 7 olguda (%33.3) idiyopatik neonatal hepatit saptandı. Enfeksiyöz hastalıklar içinde 8 olgu CMV hepatiti, 2 olgu HSV hepatiti, 1 olgu rubella hepatiti idi (Tablo 1).

Olguların doğum ağırlığı; EHBH grubunda ortalama 3012 ± 430.1 , HSH grubunda 2750 ± 723 gr idi. Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.393$). Doğum ağırlığının düşük olmasının HSH için sensitivitesi %38.5, spesifisitesi %100, PPV'i %46.7 ve NPV'i %100 bulundu (Tablo 2,5)

Sarılığın başlama zamanı; EHBH grubunda ortalama 4.6 ± 5.1 gün, HSH grubunda 16.2 ± 18.1 gün

Tablo 1. Olguların etyolojik dağılımı (n:37)

1. Hepatoselüler hastalıklar (%56.75)	Olgu Sayısı
α_1 antitripsin eksikliği	1
Kistik fibrozis	1
Galaktozemi	1
CMV Hepatiti	8
HSV Hepatiti	2
Rubella Hepatiti	1
İdiyopatik Neonatal Hepatit	7
2. Ekstrahepatik Biliyer Hastalık (%35.14)	
Bilier Atrezi	12
Koledok kisti	1
3. İntrahepatik Bilier Hastalık (%8.11)	
İntrahepatik safra duktus azlığı	3

Tablo 2. Hasta gruplarının öykü ve fizik inceleme özellikleri

	Ekstrahepatik Bilir Hastalık	Hepatobiliyer Hastalık	P
Doğum Ağırlığı (gr)	3012±430.1	2750±723	>0.05
Sarılığın başlama zamanı (gün)	4.6±5.1	16.2±18.1	<0.05
Persistan sarılık değeri (%)	66.7	28.6	<0.05
Hepatomegali (cm)	5.1±1.3	4.1±1.4	>0.05
Splenomegali (cm)	3.4±1.6	2.6±1.1	>0.05

Tablo 3. Hasta gruplarının laboratuvar bulguları

	Ekstrahepatik Bilir Hastalık	Hepatobiliyer Hastalık	P
AST (IU/L)	292±167.4	373.3±340	>0.05
ALT (IU/L)	288.5±174.5	102.3±164	>0.05
Alkalen fosfataz (IU/L)	1540±949	1167±902	>0.05
GGT (IU/L)	312.3±343.2	162.3±98.1	>0.05
Direct bilirubin (mg/dl)	7.86±4.7	7±4	>0.05
Total bilirubin (mg/dl)	11.8±8.71	9.7±5.08	<0.05

Tablo 4. Tanısal yöntemlerin ekstrahepatik bilir hastalık için sensitivite, spesifinite, PPV ve NPV değerleri

Tanısal yöntem	Sensitivite (%)	Spesifinite (%)	PPV (%)	NPV (%)
Sarılık başlama zamanı (<15 gün)	92.3	36.8	50	87.5
Sarılık değeri değeri	66.6	71.4	57.1	78.9
ALT (IU/L) <2.5 kat	30.8	47.6	26.7	52.6
AST (IU/L) <2.5 kat	23.1	57.1	25	54.5
Total bilirubin/Direct bilirubin $\leq 7/ \leq 4$ (mg/dl)	92.3	23.8	42.9	83.3
ALP > 600 IU/L	84.6	33.3	44	77.8
GGT > 300 IU/L	33.3	85.7	50	75
USG	76.9	61.9	55.5	81.2
Hepatobiliyer sintigrafisi	100	82.4	75	100
Karaciğer biyopsisi	90.9	91.6	90.9	91.6

idi. İki grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulun-du ($p=0.015$). Sarılığın 15 günden önce başla-masının; EHBH için sensitivitesi %92.3, spesi-fisitesi %36.8, PPV değeri %50, NPV değeri %87.5 bulundu, Bu testin tanısal keskinliği ise %59.4 idi (Tablo 2,4,6).

Akolik dışkıının persistan oluşu; EHBH olgu-larının %66.7'sinde, HSH olgularının ise %28.6'-sında saptandı ($p=0.033$). Akolik dışkı görülmesi-nin EHBH için tanısal keskinliği %69.7 olup, sen-sitivitesi %66.6, spesifisitesi %71.4, PPV %57.1, NPV değeri ise %78.9 bulundu (Tablo 2,4).

Hepatomegali, EHBH olgularının hepsinde olup, ortalama 5.1±1.3 cm, HSH olgularının %78.2'sinde saptanmış olup, ortalama 4.1±1.4 cm idi. Splenomegali; EHBH'lı grupta %69 (ort. 3.4±1.6cm), HSH'lı grupta %47 (ort.2.6 ±1.1cm) oranında saptandı. Organomegali açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

AST düzeyi; EHBH grubunda ortalama 292.8±167.4, HSH grubunda 373.3±340 IU/L olup, AST düzeyinin normalin 2.5 kat ve üzerinde oluşu ve ortalama düzeyler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.434$). AST düzeyinin

Tablo 5. Tanısal yöntemlerin hepatoselüler hastalık için sensitivite, spesifisite, PPV ve NPV değerleri

Tanısal yöntem	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPV (%)	NPV (%)
Sarılık başlama zamanı (≥ 15 gün)	36.8	92.3	87.5	50
Akolik dışkı negatifliği	71.4	66.6	78.9	57.1
ALT (m/L) ≥ 2.5 kat	47.6	30.8	52.6	26.7
AST(IU/L) ≥ 2.5 kat	57.1	23.1	54.5	25
Total bilirubin/Direk bilirubin $\leq 7/ \leq 4$ (mg/dl)	23.8	92.3	83.3	42.9
ALP < 600 U/L	33.3	84.6	77.8	44
GGT ≤ 300 U/L	85.7	33.3	75	50
USG	61.9	76.9	81.2	55.5
Hepatobilier sintigrafisi	82.4	100	100	75
Karaciğer biyopsisi	91.6	90.9	91.6	90.9

normalin 2.5 kat ve üzerinde oluşunun HSH için sensitivitesi %57.1, spesifisitesi %23.1, PPV %54.5, NPV %25 bulundu. Tanısal keskinlik değeri ise %44.1 idi. ALT düzeyleri EHBH grubunda ortalama 218.5 ± 174.5 , HSH grubunda 192.3 ± 164 IU/L bulundu ($p=0.662$). EHBH olgularının %69.2, HSH olgularının %47.6'sında ALT düzeyleri normalin 2.5 katı ve üzerinde olup, bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu özelliğin HSH için sensitivitesi %74.6, spesifisitesi %30.8, PPV değeri %52.6, NPV değeri %26.7 bulundu. ALP düzeyi EHBH olgularında ortalama 1540 ± 949 , HSH olgularında 1167 ± 902 U/L idi. EHBH grubunda %84.6, HSH grubunda %66.7 olguda ALP düzeyi 600 u/l ve üzerinde idi. Bu değerler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ALP düzeyinin 600U/L ve üzerinde olmasının EHBH için sensitivitesi %84.6, spesifisitesi %33.3, PPV %44, NPV %77.8 bulundu. Bu testin tanısal keskinliği %52.9 idi. GGT düzeyleri, EHBH grubunda ortalama 319.3 ± 343.2 U/L, HSH grubunda 162.3 ± 98.1 U/L bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.513$). Total bilirubin düzeyi EHBH olgularında 11.8 ± 8.71 , HSH olgularında 9.78 ± 5.08 mg/dl olup, total bilirubin düzeyi EHBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösteriyordu. Direk bilirubin düzeyleri EHBH grubunda ortalama 7.86 ± 4.7 , HSH grubunda 7.0 ± 4.0 mg/dl olup, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Total bilirubin değerinin 7 mg/dl, direk bilirubin düzeyinin 4mg/dl üzerinde olmasının EHBH için sensitivitesi %92.3, spesifisitesi %23.8, PPV değeri %42.9, NPV değeri %83.3 bulunmuş olup, bu testin tanısal keskinliği %50 bulundu (Tablo 3,4,5,6).

Tablo 6. Tanısal yöntemlerin ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatoselüler hastalık için tanısal keskinlik değerleri

Tanısal yöntem	Tanısal keskinlik %
Sarılığın başlama zamanı	59.4
Akolik dışkı	69.7
ALT	41.2
AST	44.1
Total bilirubin, Direk bilirubin	50
ALP	52.9
GGT	70
USG	67.6
Hepatobilier sintigrafisi	88.4
Karaciğer Biyopsisi	91.3

Abdominal ultrasonografide, EHBH olgularının %76.9'unda, HSH olgularının ise %38.1'inde ekstrahepatik bilier hastalık lehine bulgular saptandı. Ultrasonografinin EHBH için sensitivitesi %76.9, spesifisitesi %61.9, PPV değeri %55.5, NPV değeri %81.2 bulundu. Tanısal keskinlik değeri %67.6 idi (Tablo 4,6).

EHBH olgularının tümünde hepatobilier sintigrafisi bulguları EHBH lehine olup, HSH grubunda bulgular %17.6 oranında EHBH gibi bulgu gösterdi. Sintigrafinin EHBH için sensitivitesi %100, spesifisitesi %82.4, PPV %75, NPV değeri %100 bulundu. Tanısal keskinliği ise %88.4 idi (Tablo 4,6).

EHBH ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan 11 olgunun 10'unda (%90.9) bulgular EHBH lehine bulundu. HSH grubunda yapılan 12 biyopsinin 11'inde bulgular HSH lehine idi. Karaciğer biyop-

sisinin her iki grup için sensitivitesi %90.9, spesifitesi %91.6, PPV %90.9, NPV değeri %91.6 idi. Tanısal keskinlik değeri %91.3 idi (Tablo 4,5,6).

Olguların hepsine medikal destekleyici tedavi başlandı. Koledok kisti olgusuna kistoduodenostomi operasyonu yapıldı. Bilier atrezili 2 olguya hepatoportoenterostomi uygulandı. Bu olgulardan biri sepsis nedeni ile kaybedildi. Atrezili 10 olguda biyopsi ile ileri derecede fibroziste saptanmış olup, bu olgular karaciğer transplantasyonu adaydırlar. Hepatoselüler hastalık grubunda, CMV hepatitli bir olguda siroz saptandı. Altı olguda enzimler ve bilirübin düzeylerinde progresif düşme gözlemlendi. Bir olgu kontrole gelmedi. İdiyopatik neonatal hepatitli 2 olguda 1 ay, 1 olguda 2 ay, 1 olguda 8 ay, 1 olguda 9 ay, 1 olguda ise 11 ay sonra tüm bulgular normale döndü. Bir olgu kontrole gelmedi. HSV hepatitli 1 olguda 2 ay sonra bulgular normale döndü. Diğer olguda ise enzim ve bilirübin düzeylerinde kısmi düzelmeye gözlemlendi, ancak hasta kontrollere gelmedi. Galaktozemi tanısı alan olguda diyetin 1. yılında tüm bulgular normal idi. Kistik fibrosis olgusunda 3. ay kontrolünde kolestaz bulguları tamamen düzeldi, α_1 antitripsin eksikliği olgusu tanıdan sonra kontrole gelmedi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde kolestaz nedenleri arasında; EHBH, HSH ve İHBH yer almaktadır. Yapılan çalışmalar neonatal kolestaz olgularının %70-80'ini EHBH ve HSH olgularının oluşturduğunu göstermektedir (1,6). Bizim çalışmamızda olguların %35.14'ünü EHBH, %56.76'sını HSH ve %8.11'ini ise İHBH oluşturmuştur. HSH'li olguların %67'sinde enfeksiyöz ve metabolik-genetik hastalıklar neden olarak saptanmış olup, en sık saptanan neden CMV hepatitidir. HSH grubunda yer alan idiyopatik neonatal hepatit oranı viral çalışmalar alanındaki gelişmelerle birlikte azalmaktadır. 1976'da Koçak ve arkadaşlarının çalışmalarında 45 neonatal hepatitli olgunun yalnızca %17'sinde etyoloji saptanabilmiştir (7). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında 45 neonatal hepatit olgusunun %49'unda CMV enfeksiyonu saptanmıştır (8). Lai ve arkadaşlarının çalışmalarında 126 neonatal kolestaz olgusu incelenmiş; olguların %33'ü EHBH, %66'sı HSH olarak gruplanmış, HSH grubunda büyük çoğunluğu CMV ve idiyopatik hepatitli olgular yer

almıştır (9). 1991 yılında Hatun ve arkadaşlarının 39 olguyu kapsayan çalışmasında; olguların %61.5'i HSH, %28'i EHBH ve %10'u İHBH olarak sınıflanmıştır. HSH grubunda %62.5 oranında etyoloji saptanmıştır ve bunların çoğunluğunu CMV enfeksiyonu oluşturmaktadır (10). Yapılan bazı araştırmalarda EHBA ile viral enfeksiyonların ilişkisine değinilmiştir (11,12). Hatun ve arkadaşlarının çalışmasında EHBA'lı 2 olguda, bizim çalışmamızda ise 1 olguda CMV enfeksiyonu birlikteliği saptanmıştır.

Alagille intrahepatik kolestazi, ekstrahepatik kolestazdan ayıran dört önemli klinik bulgu ortaya koymuştur. Bunlar: doğum ağırlığı, akolik dışkıının başlama zamanı, ilk 10 gün süre ile izlenen dışkıının rengi ve karaciğerin büyüklüğü-kıvamı olmuştur (1). EHBH olgularında doğum ağırlığı genellikle normal sınırlarda iken, HSH olgularında düşük doğum ağırlığı daha sık görülür (13). Bizim olgularımızda EHBH grubunda hastaların hepsinin doğum ağırlığı normal iken, HSH grubunda 5 olgu düşük doğum ağırlıklı idi. EHBH olgularının %66.7, HSH olgularının ise %28.6'sında akolik dışkı saptandı ve bu açıdan iki grup arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark vardı. Brown ve arkadaşları, persitan akolik dışkı varlığının EHBH için sensitivitesini %100, spesifitesini ise %86 bulmuştur (14). Lai çalışmasında akolik dışkıının EHBH için bir tarama testi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (9). Hatun ve arkadaşlarının çalışmasında ise EHBH olgularının %91'inde, HSH olgularının ise %42'sinde akolik dışkı görülmüştür. Bu çalışmalar ve bizim sonuçlarımızla, dışkı renginin EHBH ve HSH ayırıcı tanısında basit ve noninvaziv bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

Alagille neonatal kolestaz olgularında, sert ve keskin kenarlı hepatomegali'nin EHBH lehine olduğunu belirtmiştir (1). Çalışmamızda EHBH grubunda karaciğer boyutları daha büyük bulunmakla birlikte, iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Splenomegali EHBH grubunda %69, HSH grubunda ise %47 oranında saptandı; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi. Hatun ve arkadaşlarının çalışmasında da hepatomegali ve splenomegali açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (10). Karaciğer ve dalak büyüklüğünün ayırıcı tanıda yardımcı olamayacağı düşünülmüştür.

EHBH grubumuzda, HSH grubuna göre sarılık daha önce başlamıştır ve bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark vardır. Lai ve arkadaşları sarılığın ilk 15 günde başlamasının EHBH için sensitivitesini %83.3, spesivitesini %42.9, tanısal keskinliğini ise %56.3 bulmuş; bu yöntemin sensitivitesinin orta derecede yüksek olması nedeni ile tarama testi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda bu yöntemin sensitivitesi %92.3 olup, Lai'nin çalışmasını desteklemektedir.

ALT ve AST düzeyleri yüksekliğinin ön planda oluşunun major hepatoselüler hasarı düşündüğü (68) görüşüne karşın, bizim hasta grubumuzda iki grup arasında bu düzeyler açısından anlamlı fark bulunmadı. Normalin 2.5 katı ve üzerindeki ALT veAST düzeylerinin HSH için sensitivite, spesifisite ve diagnostik keskinliği çok düşük bulundu ve ayırıcı tanıda yararlı olmayacağı düşünüldü. Hatun ve arkadaşları, Brown, Cox ve arkadaşlarının çalışmalarında da serum ALT ve AST düzeyleri hasta grupları arasında farklılık göstermemiştir (10,14,15)

Neonatal kolestaz olgularında, kolestazın diğer bulguları ile birlikte serum alkalin fosfataz düzeyinin 600 u/l üzerinde bulunmasının obstruktif bir lezyon lehine olduğu bildirilmektedir (4). Yaptığımız çalışmada serum ALP düzeyinin 600 u/L ve üzerinde olmasını EHBH lehine değerlendirdiğimizde; sensitivitesinin orta derecede yüksek olduğu (%84.6), spesifisite ve tanısal keskinliğinin ise düşük olduğu görüldü. Serum total bilirubin düzeyi EHBH grubunda anlamlı derecede yüksekti; ancak direk bilirubinemi düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürdeki diğer çalışmalar gruplar arasında bilirubin düzeyleri açısından fark bildirmemiştir.(10,14). Mowat ve arkadaşları (9), Lai ve arkadaşları (16), direk bilirubin düzeyinin 4mg/dl, total bilirubin düzeyinin 7 mg/dl ve üzerinde oluşunun EHBH için sensitif olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu özellik EHBH için oldukça sensitif bulundu (92.3); ancak spesifisite tanısal keskinlik değerleri literatürle uyumlu olarak düşük idi.

Abdominal ultrasonografi neonatal kolestazın ayırıcı tanısında önemli ve invaziv olmayan inceleme yöntemidir. Hasta grubumuzda abdominal ultrasonografinin EHBH için spesifisitesi, PPV değeri ve tanısal keskinliği literatüre göre düşük

bulunmuştur. Lai çalışmasında tanısal keskinliği %85.7 bulmuş ve olguların 6 saatten fazla aç bırakılması ile sensitivite ve PPV değerlerinin arttığını bildirmiştir (9). Ultrasonografi öncesi hastaların yeterli süre aç bırakılmaması veya aşırı barsak gazının olması testin sonuçlarını etkileyebilir. Ultrasonografik incelemenin sensitivite ve spesifisitesi seri ultrasonografik incelemelerle artırılabilir. Bizim olgu serimizde seri ultrasonografik incelemelerin yapılamamış olması test sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Hepatobilier sintigrafi'nin EHBH için sensitivite, spesifisite ve tanısal keskinlik değerleri yüksek bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda çalışmamızın sonuçlarına benzer biçimde, sintigrafinin sensitivitesi oldukça yüksek olup, spesifisitesi daha düşüktür (9,10,15). Bu özellik, parankim hasarına bağlı ciddi kolestaz olgularında, hepatik tutulum ve atılımın azalmasına bağlı olarak, barsağa radyoaktif maddenin geçişinin olmaması nedeniyle EHBH lehine yanlış pozitif sonuç alınmasına bağlanmıştır (17).

Karaciğer biyopsisi; EHBH için sensitivite, spesifisite ve tanısal keskinliği en yüksek test olarak saptanmış olup ,bu sonuçlarımız literatürdeki diğer seriler ile uyumludur (9,10,15). Biyopsi diğer inceleme yöntemlerine göre invaziv olmasına karşın, etyolojiye yönelik bilgi vermesi açısından da oldukça yararlıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik bilier hastalıklar ile hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısında, persistan akolik dışkı, sarılığın başlama zamanı, serum total bilirubin düzeyi, ultrasonografi, hepatobilier sintigrafi ve karaciğer biyopsisinin yararlı olduğu görüldü. Ekstrahepatik bilier hastalık tanısı için; hepatobilier sintigrafinin en sensitif, karaciğer biyopsisinin ise en spesifik ve tanısal keskinliği en yüksek olan yöntem olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Haber BA, Lake AM. Cholestatic Jaundice in the newborn. Clin Perinatal 1990; 17(2):483-506.
2. Mielivergani G, Howard ER, Portman B. Late referral in biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. Lancet 1989; 421-3.

3. Ohi R, Haamatsu M, Mochizuki I. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985; 9:285-93.
4. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am.*1996; 43(1):1-26.
5. Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis: New approaches to diagnostic evaluation and therapy. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(4):943-65.
6. Balisteri WF. Neonatal Cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106:171-84.
7. Koçak N, Özsoylu Ş, Tınaztepe B. Neonatal Hepatitis: Aetiology and prognosis. *J Pediatr* 1976; 18:80-5.
8. Chang NH, Hsu HC, Lee CY. Neonatal Hepatitis: A follow up study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6(2):203-7.
9. 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(2):121-7.
10. Hatun Ş, Kahraman H, Tanrıseven K. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazın etyolojisi, klinik, laboratuvar bulguları. *Gastroenteroloji* 1991; 2:344-8.
11. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Ekstrahepatic Biliary Atresia versus Neonatal Hepatitis: Review of 137 prospectively investigated infants. *Arc Dis Child* 1976; 51:763-70.
12. Strauss L, Bernstein J. Neonatal Hepatitis in congenital rubella. A histopathologic study. *Arch Pathol* 1968; 86:317-20.
13. Spivak W, Grand RJ. General configuration of cholestasis in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:381-5.
14. Brown SC, Househam KC. Visual stool examination: A screening test for infants with prolonged neonatal cholestasis. *S Afr Med J* 1990; 77:358-9.
15. Cox KL, Stadalnik RC, Mc Chan JP. Hepatobiliary scintigraphy with Tc 99 m disofenin in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:885-9.
16. Nittono H, Tokita A, Hagashi M. Ursodeoxycholic acid in biliary atresia. *Lancet* 1988; 1:528-30.
17. Overall JC, Glasgow LA. Virus infections of the fetus and newborn. *J Pediatr* 1970; 77:315-30.