

# Neonatal Kolestaz Tanımı Ve Etyopatogenezi

## Tufan Kutlu

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof. Dr.

Kolestaz herhangi bir nedenle ortaya çıkan safra akımındaki azalma sonrasında histopatolojik olarak karaciğerde hepatosit ve safra kanallarında safra pigmentinin artışı, klinik olarak ise kan ve değişik dokularda, normalde safra ile atılması gereken bilirubin, safra asitleri ve kolesterol gibi maddelerin birikmesi ile seyreden bir tablodur. Bu durum hepatositler tarafından yetersiz safra oluşturulması veya intrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarındaki herhangi bir tıkanıklık sonrasında gelişebilir. Yenidoğan bebeklerde karaciğerin ekskretuar kapasitesi henüz tam olarak gelişmemiş olduğundan karaciğeri etkileyen neredeyse tüm hastalıkların ortak bulgusu kolestazdır.

Yenidoğanda görülen karaciğer hastalıklarının sıklığı yaklaşık 1/2500 canlı doğum olarak tahmin edilmektedir. İngiltere'de King's College Hastahanesi'ne 20 yıl boyunca konjuge hiperbilirubinemi nedeniyle başvuran 1086 bebeğin % 34.7'sine safra yolları atrezisi, % 30.5'ine idiyopatik neonatal hepatit, % 17.4'üne alfa-1-antitripsin eksikliği, % 5.6'sına Alagille sendromu, % 3.1'ine koledok kisti ve % 8.7'sine diğer nedenlerden kaynaklanan hepatit tanısı konmuştur.

Yenidoğan bir çocukta kolestazla seyreden çok sayıda hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları birbirine benzer. Nedeni ne olursa olsun yenidoğanda görülen karaciğer hastalıkları çoğunlukla safra atılımında bozukluk ve konjuge hiperbilirubinemi ile seyreder. Bu nedenle yenidoğanın karaciğerini tutan hastalıklarının en erken ve en sık belirtisi sarılıktır. Bu durumda ilk yapılması gereken ivedilikle intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerin ayırt edilmesi veya başka bir deyimle cerrahi veya tıbbi olarak tedavi olabilecek hastalıkların seçilebilmesidir. Bu sayede kalıcı bazı hasarların oluşması engellenebilir veya en aza indirilebilir.

Yenidoğanda kolestazla gidebilen çok sayıda hastalık vardır (Tablo 1). Neonatal hepatit 3 ayın altındaki bebeklerde değişik nedenlerle oluşan ancak karaciğerde benzer morfolojik değişikliklere yol açan bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılan bir deyimdir. Eski serilerde en sık rastlanan tanı olan idiyopatik neonatal hepatit sıklığı 1/4800 ile 1/9000 canlı doğum arasında bildirilmiştir. Olguların önemli bir kısmında etken gösterilemese de spesifik enfeksiyonlar ve metabolik bozuklukların neonatal hepatit şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Neonatal kolestaz ile seyreden hastalıkların yaklaşık % 40'ını neonatal hepatitler oluşturur. Erkeklerde daha sıktır. Histolojik olarak lobüler yapı bozulmuştur ve hepatositlerin birleşmesi ile çok çekirdekli dev hücreler oluşur. Ayrıca artmış ekstremitaller hematopoez, değişik düzeyde enflamasyon ve belirgin kolestaz saptanır. İnklüzyon cisimcikleri, steatoz veya karaciğerde depolanmış çeşitli maddelerin saptanması veya pozitif aile hikayesi varlığı metabolik, viral ve ailevi neonatal hepatit nedenlerinin ayırıcı tanısında yol gösterir. Bakteriyel enfeksiyonlar (en sık *Escherichia coli*), idrar yolu enfeksiyonu, konjenital sifiliz, tüberküloz, toksoplazmozis, sitomegalovirus, herpes simpleks, rubella, hepatit A, B, C virusları, parvovirus, reovirus neonatal hepatite yol açan en önemli nedenlerdir. Günümüzde gelişmiş görüntüleme teknikleri, virolojideki ilerlemeler ve doğumsal metabolik hastalıkları tespit etmek için uygulanan ileri düzeydeki biyokimyasal ve moleküler metodların geliştirilmesi sonucunda idiyopatik veya kriptojenik neonatal hepatit tanısı konan çocuk sayısı giderek azalmaktadır.

Safra yolu atrezisi yenidoğan ve çocuklarda görülen en sık kronik kolestaz nedeni olup kolayca son dönem karaciğer hastalığına ilerlediği için çocukluk yaş grubunda en sık karaciğer nakil endikasyonunu oluşturur. Dünyanın her bölgesinde görülmekte olup sıklığının 1/8000 ile 1/21000 canlı doğum arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Eskiden düşünülmekte olan embriyonik safra kanallarının rekanalizasyon eksikliği teorisi günümüzde terkedilmiş olup hastalığın konjenital bir hastalık olmadığı, intrauterin dönemin sonunda veya doğumdan sonra geliştiği tahmin edilmektedir.

Safra yolları atrezisi, koledok kisti ve "idyopatik" neonatal hepatit gibi neonatal hepatobilyer hastalıkların tam olarak bilinmeyen bir etkenin (enfeksiyon ?) tetiklediği, karaciğerde hepatositlerin birleşmesi sonucunda dev hücre oluşumu ve değişik derecede enflamasyonla seyreden olaylar zincirinin değişik halkalarını oluşturduğu düşünülmektedir. Enflamasyon sonucunda safra yolu epiteli zarar görebilir ve safra yolu tıkanıklığı (safra yolu atrezisi) ile sonuçlanabilir veya ana safra kanalı yayıflığı sonucunda kistik bir dilatasyon (koledok kisti) gelişebilir. Safra yolu atrezisi hastaların bir kısmında intrauterin dönemde gelişirken neonatal hepatit tanısı ile izlenen ve ilk aşamada ekstrahepatik safra kanallarının açık olduğu gösterilen bazı hastaların hastalığın seyri esnasında enflamatuvar olayın safra kanalını etkilemesi ile doğum sonrasında gelişen safra yolu tıkanıklığı ile hekimin karşısına çıkması olasılığı da vardır. Ana safra kanalı porta hepatisten duodenuma kadar olan herhangi bir mesafede tıkanarak cerrahi inceleme sırasında olguların çoğunda fibrotik bir kalıntı şeklinde tespit edilebilir. Safra yolu atrezisinde olaya yol açan gerçek neden ve mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Sonuçta safra yolu atrezisi destrüktif, enflamatuvar bir olayın etkisi ile intra ve ekstrahepatik safra yollarının zarar görmesi sonucunda fibrozis, safra yollarında daralma ve bilyer sirozla sonlanan bir hastalıktır.

Ailevi hepatoselüler kolestaz yapan çok sayıda hastalık olup en önemlilerinden biri günümüzde progressif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) adını almış olan Byler hastalığıdır. İlk kez Clayton tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patogenezinin safra kanalcıkları düzeyinde safra asidi transportunun bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde spesifik gen defekti tanımlanmış olup birden çok varyantı vardır. Bu hastalıkta hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz yanında psödoasiner değişim, dev hücreler ve balonlaşmış hepatositler, safra yolları azalması gibi değişik histopatolojik özellikler saptanabilir. Fibrozis genellikle erkenden başlayabileceği gibi bazı olgularda daha geç yaşlarda da ortaya çıkabilir.

Intrahepatik safra kanallarında azalma karaciğeri tutan bir grup metabolik, enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta gözlenebilir (Tablo 2). Bu hastalıkların bir kısmında tesadüfen saptanan bu durum çoğunlukla hastalıkların son aşamasında varılan ortak histolojik bir bulgudur. Kesin nedeni ve mekanizması iyi bilinmemektedir.

Alagille sendromu (arterihepatik displazi) ilk kez 1969 yılında Alagille tarafından intrahepatik safra yollarında azlık yanında değişik organlara ait belirtiler de (özel bir yüz görünümü, göz, vertebra, kalp ve böbrek anomalileri) taşıyan bir hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Sıklığının 1/70000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın jagged 1 geninde mutasyonu sonucunda geliştiği ve tüm

olguların sadece % 80-85'inde safra kanalı azlığı saptandığı da gösterilmiştir.

Alfa-1-antitripsin eksikliği yenidoğan döneminde kolestatik hastalıklarla başlayabilir ve progressif bir karaciğer hastalığı şeklinde sirozla sonlanabilir. Alfa-1-antitripsin proteolitik enzimlerin, özellikle nötrofil elastazın, serumdaki inhibitörüdür. Homozigot alfa-1-antitripsin eksikliği olup PiZZ fenotipine sahip kişilerin sıklığı 1/2000 canlı doğum olup bu olguların % 10-15'inde neonatal kolestatik sarılık ortaya çıkabilir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit, safra yolu proliferasyonu ve geç dönemde safra yolları azlığı saptanabilir. Biyopsilerde PAS pozitif ve diyastaza dirençli inklüzyon cisimcikleri görülmesi tipik bir bulgudur. Biriken materyel karaciğer hasarından sorumludur.

Yukarıda sayılan sık nedenler haricinde, daha nadir görülse de çok sayıda metabolik, endokrinolojik ve depo hastalığında çeşitli mekanizmalarla yenidoğan kolestatik gelişebilir. Yenidoğan kolestatik hastalığında en önemli husus erken dönemde cerrahi veya medikal olarak tedavi edilebilen hastaların tespit edilmesi ve gelişebilecek son dönem karaciğer hastalığının önlenmesidir.

**Tablo 1. Neonatal kolestatik yapabilen hastalıkların sınıflaması**

<p><b>Neonatal hepatit</b> İdyopatik Viral <i>Sitomegalovirus</i> <i>Herpes simpleks</i> <i>Rubella</i> <i>Reovirus tip 3</i> <i>Adenovirus</i> <i>Enterovirus</i> <i>Parvovirus B 19</i> <i>Hepatit B</i> <i>HIV</i> Bakteriyel ve parazitik <i>Bakteriyel sepsis</i> <i>Listeriyoz</i> <i>Tüberküloz</i> <i>Toksoplazmozis</i> <i>Malaria</i></p> <p><b>Safra yollarında tıkanma</b> Kolanjiopatiler <i>Safra yolu atrezisi</i> <i>Koledok kisti</i> <i>İntrahepatik safra yolları azlığı</i> <i>Alagille sendromu</i> <i>Neonatal sklerozan kolanjit</i> <i>Ana safra kanalının spontan perforasyonu</i> <i>Caroli hastalığı</i> <i>Konjenital hepatik fibroz</i> <i>Safra kanalı darlığı</i> Diğerleri <i>Koyulaşmış safra tıkaçı</i> <i>Kolelityazis</i> <i>Tümör/kitle</i> Kolestatik sendromlar <i>Progressif familial intrahepatik kolestatik</i> <i>Aageneas sendromu</i> <i>Kuzey Amerikalı kızılderili tipi kolestatik</i> <i>Nielsen sendromu</i> <i>Selim tekrarlayıcı kolestatik</i> <i>Neonatal Dubin-Johnson sendromu</i></p>	<p><b>Metabolik hastalıklar</b> <i>Alfa-1-antitripsin eksikliği</i> <i>Kistik fibroz</i> <i>Neonatal demir depo hastalığı</i> Endokrinopatiler <i>Hipofizer yetersizlik</i> <i>Hipotiroidi</i> Amino asit metabolizması bozuklukları <i>Tirozinemi</i> <i>Hipermetiyonemi</i> <i>Mevalonat kinaz eksikliği</i> Lipid depo hastalıkları <i>Nieman-Pick hastalığı</i> <i>Gaucher hastalığı</i> <i>Wolman hastalığı</i> <i>Çolesterol ester depo hastalığı</i> Üre siklusu defektleri Karbonhidrat metabolizma bozuklukları <i>Galaktozemi</i> <i>Fruktozemi</i> <i>Glikojen depo hastalığı tip 4</i> Mitokondriyal bozukluklar Peroksizomal hastalıklar <i>Zellweger sendromu</i> <i>İnfanıl refsum hastalığı</i> <i>Diğer enzimopatiler</i> Safra asidi sentez bozuklukları</p> <p><b>Toksik nedenler</b> <i>İlaçlar</i> <i>Parenteral beslenme</i> <i>Aluminyum</i></p> <p><b>Diğer nedenler</b> <i>Şok/hipoperfüzyon</i> <i>Histiyositoz X</i> <i>Neonatal lupus eritematozus</i> <i>Hint tipi çocukluk sirozu</i> <i>Otozomal trizomiler</i> <i>Eritrofagositik lenfohistiyositoz</i> <i>Venoklüzif hastalık</i> <i>Eritroblastozis fetalis</i></p>
---	---

**Tablo 2. İntrahepatik safra yollarında azalma görülen hastalıklar**

<p>Genetik hastalıklar <i>Alagille sendromu</i> <i>Down sendromu</i> <i>Diğer kromozom anomalileri</i> Metabolik hastalıklar <i>Alfa-1-antitripsin hastalığı</i> <i>Kistik fibroz</i> <i>Hipofizer yetersizlik</i> Enfeksiyonlar <i>Konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu</i> <i>Konjenital rubella enfeksiyonu</i> <i>Konjenital sifiliz</i> İmmunolojik hastalıklar <i>Graft-vs-host disease</i> <i>Kronik hepatik allograft rejeksiyonu</i> <i>Sklerozan kolanjit</i> Diğerleri <i>Zellweger sendromu</i> <i>Ivemark sendromu</i> İdyopatik</p>
---

## Kaynaklar

1. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1965;117:112-24.
2. Alagille D, Habib EC, Thomassin N. L'atrésie des voies biliaires extrahépatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr* 1969;301-18.
3. Danks DM, Campbell PE, Jack I, et al. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977;52:360-7.
4. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106:171-84.
5. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy-an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-16.
6. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut* 1991;8(suppl):123-8.
7. Ohi R, Ibrahim M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 1992;1:115-24.
8. Ofa T, Elkahloun AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997;16:235-42.
9. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
10. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:594-9.
11. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:187-94.
12. Rosenthal P. Neonatal hepatitis and congenital infections. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:239-52.
13. Balistreri WF, Bove KE, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:253-74.
14. Gourley GR. Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:275-314.
15. Whittington PF, McBride Emerick K, Suchy FJ. Familial hepatocellular cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:315-25.
16. Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001:327-42.
17. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatrics in Review* 2004;25:388-95.