

Neonatal Kolestaz: Neden Geç Tanınıyor?

Neonatal Cholestasis: Why Diagnosed Late?

Pamir Gülez Murat Hızarcıoğlu Ertan Kayserili Hurşit Apa Sevgen Tanır

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt Oyun Çocuğu 1 Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Neonatal kolestaz tanısında kullanılan değişik yöntemlerin gözden geçirilmesi, tanıda gecikme nedenlerinin araştırılması, özellikle biliyer atrezili olgularda erken tanı ve tedavinin hayati önem taşıdığını vurgulamaktır.

Yöntem: Bu çalışmada bir yıllık sürede neonatal kolestaz tanısı alan olgular öykü, klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile incelendi.

Bulgular: Olgularda sarılığın başladığı yaş ortalama 9 gün iken, hastaneye başvurularında ortalama yaş 106 gün idi. Olguların %55.6'sında biliyer atrezi, %33.3'ünde idiopatik neonatal hepatit, %11.1'inde Byler hastalığı saptandı. Tanıdaki gecikme nedeni sarılığın aileler ve hekimler tarafından yenidoğanın fizyolojik sarılığı olarak değerlendirilmesi ve ileri incelemelere gidilmemesi idi. Kesin tanının konulmasında laboratuvar testleri, ultrasonografi ve hepatobiliyer sintigrafinin yeterli olmadığı, karaciğerin histopatolojik incelemesinin ise en değerli tanısal metod olduğu belirlendi.

Sonuç: Erken tanının önemli olması nedeniyle iki haftadan uzun süren sarılık yakınması ile başvuran olgularda dışkı renginin sorgulanması neonatal kolestaz için iyi bir tarama testi olabilir. Akolik ve açık renkli dışkı varlığında öncelikle direkt bilirubin tayini yapılarak ileri incelemeler başlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Neonatal kolestaz, biliyer atrezi, gecikmiş tanı

SUMMARY

Aim: To evaluate the different tools in the diagnosis of neonatal cholestasis, to determine the causes of its late diagnosis and to underline the importance of early recognition and management in patients especially with extrahepatic biliary atresia.

Methods: In this study we evaluated the infants with neonatal cholestasis admitted to our hospital between January and December 2004 based on their histories and clinical, laboratory, radiologic and histopathologic characteristics.

Results: The median age was 9 days at the onset of the jaundice and was 106 days when they were hospitalized. 55.6% of the cases had biliary atresia, 33.3% idiopathic neonatal hepatitis and 11.1% Byler disease. The causes of the late diagnosis were acceptance of these patients as physiological jaundice of newborns by their parents and doctors, and not performing any further examination. We found that laboratory, ultrasonography and hepatobiliary scintigraphy investigations were inadequate for diagnosis, and the liver histology appeared to be the most valuable diagnostic method for the precise diagnosis.

Conclusion: Since the early diagnosis is important, to examine the stool colour in newborns with prolonged jaundice beyond two weeks of life may be a good screening test for neonatal cholestasis. When acholic or pale stool is evident, fractioned serum bilirubin levels should be always investigated with performing further investigations.

Key Words: Neonatal cholestasis, biliary atresia, late diagnosis

Başvuru tarihi: 18.10.2005

İzmir Tepecik Hast Derg 2006;16(1):25-30

Yenidoğan ve erken süt çocukluğunun kolestatik sarılığı göreceli olarak yüksek insidansa sahip olup (1/2500), çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Etiyolojik tanı klinik, laboratuvar, histolojik ve radyolojik ölçütlere dayanır. Kolestaz nedenlerinin çoğunda benzer klinik bulguların olması tanıyı zorlaştırır. Tanıda hiçbir yöntem tek başına yeterli değildir. Seriler arasında farklılıklar olmakla birlikte etiyojide en sık üç neden bilier atrezi (BA), neonatal hepatit (NH) ve alfa-1 antitripsin (α 1-AT) eksikliğidir (1-5). Özellikle safra yolları atrezisinin erken tanısı çok önemlidir, çünkü prognoz düzeltme girişiminin 8 haftadan önce olup olmamasına göre çok değişmektedir (1-4). Bu nedenle yenidoğan kolestazında safra yolları atrezisi tanısını atlatma kaygısı sürekli taşınmalıdır. Bu çalışma ile neonatal kolestaz tanısı ile hastaneye yatırılan olgularda tanının konmasında kullanılan yöntemler değerlendirildi, geç tanı konan olgularda bunun nedenleri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak 2004 ile 31 Aralık 2004 tarihleri arasında hastanemize sevk edilerek, kliniğimize direkt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan ve yapılan incelemeler ile kolestaz sendromu tanısı konulan hastalar alındı. Hastaların gestasyon ve başvuru yaşları, cinsleri kaydedildi. Hastalardan alınan ayrıntılı hikayede, sarılığın başlama ve bu nedenle bir sağlık kuruluşuna başvuru zamanları, burada yapılan tetkikler ve sonuçları, hastanede ağır enfeksiyon veya sepsis nedeniyle yatma ve total parenteral nutrisyon uygulaması öyküsü, kullandığı ilaçlar, kusma, ishal epizotları, kilo alama veya kilo kaybı, dışkı rengi, kaşıntı varlığı sorgulandı. Fizik muayenede karaciğer büyüklüğü, sendromik stigmatlar, dehidratasyon bulguları, asit, ödem varlığı kaydedildi. Hastaların total, direk ve indirek bilirubin değerleri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkali fosfataz (ALP), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), kolesterol, protrombin zamanı ile TORCH, hepatit A (HAV) ve B (HBV) göstergeleri, alfa-1 antitripsin (α 1-AT) düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, idrarda redük-

tan madde, idrar ve kan aminoasit kromatografi sonuçları incelendi. Açlık ve tokluk sırasında çekilen abdominal ultrasonografide (USG) karaciğer, safra yolları ve safra kesesi değerlendirildi, trianguler kord araştırıldı ve ^{99m}Tc ile hepatobilier sintigrafileri elde edildi. Tetkikleri tamamlanan hastalara, kanama diatez testlerinin normal olduğunun gösterilmesinin ardından sedatize edildikten sonra karaciğer biopsisi yapıldı. Elde edilen materyal, karaciğerin histolojik yapısı ve özgül depo maddelerinin birikimleri açısından incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın 6'sı kız (%66), 3'ü erkek (%33) idi, kız/erkek oranı 2/1 olarak belirlendi. Hastaların tümü term bebekler idi. Hastaların hiçbirisi ağır enfeksiyon veya sepsis tanıları ile hastanede yatmamış, hiçbirisine total parenteral nutrisyon uygulanmamış, vitamin preparatları dışında ilaç kullanılmamıştı. Olgularda kusma ve ishal epizotları öyküsü yok iken, tümünde yetersiz kilo alma veya kilo kaybı olduğu belirlendi.

Fizik muayenede hastaların hiçbirisinde sendromik stigmat, dehidratasyon bulgusu, asit ve ödem saptanmadı. Hepatomegali tüm hastalarda vardı ve karaciğer midklaviküler hattı 3 ile 6 cm geçmekteydi.

Hastalarda idrarda indirgen madde, idrar-kan aminoasitleri negatif bulundu, idrar kültürlerinde üreme olmadı ve α 1-AT değerleri normal, TORCH, HAV, HBV göstergeleri negatif bulundu.

Karaciğer biopsi materyallerinin histopatolojik incelemeleri ile 5 olgu ekstrahepatik bilier atrezi, 3 olgu NH, 1 olgu Byler hastalığı olarak değerlendirildi. BA ve NH tanısı alan hastalarda karaciğer dokusunda yaygın fibrozisin olduğu da rapor edildi. NH tanısı alan hastalarda etyolojiyi açıklayacak göstergeler elde edilemediğinden tanı İNH olarak kondu.

Hastalarda sarılığın 4 ile 30 günlük iken (ortalama 9 gün) ortaya çıktığı, ancak 20 ile 180 günlük (ortalama 106 gün) iken başvurdukları belirlendi. BA'li olgular ortalama 106.6, İNH'li

Tablo 1. Hastaların tanı, yaş, cins ve bazı biyokimyasal değerleri.

Tanı*	Yaş (gün)	Cins	T. BİL (mg/dl)	D. BİL (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	Kolesterol (mg/dl)	Gecikme nedeni
BA-1	120	E	18.83	16.12	233	195	352	688	212	(-)
BA-2	45	K	10.74	9.74	233	168	316	1223	273	2. B**
BA-3	68	K	8.37	5.36	212	118	455	1249	401	1. B**
BA-4	180	K	9.58	9.13	488	273	701	416	374	AİLE
BA-5	120	E	9.12	8.97	229	119	344	446	338	2. B**
İNH-1	20	K	19.3	15.1	769	318	1168	139	197	AİLE
İNH-2	90	E	7.61	4.85	170	104	462	277	303	1. B**
İNH-3	75	K	6.5	3.7	126	105	605	785	248	1. B**
BH	120	K	6.13	4.23	82	31	321	25	188	AİLE

(*) = BA: Bilier Atrezi, İNH: İdiopatik Neonatal Hepatit, BH: Byler Hastalığı

(**) = 1. B: Birinci basamak hekimi, 2. B: ikinci basamak hekimi (uzman hekim)

Tablo 2. Olguların tanılarına göre bazı tetkiklerinin karşılaştırılması.

Tetkik	Ekstrahepatik BA	İNH	Byler hastalığı
Total Bilirubin (mg/dl)	11.3±4.3	11.1±7.1	6.13
Direk bilirubin (mg/dl)	9.9±3.9	7.9±6.3	4.23
ALT (IU/L)	174.6±64.1	175.7±123.3	31
AST (IU/L)	279.0±117.2	355.0±359.2	82
ALP (IU/L)	433.6±158.5	745.0±373.2	321
GGT (IU/L)	804.4±408.0	400.3±340.2	25

olgular 71.7, Byler hastalığı olan olgu ise 120 günlük iken başvurmuşlar idi.

Hastaların merkezimize geç geliş nedenlerinin 3 olguda ailenin bilinçsizliği, 3 olguda 1. basamak sağlık kuruluşlarında tetkik yapılmadan yenidoğanın fizyolojik sarılığı, 2 olguda da 2. basamak sağlık kuruluşlarında sadece total bilirubin değeri bakılarak neonatal veya uzamış indirek hiperbilirubinemi olarak değerlendirilmeleri ve bu durumların geçici olduklarının ailelere söylenmesi olduğu belirlendi.

İdiopatik neonatal hepatit (İNH) tanısı konulan olgularda açılıp, kapanan; BA ve Byler hastalığı saptanan olgularda süreki akolik karakterde dışkılama olduğu öğrenildi. Kaşıntı Byler hastalığı tanılı olguda belirgindi.

Hastaların total, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT ve kolesterol değerleri Tablo 1'de, bu değerlerin tanılarına göre karşılaştırılmaları Tablo 2'de verilmiştir.

Abdominal USG'de olguların tümünde hepatomegali bulundu. Bilier atrezili olguların tamamında ve İNH tanısı alan 1 hastada USG'de safra kesesi görüntülenemedi.

Hepatobilier sintigrafi biliyer atrezili 5 olgunun 3'ünde (%60) tanıyı destekledi, İNH tanısı konulan 3 hastanın 2'sinde (%66.7) NH ve BA arasında ayırım yapamadı, Byler hastalığı tanısı alan olguda da yorum BA lehine idi.

Ekstrahepatik bilier atrezi tanısı alan hastalar hastaneye yattıktan ortalama 15 gün sonra operasyon amacıyla hastanemiz çocuk cerrahi servisine devredildi. Bu hastalardan bir tanesi operasyonu kabul etmedi. Diğer 4 hastaya hepatoportoenterostomi (Kasai operasyonu) uygulandı.

İNH ve Byler hastalığı tanısı konulan hastalar karaciğer transplantasyonu amacıyla bir transplantasyon merkezine nakledildi.

TARTIŞMA

Neonatal kolestaz hayatın ilk iki haftasından sonra devam eden direkt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. İki haftadan sonra ortaya çıkan, bu tarihten sonra devam eden ve bu tarihte kaybolmayan sarılık ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, dışkı rengi sorgulanmalı, akolik ya da açılıp, kapanan dışkı tanımlanan hastalarda direkt bilirubin değeri belirlenmeli ve neonatal kolestazın cerrahi nedenleri hızla ekarte edilmelidir (1-5). Çalışmamızda sarılığın farkedilmesi ortalama 9 gün, hastaneye başvuru ortalaması ise 106 gün idi. Bu kadar geç sürede hastaneye başvurma nedenleri ailelerin bilinçsizlik nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvuruda geç kalmaları, 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin ise mevcut sarılığı fizyolojik yenidoğan sarılığı olarak değerlendirip, ileri tetkik yapmamaları olarak belirlendi. Bu hastalarda dışkı renginin hekimler tarafından sorgulanmadığı da belirlendi. Gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerin aksine, vakaların hastaneye başvurularının sarılığın ortaya çıkmasından çok sonra olduğu, geç sevk nedeninin pratisyen ve bazı uzman hekimlerin bilgi yetersizliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir (1,2,6,7).

En sık kolestaz nedenleri BA, İNH, α 1-AT eksikliği, Alagille sendromu ve progresif ailesel intrahepatik kolestazdır (PFIC). Daha nadir görülen nedenler arasında metabolik nedenler, total parenteral nutrisyon, safra yollarının diğer anomalileri, safra asit sentez bozuklukları sayılabilir (1-5). Olgularımızın 5'inde BA, 3'ünde İNH ve 1'inde Byler hastalığı saptadık. Ayrıca kolestazlı olgularda erken dönemde tanı konulup, tedaviye başlanması gerekli olan bir diğer hastalık da konjenital hipotiroididir (1,2,4). Olgularımızda hipotiroidiye rastlamadık.

Neonatal kolestazın belli başlı özellikleri direkt bilirubinemi, açık renkli kaka ve koyu renkli idrardır (1-5). Kolestazın en sık nedeni olan BA, kızlarda daha sık görülür ve dışkı hastalığın başlangıç dönemi dışında sürekli açık renktedir. Etkilenmiş bebeklerin iyi bir prognoza sahip olabilmeleri için 60 günden önce opere olmaları gerekir. Sekonder sirotik değişiklikler erken

ortaya çıkmaya başlar ve tanı gecikirse düzeltilebilecek durumlar tedavi edilemez hale gelir (1-5). BA saptanan 5 olgunun hastaneye başvuru yaşı ortalama 106 gün idi ve bunlardan üçü kız idi. Bu olguların tümünde dışkının sürekli açık renkte olduğu öğrenildi.

İNH erkek bebeklerde daha sık görülür ve dışkı renginde aralıklı açılma söz konusudur (1,2,4). İdiopatik neonatal hepatit tanısı alan 3 olgumuzun 2'si kız idi. Bu olguların birinde dışkı sürekli olarak açık renkte tanımlanmış idi.

Neonatal kolestazlı olgularda etyolojik tanıyı koymak için laboratuvar, radyolojik ve histolojik yöntemlerden yararlanır. Ancak hiçbir yöntem tek başına yeterli değildir (1-5). Laboratuvar incelemeleri arasında ALT, AST, LDH, GGT nedeni belirlemede yardımcıdır. Çalışmamızda bu testlerin ekstrahepatik BA ve NH ayırıcı tanısını yapmada yeterli olmadığını, normal GGT değerinin Byler hastalığı tanısı alan olgumuzda yol gösterici olduğunu belirledik. ALT ve AST değerleri çalışmamızda olduğu gibi çoğu çalışmada ayırıcı tanıda yol gösterici bulunmaz iken (8-12), 600 IU/L üzerindeki LDH değerlerinin ayırıcı tanıdaki değeri hakkında çelişkili raporlar yayınlanmaktadır (8,13). Biz LDH değerini ayırıcı tanıda yararlı bulmadık. Total (> 7 mg/dl) ve direkt bilirubin (> 4 mg/dl) değerlerinin ayırıcı tanıda yol gösterici olduğunun rapor edildiği çalışmaların aksine (8,14) çalışmamızda bu değerler arasında bir fark bulamadık. Total, direkt bilirubin ve LDH değerlerimizin literatür ile uyumlu bulunmaması olgularımızda karaciğer parenkimindeki fibrotik sürecin ilerlemiş olmasından kaynaklanabilir.

Sonografik olarak safra kesesi ve safra yolları hakkında bilgi edinilebilse de, yenidoğan döneminde yanıtıcı olabilir. Ayrıca hastaların işlem öncesi yeterli süre aç bırakılmaması, aşırı barsak gazının olması testin sonuçlarını etkileyebilir. Biliyer atrezinin tanısında trianguler kord, safra kese uzunluğu ve kontraksiyonunun değerlendirilmesi de kullanılabilir. Çalışmalarda trianguler kord biliyer atrezi tanısında en faydalı sonografi bulgusu olarak rapor edilmiştir (15). Biz çalışmamızda ekstrahepatik biliyer

atrezi tanısı alan 5 hastamızın sadece 1'inde trianguler korda rastladık.

Hepatobiliyer sintigrafinin BA tanısında yüksek duyarlılıkla değerli olduğu gösterilmiş olmasına karşın çalışmamızda sintigrafi BA tanısı konulan 5 hastadan 2'sinde (%40) neonatal hepatiti ve NH tanısı konulan 3 hastadan 2'sinde (%67) biliyer atreziyi desteklemiştir. Bu durum hastalarımızın geç dönemde başvurmalarının ve altta yatan nedenden dolayı karaciğer parenkiminin hasarlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Bir çalışmada da sintigrafide safra drenajı görülmeyen vakaların %40'ının BA dışı etyolojilere sahip oldukları gösterilmiş ve drenaj görülmeyen vakaların değerlendirilmesinde BA'ye ek olarak diğer sebeplerin de düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (16).

Karaciğerin histopatolojik incelemesinin BA için sensitivite, spesifite ve tanısal değeri en yüksek test olduğu bilinmektedir ve sonuçlarımız literatürde verilenlerle uyumlu bulunmuştur (8,9,11, 12). Biyopsi diğer inceleme yöntemlerine göre invaziv olmasına karşın etyolojiye yönelik bilgi vermesi açısından da yararlıdır. Olgularımızda tanıda en önemli yöntemin karaciğer biyopsi materyalinin incelenmesi olduğu sonucuna vardık. Ancak bu sonuca olgularımızın oldukça geç dönemde baş vurması nedeniyle hastalarda ilerleyici karaciğer parankim bozukluklarının diğer laboratuvar testlerini olumsuz etkilemesinin de katkıda bulunabileceğini de düşünmekteyiz.

Çalışma grubunu oluşturan az sayıdaki hastanın sonuçlarından 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarındaki hekimlerin yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde görülen sarılıklar konusunda daha fazla bilgilendirilmeye gereksinimleri olduğu, yenidoğan döneminde başlayan, iki haftadan daha fazla uzamış sarılık şikayeti ile başvuran tüm hastalarda öncelikle gaita renginin incelenmesi, akolik ya da soluk dışkı varlığında serum fraksiyone bilirubin düzeylerinin bakılması, direk hiperbilirubinemi saptanan olgularda vakit geçirmeden kolestaz etiolojisinin araştırılması, tanının konması ve tedavinin planlanması amacıyla 3. basamak merkezlere nakillerinin yapılması gerektiği, US ve sintigra-

finin tanıyı desteklemekte yeterli olmadıkları, biyopsinin tanı koydurucu yöntem olduğu, ancak kesin sonuçların söylenebilmesi için daha fazla olgunun yer aldığı verilere gereksinim olduğu inancına vardık.

KAYNAKLAR

1. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28:348-55.
2. Matthai J, Paul S. Evaluation of cholestatic jaundice in young infants. *Indian Pediatrics* 2001;38:893-8.
3. A-Kader HH, Balistreri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Textbook of Pediatrics* 17 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.p.1314-9.
4. Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Arch Pediatr* 1998;5:1031-5.
5. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
6. Yachha SK, Khanduri A, Kumar M, Sikora SS, Saxena R, Gupta RK, et al. Neonatal cholestasis syndrome; an appraisal at a tertiary care center. *Indian Pediatr* 1996;33:729-34.
7. Shah AA, Sitapara AM, Shah AV. Laparoscopy in diagnosis of prolonged neonatal jaundice. *Indian Pediatrics* 2002;39:1138-42.
8. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik biliyer hastalık ve hepatosellüler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. *T Clin J Pediatr* 1998;7:175-81.
9. Hatun Ş, Kahraman H, Tanrıseven K. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazın etyolojisi, klinik, laboratuvar bulguları. *Gastroenteroloji* 1991;2:344-8.
10. Brown SC, Househam KC. Visual stool examination: a screening test for infants with prolonged neonatal cholestasis. *S Afr Med J* 1990;77:358-9.
11. Cox KL, Stadalnik RC, Mc Chan JP. Hepatobiliary scintigraphy with Tc99m disofenin in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:885-9.
12. Doğanç T, Acun C, Yaşar Z, Mısırhoğlu E. Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45: 216-21.
13. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1-26.
14. Mowat AP, Psacharapoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis: review of 137 prospectively investigated infants. *Arc Dis Child* 1976;51:763-70

15. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the "triangular cord" sign versus gallbladder length and contraction. *Am J Roentgenol* 2003;181: 1387-90.
16. Adalet I. Direkt hiperbilirubinemili çocukların ayırıcı tanısında safra yolları sintigrafisinin rolü. *Turk J Nucl Med* 2000;9:99.

Yazışma adresi:

Dr. Pamir GÜLEZ
1748 Sk. No:80/6 Karşıyaka, İzmir
Tel: 0 232 369 46 23
Fax: 0 232 489 23 15
e-posta: nesgulez@yahoo.com
