

# Kolestazlı Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

## Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in Childhood Cholestasis According To Age Groups

Arzu Meltem DEMİR<sup>1</sup>, Aytaç YAMAN<sup>1</sup>, Gülin HIZAL<sup>1</sup>, Burcu BERBEROĞLU ATEŞ<sup>1</sup>,  
Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU<sup>2</sup>, Dilek ECE<sup>3</sup>, Ayşe Selcen OĞUZ<sup>4</sup>, Esra KARAKUŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>S.B.Ü. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>S.B.Ü Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>S.B.Ü Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çocukluk çağında kolestaz yaş gruplarına göre farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Yaşamın ilk 3 ayında ve 3 aydan sonra kolestaz tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı kolestaz tanısıyla izlenen hastaların yaş gruplarına göre klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularını incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013-Mart 2017 tarihleri arasında kolestaz tanısı alan 0-18 yaş arasındaki hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, yakınmaları, fizik muayene, laboratuvar, ultrasonografi ve yapılmışsa karaciğer biyopsi bulguları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışma süresinde 44 hasta (29 E, %65.9) kolestaz tanısı almıştı. Hastaların 25'inin (%56) yaşı 3 aydan küçük (Grup 1), 19'unun (%44) 3 aydan büyüktü (Grup 2). İlk 3 ayda kolestaz tanısı alan hastalarda en sık nedenler sırasıyla idiopatik neonatal hepatit (n=5, %20), nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı (n=5, %20), biliyer atrezi (n=3, %12), progresif familial intrahepatik kolestaz (n=3, %12), prematürite/ sepsis/ total parenteral nutrisyona bağlı kolestaz (n=3, %12) iken, üç aylıktan büyük hastalarda en sık nedenler kriptojenik hepatit (n=5, %26.3) ve otoimmün hepatiti (n=4, %21). İzlem süresi ortalama 17.7±15.1 aydı. Grup 1'deki hastalarda total ve direkt bilirubin değerleri daha yüksek (sırasıyla p=0.017 ve p=0.023) iken albümin değeri daha düşüktü (p=0.051). Ultrasonografide karaciğer parankimi Grup 1'deki hastalarda anlamlı olarak normal saptandı (p=0.000). Karaciğer histopatolojik incelemesinde Grup 2'deki hastalarda fibrozis daha yüksekti (p=0.000).

**Sonuç:** Çocukluk çağında kolestaz yaş gruplarına göre farklı nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Küçük çocuklarda bilirubin değerleri daha yüksek olsa da karaciğerde fibrozis gibi kronik değişiklikler büyük yaştaki çocuklarda daha siktir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, İnfant, Karaciğer hastalıkları, Kolestaz



DEMİR AM : 0000-0002-9176-9100  
YAMAN A : 0000-0002-5605-1021  
HIZAL G : 0000-0003-0167-4990  
BERBEROĞLU ATEŞ B : 0000-0003-4235-9428  
TUNA KIRSAÇLIOĞLU C : 0000-0002-3551-7267  
ECE D : 0000-0002-8003-3106  
OĞUZ AS : 0000-0001-8350-8704  
KARAKUŞ E : 0000-0002-6592-4533

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Kabul numarası: 2019-048).

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **DEMİR AM:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyirini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **YAMAN A:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyirini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **HIZAL G:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **BERBEROĞLU ATEŞ B:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **TUNA KIRSAÇLIOĞLU C:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **ECE D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **OĞUZ AS:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **KARAKUŞ E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Demir AM, Yaman A, Hizal G, Berberoğlu Ateş B, Tuna Kırsacıoğlu C, Ece D, Oğuz AS, Karakuş E. Kolestazlı Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:385-390.

**Ek bilgi / Additional information:** Bu çalışma 2017 yılında Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Güncelleme Toplantısı'nda sözel sunum olarak (SB-8) sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Arzu Meltem DEMİR**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: arzuysufoglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 21.01.2020

Kabul tarihi / Accepted : 23.04.2020

Elektronik yayın tarihi : 17.09.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.676771

## ABSTRACT

**Objective:** Cholestasis in childhood results from different etiologies according to age groups. The differences between clinical and laboratory findings in patients with cholestasis during the first 3 months of age and after 3 months are unknown. The aim of this study is to investigate the clinical, laboratory; and histopathological findings of patients with cholestasis according to age groups.

**Material and Methods:** Between January 2013-March 2017, files of the patients diagnosed as cholestasis in 0-18 year of age were retrospectively reviewed. Demographic data, complaints, physical examination, laboratory, ultrasonography and if liver biopsy is done histopathologic findings of the patients were recorded.

**Results:** Forty-four patients (29 M, 65%) were diagnosed as cholestasis during the study period. Twenty-five (56%) of the patients were younger than 3 months (Group 1), 19 (44%) of the patients were older than 3 months (Group 2). The patients were diagnosed as cholestasis in the first 3 months were idiopathic neonatal hepatitis (n=5, 20%), non-syndromic paucity of intrahepatic bile ducts (n=5, 20%), biliary atresia (n=3, 12%), progressive familial intrahepatic cholestasis (n=3, 12%), cholestasis owing to prematurity/ sepsis/ parenteral nutrition (n=3, 12%) respectively. Aetiology of the cholestasis after 3 months were cryptogenic hepatitis (n=5, 26.3%) and autoimmune hepatitis (n=4, 21%) respectively. Mean duration of follow up was 17.7±15.1 months. Total and direct bilirubin levels were higher in Group 1 patients (p=0.017 and p= 0.023 respectively) whereas albumin levels were lower (p=0.051). Ultrasonographic evaluation revealed statistically homogenic liver parenchyma in Group 1 (p=0.000). Liver histopathologic examination showed fibrosis in Group 2 (p=0.000).

**Conclusion:** Cholestasis in childhood occurs different reasons. Although bilirubin levels were higher in young children, chronic changes such as liver fibrosis are common in older children.

**Key Words:** Child, Infant, Cholestasis, Liver diseases

## GİRİŞ

Kolestaz safra akımının hepatosit sentez fonksiyonu bozukluğu veya intrahepatik/ ekstrahepatik safra akımı obstrüksiyonu sonucu azalmasıdır. Safra ile atılan bilirubin, safra asitleri ve kolesterol gibi maddelerin karaciğer, kan ve ekstrahepatik dokularda birikmesidir (1).

Kolestazın en sık saptanan bulgusu safra içeriğindeki bilirubinin birikimi sonucu ortaya çıkan sarılıktır. Yenidoğan döneminde izole sarılık fizyolojik bir durum olup indirekt hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Buna karşılık konjuge hiperbilirubinemi ve serum safra asit artışı hiçbir zaman fizyolojik olmayıp altta yatan hepatobiliyer sistem patolojisini gösterir. Kolestazın en önemli laboratuvar bulgusu artmış direkt bilirubin düzeyidir. Total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altında ise direkt bilirubinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması, total bilirubin 5 mg/dL'nin üstünde ise direkt bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması kolestaz olarak adlandırılır ve mutlaka ileri inceleme gerektirir. Kolestazı sınıflamak için anatomik (intrahepatik veya ekstrahepatik), patofizyolojik nedenler (enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik, toksik, ilaç ilişkili) veya yaşa bağlı (yenidoğan, çocukluk çağı, adolesan başlangıçlı) kolestaz gibi çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır (2, 3).

Yaşamın ilk 28 gününde olan kolestaz neonatal kolestaz olarak adlandırılır. Klinik pratikte biliyer atrezi gibi bozukluklar ilk 3 ayda aşikar hale gelir. Genetik, metabolik veya çevresel faktörler karaciğeri etkileyerek kolestaza yol açabilir. Yaşamın ilk 24 saatinde başlayan, 14 günden uzun süren veya herhangi bir zamanda ani başlayan sarılıklar önemlidir ve ileri inceleme yapılmalıdır (4).

Neonatal kolestazda en sık nedenler; idiopatik neonatal hepatit, biliyer atrezi iken, prematüre bebeklerde total parenteral beslenme ve sepsis önemli rol oynar (5-8).

Kolestaz etiolojisinde 3 aydan büyük çocuklarda biliyer tıkanıklık, viral nedenler, kriptojenik hepatit, otoimmün hepatit, ilaçlar gibi nedenler de sorumludur. Çalışmamızın amacı kolestaz tanısı alan hastaların tanı aldıkları yaşa göre etiolojik faktörlerini, klinik, laboratuvar, radyolojik, histopatolojik bulgularını ve izlem sonuçlarını incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu gözlemsel geriye dönük çalışma hastanemiz çocuk gastroenteroloji kliniğinde Ocak 2013-Mart 2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için TCSEB. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Kabul numarası: 2019-048).

Kolestaz tanısı alan 0-18 yaş arası hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hepatit A enfeksiyonu ve safra taşı/ çamuru nedeniyle kolestaz tanısı alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik verileri, sarılığın başlama zamanı, ana baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, hastaların başvuru yakınmaları, kolestaz süresi, fizik muayene bulguları kaydedildi. Tanı sırasındaki biyokimyasal parametreler; alaninaminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), Total/ Direkt bilirubin, total protein, albumin, "international normalized ratio" (INR) incelendi. Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), Hepatit E virüsü (HEV), Herpes Simplex (HSV) Tip 1-2, Epstein Barr Virus (EBV), sitomegalovirus (CMV) serolojisi, kızamıkçık virüsü, tiroid fonksiyon testleri, ter testi, alfa-1 antitripsin, ferritin, idrar kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem MS, idrarda redükta madde, idrar şeker kromatografisi, alfa-feto protein, idrar kültürü, 24 saatlik idrar bakır, seruloplazmin, antinükleer antikor (ANA), anti mitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), liver-kidney mikrozomal antikor (LKM), immunglobulin

A (IgA), immunglobulin G (IgG), anti doku transglutaminaz IgA gibi laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca ekokardiyografi, ultrasonografi, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi görüntülemeler, göz muayenesi, karaciğer biyopsisi yapılmışsa karaciğer histopatolojik bulguları ve karaciğer kuru doku bakır ağırlığı kaydedildi. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda serum safra asit düzeyleri, spesifik hastalığa yönelik enzim analizi ve genetik testler gibi yapılmış olan ileri incelemeler değerlendirildi.

İlk 3 ayda iki haftadan uzun süre total parenteral beslenme (TPN) alan hastalarda kolestaz etiyojisini açıklayacak bir neden bulunamamışsa bu durum TPN'ye ikincil kolestaz olarak kabul edildi. Yenidoğanlarda sepsis klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak kan kültüründe de üreme olanlar diğer nedenler dışlandıktan sonra yenidoğan sepsisine ikincil kolestaz olarak değerlendirildi. Prematüre bebekler için doğum haftasına göre düzeltilmiş yaş dikkate alındı.

**İstatiksel analiz:** Veriler SPSS 20.0 paket program ile değerlendirildi. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare, veya Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında 44 hasta kolestaz tanısı almıştı. Hastaların 29'u (%65) erkekti. Hastalar tanı aldıkları yaşa göre 2 gruba ayrıldı; 25'inin (%56) tanı yaşı 3 aydan küçük (Grup 1), 19'unun (%44) yaşı 3 aydan büyüktü (Grup 2). Tanı yaşı ortanca 30 ay (1 gün-16 yaş)'dı. Grup 1'de olanların ortalama

yaşı  $0.59 \pm 0.49$  ay (3-60 gün), Grup 2'de olanların ortalama yaşı  $73.6 \pm 64.3$  ay (4-192 ay)'dı (Tablo I). Başvuruda en sık yakınma sarılık iken en sık saptanan fizik muayene bulgusu hepatomegaliydi (Tablo II).

Grup 2'deki hastalarda ALT, AST, GGT düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen Grup 1 ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1'deki hastalarda total ve direkt bilirubin değerleri anlamlı olarak daha yüksek, albümin değeri daha düşüktü (sırasıyla  $p=0.017$ ,  $0.023$  ve  $0.051$ ). Kolestazın devam etme süresi açısından her iki grup arasında fark yoktu (Tablo I). Grup 1'de olan 3 hastada CMV IgM pozitif, 1 hastada EBV IgM pozitif.

Ultrasonografide karaciğer parankimi Grup 1'deki hastalarda anlamlı olarak homojen izlendi. ( $p=0.000$ ). Bu gruptaki hastaların 18'inde (%72) karaciğer parankimi homojen iken, 6'sında (%24) heterojen, 1'inde (%4) yağlanma vardı. Biliyer atrezi tanısı alan 3 hastanın 2'sinde ultrasonografide safra kesesi küçük görüldü. Grup 2'deki hastaların 2'sinde (%10.5) karaciğer parankimi homojen, 12'sinde (%63.1) heterojen, 5'inde (%26.3) yağlanma saptandı.

Hastaların 40'ına karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Grup 1'deki 4 hastaya karaciğer biyopsisi ailenin kabul etmemesi nedeniyle yapılmamıştı. Histopatolojik incelemede Grup 2'deki hastalarda karaciğerde fibrozis anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.000$ ). Hastaların histopatolojik bulguları Tablo III'te gösterilmiştir.

Yaş gruplarına göre bakıldığında 3 aydan küçük hastalarda en sık kolestaz nedenleri sırasıyla idiyopatik neonatal hepatit, sendromik olmayan intrahepatik safra yolu azlığı, biliyer atrezi, progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), prematürite, sepsis, TPN'ye bağlı kolestaz iken, 3 aydan büyük hastalarda sırasıyla kriptojenik hepatit, otoimmün hepatitti (Tablo IV).

**Tablo I:** Hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları.

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=19)	p
Cinsiyet (E)	16 (%55.2)	13 (%44.8)	0.531
Yaş (ay) <sup>a</sup>	$0.59 \pm 0.49$ (3-60 gün)	$73.6 \pm 64.3$ (4-192 ay)	0.000
İzlem süresi (ay) <sup>a</sup>	$17.9 \pm 15.7$ (1-46 ay)	$18.3 \pm 13.6$ (1-40 ay)	0.886
Kolestaz süresi <sup>a</sup>	$3.6 \pm 8.3$ (0.5-48)	$3 \pm 2.5$ (0,2-8)	0,442
ALT (U/L) <sup>a</sup>	$201 \pm 257$ (9-1272)	$505 \pm 698$ (26-2621)	0.064
AST (U/L) <sup>a</sup>	$431 \pm 452$ (41-2097)	$818 \pm 1511$ (62-6216)	0.852
GGT (U/L) <sup>a</sup>	$182 \pm 156$ (11-582)	$204 \pm 199$ (24-688)	0.862
Total Bilirubin(mg/dL) <sup>a</sup>	$13.5 \pm 6.8$ (5-33.3)	$10 \pm 10.1$ (2.4-41)	0.017
Direkt Bilirubin (mg/dL) <sup>a</sup>	$8 \pm 5.6$ (1.93-22.8)	$6.9 \pm 9.3$ (1.5-38)	0.023
T.protein (mg/dL) <sup>a</sup>	$5.1 \pm 1.1$ (3.2-7.9)	$6.7 \pm 1.2$ (4.2-9.4)	0.000
Albumin (g/dL) <sup>a</sup>	$3.3 \pm 0.8$ (2.1-4.7)	$3.8 \pm 0.7$ (2.2-5.4)	0.051
INR <sup>a</sup>	$1.62 \pm 0.87$ (0.9-4.6)	$1.4 \pm 0.6$ (0.82-3.3)	0.302

<sup>a</sup>:Ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum), **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST;** aspartat aminotransferaz, **GGT:** gama glutamil transferaz, **ALP:** alkalin fosfataz

**Tablo II:** Hastaların yakınma ve fizik muayene bulguları.

Yakınma ve muayene bulguları	n (%)
Sarılık	37 (84)
Kusma	5 (11.3)
Kaşıntı	5 (11.3)
Ateş	1 (0.02)
Hepatomegali	26 (59)
Splenomegali	15 (34)
Asit	5 (11.3)
Akolik gaita	4 (9)

**Tablo III:** Hastaların karaciğer biyopsisi bulguları.

Histopatoloji	Grup 1	Grup 2	p
Fibrozis*	10 (37)	17 (63)	0.000
İnflamasyon*	22 (56.4)	17 (43.6)	0.072
Dev hücre*	10 (70.4)	4 (28.6)	0.078
Psödoglandüler transformasyon*	5 (41.7)	7 (58.3)	0.137
Yağlanma*	5 (45.5)	6 (54.5)	0.176
İnterfaz hepatiti*	9 (45)	11 (55)	0.117
Hepatositte balonlaşma*	1 (33.3)	2 (66.7)	0.174
Hidropik dejenerasyon*	11 (50)	11 (50)	0.213

\* (n,%)

**Tablo IV:** Hastaların tanıları.

Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=19)
İdiopatik neonatal hepatit (n=7)	Kriptojenik hepatit (n=5)
Sendromik olmayan intrahepatik safra yolu azlığı (n=5)*	Otoimmün hepatit (n=4) <sup>†</sup>
Biliyer atrezi (n=3)	Toksik hepatit (n=2)
PFIC (n=3)	Sklerozan kolanjit (n=2) <sup>‡</sup>
Prematürite, sepsis, TPN (n=3)*	Wilson hastalığı (n=1)
Alagille sendromu (n=1)	Koledok kisti (n=1)
DGUOK eksikliği (n=1)	Glikojen depo hastalığı (n=1)
Panhipopituitarizm, septooptik displazi (n=1)	Nieman Pick Tip C (n=1)
Galaktozemi (n=1)	Ataksi telenjiyektazi karaciğer tutulumu (n=1)
Portosistemik şant (n=1)	Langerhans hücreli histiositoz karaciğer tutulumu (n=1)
Fulminan hepatit, gestasyonel alloimmün hemokromatozis (n=1)	

\*Aynı hastada birden fazla klinik durum vardır, <sup>†</sup>Bir hastada otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün hepatit birlikteydi., <sup>‡</sup>Bir hastada Langerhans hücreli histiositoza ikincil gelişen sklerozan kolanjit vardı.

İzlem süresi ortalama 17.7±15.1 aydı. İzlemde 6 hasta (%13.6) kontrollere gelmedi, 6 hasta (%13.6) eksitus oldu. Bunların 4'ü Grup 1'de (2'si prematürite/ sepsis/ TPN ilişkili kolestaz, 1'i sepsis ve opere özofagus atrezisi, 1'i fulminan hepatit), 2'si ise Grup 2'deydi (1'i otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün hepatit, 1'i Langerhans hücreli histiositoza ikincil karaciğer tutulumu).

## TARTIŞMA

Kolestaz yaş gruplarına göre farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Neonatal kolestazda galaktozemi, tirozinemi, panhipopituitarizm gibi endokrin ve metabolik nedenlere bağlı hastalıklar ile biliyer atrezi gibi yaşamı tehdit eden anatomik bozuklukların erken teşhisi ve uygun tedavisi çok önemlidir. Daha büyük çocuklarda da kolestazın erken tanı ve tedavisi hastalığın yol açabileceği sorunları belirgin olarak düzeltebilmektedir. Hastalığın ortaya çıkma yaşı, klinik ve aile öyküsü, ekstrahepatik semptomlar, komorbidite, toksine maruziyet öyküsü ayrırcı tanıda yardımcı olabilmektedir.

İngiltere'de yapılan 1086 neonatal kolestazlı olguyu içeren bir çalışmada ilk sırada biliyer atrezi (%34.7) saptanmış olup bunu yenidoğan hepatiti (%30.5), alfa-1 antitripsin eksikliği %17.5 ve diğer nedenler izlemektedir (9). Gökçebay ve ark. (8) yaptığı 75 neonatal kolestaz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %72'sinde neonatal hepatit, %28'inde biliyer atrezi saptanmıştır. Çayır ve ark. (10) yaptığı 37 neonatal kolestaz olgusunun prospektif değerlendirildiği çalışmada olguların %56'sında hepatoselüler hastalık varken biliyer atrezi olguların %32'sinde saptanmıştır. Doğancı ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 45 neonatal kolestazlı hasta değerlendirilmiş olup, bunlarda en sık nedenler sırasıyla neonatal hepatit ve biliyer atrezi olarak saptanmıştır (11). Kuloğlu ve ark. (12) yaptığı 50 neonatal kolestaz hastasını içeren çalışmada ise intrahepatik neonatal kolestazda en sık sebepler idiyopatik neonatal hepatit ve sendromik olmayan safra kanal azlığı iken, ekstrahepatik nedenlerden en sık olarak biliyer atrezi görülmüştür. Çalışmamızda neonatal kolestazlı hastalarda bu çalışmaya benzer sonuçlar saptanmış olup, en sık idiyopatik neonatal hepatit ve sendromik olmayan safra kanal azlığı etiolojide rol oynamaktadır. Ülkemizden yapılan neonatal kolestaz ile ilgili çalışmalar Tablo V'te gösterilmiştir (6,8,10-18).

**Tablo V:** Kolestaz etiyojisi konusunda ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması.

Yazarlar	Hasta sayısı	Neonatal hepatit n (%)	Ekstrahepatik biliyer atrezi n (%)	CMV hepatiti n (%)	Progresif familial intrahepatik kolestaz n (%)	Sendromik olmayan safra kanal azlığı n (%)	Prematüre, TPN, sepsis n (%)
Gökçebay D. <sup>(8)</sup>	75	54 (72)	21 (28)	4 (5)	8 (10)		2 (2.7)
Çayır H. <sup>(10)</sup>	37	7 (18.9)	12 (32.4)	8 (21.6)		3 (8.1)	
Doğancı T. <sup>(11)</sup>	45	29 (65.4)	16 (35.5)				
Kuloğlu Z. <sup>(12)</sup>	50	11 (22)	11 (22)	8 (16)		11 (22)	1 (2)
Urgancı N. <sup>(13)</sup>	70	11 (22)	14 (20)	22 (44)		6 (9.2)	
Yıldırım H. <sup>(14)</sup>	153	82 (53.6)	71 (46.4)				
Demirhan A. <sup>(15)</sup>	105	29 (27.6)	18 (17.1)		12 (11.4)	7 (6.6)	12 (11.4)
Sökücü S. <sup>(16)</sup>	40	5 (12.5)	10 (25)	7 (17.5)		1 (2.5)	
Takcı Ş. <sup>(6)*</sup>	41	3 (7.3)	1 (2.4)				TPN 17 (41.5) Sepsis 13 (31.7)
Bıçakcıoğlu I. <sup>(17)</sup>	94	13 (13.7)	5 (5.3)	2 (2.1)	3 (3.2)		TPN 22 (22.3) Sepsis 14 (14.9)
Demir H. <sup>(18)</sup>	53	14 (26.4)	9 (16.9)		6 (11.3)	7 (13.2)	
<b>Çalışma sonuçlarımız</b>	44	7 (15.9)	3 (6.8)	3 (6.8)	3 (6.8)	5(11.3)	3 (6.8)

Çocuklarda ileri yaşlarda kolestaz daha çok enfeksiyöz nedenler, ilaç-toksin maruziyeti, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, sklerozan kolanjit gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte neonatal dönemde başlayan kolestazlı olgular da 3 aylıktan büyük dönemde tanı alabilmektedir.

Çalışmamızda 3 aydan büyük vakalarda kolestaz nedeni olarak en sık kriptojenik ve otoimmün hepatit saptanmıştır. Literatürde çocukluk çağında kolestaza yol açan nedenlerin dağılımını ve yaş gruplarına göre klinik ve laboratuvar bulgularının farklılığını gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 3 aydan küçük hastalarda bilirubin değerleri daha yüksek saptanmış olup, bu durum yenidoğan safra yollarının hipoksi, enfeksiyon, perfüzyon değişimleri gibi çevresel etkenlere veya metabolik bozukluklara çok duyarlı olmasıyla açıklanabilir.

Serum albumin düzeyi fetüs ve yenidoğanlarda düşüktür. Prematüre bebeklerde term bebeklere göre de belirgin olarak düşüktür (19). Travma, sistemik hastalıklar, büyüme, inflamatuvar durumlar hipalbuminemi ile ilişkilidir. İnflamasyonun şiddeti arttıkça albumin seviyesindeki düşme de artmaktadır (20). Çalışmamızda ilk 3 ayda total protein ve albumin düşüklüğünün prematürite ve sepsise ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca 3 aydan büyük çocuklarda otoimmün hepatit gibi hastalıkların görülmesi ve bu hastalıklarda globülün oranının artması sonucu serum total protein düzeyi daha yüksek saptanmış olabilir.

Karaciğerde fibrozisi göstermek için elastografi veya kollajen tip IV, prolilhidroksilaz, prokollajen III polipeptid, matriks metalloproteinazları gibi serum belirteçleri kullanılmasına rağmen karaciğer biyopsisi fibrozisi göstermek için halen altın

standarttır (5). Karaciğer biyopsisi vakaların %90-95'inde doğru tanı koymayı sağlayarak intrahepatik hastalık olanlarda gereksiz cerrahi girişimini azaltmaktadır (3).

Karaciğerde fibrozis akut veya kronik karaciğer hasarına yanıt olarak ekstrasellüler matriksin veya skar dokusunun birikmesidir. Sonuçta fibrozis klinik ve patolojik olarak siroza yol açar.

Fibrozis ve sirozun her ikisi de viral, otoimmün, ilaca bağlı, kolestatik ve metabolik hastalıklar gibi kronik karaciğer hasarına yol açan bir nedene uzamış yara iyileşmesi şeklinde verilen yanıtıdır (21). Biliyer atrezi gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında duktuler reaksiyon ve hepatik fibrozis arasında güçlü bir korelasyon vardır, ancak Alagille sendromu gibi reaktif safra kanalları olmayan, ciddi kolestaz ve kaşıntı ile giden bir hastalıkta fibrozis gelişimi yavaştır. Duktuler reaksiyon fibrozis gelişiminde rol alabilmektedir, ancak halen etiyojisi net değildir. Hepatik progenitör hücreler ve hepatik stellat hücrelerinin (HSH) epitelyal ve mezenkimal belirteçleri eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu durum direkt epitelyal-mezenkimal (transition) geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir mekanizma, HSH'nin proinflamatuvar veya profibrojenik faktörlerle aktive olmasıdır. Bir başka teori duktuler reaksiyon ve hepatik fibrozisin ortak bir uyarana yanıt olarak birlikte olduğu yönündedir (5).

Yaşamın ilk 3 ayında karaciğerde fibrozis en sık biliyer atreziye görülmeyle birlikte TPN ile ilişkili kolestazda, tirozinemi vb hastalıklarda da saptanabilmektedir. Çalışmamızda karaciğer fibrozisi özellikle 3 aydan büyük hastalarda yüksek oranda saptanmıştır. Bu durumun bu yaş grubunda en sık saptanan kriptojenik hepatit veya otoimmün hepatitte fibrotik aktiviteyi tetikleyen uyarana karşı artmış yanıtla bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fibrozisin ilk 3 ayda daha düşük olmasının diğer bir nedeni çalışma grubumuzda biliyer atrezi gibi hayatın erken

döneminde fibrozise yol açan hastalıkların daha az oranda saptanması da olabilir.

Abdominal ultrasonografi neonatal kolestazda safra yollarında kistik veya obstruktif dilatasyonu gösterebilir. Literatürde safra kesesi yokluğu veya küçüklüğünün biliyer atrezi ve neonatal hepatit ayırıcı tanısında %73-100 duyarlı olduğu gösterilmiştir (22).

Çalışmamızda ilk 3 ayda ultrasonografide hastaların %72'sinde karaciğer parankimi homojen iken aynı hastalarda karaciğer biyopsisinde fibrozis oranı düşüktü. Bu durum ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi bulgularının kolestazlı hastalarda korele olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çocuklarda kolestaz safranın normal oluşumu ve akımını bozan farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Yaşamın erken döneminde bilirubin yüksekliği ön plandayken, ilerleyen yaşlarda karaciğerde fibrozis gibi kronik değişiklikler ön planda saptanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin perinatol* 2004;28:348-55.
- Squires JE, McKiernan P. Molecular Mechanisms in Pediatric Cholestasis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47:921-37.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154-68.
- Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:621-39.
- Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, Ramm GA. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:69-84.
- Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:175-80.
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:4-21.
- Gökçebay DG, Gülerman HF, Arda N, Atavci S. Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis: Experience of a Tertiary Referral Center in Turkey/Neonatal Kolestazlı Infantların Değerlendirilmesi: Türkiye'den Bir Üçüncü Basamak Referans Merkezinin Deneyimi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2015;35:218.
- Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut* 1991;Suppl:S123-8.
- Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal Kolestaz Olgularında Ekstrahepatik Bilier Hastalık ve Hepatoselüler Hastalıkların Ayırıcı Tanısı: 37 Olgunun Prospektif Analizi. *t Clin J Pediatr* 1998;7:175-81.
- Doğancı T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45:216-21.
- Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N, et al. Yenidoğan kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:140-6.
- Urgancı N, Çetinkaya F, Kalyoncu D, Papatya Çakır E, Yılmaz B. Infants with Cholestasis: Diagnosis, Management and Outcome. *Marmara Medical Journal* 2012;25.
- Tosun Yıldırım H, Diniz G, Aktaş S, Ortaç R, Ergin M, Targan Ş, et al. Neonatal kolestazda histopatolojik ayırıcı tanı. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 3:28-32.
- Demirhan A, Önal Z, Gülcan M. Neonatal Kolestaz Tanısıyla İzlenen Olguların Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 18:59-68.
- Sökücü S, Saner G, Dindar A, Güleçyüz M. Süt Çocukluğu Dönemi Kolestazlı Hastalarımızda Etiyolojik Dağılım. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991;2:130-4.
- Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2017;60:129-38.
- Demir H, Hizal G, Uslu-Kizilkan N, Gürakan F, Talim B, Coskun T, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in neonatal cholestasis. *Turk j pediatr* 2013;55:152-7.
- Takagi K, Tanaka H, Nishijima S, Masaoka N, Miyake Y, Sakata H, et al. Fetal blood values by percutaneous umbilical blood sampling. *Fetal ther* 1989;4:152-60.
- Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4 Suppl 1:S56-63.
- Rockey DC, Friedman SL. Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. In: Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 6th ed. Philadelphia. Elsevier Inc 2012;64-85.
- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children*. 3rd Ed. New York: Cambridge University Press 2007; 179-89.