

Neonatal Kolestazda Yaklaşım

APPROACH TO NEONATAL CHOLESTASIS

Yeşim ÖZTÜRK*, Nur ÇABUK*, Benal BÜYÜKGEBİZ**

* Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İZMİR

Özet

Safra yapımının veya akımının azalması olarak tanımlanan kolestazda, normal şartlarda safra ile bağırsağa atılan bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikir, karaciğer ve seruma geçer. Kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerle oluşur. İntrahepatik kolestazda genetik ve metabolik bozukluklar, persistan intrahepatik kolestaz nedenleri ve hepatitler yer alırken, ekstrahepatik kolestazda en sık neden biliyer atrezidir. Safra asitlerinin birikimi, karaciğer ve seruma geri kaçıışı, gelişen portal hipertansiyon, intraluminal safra asitleri konsantrasyonu düşüklüğü ile oluşan malabsorbsiyon sonucunda çok ciddi, hayati tehdit eden komplikasyonlar meydana gelir. Bu yazıda öncelikle neonatal dönemdeki kolestaz nedenleri, sonuçları ve tedavisine yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal kolestaz, Kolestatik sarılık

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:178-186

Summary

Cholestasis is defined as a pathologic state of reduced bile formation or flow. Impaired bile flow is characterized by an accumulation in the liver and serum of substances that normally are secreted in the bile, such as bilirubin, bile acids and cholesterol. Neonatal cholestasis is classified as obstructive and hepatocellular cholestasis. Genetic and metabolic disorders, persistent intrahepatic cholestasis, hepatitis can cause intrahepatic cholestasis. Biliary atresia is the most common cause in extrahepatic cholestasis. Bile retention and regurgitation into serum, malabsorption, portal hypertension lead to serious and life-threatening complications. In this paper, causes, consequences and treatment of neonatal cholestasis are presented.

Key Words: Neonatal cholestasis, Cholestatic jaundice

T Klin J Med Sci 2000, 20:178-186

Kolestaz, safra yapımının veya akımının azalmasıdır. Bu nedenle fizyolojik şartlarda safra ile bağırsağa atılan bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikerek, seruma geçer. Ancak, bu maddelerin hepsi aynı oranda serumda artmaz. Konjuge (direkt) hiperbilirubinemi kolestazın en iyi tanımlanan laboratuvar bulgusudur. Neonatal kolestaz, genellikle yaşamın ilk ayı içinde başlayan kolestaz tablosunu ifade eder (1,2).

Kolestazın Patogenezi ve Histopatolojisi

Birçok hastalığa eşlik edebilen kolestazın patogenezi, henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Geliş Tarihi: 30.09.1999

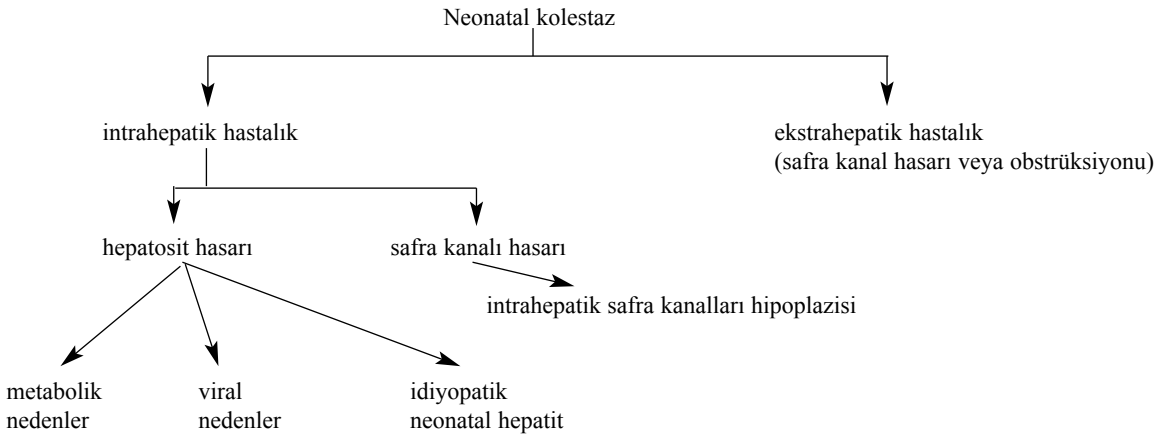
Yazışma Adresi: Dr.Yeşim ÖZTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
İnciraltı, İZMİR

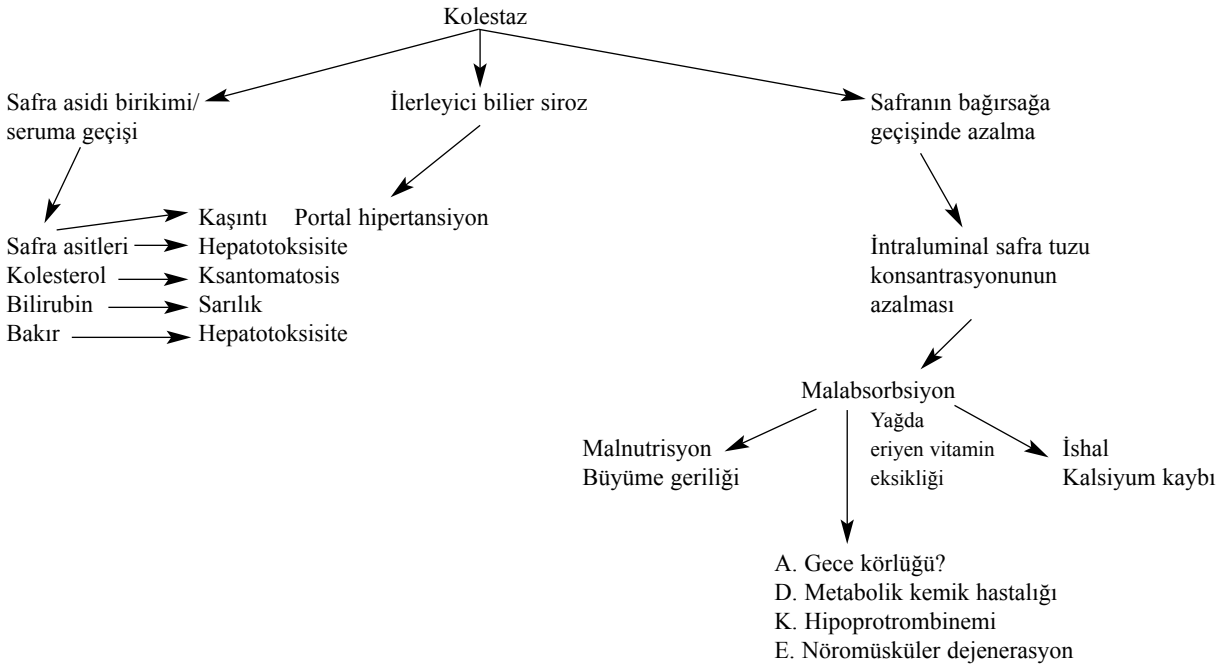
Kolestaz, obstrüktif ve hepatosellüler tip olmak üzere başlıca iki grupta incelenebilir. Obstrüktif kolestaz, intrahepatik veya ekstrahepatik nedenlerle oluşabilir. Obstrüktif kolestazda, karaciğerin histopatolojisinde, interlobuler safra kanallarında safra tıkaçları ve sekonder hepatosit hasarı gözlenir. Santral lobüler hepatositler tutulur; hepatositlerde balonlaşma ve nekroz görülür. Obstrüktif kolestaz olgularının %90'ının nedeni biliyer atrezidir. Hepatosellüler kolestazda ise esas olarak safra yapımında bozukluk vardır. Bu antiteye "hepatokanaliküler kolestaz" adı da verilir. Histopatolojisinde hepatosit içinde safra izlenir, kanaliküler alanda safra tıkaçları vardır. Hepatosellüler hasar genellikle çok belirgindir (3).

Kolestazda Ayırıcı Tanı

Kolestazlı olguya erken dönemde, doğru tedavi yaklaşımının uygulanması çok önemlidir.



Şekil 1. Neonatal kolestazda ayırıcı tanı.



Şekil 2. Kolestazın sonuçları.

Ancak bu şekilde karaciğer hasarının en aza indirilmesi, çocuğun büyüme ve gelişmesinin en iyi şekilde sağlanması mümkün olabilir. Bu da kolestazın ayırıcı tanısının, mümkün olan en kısa sürede ve doğru olarak yapılmasına bağlıdır. Yenidoğan döneminde kolestazın ayırıcı tanısına yönelik genel yaklaşım Şekil 1’de verilmiştir.

Karbonhidrat, aminoasit ve lipit metabolizması bozukluklarında, kolestaz bulgularının yanı sıra kusma, letarji, emmede azalma, huzursuzluk gibi semptomlar da görülür. Galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, kolestaza neden olan karbonhidrat metabolizma bozukluklarına örnektir. Nadir görülen kalıtsal aminoasit metabolizma bozukluk-

larından tirozinemi, lipit metabolizma bozukluklarından Niemann-Pick hastalığı, Wolman hastalığı da neonatal dönemde kolestaza yol açabilir (1,2). Kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliğinde de kolestaz görülebilir (1).

Persistan intrahepatik kolestaz grubunda ise, kolestaz, sürekli olabileceği gibi ataklar halinde de ortaya çıkabilir. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde safra kanalları yok ya da çok az sayıdadır. Alagille sendromunda, bilier hipoplazinin yanısıra konjenital anomaliler de görülür. Özellikle kardiyovasküler, iskelet sistemi, göz ve fasiyel anomalileri sıklıkla (4). Byler hastalığı ise familial intrahepatik kolestazın ciddi bir formudur. Otozomal ressesif geçişlidir ve biliyer siroz nadir değildir. Bu hastalıkta hiperkolesterolemi gözlenmiştir (1).

İntrahepatik kolestaz etiyojisinde, enfeksiyonlar da önemlidir. Söz konusu enfeksiyon bakteriyel, viral veya fungal olabilir. Etkenin direkt hepatosit invazyonu veya indirekt olarak hepatotoksinleri kolestaza neden olur. Bazen yenidoğan sepsisinin ilk bulgusu sarılık olabilir. Bakteriyel sepsis tanısı alan, özellikle E.coli sepsisi bulunan yenidoğanların %10'unda kolestaz saptanır. Sitomegalovirus, sifiliz, toksoplazmozis gibi konjenital enfeksiyonlarda da sarılık görülebilir.

Kolestaza yol açan toksik nedenler arasında total parenteral nütrisyon (TPN) özellikle son yıllarda önem kazanmaktadır. İki haftadan uzun süre, TPN kullanılan yenidoğanların %30-50'sinde kolestaz gelişir. Bundan, neonatal safra sekresyonunun immatüritesi, enteral beslenmenin kesilmesi, sepsis ve TPN içindeki toksik maddeler sorumlu tutulmuştur. Literatürde, TPN'de bulunan metiyoninin kolestaza neden olduğuna dair bilgiler mevcuttur (5). TPN kesildikten sonra, 4-6 ay içinde kolestaz düzelir. Literatürde kolelitiyazis, progressif fibrozis, siroz ve karaciğer yetmezliği görüldüğü de bildirilmiştir (1,6).

İdiyopatik neonatal hepatit, etiyolojik bir tanı olmayıp, genetik, metabolik ve enfeksiyöz bir neden olmaksızın, karaciğerde histolojik bozukluklarının varlığında, kolestatik hastalığı tanımlayan bir terimdir. İnsidansı 1/5000-1/9000'dir. Ekstrahepatik bilier kanalda obstrüksiyon yoktur. Karaciğerin histopatolojisinde, dev hücre formasyonu, artmış ekstramedüller hematopoezis ve safra stazı gözlenir. Bu yenidoğanların %50'sinde birinci

haftada sarılık vardır. Akolik gaita sık değildir. Hepatosplenomegali, transaminaz yüksekliği, bilirubin artışı, bilier atrezide olduğu gibidir. İdiyopatik neonatal hepatit %75 oranında düzelir, %25 fulminan seyreder (1).

Ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında en sık görülen hastalık, biliyer atrezidir. İnsidansı 1/10000-1/20000'dir. Kız çocuklarında biraz daha sık görülür. Pasifik ülkelerinde daha sıklıkla. Ekstrahepatik biliyer atrezide, idiyopatik neonatal hepatitten farklı olarak, vakaların %20'sinde aile öyküsü vardır ve ayırıcı tanıda önemli olan bu bilgi dikkatli bir anamnezle ortaya konabilir. Ekstrahepatik biliyer atrezi ile birlikte duodenal atrezi, malrotasyon, vasküler anomaliler ve polisplenia sendromu görülebilir. Vakaların %80'inde obstrüksiyon porta hepatistedir. Hayatın ilk 3-6 haftalık döneminde bu bebekler sağlıklıdır. Daha sonra serum bilirubin ve transaminaz düzeyleri normalin üç katından fazla artar, dışkı akolik hale gelir. Hastalık ilerledikçe, komplikasyon olarak biliyer siroz, portal hipertansiyon ve kolestaz gelişir (2,3).

Yenidoğan döneminde görülen kolestazın spontan düzelen formu "geçici neonatal kolestaz" olarak adlandırılır. Hepatik hipoksi veya iskemi oluşturan herhangi bir perinatal hastalık ve bu dönemde fizyolojik olan safra asit sekresyonunun immatüritesinin kolestaza neden olduğu bildirilmektedir (7).

Neonatal kolestazın ayırıcı tanısında yer alan nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir (1).

Kolestazın Sonuçları

Kolestaz esas olarak karaciğer ve bağırsağı, ikincil olarak da bütün organları etkiler. Kolestaz komplikasyonları başlıca üç temel bozukluğa bağlı olarak gelişir. Birincisi atılamayan safranın birikimi, ikincisi artan safranın seruma geçişi, üçüncüsü ise safranın bağırsağa akışındaki azalmadır. Karaciğerden konjuge bilirubin salınımı, safra yapım ve safra asitlerinin transport hızıyla ilişkilidir. Kolestazda, hepatositte bilirubinin konjugasyonu devam eder. Ancak, bilirubin salınımı azalmıştır. Bilirubinin seruma geri kaçışının mekanizması, tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, hastalığın etiyojisinden etkilendiği bilinmektedir (3).

Tablo 1. Neonatal kolestazda ayırıcı tanı*İNTRAHEPATİK NEDENLER**Genetik ve Metabolik Bozukluklar*

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

Galaktozemi

Fruktozemi

Glikojen depo hastalığı tip IV

Aminoasit metabolizma bozukluğu

Tirozinemi

Lipit metabolizma bozukluğu

Niemann-Pick hastalığı

Wolman hastalığı

Kolesterol ester depo hastalığı

Gaucher hastalığı

Safra asidi metabolizması bozuklukları

3 beta-hidroksisteroid

dehidrogenaz/izomerez eksikliği

Kromozomal bozukluklar

Trizomi 17, 18, 21

Turner sendromu

Gruplandırılmayan

Alfa 1-antitripsin eksikliği

Kistik fibrosis

Neonatal hipopitüitarizm

Neonatal demir depo hastalığı

Zelweger sendromu

THCA associated kolestaz

Menke's sendromu

Dubin-Johnson sendromu

Rotor sendromu

Persistan İntrahepatik Kolestaz

Arteriohepatik displazi (Alagille sendromu)

İntrahepatik kanalların nonsendromik azlığı

Byler hastalığı

Benign rekürren intrahepatik kolestaz

Lenfödemle birlikte herediter kolestaz

Trihidroksikoprostanik asidemi

Hepatitis

Enfeksiyonlar

CMV

Hepatitis B

Hepatitis C

Rubella

Herpes

Varisella

Ekovirus

Koksakivirüs

Reovirus tip 3

Sifiliz

Tokso plazmozis

Leptospirozis

Tüberküloz

Bakteriyel sepsis

Üriner sistem enfeksiyonu

Toksik

TPN

İlaça bağlı kolestaz

İdiyopatik

'İdiyopatik neonatal hepatitis'

EKSTRAHEPATİK NEDENLER

Biliyer atrezi

Koledok kisti

Safra kanalı stenozu

Koledokopankreatikoduktal bileşke anomalisi

Safra tıkaç sendromu

Koledokolitiazis

Safra yoluna dıştan bası

Delta bilirubin (biliprotein), plazmada enzimatik olmayan yolla oluşan, albumine kovalan bağlarla bağlanan, kolestatik hastalarda total bilirubin'in büyük kısmını oluşturan bir bilirubindir. Serumda yüksek delta bilirubin düzeyi, kronik kolestazın belirtisidir. Kordon kanında veya yenidoğanda periferik kanda delta bilirubin varlığı, kolestazın doğumdaki en önemli bulgusudur (3,8).

Kolestazın sık görülen klinik bulgularından birisi kaşıntıdır. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte safra tuzlarının birikimi ile açıklanmaktadır (9,10). Kaşıntı 6-7. aylarda kulak çevresi ve burun-

dan başlar. Daha sonra sırasıyla baş, göğüs ve son olarak da ekstremitelere yayılır (3). Safra tuzlarının serum ve doku konsantrasyonları ile kaşıntının şiddeti arasında ilişki olmadığı, olgularda, kaşıntıyı algılayan periferik ağrı afferentlerinin, safra tuzlarına duyarlılığının, kişisel farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu ağrı iletiminin opioid aracılı bir yol ile sağlandığı, opioid antagonistlerinin kaşıntının tedavisinde etkin olduğu öne sürülmektedir (11).

Biyolojik membranlarda safra tuzlarının birikimi, hasara neden olur. Biriken hidrofobik safra tuzları, hücre membranının yapısına girerek, mem-

branın sıvı içeriğini ve fonksiyonunu değiştirir. Bu durum, hepatosit membranında hasara yol açarak kolestazın artmasına, eritrosit membranı hasarı ile hemolitik anemiye, bronş epitelinin hasarı ile ciddi, astma tedavisine cevapsız, astma benzeri tabloya neden olabilir. Tedavisi, yalnızca kolestazın düzeltilmesi ile mümkündür (3,12). Bazı olgularda, koagülasyon parametreleri normal olmasına rağmen, ciddi, durdurulamayan burun kanamaları görülebilir. Bu da aynı mekanizmayla açıklanmaktadır (3).

Kolesterol birikimi, kolestazın karakteristik bir bulgusu olmakla birlikte her hastada görülmeyebilir. Safra, kolesterolün normal ekskresyon yoludur. Bu nedenle safra akımında herhangi bir nedenle gelişen azalma kolesterol birikimine de neden olur. Kolesterol birikimi, biyolojik membranların fonksiyonunun bozulmasına ve sonuçta da kolestaz tablosunun ağırlaşmasına yol açar. Plazma kolesterolünün çok büyük bir kısmı, sadece kolestatik hastaların serumunda, anormal bir lipoprotein olan, lipoprotein X şeklinde bulunmaktadır. Artan kolesterolün lipoprotein X içinde paketlenmiş olarak bulunmasının, vasküler endotelle kolesterol temasını önleyerek koroner arter hastalığı riski arttırmadığı öne sürülmektedir. Ancak bu serum kolesterol yüksekliğinin, koroner arter hastalığı riski üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Kolesterolden kısıtlı diet veya kolesterol sentezini inhibe edici ilaçların verilmesi önerilmemektedir (3,13). Kolestazlı olgularda, kolesterolün ciltte birikmesine bağlı olarak ksantomlar görülebilir. Çocuklarda görülen ksantom, daha çok obstrüktif tip kolestazın bulgusudur. Çocukluk çağında daha çok 1-2 ayda gelişen, 2 mm çaplı, beyaz, püstül görünümünde erüptif ksantomlar görülür (3).

Kolestazın, özellikle kronik kolestazın en önemli olumsuz klinik etkilerinden biri de büyüme ve gelişme geriliğidir (14). Malabsorbsiyon, anoreksi, nutrient kullanım bozukluğu, hormonal dengesizlikler, sekonder doku hasarı, büyüme ve gelişme geriliğinden sorumlu mekanizmalardır (3,15).

Kolestazda, bağırsakta safra asitlerinin azlığına bağlı olarak gelişen yağ malabsorbsiyonu, yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinin eksikliğine yol

açar. Yağda eriyen vitaminlerden vitamin E'nin eksikliği, periferik nöropati ve hemolize yol açar. D vitamini eksikliği nedeniyle raşitizm gözlenir. K vitamini eksikliğine bağlı koagülopati ve beyin gelişiminde yavaşlama gözlenir. A vitamini eksikliğine bağlı klinik tablo bildirilmemiştir. Kolestazın etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir (3). D vitamini eksikliği ile beraber, yağın dışkıyla kaybı sonucu, yağ asitleriyle sabunlaşan ve emilemeyen kalsiyumun kaybı, kronik kolestazda görülen metabolik kemik hastalığının önemli sebebidir.

Kolestazlı Olguda Tanısal Yaklaşım

Kolestazlı hastaya yaklaşımda, anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Doğum ağırlığı normal olan, erken dönemde başlayan, sürekli akolik gaitası bulunan, palpasyonda karaciğeri sert kıvamda ele gelen hastada daha çok ekstrahepatik obstrüksiyon yapan nedenler düşünülmelidir. Zaman zaman dışkı rengi tamamen normale dönüyorsa, palpasyonla karaciğer normal ya da hafif sertleşmiş olarak ele geliyorsa: intrahepatik kolestaz öncelik kazanır (16). Sarılığı olan bir bebekte, serumda, hangi bilirubin fraksiyonunun artmış olduğu önemlidir. Neonatal kolestazda total bilirubin yükselir ve bunun %20'sinden fazlası konjuge bilirubindir (1,2).

Karaciğer fonksiyon testlerinden, gama-glutamil transpeptidaz (GGTP) ve alkalen fosfataz (AP) kolestatik enzimlerdir (17). Alkalen fosfataz kolestatik durumlardan artan, safra kanal epiteli ve kanalikülünün integral membran proteindir. Yenidoğanda AP düzeyi, 600 U/L üzerinde ise ve kolestaz bulguları da varsa, etiyojiden sorumlu olarak obstrüktif bir neden akla gelmelidir. Gama-glutamil transpeptidaz, bazı intrahepatik kolestaz olgularında normal sınırlarda kalabilir. Her iki kolestatik enzimin serum düzeyi 600 U/L'nin üzerindeyse, bilier atrezi veya diğer obstrüktif kolestaz nedenlerine öncelik verilmelidir. Alkalen fosfataz yüksek, GGTP düşük olduğu durumda ise, (<100 U/L), Byler hastalığı veya safra asidi sentezinin konjenital bozukluğu düşünülmelidir. Alkalen fosfataz düşük veya hafif yüksek, GGT düşük veya hafif yüksek ise primer hepatosellüler hastalık araştırılmalıdır.

Serum aminotransferaz düzeyleri, kolestazın ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ancak serum

Tablo 2. Neonatal kolestaz tanısında kullanılan laboratuvar testleri

1. Serum direkt-indirekt bilirubin seviyeleri
2. Serum aminotransferazları (AST, ALT), alkalin fosfataz veya 5' nukleotidaz aktivitesi
3. Karaciğerin sentez fonksiyonu (serum albumini, protrombin zamanı, kolesterol)
4. Serum alfa 1-antitripsin seviyesi
5. Hepatitis B, TORCH ve sifiliz serolojisi (bebek ve annesinden)
6. Tiroid fonksiyon testi
7. Metabolik tarama (İKAA, idrarda redükten madde)
8. Kan ve idrarda viral ve bakteriyel kültürler
9. Ter testi
10. Abdominal ultrasonografi
11. Hepatobiliyer sintigrafi
12. Perkütan karaciğer biyopsisi
13. Eksploratif laparotomi ve direkt kolanjiyografi

düzeylerinin 800 U/L üzerinde olması, hepatoselüler hasarı düşündürmelidir (3).

Total parenteral nutrisyon uygulamasında görülen kolestazın, klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmadan, erken dönemde tespiti amacıyla, serumda total safra asidi düzeylerinin periyodik olarak kontrolü önerilmektedir (18). Kolestazlı bebeklerin %5-10'unda, serumda alfa-1 antitripsin seviyesinin %10-15 oranında düştüğünün bilinmesi, tanısız hatanın önlenmesi açısından yararlıdır (1). Kolestaz tablosuyla seyreden bazı sendromların tanınmasında, hastada, özel yüz görünümü, alt ekstremitelerde lenfödem, hipotoni, oküler, kardiyovasküler, vertebral, renal anomaliler aranması gereklidir. Viral ve bakteriyel kültürler, metabolik tarama testleri de etiyolojiyi aydınlatmada kullanılan diğer tanısız testlerdir.

Karaciğerin görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır. Karaciğerin sentez ve salınım fonksiyonlarının değerlendirildiği hepatobiliyer sintigrafi kolestazın tipinin ayrılmasında önemli bir yere sahiptir. Yenidoğan döneminde, ultrasonografi eşliğinde yapılan perkütan karaciğer biyopsisi %95 oranında doğru tanı verebilmektedir (1,3).

Neonatal hepatit ile ekstrahepatik biliyer atrezinin ayırıcı tanısında hiçbir biyokimyasal ya da görüntüleme yöntemi tek başına yeterli değildir.

Diğer tanı yöntemlerinin sonuç vermediği durumlarda, eksploratif laparotomi yapılır. Eksploratif laparotomide, morfolojik yapı daha ayrıntılı olarak incelenerek intraoperatif kolanjiyografi ve karaciğer biyopsisi ile tanıya gidilebilir. Kolestaz olgularında uygulanan laboratuvar, görüntüleme ve girişimsel yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

Neonatal Kolestazda Tedavi

Kronik kolestazda medikal tedavinin amaçları, normal büyümenin sağlanması, spesifik nutrient eksikliğinin önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların tedavisidir.

Kolestazda, bağırsakta safra tuzlarının azlığı veya yokluğuna bağlı uzun zincirli trigliserid malabsorpsiyonu söz konusudur. Bu hastaların beslenmesinde, absorpsiyonu safra tuzlarına bağımlı olmayan orta zincirli trigliseridleri (MCT) içeren formüller kullanılmalıdır (1). Kronik kolestazı, sirozu olan hastalarda doku hasarı vardır. Protein oksidasyonu artmış, metabolizma hızlanmış ve sonuçta enerji ihtiyacı artmıştır. Ayrıca malabsorpsiyon nedeniyle, alınan enerji ve proteinin kaybı fazladır. Bu nedenle, hastaya, alması gerekenden daha fazla kalori ve protein desteği yapılmalıdır.

Kolestazlı olgularda, yağda eriyen vitamin eksikliği daha ön planda olmakla birlikte suda eriyen vitaminlerin de eksikliği görülür. Suda eriyen vitaminlerin normal bebeklere verilen dozun iki katı olacak şekilde verilmesi önerilmektedir. Yağda eriyen vitaminlerin yerine konmasında ise, oral olarak günde 2-4 kez veya intramüsküler formlarının belirli aralarla uygulanması önerilmektedir (1,19). Yenidoğan döneminde, intramüsküler vitamin K uygulamasının, çocuk çağı kanserleri için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Yağda eriyen vitaminlerin oral yolla yerine konma tedavisi, bağırsakta az oranda bulunan safra asitleri nedeniyle yeterince başarılı değildir. E vitamininin suda eriyen, oral yolla kullanılan, yeni preparatı d-alfa-tokoferol polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS), kronik kolestazda E vitamini eksikliğinin düzeltilmesinde umut vericidir (20,21). Tüm yağda eriyen vitaminleri birarada içeren intramüsküler formlar da mevcut olmakla birlikte, dozu konusunda, literatürde net bir bilgi mevcut değildir. Toksikite açısından tedavi sırasında serum A vita-

Tablo 3. Kronik kolestazda tedavi yaklaşımları**NUTRİSYONEL MODİFİKASYON****1. MCT içeren formüller**

Kalori desteği (%125-%150 RDA)

Protein desteği

2. Vitamin replasmanı

1. Suda eriyen vitaminler (2 kez/gün)

2. Yağda eriyen vitaminler (ADEK) oral yüksek doz (2-4 kez/gün)

İntramüsküler

Vitamin A 10000-25000 IU/gün

Vitamin D₂ 5000-8000 IU/gün veya 25-hidroksikolekalsiferol 3-5 mikrogram/kg/gün

Vitamin K (menadionun suda eriyen şekli) 2.5-5 mg/gün

Vitamin E 50-400 IU/gün veya d-alfatokoferol polietilen glikol-1000 süksinat (TPGS-oral vitamin E) 15-25 IU/kg/gün

3. Mineral replasmanı

Kalsiyum, fosfat

Magnezyum, çinko, demir

4. Bakırdan kısıtlı diet**Kaşıntı ve ksantom tedavisi**

Anyon değiştirici reçineler (kolestiramin 0.25-0.5 g/kg/gün 3 dozda)

Rifampin, nalokson

Ursodeoksikolik asit (20-30 mg/kg/gün)

Portal hipertansiyon tedavisi

Destek tedavisi

Özofagiyal skleroterapi

Balon tamponat, vazopressin infüzyonu

Portovenöz şant

Assit tedavisi

Sodyum kısıtlaması (1-2 mEq/kg/gün)

Aldosteron antagonisti (spironolaktan 3-5 mg/kg/gün 3-4 dozda)

Loop diüretikleri (furosemid 1-2 mg/kg/gün 3 dozda)

Albumin infüzyonu 1 g/kg ve furosemid infüzyonu 0.5-1 mg/kg

Büyük volümlü parasentez ve intravenöz albumin infüzyonu

Karaciğer transplantasyonu

mini, 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin izlemi gereklidir. Protrombin zamanı izlemi ile hastanın K vitamini ihtiyacı belirlenmelidir.

Bir safra asiti preparatı olan ursodeoksikolik asidin uzun süreli kullanımının, kronik kolestazlı hastalarda kaşıntıyı azalttığı, hepatosplenomegaliyi düzelttiği, karaciğer fonksiyon testlerini normale döndürdüğü ve karaciğer dokusunda fibrozisi azalttığına dair yayınlar mevcuttur (22,23).

Kronik kolestazlı hastada metabolik kemik hastalığı mevcutsa D vitamini tedavisinin yanı sıra kalsiyum ve fosfor desteği de gereklidir (1).

Magnezyum eksikliği, çocukluk çağında, kronik kolestazda sık görülür ve metabolik kemik hastalığının oluşmasında katkısı vardır. Magnezyumun düşüklüğünün, parathormona cevabı azaltarak D vitamini metabolizmasını değiştirdiği ve böylece osteokalsin düzeyinin azalmasını sağlayarak kemik yıkımını arttırdığı gösterilmiştir. Magnezyum desteği ile osteokalsin düzeyinin ve kemik mineral dansitesinin arttığı saptanmıştır (24).

Kronik kolestazda çinko ve demir eksikliğinin de görüldüğü ve tedavisinin gerektiği bildirilmektedir.

Özellikle intrahepatik kolestaz olgularında bakır metabolizmasında anormalliklerin olduğu gösterilmiştir. Karaciğer dokusunda bakırın 250 mikrogram/g karaciğer dokusu üzerinde olduğu hastalarda bakır şelasyon tedavisi ve bakırdan kısıtlı diyet verilmesi önerilmektedir (1,25,26).

Kronik kolestazlı bebeğin geleceğini, karaciğerdeki fibrozis derecesi ve siroz gelişimi belirler. Siroz, portal hipertansiyona neden olur. Varis kanamaları, hipersplenizm, asit, portal hipertansiyonun önemli komplikasyonlarıdır. Portal hipertansiyon profilaksisinde, propranolol kullanımı, tartışmalıdır. Varis kanamalarında destek tedavisinin yanı sıra endoskopik olarak varislere sklerozan madde enjeksiyonu uygulanmaktadır. Ayrıca, portal hipertansiyon komplikasyonlarının azaltılması amacıyla, anjiyografik metotla, intrahepatik stent yerleştirilerek portosistemik bağlantı oluşturulması ilerde daha yaygın olarak kullanılacak olan geçerli bir yöntemdir. Asit tedavisinde, 1-2 mEq/kg/gün sodyum içeren, sodyumdan kısıtlı diyet, spironolaktan, loop diüretikleri, büyük volümlü parasentez, peritoneojuguler şant ameliyatları olgunun özelliğine göre seçilerek uygulanacak tedavi yöntemleridir (1).

Günümüzde, son dönem karaciğer hastalığı geliştirecek olan bu olguların en etkili tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Çocuk olgularda karaciğer transplantasyonundan sonra bir yıllık yaşam %85, beş yıllık yaşam ise %75'tir (1,27). Kronik kolestazda tedavi yaklaşımları Tablo 3'de görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Mews C, Sinatra FR. Cholestasis in infancy. *Pediatr in Rev* 1994; 15:233-40.
- Rezvani I, Rosenblatt DS. An Approach to Inborn Errors of Metabolism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 328:420.
- Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:1-27.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110:195-200.
- Moss RL, Hynes AL, Pastuszyn A, Glew RH. Methionine infusion reproduces liver injury of parenteral nutrition cholestasis. *Pediatr Res* 1999; 45:664-8.
- Balistreri WF, Bove KE. Hepatobiliary consequences of parenteral nutrition. *Prog Liver Dis* 1990; 9:567-601.
- Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998; 133:563-7.
- Whittington PF, Alonso AM. Disorders of Bilirubin Metabolism. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 162-252.
- Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepato* 1990; 11:884-7.
- Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis and the opioid system. *JAMA* 1992; 268:3359-62.
- Bergasa NV, Jones EA. Management of the pruritus of cholestasis: potential role of opiate antagonists. *Am J Gastroenterol* 1993; 86:1404-12.
- Whittington PF, Freese DK, Sharp HL, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:134-41.
- Raminez RO, Sokol RJ. Medical management of cholestasis. In: Suchy FJ, ed. *Liver Disease in Children*. St Louis: Mosby Year Book, 1994: 356-88.
- Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, et al. Nutritional support for the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1987; 110:679-86.
- Protheroe SM, Kelly DA. Cholestasis and end-stage liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12:823-41.
- Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric Clinical Gastroenterology. In: Craven L, ed. *Prolonged obstructive jaundice including calculous and noncalculous gallbladder conditions*. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1995: 636-52.
- Allen K, Whittington PF. Evaluation of liver function. In: Polin R, Fox W, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 182-236.
- Demircan M, Ergun O, Avanoğlu S, Yılmaz F, Ozok G. Determination of serum bile acids routinely may prevent delay in diagnosis of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999; 34:565-7.
- Novy MA, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of child with liver disease. *Nutrition* 1997; 13:177-84.
- Argao EA, Heubi JE. Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5:562-6.
- Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al. Multicenter trial of d-alfa tocopheril polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterol* 1993; 104:1727-35.
- Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997; 25:519-23.

- 23.Kardorff R, Melter M, Rodeck B, et al. Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood-clinical and biochemical effects. *Klin PEDIATR* 1996; 208:118-22.
- 24.Heubi JE, Higgins JV, Argao EA, et al. The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease: a preliminary report. *J PEDIATR Gastroenterol Nutr* 1997; 25:301-6.
- 25.Evans J, Nevman S, Sherlock S. Liver copper levels in intrahepatic cholestasis of childhood. *Gastroenterol* 1978; 75:875-8.
- 26.Danks DM. Copper and liver disease. *Eur J PEDIATR* 1991; 150:142-8.
- 27.Sokal AM, Veyckemans F, De Ville de Goyet J, et al. Liver transplantation in children less than 1 year of age. *J PEDIATR* 1990; 117:205-10.