

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI
KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA
URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİ
(27 vakanın klinik, laboratuvar, histopatolojik bulgularının
ve tedavilerinin değerlendirilmesi)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gönül Dinler

Ankara - 1996

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL - METOD	42
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	65
SONUÇLAR.....	72
ÖZET	75
KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR

α 1 AT	Alfa 1 Antitripsin
ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
CMV	Sitomegalovirus
DKA	Deoksikolik Asit
EHBA	Ekstrahepatik Biliyer Atrezi
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
IDL	Ara dansiteli Lipoprotein
IM	İntramusküler
IU	İnternasyonal Ünite
IV	İntravenöz
KA	Kolik Asit
KB	Konjuge Bilirubin
KDKA	Kenodeoksikolik Asit
KF	Kistik Fibrozis
KSI	Kolesterol Saturasyon İndeksi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LKA	Litokolik Asit
PBS	Primer Biliyer Siroz
SA	Safra Asitleri
TB	Total Bilirubin
TG	Trigliserit
TPN	Total Parenteral Beslenme
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestazis; patofizyolojik tanımıyla kanaliküler safra akımının azalmasıdır ki, klinikte sarılık ve kaşıntı ile, laboratuvarıda ise bilirubin, kolesterol, safra asitleri gibi atılımı safra akışına bağlı olan ürünlerin birikimi ile karakterizedir¹.

Kolestazise neden olan birçok durum vardır, ancak çoğu vakada neden tam olarak açıklığa kavuşmamaktadır¹. Neonatal kolestaziste öncelikle cerrahi tedavi gerektiren biliyer atrezilerin, uygun tedavi ile kontrol altına alınabilecek metabolik (galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı gibi) hastalıkların ve enfeksiyonların erken tanı alması önem taşımaktadır².

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde, hiç de az olmayarak karşılaşılan, sarılık ve kaşıntı nedeniyle yaşam kalitesini düşürmesinin yanısıra, kronik karaciğer hastalığı ve siroza kadar ilerleyerek hayatı tehdit eden boyutlara varabilen bu kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisi de çok başarılı olmamaktadır. Kolestazisi tamamen düzeltici ve ilerleyici karaciğer hasarını önleyici özgün bir tedavi olmasa da orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet, yağda eriyen vitamin takviyesi ve kolestiramin, fenobarbital gibi ilaçlar eskiden beri tedavide kullanılmaktadır^{2,3,4}.

Son yıllarda, tersiyer bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDKA) bir yandan doğrudan karaciğeri koruyucu etkisi, diğer yandan da endojen safra asitlerinin enterohepatik dolanımını engelleyici etkisi ile klinikte sarılık ve kaşıntıyı azaltarak kronik kolestazisli hastaların tedavisinde gündeme gelmektedir^{1,3}.

Bu çalışmada, çocukluk çağı kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının nedenleri, klinik ve laboratuvar bulguları araştırılarak, tedavide UDKA kullanılıp kaşıntı, sarılık gibi klinik semptomların yanısıra karaciğer fonksiyon testleri, serum safra asitleri ve karaciğer histopatolojisi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Kolestazis; fizyolog, patolojik ve klinisyen tarafından birlikte tanımlanmalıdır. Fizyolojik, kolestazisi hepatositler ile intestinal kanal arasındaki safra akışına engel olarak tanımlarken, patolojik, kanaliküler dilatasyon, hepatosit ve kuppfer hücrelerinde safra pigmenti ve safra birikimi olarak tanımlar. Klinisyen için ise sarılık ve kaşıntı önemli olup, konjuge hiperbilirubinemi, serum transaminazları, safra asitleri ve alkalen fosfataz düzeylerinde yükselmeye seyreden kolestatik tablo tanımlanıp öncelikle ekstrahepatik ve intrahepatik nedenler ayırılmalıdır⁵. Bu şekilde, cerrahi tedavi gerektiren ekstrahepatik nedenler ile, medikal tedavi gerektiren intrahepatik nedenlerin ayırıcı tanısı gerekli laboratuvar araştırmalarıyla yapıldıktan sonra bu hastaların tedavisi, beslenme problemleri ve uzun süreli prognozları önem taşır⁶.

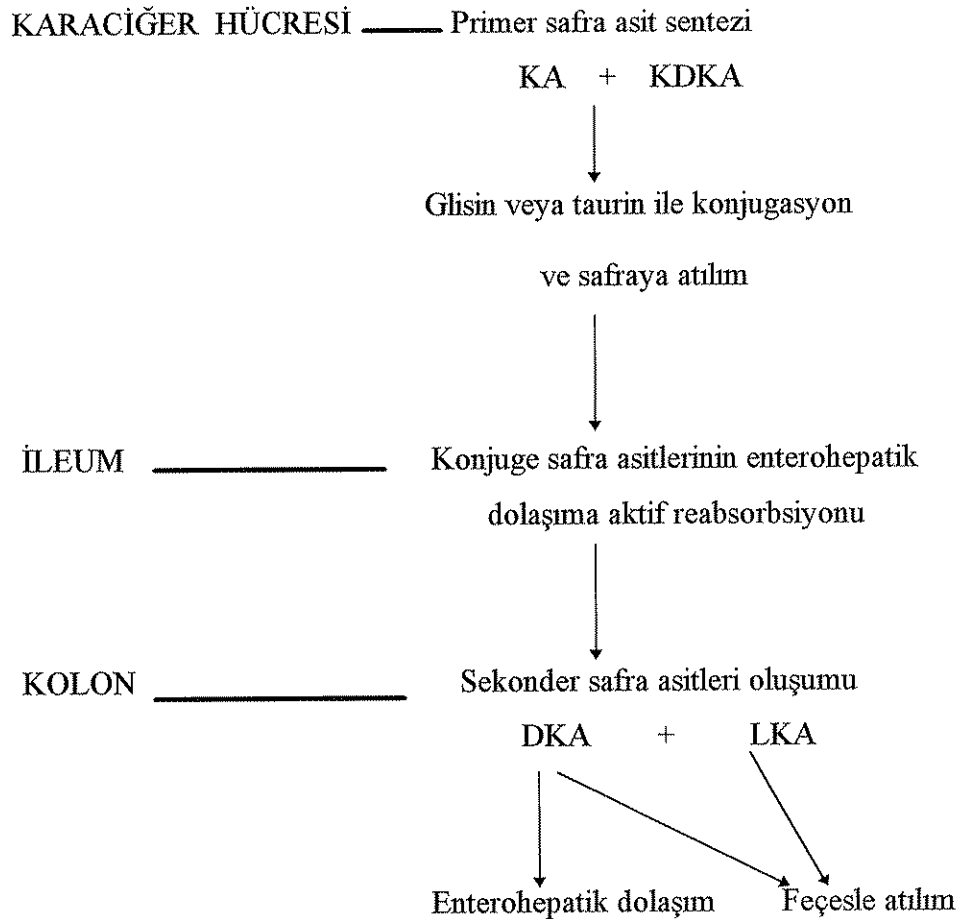
Kolestazis etkenleri ve tedavisi günümüzde, pediatriye hala en önemli problemlerden birini oluşturmaktadır. 50 yıl önce neonatal hepatit ve biliyer atrezi kolestazis nedenlerinin çoğunu oluştururken, günümüzde özellikle prematür infantlarda sepsis, parenteral beslenme ve ilaçlar da önem kazanmıştır⁴.

Nedeni ne olursa olsun kolestatik hastalıkların çoğunda, karaciğerde safra asidi birikimi sözkonusudur⁷. Karaciğerde yapılan safra asitlerinin %3'ü solid bileşiklerden, geri kalanı su'dan oluşur. Safra kesesinde yoğunlaştığında bu oran %10'a çıkarken, osmolaritesi 295-330 mosm/L'de kalır⁸. Solid komponenti; safra asitleri, lesitin, kolesterol, bilirubin, protein gibi organik bileşiklerle, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor, bikarbonat, sodyum gibi iyonlar oluşturur⁸. Safra asitleri organik iyonların 2/3'ünü kapsar.⁸ Normalde biliyer safra asitlerinin %38-54'ünü kenodeoksikolik asit (KDKA), %26-39'unu kolik asit (KA), %16-33'ünü deoksikolik asit (DKA), %5-5'ini litokolik asit (LKA) ve ursodeoksikolik asit (UDKA) oluşturur⁹.

Primer safra asitleri olan KA ve KDKA karaciğerde kolesterolden sentezlenirler^{10,11}, glisin ve taurinle konjuge edildikten sonra safraya salınırlar¹¹. Az miktarda unkonjuge safra

asidi proksimal ince barsaktan pasif difüzyonla geri emilir. Konjuge safra asitlerinin hemen tamamı ileumdan aktif transportla geri emilir ve enterohepatik dolaşım ile portal ven içinde karaciğere geri döner¹¹. Distal barsakta konjuge safra asitlerinin çoğu dekonjuge olur ve tekrar konjuge olmak üzere karaciğere geri döner. Moleküllerin enterohepatik dolaşımını boyunca dekonjugasyon - rekonjugasyon devam eder¹⁰.

Safra asitlerinin yaklaşık %5'i bu ileal absorpsiyondan kurtulur ve sağ kolona ulaşır. Burada bakteriyel dekonjugasyon ve dehidroksilasyon ile KA'den DKA, KDKA'den LKA olmak üzere sekonder safra asitleri oluşur. Bunların da bir kısmı pasif olarak emilip enterohepatik dolaşıma katılır, bir kısmı ise feçesle atılır. LKA'nın hemen tamamı feçesle atılır¹¹. (Şekil 1)



Şekil 1: İnsanda Safra Asit Metabolizması¹¹

Tersiyer bir safra asidi olan UDKA de intestinal bakterilerce KDKA'in 7 beta epimeriasyonu sonucu oluşur¹².

SA'nin birçok önemli fonksiyonları vardır¹³:

1. Kolesterolün vücuttan atılmasında en önemli katabolik yolu oluştururlar.
2. Safranın sekresyonu ve ilerlemesinde primer itici gücü oluştururlar.
3. Endojen ve ekzojen toksik ürünlerin atılmasında gereklidirler.
4. Barsak lümeninde, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimini sağlarlar.

Fizyolojik koşullarda SA havuz hacmi 2-4 gramdır. Hergün gayta ile bu havuzun %5'i kaybolur. Bu kayıp SA'nin hepatik sentezi ile yerine konur¹³.

Toksik potansiyeli olan endojen veya ekzojen birçok madde esas olarak safrayla atılır. Kolestazda olduğu gibi bunların atılmasındaki aksama organizmada birikmelerine, karaciğerin yapısına ve fonksiyonlarına zarar vermelerine neden olur³. Bu bileşiklerden en iyi bilineni de safra asitleridir³. Organizmadan atılmadıklarında bu hepatotoksik endojen safra asitleri karaciğerde birikir ve yüksek konsantrasyonda sitotoksik etki göstererek kolestazisi, duktular proliferasyonu, fibrozisi ve hatta siroza gidişi hızlandırır¹⁴. Esas olarak biyomembranları yıkıcı deterjan etki gösterirler³.

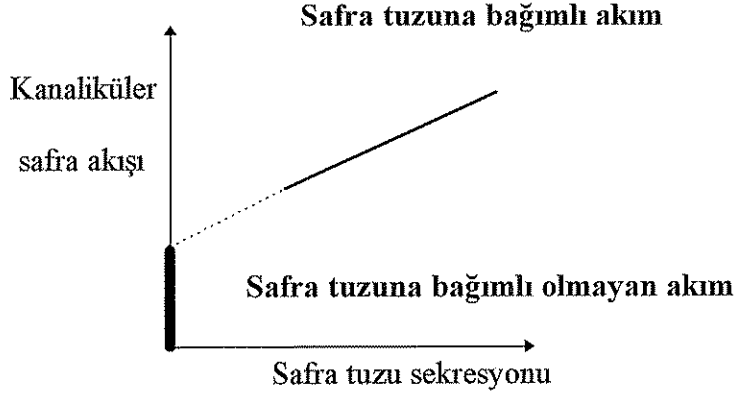
Safra asitlerinin yararlı veya zararlı etkileri safra havuzundaki hidrofobik-hidrofilik dengelerine bağlıdır¹⁵. Safra asitlerinin hidrofobisitesi şu sırayla gittikçe azalır¹⁶.

LKA > DKA > KDKA > KA > UDKA

Buna göre hidrofobisitesi yüksek olan DKA ve KDKA'in lipitte çözünürlüğü fazladır ve doza bağımlı olarak hücre membranlarına toksik etki gösterirler⁷. Buna karşın, hidrofilik bir safra asiti olan UDKA'in lipitte çözünürlüğü düşüktür, dolayısıyla membran lipitlerini çözme ve deterjan kapasitesi azdır^{16,17}.

Safra akışı ve kompozisyonu kanaliküler ve duktal fonksiyonlarla belirlenir. Safra asitleri, safra için en önemli itici güçtür. Safra tuzu sekresyonuna cevap olarak sıvı hareketi artar buna "safra tuzuna bağımlı" safra akışı denir ve safra tuzunun "koleretik

aktivitesini” gösterir. Safra tuzu sekresyonu olmadan gerçekleşen akım ise “safra tuzuna bağımlı olmayan” akım olarak adlandırılır⁸. (Şekil 2)



Şekil: 2 Kanaliküler Safra Akışı İle Safra Tuzu Sekresyonu Arasındaki Lineer İlişki⁸

Safra asitlerinin osmotik aktivitesi safra içinde monomer olarak bulunmalarına bağlıdır. Belli bir konsantrasyonun üzerinde safra asitleri kendi kendilerine birleşme ve basit miçeller oluşturma eğilimindedirler. Miçel formasyonu ise osmotik aktif partikül sayısını azaltır ve koleretik aktiviteyi düşürür. Bu nedenle safra akışını belirleyen bir “kritik miçeller konsantrasyon” vardır. Yani yüksek safra asit konsantrasyonunda, miçel oluşturmuş safra tuzlarının yanı sıra koleretik aktiviteyi sağlayan osmotik aktif monomerler de bulunur. Bu durumda miçel oluşturmayan safra asitleri daha koleretik etki gösterir⁸.

Çocukluk çağında kolestazisle seyreden çok çeşitli hastalık vardır¹:

I. Ekstrahepatik bozukluklar:

- A. Biliyer atrezi
- B. Biliyer hipoplazi
- C. Safra kanalı tıkanıklığı
- D. Koledokopankreatikoduktal birleşim yeri anomalileri
- E. Safra kanalının spontan perforasyonu
- F. Kitle (neoplazi, taş)

II. İntrahepatik bozukluklar:

A. İdiyopatik

1. İdiyopatik neonatal hepatit
2. İntrahepatik kolestazis (devamlı)
 - a. Arteriohepatik displazi (Alagille sendromu)
 - b. Sendromik olmayan intrahepatik safra kanal azlığı
 - c. Byler hastalığı
 - d. Trihidroksikoprostanik asidemi (Safra asit metabolizma defekti)
 - e. Zellweger sendromu (Serebrohepatorenal sendrom)
 - f. Mikroflaman fonksiyon bozukluğu
3. İntrahepatik kolestazis (tekrarlayan)
 - a. Ailevi benign tekrarlayan kolestazis
 - b. Lenfödemle seyreden herediter kolestazis (Aagenaes)

B. Anatomik

1. Konjenital hepatik fibrozis veya infantil polikistik hastalık
2. Karoli hastalığı

C. Metabolik

1. Aminoasit metabolizması bozuklukları

a. Tirozinemi

2. Lipit metabolizması bozuklukları

a. Wolman hastalığı

b. Niemann-Pick hastalığı

c. Gaucher hastalığı

3. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

a. Galaktozemi

b. Fruktozemi

c. Glikojenezis Tip 4

4. Safra asit metabolizması bozuklukları

a. 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz / izomeraz

b. Delta 4-3-okzosteroid 5 beta-redüktaz

5. Diğer metabolik hastalıklar

a. Alfa 1 antitripsin eksikliği

b. Kistik fibrozis

c. İdiyopatik hipopituitarizm

d. Hipotiroidizm

e. Neonatal demir depo hastalığı

f. İnfantil bakır birikimi

g. Multiple açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği (Glutarik asit tip 2)

h. Ailesel eritrofagositik lenfohistiyositozis

i. Arjinaz eksikliği

D. Hepatitler

1. İnfeksiyöz

a. Sitomegalovirus (CMV)

b. Hepatit B virusu

- c. Rubella
- d. Reovirus tip 3
- e. Herpes virus
- f. Varisella virus
- g. Koksakie virus
- h. ECHO virus
- i. Parvovirus B19
- j. Toksoplazmozis
- k. Sifiliz
- l. Tüberkülozis
- m. Listeriozis

2. Toksik

- a. Parenteral beslenme
- b. Sepsis

E. Genetik veya kromozomal

- 1. Trizomi E
- 2. Down sendromu
- 3. Donahue sendromu

F. Diğerleri

- 1. Histiyositozis X
- 2. Şok veya hipoperfüzyon
- 3. İntestinal obstruksiyon
- 4. Polispleni sendromu
- 5. Neonatal lupus

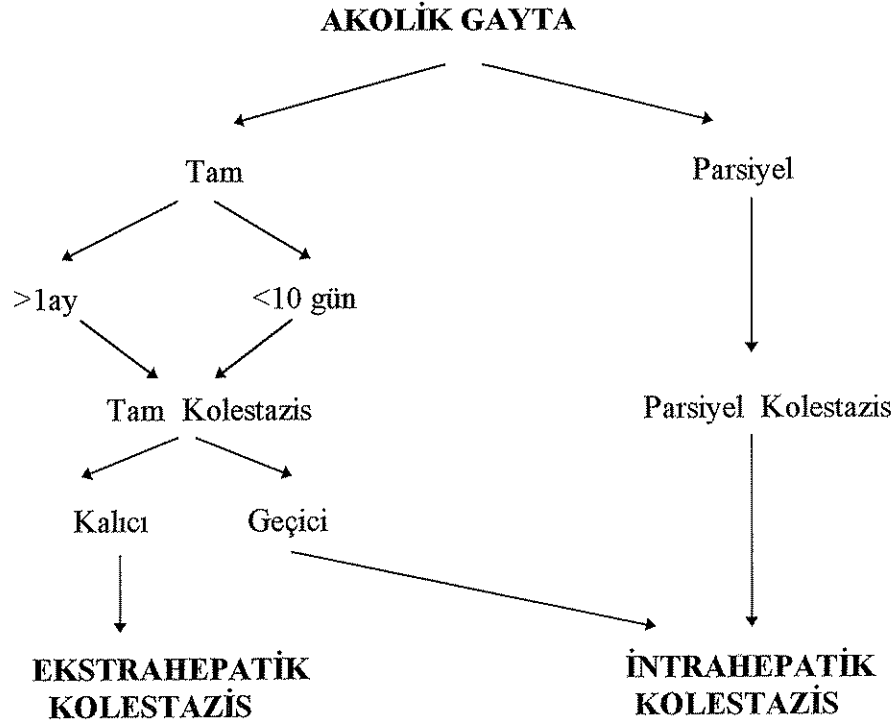
NEONATAL KOLESTAZİS

Yenidoğanda safra sentezi ve akışı ile ilgili mekanizmaların çoğu immatürdür¹. Kolik asidin kenodeoksikolikaside oranı erişkinlere göre oldukça düşüktür ki bu da fetal karaciğerde alfa hidroksilasyonun immatür olduğunu gösterir¹⁸. Hayatın ilk aylarında çoğunluğunu atipik safra asitlerinin oluşturduğu serum safra asit düzeyi oldukça yüksektir¹⁹. Safra akışı esas olarak safra asit 'output'u ve sentezlenen safra asitlerinin kalitesi ile ilişkili olduğundan bu yüksek düzeyde ve atipik safra asitleri safra asidine bağımlı safra akışını düşürerek kolestazise neden olurlar. "Fizyolojik kolestazis" denilen bu durum 4-6 ay devam edebilir^{1,4}.

Ayrıca yenidoğan, enfeksiyon, ilaçlar, total parenteral beslenme (TPN), hipoksi ve asidoz gibi etkenlere maruz kaldığında kolestazis geliştirmeye yatkındır⁴.

Kolestazis klinikte, 1,5 mg/dl'yi ya da total bilirubinin %15'ini geçen konjuge hiperbilirubinemi ile tanımlanır⁴. Yenidoğan döneminde şiddetli ve uzun süren hemolitik hastalık (ABO, Rh uyuşmazlığı gibi) sonucu orta veya küçük safra kanallarında safra birikimi olabilir²⁰. "Koyulaşmış safra sendromu" denilen bu kolestatik tablo genellikle 2-6 ay içinde kendiliğinden kaybolur, ancak 6-8 haftadan uzun süren tam kolestazis ileri araştırmayı gerektirir²⁰.

Neonatal sepsis ve prematürite dışında, ekstrahepatik biliyer atrezi (EHBA) ve neonatal hepatitler kolestazis nedenlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır⁴. Etiyolojiye yönelik yapılan tüm çalışmalara rağmen yine de bir grup nedeni bilinmeyen neonatal kolestazis vakaları kalmaktadır²¹. Neonatal kolestazis nedenleri uzun ve farklı olmasına karşın klinik göstergeleri hemen hemen aynı ve karakteristiktir²². Söz konusu infantta neden ne olursa olsun sonuçta safra akışındaki azalmayı gösteren sarılık, koyu renk idrar, açık renk veya akolik gaita gibi semptomlar vardır^{4,23}. Bu şekilde neonatal kolestazis tablosuna yol açan iki önemli hastalık, neonatal hepatitis ve EHBA'dır ki ikisinin ayrıncı tanısı çok önem taşır²². Her ikisinde de kolestatik yenidoğan semptomları aynıdır ancak akolik gayta ayrıncı tanıda çok önemli yer tutar(Şekil 3). İntrahepatik neonatal kolestaziste gayta açık renk veya akolik olabilir ancak bu daima geçicidir. Takip eden 10 günden sonra akolik gayta hala devam ediyorsa ekstrahepatik nedenli kolestazisi düşündürür^{6,23}.



Şekil: 3 İntrahepatik-ekstrahepatik Kolestazisin Ayırıcı Tanısında Akolik Gaytanın Yeri⁶

Ayrıca ekstrahepatik kolestaziste akolik gaytanın başlama zamanı daha erkendir, birçok hastada da fizyolojik sarılık ile kolestatik sarılık oluşumu arasında yaklaşık iki hafta kadar sarılıksız dönem vardır. Neonatal hepatitte ise bu dönem genellikle görülmez. EHBA kızlarda, erkeklere oranla sık görülür, doğum ağırlıkları neonatal hepatitte düşük iken bunlarda genellikle normaldir. Ailevi vakalar EHBA'de nadirken neonatal hepatitte %15-20 oranında rastlanır⁴. Ancak bunlar ayırıcı tanı için kesin kriterler değildir. Eğer neonatal hepatiti destekleyen enfeksiyon, metabolik vb. bir etiyolojik faktör bulunamamışsa ve 10 günden uzun süre akolik gayta devam ediyorsa, hepatobiliyer sintigrafi ile radyoaktif maddenin barsağa geçişinin olup olmadığı gösterilmelidir². EHBA'de hepatik uptake normal olduğundan ilk 5.dakikada karaciğer tam görüntü verir. 24.saatte radyoaktif madde halen karaciğer ve safra kesesinde görülürken barsağa geçiş hiç gözlenmez. Neonatal hepatitte ise hepatosit uptake'i bozuk olduğundan karaciğerde radyoaktif madde görüntüsü gecikir, biliyer ekskresyon da geç olacağından ancak 6 saat sonra gastrointestinal kanala radyoaktif maddenin geçtiği görülür².

Radyoaktif maddenin barsağa geçiş göstermesi EHBA'yi ekarte ettirirken, göstermemesi kesin EHBA tanısı koydurmaz. Ağır kolestaziste ekstrahepatik safra kanalları normal olsa bile radyoaktif maddenin atılımı bozuk olabilir ve geçiş gözlenmeyebilir. Bu nedenle sintigrafi yapılmadan 3-5 gün önce verilen 5 mg/kg/gün fenobarbital hem hepatik enzimleri indükleyerek, hem de safranın uptake ve ekskresyon fonksiyonlarını arttırarak spesifiteyi %63'den %94'e çıkarır. Ayrıca noninvazif metotlardan serum gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyinin 250 IU/lt'nin üzerinde olması da biliyer atrezi lehine yorumlanabilir²⁴. Tüm bunlara karşın kesin tanı konulamayan vakalarda kolanjiografi, karaciğer biyopsisi ve/veya eksploratif laparotomi yapılmalıdır⁴.

EKSTRAHEPATİK KOLESTAZİS

1. EHBA: Porta hepatis ile duodenum arasında total yada parsiyel patent bir safra kanalının olmamasını ifade eder. Ekstrahepatik kronik kolestazisin en sık nedeni olmakla beraber genel olarak nadir bir durumdur. İnsidansı 1/8000 ile 1/10000 arasında değişir⁶.

Klinik olarak, hasarı başlatan neden tam olarak aydınlığa kavuşmamış olsa da yapılan bazı çalışmalarda EHBA'li infantlardan rezeke edilen dokularda Reovirus Tip 3 antijenine rastlanmıştır^{25,26}. Ancak monozigotik ve dizigotik ikizlerde, EHBA'nin yalnızca ikizlerden birinde görülmesi etiolojide intrauterin enfeksiyonların geçerliliğini azaltmaktadır^{27,28}.

Histolojik olarak erken dönemde hepatik lobuler yapı genellikle korunmuştur. Safra kanalı proliferasyonu, portal ve peri lobuler fibrozis, safra tıkaçları ekstrahepatik biliyer obstruksiyonun lehine bulgulardır²⁹.

Tedavide genellikle Kasai operasyonu adı verilen hepatoportoenterostomi uygulanır²⁹. Tedavi edilmeyenlerde prognoz çok kötüdür, 2 ayda siroz gelişir ve genellikle iki yaşına gelmeden kaybedilirler²².

2.Koledok kisti

3.Biliyer kanahın intrinsik obstruksiyonu ve diffüz dilatasyonu

Ekstrahepatik kronik kolestazis vakalarının geri kalan %20'sini de bu iki durum oluşturmaktadır.

İNTRAHEPATİK KRONİK KOLESTAZİS

1.İdiyopatik Neonatal Hepatitis:

En sık rastlanan nedendir. İnsidansı her canlı doğumda 1/4800 ile 1/9000 arasında değişir¹. Vakaların ancak %25'inde enfeksiyöz, metabolik, genetik vb bir neden saptanabilmektedir²⁰. Epidemiyolojik anlamda neonatal hepatitis sporadik ve ailesel olarak ikiye ayrılabilir¹. İdiyopatik neonatal hepatitis erkeklerde daha sık görülür ve düşük doğum ağırlığı sık rastlanan bir bulgudur⁴.

Ailede pozitif öykü, gebelik komplikasyonları, gastrointestinal, hematolojik ve nörolojik semptomlar gibi erken sistemik bulgular, büyük ve sert karaciğer ve erken gelişen splenomegali neonatal hepatitis lehine bulgulardır. Gama globulin düzeyinde yükseklik, CMV, toksoplasma, rubella, sifiliz gibi TORCH enfeksiyonlarına özgü Immün globulin M antikor titrelerinde yükseklik, beraberinde bulunan mikrosefali, korioretinitis, vasküler veya iskelet anomalileri de spesifik tanıya götürmede yardımcı olur⁶.

Histolojik bulgular spesifik olmamakla beraber diğer neonatal hepatitis nedenlerini ekarte etmesi açısından yararlıdır. Genelde lobuler yapı bozulmuştur, dev hücre transformasyonu, ekstramedüller hematopoiezis, hepatosellüler ödem, fokal hepatik nekrozis görülür. Portal alanlar inflamatuvar hücre infiltrasyonu nedeniyle genişlemiştir, değişik derecelerde portal fibrozise rastlanabilir. Kanaliküler safra stazı belirgin olabilir ancak safra kanal proliferasyonu ve portal alanlarda safra tıkaçlarına genellikle rastlanmaz. Hepatosellüler hasarın şiddeti genellikle kolestazisin derecesi ile ilişkilidir¹.

2. Ailesel İntrahepatik Kolestazis:

İntrahepatik kolestazis sendromu ilk kez 1949 yılında, ekstrahepatik biliyer sistem normal, interlobuler safra kanallarında sayıca azalma şeklinde tanımlanmıştır³⁰. Bu

histolojik görünümü tariflemek için intrahepatik safra kanal atrezisi, displazisi, hipoplazisi ve “paucity” olmak üzere çeşitli isimler verilmiştir³¹.

Safra kanalı sayısında azalma (paucity) çocuklukta intralobuler safra kanal anomalilerinin en önemlilerinden birisidir. Gestasyonel yaşı 37 haftadan büyük olmak kaydıyla safra kanallarının portal alanlara oranı 0,9'dan az ise safra kanalı azlığı sözkonusudur³².

İntralobuler safra kanalı azlığı iki tiptir:

1. Sendromik (Alagille Sendromu)
2. Sendromik olmayan

Sendromik olmayan safra kanalı azlığı idiyopatik olabileceği gibi $\alpha 1$ antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, kromozom anomalileri, TORCH enfeksiyonları gibi primer bir hastalıkla beraber de olabilir⁶.

Diğer sendromlar:

- Byler hastalığı
- Norwegian kolestazis
- North American Indian Kolestazis
- Benign tekrarlayan intrahepatik kolestazis

Alagille Sendromu:

(= Watson-Alagille Sendromu)

(= Arteriohepatik Displazi)

(= Sendromik İntrahepatik Biliyer Hipoplazi)

(= İntrahepatik Biliyer Atrezi)

(= İntrahepatik Biliyer Disgenezis)

(= Sendromik İnterlobuler Safra Kanal Azlığı)

Bu sendromu Watson-Miller³³ ve Alagille³⁴ birbirlerinden bağımsız olarak tanımlamışlardır.

Tanı Kriterleri:

- 1.Kronik kolestazis
- 2.Kardiyak üfürüm
- 3.Vertebraal anomali
- 4.Oküler posterior embriyotokson
5. “Kolestaz yüzü” de denilen atipik yüz görünümüdür

Bunlardan, kolestazise ek olarak diğerlerinden herhangi iki tanesinin olması tanı için yeterlidir³⁵.

İnsidansı 1/100000'dir³⁶, cinsiyet farkı yoktur³⁷, düşük penetranslı otozomal dominant geçiş gösterir^{31,33,38}.

Alagille sendromlu hastalar infant ve çocukluk döneminde şiddetli kolestaz gösterirken yaş ilerledikçe klinik olarak kolestazda düzelme gözlenir³¹. Kolestaz, sarılık ve daha sıklıkla kaşıntı ile kendini belli eder. Genellikle 4-6. aylarda vücutta kaşıntı izleri belirince farkedilir³¹. Anikterik olsa bile 3 yaşına kadar hemen tüm hastalarda kaşıntıya rastlanır³⁴. Bazı hastalar gittikçe artan kaşıntı, siroz ve karaciğer yetmezliğine giderken³⁵, bazılarının semptomları hafif olduğundan erişkin yaşa kadar tanı almayabilirler³². Özellikle sol lobda belirgin hepatomegali tüm vakalarda mevcutken, splenomegali infant döneminde nadirdir, ikinci dekatta, genellikle portal hipertansiyonla beraber görülür³⁴.

Laboratuvar testlerinden, serum safra asitleri, transaminazlar, alkalin fosfataz, GGT, kolesterol ve konjuge bilirubinde artış gözlenir. Kolesterol düzeyi çok yüksek olup beraberinde ksantoma görülebilir³¹. Karaciğer patolojisinde klasik bulgu intrahepatik safra kanallarının azlığıdır³¹. Ancak erken dönemde yapılan biyopsilerde normal görülen safra kanallarının ileri dönemlerde biyopsi tekrarlandığında azalmış bulunması mümkün olabileceği gibi³⁹ erken dönemde yapılan ilk biyopside de safra kanal azlığı gösterilebilir³⁸. Bu safra kanal azlığının patogenezi tam bilinmemekle beraber, safrayı sekrete etme fonksiyonlarında bozukluk⁴⁰ veya vasküler yapıların ilk embriyolojik gelişim basamağında anomali olduğu öne sürülmektedir³².

Patognomonik bulguları:

1.Kardiyo-vasküler bulgular: Hastaların çoğunda doğumdan itibaren duyulan bir üfürüm vardır³¹. En sık görülen anomali pulmoner arter stenozudur ki en sık bifurkasyonda olmakla beraber herhangi bir yerde de olabilir³⁶. Tüm pulmoner vasküler ağaç hipoplastik olabileceği gibi tek başına veya diğer kardiyovasküler anomaliler ile beraber olabilir.³¹

2.Göz bulguları: En spesifik oftalmolojik bulgu “posterior embriyotokson”dur³⁴. Korneayı çevreleyen özel bir epitel olan desemet membran ile ön kamera endotelinin birleşim yerinde bulunan hattın kalınlaşmasıdır³¹. Doğumdan itibaren bulunan embriyolojik bir kalıntı olduğundan her yaş hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir³². Ayrıca gözde ekzotropiya, ektopik pupil, bant keratopati, koroidal katlantılar ve optik disk anomalilerine rastlanabilir³².

3.Kas-iskelet anomalileri: Vertebraların anterior arkuslarında füzyon defekti ile karakterizedir ve direkt filmde “kelebek vertebra” görünümü verir³⁴. Doğumdan itibaren görülebilmemesine karşın büyük çocuklarda daha iyi değerlendirilir³⁴. Diğer iskelet anomalilerinden hemivertebra⁴¹, kostalarda birleşme³³ ve kısa distal falanksalar³¹ görülebilir.

4.Yüz görünümü: Belirgin çıkıntılı alın, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, küçük nokta çene, semer burun ile karakterize yüz görünümleri vardır^{31,34}.

5.Santral Sinir Sistemi anomalileri: En sık görülen nörolojik bulgu arefleksidir ve E vitamini eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir⁴². Hastaların %16'sında mental retardasyon (IQ < 80) vardır³⁴. Zeka düzeyi normal olanlarda ise okul başarısızlığı, mesleklerinde performans düşüklüğü görülebilmektedir.³¹

6.Renal anomaliler: Böbrek fonksiyon bozukluğu olmaksızın pelvik reduplikasyon olabileceği gibi³³, hidronefroz, renal kist, tek böbrek, displastik böbrek, hatta renal tübüler asidoza rastlanabilir³⁵.

Alagille sendromlu hastaların çoğunun yaş ilerledikçe klinik düzelme gösterdikleri bilinse de artık ilk tanımlandığı kadar benign olmadığı, siroz, portal hipertansiyon, hipersplenizm, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve primer kalp hastalığına bağlı ölümler görülebileceği bildirilmektedir³⁵. Hatta siroz gelişmeden bile

çocuk ve genç erişkinlerde hepatosellüler Ca riski gösterilmiştir⁴³. Yaşam kalitesi ve süresini uzatmak amacıyla karaciğer transplantasyonu da tedavide yer almaktadır³⁵.

Sendromik Olmayan İnterlobuler Safra Kanal Azlığı:

Karaciğer biyopsilerinde tipik interlobuler safra kanal azlığı olup Alagille Sendromunun tipik bulgularını taşımayan hastalar bu isim altında toplanmıştır³¹. Beraberinde α 1 antitripsin eksikliği, Zellweger Sendromu bulunabilir. Genellikle düşük doğum ağırlıklıdır, klinik ve histopatolojik olarak Alagille'e benzemekle beraber, farklı olarak safra kanallarında azlık 3 aydan önce tespit edilir, portal fibrozis daha belirgindir, prognozları daha kötüdür, siroz ve ölümle sonuçlanır⁴².

Byler Hastalığı:

(= Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestazis)

(= Fatal İntrahepatik Kolestazis)

İlk kez 1965 yılında Clayton ve arkadaşları tarafından progresif intrahepatik kolestazis ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır⁴⁴. Jacop Byler soyundan gelen bir ailenin fertlerinde ilk kez tanımlandığı için Byler Hastalığı olarak adlandırılmıştır⁴⁴. Etkilenen çocuklar aynı aile içinde olduğundan ve rapor edilmiş başka birçok ailesel vakalar olduğundan otozomal resesif geçişli olduğu düşünülmektedir⁴⁵.

Bugüne kadar progresif intrahepatik kolestazis tanımlamasına uyan 100'e yakın vaka tanımlanmıştır ki, bu da çocuklarda rölatif olarak sık bir neden olduğunu düşündürmektedir^{45,46}. Doğum ağırlıkları genellikle normaldir, sıklıkla ailede akrabalık ya da aynı hastalıktan olan bir hasta öyküsü vardır³¹.

Klinik olarak hastalığın başlangıç yaşı değişebilmekle beraber genellikle neonatal kolestazis şeklinde yada ilk 6-12 ay içinde kaşıntı ve sarılık gibi semptomlarla ortaya çıkar³¹. Kaşıntı genellikle şiddetlidir ve ciltte ekskoriasyon veya mutilasyonla beraberdir ve genellikle bilirubin yüksekliği ile orantılı değildir⁴⁵. Sarılık açılır-kapanır nitelikte olsa bile kaşıntı devamlı ve şiddetlidir⁴⁵. Hastalık değişik klinik seyirler gösterebilir. Erken dönemde sarılık ve kaşıntı ile birlikte ishal ve yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı olarak rikets, kanama diyatezleri, nörolojik semptomlar gösterebilir^{31,45}. Hastalık

çoğunlukla asit, hepatik yetmezlik, ensefalopati ve ölümlü sonuçları³¹. Nadir olarak erişkin yaşa ulaşmış vakalar vardır³¹. İleri yaşlarda şiddetli kolestazise bağlı karaciğerde bakır birikmesi ve gözde Kayser-Fleischer halkası görülebilir⁴⁷.

Hepatomegali ilk muayeneden itibaren mevcutken, splenomegali hastalık ilerledikçe belirgin hale gelir^{31,45}. Büyüme geriliği hemen tüm vakalarda mevcuttur, gecikmiş adolesans ve amenoreye rastlanabilir⁴⁵. Alagille Sendromu'nda olduğu gibi tipik yüz görünüşleri olmasa da mental retarde, "kaba" diye tanımlanan yüz görünüşleri vardır³¹. Ancak zeka gelişimleri ve okul başarıları hemen tüm hastalarda normal sınırlardadır⁴⁵.

Byler hastalığının patogeneğinde safra asit metabolizma bozukluğu³¹, konjuge safra asitlerinin kanaliküler membranlardan geçmesinde defekt söz konusudur, buna bağlı kolestazis geliştiği düşünülmektedir⁴⁵. Serumda total safra asit konsantrasyonu yüksekken, safrada çok düşük bulunmuştur ki bu da diğer kolestatik karaciğer hastalıklarına göre total safra asit sekresyonunun 100 kat azalmış olduğunu göstermektedir. Bu safra asit sekresyonundaki defekt sadece KDKA'ı değil tüm safra asitlerini ilgilendirmektedir⁴⁸.

Gama glutamil transpeptidaz (GGT) insan ve hayvan dokularında bulunan bir aa. transport enzimidir. Diğer birçok kolestatik karaciğer hastalığında yüksek düzeyde bulunurken, Byler hastalığında normal olması bu hastalıkta safra kanal hasarından çok kanaliküler sekresyon defekti olduğunu düşündürmektedir^{48,49}. Duktular epitelyumda lokalize bir enzim olan GGT'nin serum seviyesinin yüksek olması, kolestazisin safra kanal hasarına, normal olması ise, hepatosellüler hasara bağlı olarak geliştiğini düşündürür⁵⁰. Kolestazisde, kanaliküler safranın geri kaçarak sinüzoidal kan akımına karışmasıyla serum GGT aktivitesi yükselir. Byler'da ise safra asit sekresyonundaki bozukluğa bağlı olarak kanaliküler mesafede primer safra asitleri bulunmaz, GGT'nin normal olmasının nedeni de budur⁵⁰.

Biyokimyasal olarak; serum transaminaz düzeyleri orta derecede yüksektir³¹. Serum safra asitleri, alkalin fosfataz, konjuge bilirubin diğerlerinde olduğu gibi Byler'da da yüksektir ancak farklı olarak GGT ve kolesterol seviyeleri normal veya normale yakın düzeydedir^{31,45} ve klinikte hastalığın tanısında yararlıdır^{45,51}. Nadir de olsa Byler hastalığında ter testi yüksekliği bildirilmiştir⁵². Kistik fibrozis hariç başka hiçbir kolestatik sendromda ter testi yükselmeyeceği düşünülürse tanıda yardımcı olabilir.

Histolojik olarak tüm biyopsilerde hepatosit ve kanaliküler seviyede kolestazis mevcuttur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren karaciğer hücre yapısı bozulmuştur ve hemen hepsinde hepatositlerde ballooning dejenerasyon mevcuttur. 3 yaş altında daha sık olmakla beraber ileri çocukluk döneminde de görülebilen dev hücre transformasyonu sık rastlanan bir bulgudur. Safra kanal azlığı da sık görülür, son dönem histolojilerinde daha belirgin olmak üzere fibrozis ve duktular proliferasyon artma eğilimindedir. İlk 2 yaşına kadar yapılan biyopsilerde %76 oranında değişik derecelerde fibrozise rastlandığı düşünülecek olursa fibrozis en erken bulgulardan biri de olabilir. Hastalık ilerledikçe fibrozis artar ve biliyer siroz gelişir. Hepatosellüler Ca geliştirme riski de sözkonusudur. İnflamatuvar infiltrasyonun olmaması nedeniyle bu epitelyal değişiklikleri yapan olayın destruktiften çok dejeneratif bir olay olduğu düşünülebilir. Erken dönemdeki histolojik bulgular diğer neonatal kolestazis nedenlerinden ayırt ettirici nitelikte olmadığından diğer klinik tanı kriterleri ile beraber değerlendirilmelidir⁵³.

Tedavide tüm kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet, yağda eriyen vitamin takviyesinin yanısıra en major ve dayanılmaz semptomu olan kaşıntı için fenobarbital, kolestiramin, rifampisin, UV ışın tedavisi, antihistaminik ve karbamezapim denenmiştir. Eksternal biliyer diversiyon, plazmaferezis, UDKA de kullanılmış ve kısmen iyi sonuçlar alınmıştır⁴⁵.

Benign Tekrarlayıcı İntrahepatik Kolestazis:

İlk kez 1959 yılında tekrarlayan kolestazis olarak rapor edilmiştir⁵⁴. Progresif karaciğer hastalığı geliştirmeden, ataklar halinde seyreden, sadece karaciğerde sınırlı, benign bir durumdur³¹. Hastalığın başlangıç yaşı değişmekle beraber yenidoğan döneminde pek görülmez, ilk atak genellikle 1-15 yaş arasında görülür³¹. Atak sırasında kaşıntı, sarılık, yumuşak gaita, iştahsızlık, abdominal rahatsızlık gibi semptomlar ve muayenede orta derecede hepatomegali, hafif hassasiyet vardır³¹. Laboratuvar testleri, serum safra asitleri, alkalen fosfataz (ALP), transaminaz ve kolesterol yüksekliği ile kolestazisi düşündürür. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda yuvarlak hücre infiltrasyonu, safra ile boyalı kupffer hücreleri belirgindir. Ataklar arasında laboratuvar testleri ve klinik tamamen normaldir. Tekrarlayıcı ataklara rağmen biyopside, lezyonda ilerleme gözlenmez^{16,55}.

Benign tekrarlayıcı intrahepatik kolestaziste, safra asitlerinin kolona hızla akışı nedeniyle gaytayla safra asit kaybının arttığı ve safra asit havuz hacminin azaldığı, bu kısıtlı safra asit havuzu nedeniyle karaciğerin kolestatik ajanlara olan hassasiyetinin arttığı öne sürülmektedir⁵⁶.

KONJENİTAL HEPATİK FİBROZİS

Karaciğer ve böbreğin polikistik hastalığı olup, otozomal resesif geçişlidir⁵⁷. Klinikte özellikle sol lobu tutan sert hepatomegali ve splenomegali ile karakterize olup, genellikle 3-5 yaşlarında hematemez, melana ile kendini gösterir⁵⁸. En önemli bulgusu portal hipertansiyondur. Patogenezi tam bilinmemekle beraber hepatik fibrozis ve/veya portal ven anomalilerine sekonder olduğu düşünülmektedir. Portal ven anomalileri ve intrahepatik dallarda duplikasyon karakteristiktir. Portal ven trombozu da bildirilmiştir. İntrahepatik dallarda dilatasyon olduğundan kolanjitis riski fazladır. Diğer vasküler anomaliler ve kongenital kalp hastalıkları da beraberinde bulunabilir³².

Periportal ve perilobuler fibrozis çok belirgindir ancak hepatositler normaldir, kolestazis çok nadir gelişir. Ancak, akut inflamatuvar kolanjitis durumlarında kolestazis gelişebilir. Biyokimyasal olarak transaminazlar ve bilirubin genellikle normaldir ALP ve GGT’de hafif bir yükselme olabilir⁵⁷.

Tedavide portosistemik şant seçilebilir. Staz ve tedaviye dirençli kolanjitis durumlarında koleretik bir ajan tedaviye eklenebilir. Bu amaçla DKA, antibiyotik tedavisine ek olarak kullanılmıştır. Potent bir koleretik olan UDKA de bu amaçla kullanılabilir³².

KAROLİ HASTALIĞI

Ailesel, kongenital, intrahepatik safra kanallarının birçok segmentinde sakkuler dilatasyonlarla karakterizedir³².

TİROZİNEMİ TİP 1

Fumarilasetoasetat hidrolaz enzim eksikliğine bağlı olarak organizmada biriken tirozin, karaciğer, böbrek ve santral sinir sisteminde hasara yol açar⁵⁹.

Akut neonatal formunda ilk 6 ay içinde büyüme - gelişme geriliği, irritabilite, kusma, ishal gibi semptomlar görülür. Hepatomegali, sarılık ve kanama diyatezi gelişir ve genellikle 2 yaşından önce hepatik yetmezlik ile kaybedilirler⁵⁹. Kronik formunda ise genellikle hepatik ve renal tübüler bozukluk ön plandadır, karaciğer bozukluğu daha çok siroz şeklinde seyreder^{60,61}.

ALFA 1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Alfa 1 antitripsin (α 1AT); çoğunlukla karaciğerden, kısmen de makrofajlar ve intestinal duvardaki epitel hücrelerinden sentezlenen 394 aa.li bir glikoproteindir. α 1 AT geni kromozom 14 q 31-32.3 yerleşimlidir. Lökosit elastaz inhibitörü olan α 1 AT, pulmoner dokuyu elastolitik hasardan korumada önemli rol oynar. Konjenital eksikliğinde pulmoner amfizem riski çok yüksektir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber α 1 AT eksikliği, kronik karaciğer hastalığı ile de ilişkilidir⁶².

Alfa 1 AT elektroforetik olarak heterojen bir proteindir, izoelektrik noktada 8 değişik bant oluşturur. Bu elektroforetik patern genetik olarak birbirinden bağımsız 2 kodominant allel ile belirlenir. 75'den fazla değişik allel tanımlanmıştır, herbiri bir α 1 AT varyantını kontrol eder. Her varyantın kendi izoelektrik noktası ve elektroforetik paterni vardır. Bu α 1 AT varyantları 4 kategoriye ayrılmıştır⁶²:

- 1.Normal varyantlar: Serum α 1 AT düzeyi normaldir (150-350 mg/dl arası).
- 2.Defektif varyantlar: α 1 AT düzeyi normalden düşüktür (15-50 mg/dl), protein fonksiyonu normal veya değildir.
- 3.Null varyant: α 1 AT sentezi hiç yoktur.
- 4.Disfonksiyonel varyantlar: Normal miktarda ancak fonksiyon görmeyen protein sentezlenir.

Eğer sahip olunan allel PiZ ise serum α 1 AT düzeyi düşüktür. Homozigotlarda (PiZZ) α 1 AT daha da düşüktür. Bu hastalarda hepatosit endoplazmik retikulumunda α 1 AT inklüzyonu bulunabilir⁶³.

α 1 AT eksikliği olan kişiler , popülasyonun geri kalanına göre yüksek oranda karaciğer hastalığı geliştirme riskine sahiptirler. α 1 AT eksikliği olan yenidoğanların %10'u ilk 3-4 ay içinde belirgin kolestaz geliştirirler ve siroza gidiş gösterirler.²¹ Doğum ağırlığı, kolestazın şiddeti ve/veya süresi, başlangıçtaki histolojik tablo veya karaciğer hasarının şiddeti ile ilgili diğer bulguların prognozu belirlemede yeri yoktur⁶³.

Yenidoğanda morfolojik olarak, dev hücre transformasyonu, minimal inflamasyon, hepatosellüler hasar ile neonatal hepatitise benzer tablo oluşabileceği gibi, duktular proliferasyon ile beraber değişik derecelerde portal fibrozis görülerek ekstrahepatik biliyer atrezi ile de karışabilir. İntrahepatik duktular hipoplazi 'paucity of bile ducts' görülebilir. Bazen hepatositlerde lipofuksin benzeri pigment granüllerine rastlanabilir. PAS (+) globüller ya çok küçüktür ya da tam tespit edilemez. Yaş ilerledikçe periportal hepatositlerde görülen PAS (+) globüllerin büyüklüğü artar. İleri çocukluk döneminde dejeneratif, inflamatuvar ve reperatif değişikliklerin hepsi kaybolabilir veya piece meal nekrozu ile giden kronik aktif hepatit tablosu veya erken siroz gelişimi görülebilir⁶⁴.

Hastaların izleminde; infant döneminde karaciğer hastalığı ortaya çıkanların yaklaşık %5'i dekompanze siroza gider ve ilk yıl içinde ölür. Geri kalanlarda akut hepatit düzelir, sarılık açılır, büyüme hızı düzelir. Çoğunun fizik muayenesinde hepatomegali (splenomegali var veya yok) devam eder, transaminazlar, ALP, GGT düzeyleri yüksek kalır⁶⁵.

Tedavide, destekleyici tedavinin dışında, son dönem kronik karaciğer hastalığında karaciğer transplantasyonu tek yoldur⁶⁶.

SAFRA ASİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Uzun yıllardır safra asitleri karaciğer hastalıklarının patogenezinde soruşturulmuştur. Ancak SA'nin karaciğer hasarı üzerindeki esas rolü halen çözümlenememiştir. Son zamanlarda SA sentezinde spesifik enzim eksikliklerinin tanımlanması, birçok ailesel ve idyopatik hepatitlerin nedeni olduğunu düşündürmektedir. SA sentezi ile ilgili spesifik enzim aktivitelerinin eksikliği , SA akışının sağlanmasında gerekli primer SA üretimini azaltmakta ve karaciğer hasarı için potansiyel taşıyan atipik SA'lerinin yapılmasına neden olmaktadır¹³.

Kolesterolden SA sentezindeki yol en azından 9 ana reaksiyon gerektirir. Herbiri başka enzimlerle katalize edilir¹³:

1.Basamak:(Kolesterol 7 alfa hidroksilaz): Bu ilk basamak, nükleusun C-7 pozisyonuna bir hidroksi grup katılmasıdır. Bir mikrozomal enzim olan 7 alfa hidroksilaz tarafından katalize edilir. Bu, safra asit sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olduğundan çok önemlidir. Kolestiramin de bu enzimin aktivitesini artırır.

2.Basamak:(3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz / izomeraz): Mikrozomal 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz / izomeraz enzimi ile 7 alfa hidroksi kolesterol, 7 alfa hidroksi-4 kolesten-3 one'a dönüşür. Oksidasyon ve izomerasyon olmak üzere iki kompleks reaksiyondan oluşur.

3.Basamak:(12 alfa hidroksilasyon): Kolik asit sentez yolunun başlangıcıdır. Sitokrom P-450 bağımlı mikrozomal enzim olan 12 alfa hidroksilaz ile 7 alfa hidroksi 4-kolesten-3 one, 7 alfa, 12 alfa-dihidroksi 4-kolesten 3-one'a dönüşür.

Biliyer drenaj, açlık bu enzimin aktivitesini artırır. Kolestiramin kullanımında KA / KDKA oranının artma nedeni de muhtemelen karaciğere normal SA dönüşünün engellenmesidir.

4.Basamak:(Delta4-3 oxosteroid 5 beta redüktaz):NADPH bağımlı bir enzimdir.

5.Basamak:(3 alfa hidroksisteroid dehidrogenaz)

6.Basamak:(C-26 hidroksilaz)

7.Basamak:(Kolestanoik asit oluşumu)

8.Basamak:Yan zincirlerin oksidasyonu

9.Basamak: SA'nin konjugasyonu.

SA'leri, sentezleri tamamlandıktan sonra glisin ve taurin aa.leri ile konjuge olurlar. SA'lerinin konjugasyonu, molekülün polaritesini arttırdığı için çok önemlidir. Normal erişkinde, glisin-taurin konjuge SA oranı 3/1'dir. Ancak hayatın erken döneminde, taurinden zengin beslenmeyle bu oran değişebilir.

Fetal hayatta SA sentezi:

Primer SA sentezi en erken 12. gestasyonel haftada başlar. Prematür olmayan infant ve erişkinde predominant SA , KA iken, erken dönemde KDKA konsantrasyonu daha fazladır. Bunun nedeni tam bilinmemekle beraber , erken hayatta 12 alfa hidroksilaz aktivitesinin immatür olması nedeniyle KA sentezinin az olma ihtimali vardır¹³.

İlginç olarak, yenidoğan ve fetusun biyolojik sıvılarının analizi şiddetli kolestazisi olan erişkin hastaları andırır. Hiyokolik asit fetusun major safra asitidir ve konsantrasyonu KA'ı geçer. Sekonder SA'leri fetal safrada çok düşük oranlarda bulunur. Nedeni fetal barsakta bakteriyel floranın olmaması ve sekonder SA'nin maternal plasental transportudur¹³.

Erişkin safrasında glisin-taurin konjugatlarının oranı 3/1 iken, fetal safrada total SA'nin %85'i taurin konjugatıdır.

SA sentez defekti ile ilgili yayınlanan ilk rapor cerebrotendinous xantomatozis ve daha sonra da cerebrohepatorenal sendromdur¹³.

PEROKSİZOMAL BOZUKLUKLAR

Peroksizomlar yağ asitlerinin beta oksidasyonunda anahtar rolü oynayan subsellüler organellerdir. Kolesterolün peroksizomal sentezinde rol oynadığından primer SA'nin sentezinde gereklidirler¹³.

Peroksizomal disfonksiyonun derecesine göre 3 gruba ayrılırlar¹³:

A. Peroksizom miktar ve fonksiyonunda bozulma ile giden genetik hastalıklar.

- 1.Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger Sendromu)
- 2.İnfanıl Refsum Hastalığı
- 3.Neonatal adrenolökodistrofi
- 4.Hiperpipekolik asidemi
- 5.Rizomelik Kondrodisplazi Punktata

B.Peroksizom miktarı normal ancak fonksiyonunda bozukluk ile giden genetik hastalıklar.

1.Pseudo Zellweger Sendromu

C.Peroksizom miktarı normal ancak tek enzim defekti ile giden genetik hastalıklar.

1.X-Linked Adrenolökodistrofi

2.Erişkin Refsum Hastalığı

3.Akatalasemi

Hastalıkların klinikleri birbirine benzer:

- Ciddi hipotoni
- Psikomotor retardasyon
- Hepatomegali
- Simian katlantısı
- Kraniyofasiyal dismorfizm
- Gelişme geriliği

KİSTİK FİBROZİS

Kistik fibrozis (KF), sıklıkla akciğer, pankreas, barsak ve karaciğeri ilgilendiren, otozomal resesif geçişli, insidansı 1/200 ile 1/3000 arasında değişen bir hastalıktır. Geni 7. kromozomun uzun kolunda lokalizedir⁶⁷. Etkili akciğer tedavi programları ve beslenmenin düzeltilmesi ile son yıllarda yaşam süresi uzatılmış ve hepatobiliyer sistem problemleri daha sık görülmeye başlanmıştır. Siroz insidansı çocuklarda %0.5'den 8'e, adolesan ve genç erişkinlerde %5'den 20'ye çıkmıştır⁶⁸.

Hepatobiliyer sistemle ilgili klinik bulgular⁶⁷:

- Uzamış kolestatik sarılık
- Hepatomegali ve/veya splenomegali
- Varis kanamaları
- Masif dalak büyümesi
- Dekompanze siroz
- Kolelitiyazis

- Ekstrahepatik safra kanal obstrüksiyonu
 - *Pankreatik fibrozis ile ana safra kanalının basıya uğraması
 - *Malign kolanjiokarsinoma

Hastalarda şiddetli karaciğer hasarı çok sık değildir, fakat otopsilerde %50 oranında küçük safra kanallarında obstrüksiyon bulunmuştur. En erken görülen lezyon portal alanlarda safra kanalı hiperplazisidir. Fokal biliyer siroz KF için oldukça karakteristiktir. Parankimal yapı ve hücre ilişkileri iyi korunmakla beraber , küçük kanallarda eozinofilik tıkaçlar, kronik inflamatuvar reaksiyon ve artmış fibröz doku görülür. Büyük intra ve ekstrahepatik safra kanalları koyulaşmış mukus nedeniyle genişleyebilir.Yağ malabsorbsiyonu ve malnutrisyona bağlı sentrilobuler yağ infiltrasyonu karaciğer biyopsilerinde sık rastlanan bulgulardır. Mikronodüler siroz ve portal hipertansiyon ileri çocuklukta ve adölesan dönemde ortaya çıkabilir⁶⁷.

KF'de müküs plaklarla safra kanaliküllerinde oluşan tıkanma sonucu karaciğer hücrelerinde birikime uğrayan KDKA ve LKA gibi toksik potansiyeli olan safra asitleri kolestazise ve siroza neden olur^{17,69}. Hidrofilik , koleretik bir SA olan UDKA viskoziteyi azaltıp , safra akışını artırması nedeniyle kolestazisi olan KF tedavisinde kullanılmıştır^{68,70,71,72,73}, hepatik fonksiyonlar ve beslenme bozukluklarında yararlı etkileri olduğu bulunmuştur⁶⁸.

TOTAL PARENTERAL BESLENMEYE BAĞLI KOLESTAZİS

İlk kez 1971'de Peden, bir preterm infantta TPN ve kolestatik karaciğer hastalığının birlikteliğini göstermiştir. Kolestatik karaciğer hastalıkları , TPN'nin kesilmesinde kateter komplikasyonlarından sonra ikinci önemli nedeni oluşturmakta, insidansı %7 ile %57 arasında değişmektedir⁷⁴.

Patogeneizde tek bir etken yoktur. Toksikite, parenteral nütrisyon solüsyonları içindeki komponentlerin eksikliği , prematürite, enteral beslenememe , enfeksiyon, cerrahi ve diğer klinik durumlar sözkonusu olabilir⁷⁴. Uzun süre oral beslenememe, safra akımı uyarımını azaltır. Hiperalbuminasyon solüsyonlarına eklenen maddelerin direkt toksik etkileri , nötral - aromatik aminoasitlerin uygun olmayan oranları ve taurinden fakir solüsyonlar potansiyel kolestatik toksik faktörleri oluşturur²⁰.

Laboratuvar bulguları olarak ilk serum SA yükselir. Bunu direkt bilirubin ve transaminazlar izler. Biyopside; izole hepatosit nekrozu, ballooning dejenerasyon, fibröz doku artışı ile portal alanlarda genişleme gözlenir²⁰. Buna karşın prognozu oldukça iyidir. TPN kesildikten 1-4 ay sonra karaciğer bulguları düzelir. Ancak, özellikle uzun süre (3-4 aydan fazla) TPN almış yenidoğanlarda portal fibrozis ve siroz gelişimi gözlenmiştir²⁰.

KOLESTAZISDE ORTAK KLİNİK BULGULAR (Şekil 4)

1. İdrar renginde koyulaşma
2. Kaşıntı
3. Sarılık
4. Hepatomegali ve / veya splenomegali
5. Açık renk veya akolik gayta
6. İshal / malabsorbsiyon
7. Hipoprotrombinemi

Kolestazisde konjuge hiperbilirubinemiye bağlı sarılık vardır ki bu da konjuge bilirubinin totalin %15-20'sini geçtiği durumlarda sözkonusudur²². Konjuge bilirubinin idrarla atılmasından dolayı idrar rengi koyulaşır. Safra akışı azaldığından, gaytaya geçen safra pigmentleri de azaldığı için gayta açık renk veya akoliktir. İnce barsağa geçen SA miktarında azalma nedeniyle yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğu ve sonuçta steatore , kalori eksikliğine bağlı malnutrisyon, K vitamini eksikliğine bağlı koagulopati⁷⁵, E vitamini eksikliğine bağlı ataksi, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü, arefleksi, hemoliz ve buna bağlı hemolitik anemi görülür⁷⁵. A vitamini eksikliğine bağlı ; kseroftalmi, keratomalazi, kuru ve kaba cilt⁷⁵, D vitamini eksikliğine bağlı; hipokalsemi, hipofosfatemi, tetani, osteomalazi ve rikets görülür^{22,75}.

Kaşıntı, kronik kolestazisli hastalarda sık görülen bir semptomdur. Kaşıntı, ağrı ile aynı nöral reseptör ve yolları paylaşan bir yüzeysel duyudur⁷⁶. Başlıca iki tıbbi önemi vardır: Birincisi ağrı gibi kaşıntı da kişinin yaşam kalitesini bozar. Uyku ve konsantrasyonu bozar, sürekli zihni meşgul edici hale gelir. İkinci olarak da kaşıntı, gizli bir hastalığın

semptomu olabilir⁷⁶. Doğrudan bir cilt hastalığının semptomu olabileceği gibi kaşıntı ile giden renal, hematopoetik, endokrin, hepatik, vb. birçok sistemik hastalık vardır⁷⁶. Kronik kolestaziste kaşıntı, sürekli veya aralıklı olabileceği gibi jeneralize veya vücudun belli bir bölgesine lokalize de olabilir⁷⁷. Derecesi, kişinin normal aktivitesini etkilemeyecek kadar hafif, uyku bozukluğu yaratacak kadar şiddetli ve tedaviye cevapsız olabilir⁷⁷.

Kolestazisteki kaşıntının nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak, kolestazisteki biriken SA ile ciltteki sinir uçlarının etkileşmelerine bağlı ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir^{77,78}. Ancak yapılan çalışmalarda cilt dokusunda^{79,80} ve cilt interstisyel sıvısında⁸¹ ölçülen SA düzeyinin serum SA düzeyi ile korele olduğu halde kaşıntı ile korele olmadığı gösterilmiştir⁸². Bu da kaşıntının gelişmesinde başka bir mekanizma(lar), ya da en azından ek bir mekanizma olma olasılığını getirmektedir⁸². Karaciğerde⁸³ ve ciltte⁷⁹ yüksek konsantrasyonda biriken SA'den salınan, safra tuzu olmayan bir pruritogenik metabolitin kaşıntıya neden olduğu düşünülmüştür^{79,83}. Safra asitleri deterjan etkiye sahiptir, membran akıcılığını değiştirir ve belki de pruritogen salınımına neden olur. Ancak öne sürülen bu pruritogen maddenin yapısı ve etkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bunların yanısıra kaşıntıdan endojen opioidler de sorumludur.⁸² Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda endojen opioidlerin plazma düzeyleri genellikle yükselmiştir. Daha spesifik olarak, barsakta sentezlenen bir endojen opioid olan met-enkefalinlerin primer biliyer siroz'da (PBS) arttığı gösterilmiştir. Ancak met-enkefalin seviyesinin kaşıntı ile değil, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumda opioidlerin de etki mekanizmaları bilinmezliğini korumaktadır⁸². Sonuçta kaşıntıya neden olan tek bir faktör değil, belki de kimisi henüz tanımlanmamış birçok faktör söz konusudur⁸².

KOLESTAZİS

(Safra akımında azalma)

Retansiyon / Regürjitasyon

*Safra asitleri: -Kaşıntı
- Hepatotoksisite

*Bilirubin: -Sarılık

*Kolesterol: -Ksantomatozis
-Hiperkolesterolemi

*Eser elementler: Cu vb.

İntraluminal safra asit
konsantrasyonunda azalma

Malabsorbsiyon

*Yağ: -Malnutrisyon
-Büyüme geriliği

*Yağda çözünen vitaminler:
-A:Kalm cilt
-D:Osteopeni
-K:Hipoprotrombinemi
-E:Nöromusküler
dejenerasyon

*İshal / Steatore

PROGRESİF KARACİĞER HASTALIĞI

(Biliyer Siroz)

Portal hipertansiyon

*Hipersplenizm *Asit *Kanama (Varis)

Karaciğer Yetmezliği

Şekil 4 : Kronik Kolestazisin Klinik Bulguları¹

KRONİK KOLESTAZİSİN TEDAVİSİ

Spesifik tedavisi olan biliyer atrezi, enfeksiyöz ve metabolik nedenler ekarte edildikten sonra destekleyici tedavi yapılır.

Beslenme Desteği: Hangi nedenle olursa olsun kolestazis, safra asit sekresyonundaki azlığa bağlı olarak yağ sindirim ve absorpsiyonunda bozulmaya yol açar⁴. Orta zincirli yağ asitleri suda çözünürlükleri daha fazla olduğundan, absorpsiyon için SA'ne ihtiyaç duymazlar, kolestazisde uzun zincirli yağ asitlerine oranla daha iyi absorbe olurlar, bu nedenle kalori ihtiyacını sağlamak amacıyla infantın beslenmesinde kullanılabilirler^{76,77}.

Vitamin eksikliklerinin tedavisinde, yağda çözünen oral vitamin preparatları yeterince absorbe olamayacağından, suda çözünen ya da parenteral formları kullanılabilir⁶. Yağda çözünen diğer vitaminlerin intestinal absorpsiyonunu arttırıcı etkisi olan "Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate"(TPGS) nin diğer vitaminler ile beraber kullanımı vitamin eksikliğini giderebilir^{75,84}.

İki ayda bir 100.000 IU Vitamin A IM verilebileceği gibi TPGS ile beraber günde 5000-20.000 IU oral Vitamin A dozu yeterli olabilir⁷⁵.

Vitamin D eksikliği için; 2-4 mikro gr/kg/gün, oral 25-OH D verilmesi Vitamin D dengesini korur⁷⁵.

Haftada 2 ile 8 kez 2.5-5 mg oral Vitamin K önerilmektedir. TPGS ile birlikte verildiğinde absorpsiyonu artar. Eğer oral Vitamin K yeterli olmuyorsa IV veya IM kullanılabilir. Ayda 2-5 mg Vitamin K IM yapılır. Masif, hayatı tehdit edici kanama varsa veya cerrahi girişim uygulanacaksa IV Vitamin K ve taze donmuş plazma takviyesi mutlaka yapılmalıdır⁷⁵.

Vitamin E eksikliğinin tedavisinde oral Vitamin E preparatı 10-25 IU/kg/gün ile başlanıp 100-200 IU/kg/gün dozuna çıkarılır. Eğer cevap alınmazsa 20-25 IU/kg/gün dozunda TPGS oral olarak verilebilir^{75,85}.

Asit ve karaciğer yetmezliği varlığında tuz kısıtlaması (1-2 mEq/kg/gün) ve furosemid gibi bir diüretik kullanılması gerekebilir⁴.

Kronik kolestazisin ve hastayı en çok rahatsız edici semptomu olan kaşıntının tedavisinde birçok ajan kullanılmış ve halen kullanılmaktadır. Ancak hepsinin de başarısı sınırlı kalmaktadır.

Kolestiramin ve kolestipol: Kolestiramin ve kolestipol, absorbe olmayan, barsak lümeninde safra asitleri ve kolesterole bağlanarak, onların feçes ile atılımını sağlayan bir anyon değiştirici reçinedir^{4,82}. Serum SA havuzunu azaltır ancak, potansiyel toksik etkisi daha fazla olan KDKA ve DKA gibi dihidroksi SA'ne afinitesi trihidroksi SA'ne (KA) göre daha fazladır^{3,82}. Kolestiramin, SA'ne bağlanarak enterohepatik sirkülasyonu bozar ve SA sentezini ve safra asidine bağımlı safra akışını hızlandırır⁴. Bu ilaçların kaşıntıyı azaltıcı etkisindeki mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir^{3,82}. Başlangıçta SA düzeyini düşürücü etkisi ile açıklanmaya çalışılmışsa da, her zaman SA'ni düşürmemesi⁸², kolestazis olmayan üremi³, polistemia vera³, gibi hastalıklarda da kaşıntıyı azaltması ve cilt ve serum SA düzeyi ile kaşıntı arasında korelasyon olmaması nedeniyle başka faktörleri de bağlayıcı etkisi söz konusu olabilir⁸².

Kolestiramin günde 1-3 kez 4gr dozunda kullanılır. Bulantı, hazımsızlık, şişkinlik, kabızlık ve yağ malabsorbsiyonuna bağlı steatore gibi yan etkileri görülebilir^{75,76,82}. İnce barsakta safra asitleri ve kolesterole bağlandığı için yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonuna neden olabilir⁸⁶. Yüksek dozda hipokloremik alkalozu neden olabilir³. Bu durumda hemen kesilmelidir. EHBA'de kullanılmaz¹⁰.

Fenobarbital: Safra kanallarının patent olduğu durumlarda fenobarbital, safra akımının, SA'ne bağımlı olmayan fraksiyonunu stimüle eder, hepatik SA sentezini artırır ve SA'nin feçes ile atılımını hızlandırır⁶. Fenobarbital, üridindifosfat glukoz dehidrogenaz ve glukuronil transferaz enzim aktivitelerini artırır⁴. Aynı zamanda mikrozomal sitokrom P-450 bağımlı enzimlerle SA'nin hidroksilasyonunu hızlandırdığı da bilinmektedir⁴. Fenobarbital kullanımı ile intrahepatik kolestazisde serum SA'deki azalma, tetrahidroksile SA yapımını arttıran, atipik hidroksilleyici enzimlerin indüksiyonu ve oluşan bu SA'nin idrarla hızla itrah edilmesiyle de açıklanabilir⁴. En önemli klinik etkisi kaşıntı kontrolüdür⁸⁷. Fenobarbital 5 mg/kg/gün dozunda kullanılır, sedasyon, davranış değişiklikleri ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkileri görülebilir.

Rifampisin: Tüberküloz tedavisinde sıkça kullanılan bir antimikrobiyal ilaç olan rifampisin kaşıntıda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini "mixed function oksidaz"

sistem aktivitesini arttırarak ve hepatic sitokrom P-450 içeriğini arttırarak göstermektedir. Bu, 6 alfa hidroksilasyonu ve dolayısıyla SA'nin 6 alfa glukoronidasyonunu sağlar ve böylece toksik safra asitleri azalır. Diğer tedavilere rağmen kaşıntıda düzelme olmayan intrahepatik kolestazis vakalarında 4-10 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir⁸⁸.

Kortikosteroidler: Etkisiz olduğu ve ciddi enfeksiyonlara eğilim yarattığı için intrahepatik ve ekstrahepatik kolestatik sendromlarda kullanılmazlar⁶. Neonatal hepatitis tedavisinde birkaç ay süreyle kullanılmış ancak çok iyi sonuçlar alınmamıştır²¹.

Androjenler: Norethandrolon, methyltestesteron, methandrostenolon gibi androjenlerin aslında kolestazis yapıcı etkileri olduğu bilinmesine karşın³, bazı vakalarda kaşıntıyı düzeltmektedir⁸².

Opioid antagonistleri: Kaşıntı duyusunun opioid reseptör sistemle taşınma olasılığı göz önüne alınırsa, opioid antagonistlerinin kronik kaşıntıda kullanılması sözkonusu olabilir⁸². Bu konuda naloksan infüzyonu ve oral opioid antagonisti preparatı olan nalmeferen kullanımı henüz araştırma aşamasındadır^{3,82}.

Propofol: Propofol, anestezinin indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan, sedatif-hipnotik bir maddedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, ön ve arka spinal köklerde inhibisyon yaparak kaşıntıyı ani olarak geçirdiği sanılmaktadır⁸². İV infüzyon şeklinde kullanılan bu ilaç, idame tedavide değil ama, cerrahiye verilecek obstrüktif sarılıktaki şiddetli kaşıntıda kullanılabilir.

Fototerapi: Mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, safra tuzlarını ciltten uzaklaştırdığı ya da pruritojenlere karşı cilt hassasiyetini değiştirdiği düşünülmektedir. 10 gün süreyle verilir, ancak tedavinin bitiminden 2 hafta sonra kaşıntının tekrar başladığı görülmüştür⁸².

S-Adenosil-Metionin: Transmetilasyon ve transsulfurasyon reaksiyonlarında anahtar rolü oynar. Kronik sirotik karaciğer hastalıklarında azalmıştır. Hayvan modellerinde kolestazisi geri döndürdüğü gösterilmiştir. Mekanizması hala bilinmemektedir⁸².

Antihistaminikler: Safra asitleri mast hücre degranülasyonunu arttırabilmekle beraber, H₁ reseptör antagonistlerinin kolestazisdeki kaşıntıyı azaltıcı etkisi yoktur. Bazı

durumlarda sedatif etkilerinden dolayı gece alındıklarında faydalı olabildikleri bildirilmiştir⁸⁶.

Plazmaferez: Hemoperfüzyon ve plazmaferez birçok toksik ürünün vücuttan uzaklaştırılmasında etkilidir. Bu yolla serum SA'nin de düştüğü gösterilmiştir ancak kaşıntının azalmasında SA'nin düşmesi mi yoksa başka bir pruritojen maddenin uzaklaştırılmasının mı etkili olduğu açıklığa kavuşmamıştır⁸². Hem pahalı hem de zaman alıcı bir metod olması nedeniyle de pek kullanılmamaktadır.

Cerrahi biliyer diversiyon: Tedaviye cevap vermeyen kaşıntıda, özellikle konjenital kolelstatizde cerrahi olarak biliyer diversiyon yapma endikasyonu vardır³.

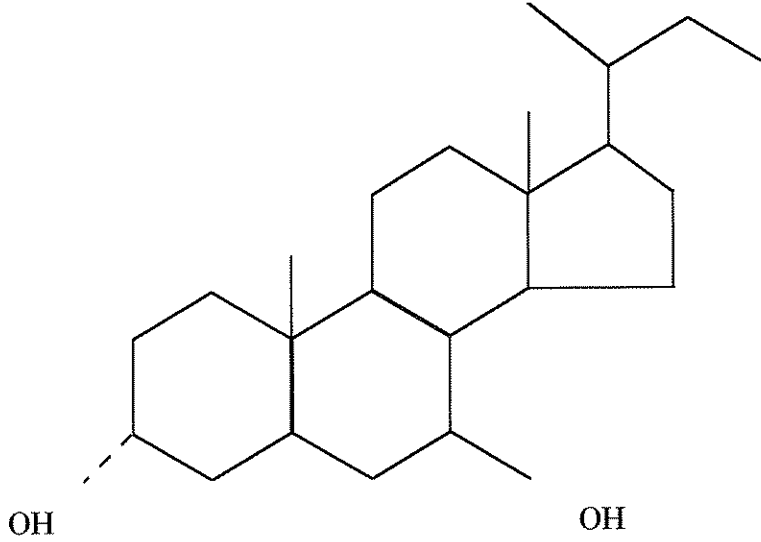
Ortotopik karaciğer transplantasyonu: Özellikle primer biliyer sirozda karaciğer transplantasyonu endikasyonu vardır³.

URSODEOKSİKOLİK ASİT (UDKA)

UDKA -3 alfa,7 beta dihidroksi 5 beta kolanoik asit- normalde birçok memeli hayvanda bulunur⁸⁹. Fakat insan safrasında çok az miktardadır, total safra asitlerinin %4'ünden az kısmını oluşturur¹². İlk kez bu yüzyılın başlarında Çin siyah ayıların safrasından izole edilmiştir⁸⁹. Yaklaşık 40 yıl önce Japonya'da sentetik olarak imal edilmiş ve birçok karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılabileceği keşfedilmiştir¹².

UDKA, primer SA olan KDKA'in intestinal bakterilerce 7 beta epimerizasyonu sonucu oluşur¹².

Yapısal formülü:



“Destolit”(Lepetit), “Deursil”(Gipharmex), “Ursacol”(Zambon), “URSO”(Tokyo Tanabe), “Ursofalk”(Herbert Falk GmbH) gibi isimlerle piyasada bulunmaktadır. Ülkemizde de “Ursofalk” piyasa adıyla 250 mg.lık kapsül formu bulunmaktadır.

UDKA bir enterohepatik ilaçtır ve sistemik ilaçlara göre bazı farkları vardır¹⁰:

1. Sistemik ilaçlar, sistemik dolaşımı ve bu yolla ulaşılacak organları hedeflerken, enterohepatik ilaçların hedef organları karaciğer, safra yolları ve barsaklar gibi enterohepatik dolaşım organlarıdır.

2. Sistemik ilaçlar için kan seviyesi önemliyken, enterohepatik ilaçların etkinliği için safra ve barsaktaki ilaç düzeyi önemlidir.

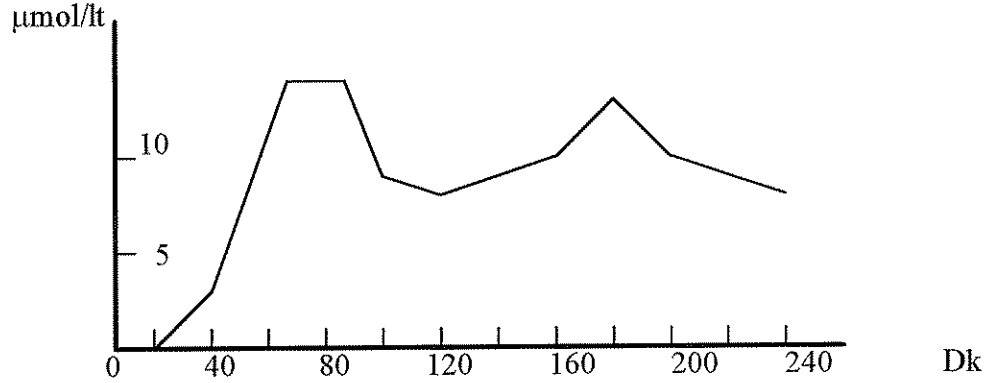
3. Sistemik ilaçların çoğu idrar yoluyla, küçük bir kısmı da safra yoluyla atılırken, enterohepatik ilaçlar çoğunlukla bakteriyel biyotransformasyona uğradıktan sonra fekal yolla atılırlar.

4. Sistemik ilaçların kan düzeyi önem taşıdığından, “first pass hepatic extraction” mümkün olduğu kadar düşük tutulmaya çalışılırken, enterohepatik ilacın hedef organı karaciğer ve safra yolları olduğundan, genellikle yüksektir.

5. Sistemik ilaçlarda plazma proteinlerine bağlanma değişkenlik gösterirken, enterohepatik ilaçlar safrayla atıldıklarından plazma proteinlerine (genellikle albümin) sıkıca bağlanırlar.

Farmakokinetiği: UDKA, miçeller agregasyon oluşturduğunda, pKa değeri 6 olan zayıf bir asittir^{9,90}. Gastrojejunal içerikte çözünürlüğü ortamın ph'sı, açlık ve gastrointestinal motilite ile ilgilidir, çözünürlüğü tam değildir, değişen oranlarda solid formda bulunur⁹¹. Bu nedenle büyük kısmı ileuma ulaşır ve endojen, daha hidrofobik ve toksik potansiyeli olan safra asitlerinin absorpsiyonunu engeller¹¹.

UDKA'in ileum gibi orta derecede alkali ortamlarda çözünürlüğü ve absorpsiyonu en fazladır⁹. Oral alımdan sonra plazma seviyesi 1 ve 3. saatlerde pik yapar⁹. 500 mg UDKA'in oral alımdan sonra maksimum plazma konsantrasyonu 7-15 mikromol/lt arasında değişir⁹¹. (Şekil 5)



Şekil: 5 UDKA'in Biyoyararlanımı⁹¹

Eğrinin bifazik olmasının nedeni, intestinal absorpsiyonunun, pasif jejunal ve aktif ileal absorpsiyon olmak üzere iki değişik bölgeden olması, erken duodeno-jejunal absorpsiyon ve enterohepatik dolaşıma girmesidir⁹¹.

UDKA'in etkinliği, plazmadan çok safradaki konsantrasyonu ile ilişkili olduğundan, serum seviyesi klinik anlamda biyoyararlanımın göstergesi değildir, ancak hasta uyumunu belirlemede yardımcıdır⁹².

UDKA'nın oral alımını takiben, unkonjuge ilaç düzeyi midede bir saatten sonra hızla düşer. Buna karşın, ince barsak, karaciğer ve safradaki düzeyleri 5 dakikadan 3 güne kadar rölatif olarak sabit kalır. Bu da UDKA'nın enterohepatik dolaşımının bir göstergesidir. İV uygulandığında midede tespit edilemez ve plazmadaki ilaç da 15 dk gibi kısa bir sürede temizlenir. Karaciğerdeki başlangıçtaki yüksek konsantrasyon 30-60 dk içinde düşer ve karaciğer, safra ve ince barsaktaki UDKA konsantrasyonu oral alıma benzer şekilde kalır, yine bu da karaciğer hücrelerince hızlı "uptake"nin ve hızlı enterohepatik dolaşımının göstergesidir⁹.

UDKA, absorpsiyondan sonra karaciğerde taurin veya glisin ile konjuge edilir ve enterohepatik dolaşıma katılır⁹³. Diğer doğal safra asitlerinin günlük fekal atımları ile karşılaştırıldığında UDKA'nın fekal atılımı oldukça düşüktür, 3 gün içinde başlangıç dozunun ancak %28'i feçesle atılır, idrar yolu ile atılımı ise çok çok düşüktür⁹¹.

Biyolojik yarılanma ömrü insanda 3.5 ile 5.8 gün arasındadır⁹. Kolestiramin, kolestipol, sukralfat ve antiasit gibi ilaçlar UDKA'nın absorpsiyonunu azaltır, dolayısıyla biyoyararlanımını düşürür⁹⁴.

Farmakodinamiği: Normalde, biliyer safra asitlerinin çoğunluğunu KDKA (%38-54), KA (%26-39), DKA (%16-33) az bir kısmında LKA ve UDKA (%eser-5) oluşturur⁹. Buna karşın UDKA tedavisi sırasında doza bağımlı olarak bu oranlar değişir ve UDKA major SA olurken (%19-64), KDKA (%15-44), KA (%8-31) ve DKA (%8-25) düşme gösterir. UDKA tedavisi ile, serum UDKA düzeyindeki artmaya bağlı olarak total SA düzeyi artarken^{95,96}, özellikle KA olmak üzere serum endojen SA düzeyleri azalır¹¹.

Kolesterol metabolizması üzerine etkisi: İlk çalışmalar, kolelitik SA verilmesinin(UDKA ve KDKA gibi), kolesterol molar yüzdesinde ve kolesterol saturasyon indeksinde (KSI) düşmeye neden olduğunu, çeşitli gruplarda yapılan daha sonraki çalışmalar ise, KSI'deki düşmenin, kolesterol sekresyonundaki azalmaya bağlı olduğunu göstermiştir⁹⁷. Biliyer kolesterol sekresyon hızı, safrada hakim olarak bulunan SA'ne bağlıdır. Özellikle kolesterol sekresyonundaki belirleyici faktör SA'nin hidrofilik-hidrofobik dengesidir. UDKA tedavisi sırasında SA havuzu hidrofilik bir SA olan UDKA'den zengin hale gelir⁹⁸. Böylece kolesterolün biliyer sekresyonu azalır⁹⁹. Ayrıca UDKA, intestinal reseptörlerle kompetitif inhibisyona girerek, endojen SA'nin

malabsorbsiyonuna neden olur^{100,101}. SA'nin malabsorbsiyonu, primer SA sentezinin artmasına, bu da intrasellüler kolesterol depolarının kullanılmasına neden olur⁹⁷.

UDKA'in, karaciğerde kolesterol sentezlenmesinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz aktivitesi üzerinde etkisi olmadığı^{98,102} söylene de, tedavinin geç dönemlerinde bu enzimin aktivitesini azaltarak da serum kolesterol seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir^{94,103}.

Sonuçta, tüm bu mekanizmalar ile safrada kolesterol saturasyonu azalmca, miçeller çözünme ile kolesterol taşlardan ayrılır. Bu amaçla kullanıldığında, çapı 10 mm'den küçük safra taşlarında %49, 10 mm'den büyüklerde %29 başarı sağlanmıştır¹⁰⁴.

Lipit metabolizması üzerine etkisi: Karaciğer, lipoprotein ve SA metabolizmasının kontrol edildiği anahtar organdır¹⁰⁵. Trigliseritten (TG) zengin çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) karaciğerde sentezlenir ve kısmen ara dansiteli lipoproteinlere (IDL) ve düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) parçalanır¹⁰⁵. UDKA'in VLDL üzerinde önemli bir etkisi olmazken, LDL düzeyini, muhtemelen reseptör aktivitesindeki up-regulasyon ile düşürdüğü gözlenmiştir^{103,106}.

Hidrofobik - hidrofilik denge: Safra asitlerinin suya afinitesi, yapısına ve özellikle hidrofobik-hidrofilik gruplarının güçlerinin oranına göre değişiklik gösterir, bu da hidrofobik- hidrofilik denge olarak adlandırılır¹⁰⁷.

Hidrofobik kısım tüm SA'de ortaktır, ancak hidrofilik kısmı değişiklik gösterir. Hidrofilite, öncelikle hidroksil gruplarının sayısına, sonra da yerleşimine bağlıdır. İkisi de dihidroksi safra asiti olan UDKA ile KDKA karşılaştırıldığında, C₃ pozisyonundaki hidroksil grubu benzer olarak yerleşmişken, C₇ pozisyonundaki, UDKA'de suyla daha fazla maruz kalır. Bu yerleşim, UDKA'i KDKA'den daha hidrofilik kılar¹⁰⁷.

Hidrofobik-hidrofilik denge SA'nin kolesterol ve fosfolipitlerde çözünebilirlik kapasitesini^{17,108}, bu da membran yıkımını ve kolestatik yapabilme özelliğini belirler^{107,109}. Hidrofobik SA'leri hücre membranları ile etkileşerek toksik etki gösterirler^{16,110}. UDKA düşük hidrofobik-hidrofilik dengeye sahip olduğundan, miçel oluşturma kapasitesi, membranolitik ve kolestatik potansiyeli de düşüktür¹⁰⁷.

Hidrofobik-hidrofilik denge şu sırayla gittikçe azalır¹⁶:

LKA > DKA > KDKA > KA > UDKA

Konjugasyon sözkonusu olduğunda, serbest SA'leri daha hidrofobik, konjugelerde ise glisinle konjuge olanlar, taurine göre daha hidrofobiktir¹¹¹.

Buna göre, çok hidrofilik olan UDKA, daha az yüzey aktivitesine sahiptir, lipitte çözünürlüğü azdır ve deterjan kapasitesi düşüktür^{16,17}. UDKA terapötik dozlarda karaciğer hasarına neden olmaz^{16,112}.

Hayvan deneylerinde, uzun süreli UDKA kullanımının, safra kanalı bağlanması sekonder oluşturulan kolestazisi, hepatik enzim düzeyleri ve histolojik olarak düzelttiği gösterilmiştir¹¹³. UDKA'nın doğrudan karaciğer düzeyinde hepatosit nekrozunu durdurucu ve endojen hidrofobik SA'e bağlı gelişen kolestazisi geri döndürücü etkisi vardır¹⁵. Histokimyasal olarak, safra duktuler epiteli üzerinde bulunan GGT'nin, UDKA alımı sırasında düşmesi de tedavi sırasında duktul hücre hasarının azaldığını düşündürmektedir¹⁰.

Kolestatik karaciğer hastalıklarında UDKA'nın etki mekanizmaları: Primer ve sekonder SA'leri potansiyel sitotoksik ve kolestatik risk taşırlar⁸⁹. Bu endojen SA'nin enterohepatik birikimi, parankimal hasara ve kolestazise neden olur ve bu hepatotoksik etki SA'nin hidrofobisitesi ile ilişkilidir^{35,114,115}.

UDKA'nın etkisi ile ilgili öne sürülen mekanizmalar¹¹⁶ (Şekil 6):

1. SA'nin enterohepatik dolaşımına etkisi: UDKA zayıf miçel oluşturur, az çözünür ve oral alındığında proksimal barsaktan emilimi azdır. Büyük bir kısmı ileuma ulaşır ve endojen, daha hidrofobik ve toksik potansiyeli olan SA'nin emilimini engeller^{11,101,117}. Böylece toksik SA klerensini ve kanaliküler safra akışını arttırarak koleretik etki gösterir^{114,117}.

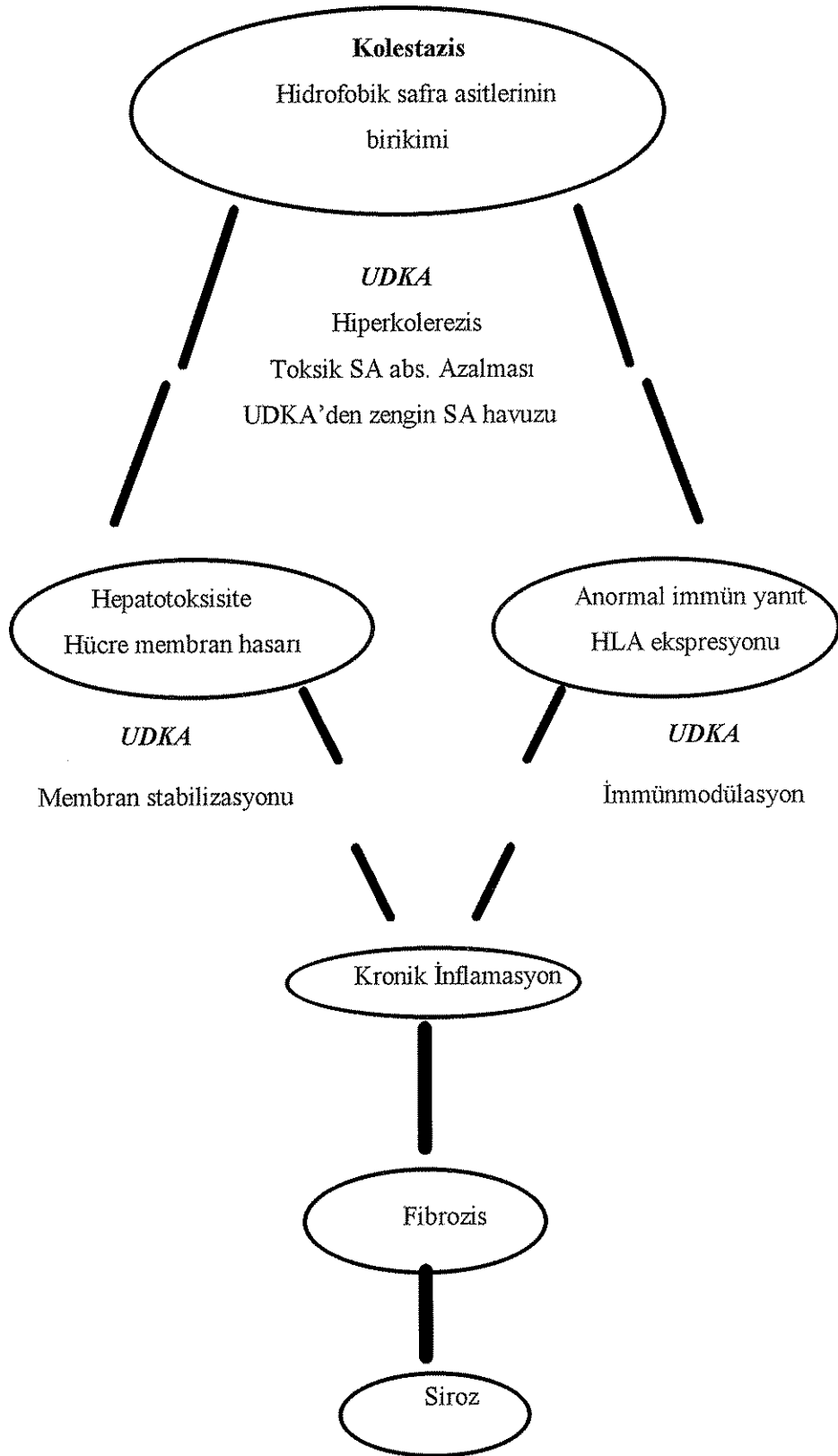
Klinik çalışmalar, uzun süreli UDKA kullanımıyla biyokimyasal parametrelerde belirgin düzelme olmasına karşın, safra havuzundaki major hidrofobik SA konsantrasyonunda çok önemli bir düşme olmadığını göstermektedir^{96,118,119}. Buna karşın, kolestatik karaciğer hastalıklarında kolestiramin kullanımında, karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmamakla beraber endojen SA konsantrasyonunda düşme

gözenmiştir⁷⁸. Dolayısıyla UDKA'nın endojen SA'nin ileal absorpsiyonunu engellediği açıkça bilinse de bu inhibisyonun tedavideki önemi henüz kesin değildir¹¹⁶. Ancak toksik SA'nin hücre membranında oluşturduğu hasara karşı UDKA'nın hücre membranını stabilize edici etkisi ile koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir^{109, 112,116,120}.

2. Hepatoprotektif etkisi (Doğrudan karaciğeri koruyucu etkisi): UDKA'nın, kolesterol ve fosfolipitlerin hücre membranlarından çözünmelerini engellemek yoluyla SA toksisitesini azalttığı gösterilmiştir ki bu da karaciğeri koruyucu özelliğini yansıtır¹²¹. UDKA'nın doğrudan karaciğeri koruyucu etkisi *in vitro*¹⁰⁹ ve *in vivo*¹⁵ olarak gösterilmiştir.

3. Kolehepatik şant: İnsanlarda endojen SA'leri taurin ve glisinle konjuge olduktan sonra safraya sekrete edilirler¹¹. Rat'larda UDKA'nın unkonjuge anyon olarak sekrete edilebileceği gösterilmiştir¹²². Bu unkonjuge UDKA çok lipofiliktir ve ince barsak lümenine ulaşmadan safra kanaliküllerinden hızla reabsorbe edilir. Böylece tekrar safraya sekrete edilmek üzere karaciğere taşınmış olur. Buna kolehepatik şant mekanizması denir ve safra akışının artmasına neden olur^{11,115,123,124}. Bu da kolestatik karaciğer hastalıklarında safra plağı oluşumunun engellenmesinde ve uzaklaştırılmasında yararlı olabilir^{11,115}. Fakat insanlarda böyle bir şantın varlığı tartışmalıdır⁹⁶.

4. İmmun modülasyon: UDKA'nın bir diğer yararlı etkisi de kronik karaciğer hastalıklarında immunolojik hasarı azaltmasıdır¹¹. Normalde karaciğerde HLA Class I antijenlerinin salgılanması sinüzoidal ve biliyer hücrelerce, HLA Class 2 antijenlerinin salgılanması da sinüzoidal ve dentritik hücrelerce baskılanmaktadır¹¹. Ancak PBS gibi immunolojik mekanizmaların sorumlu tutulduğu kolestatik karaciğer hastalıklarında, özellikle "piecemeal" nekroz alanlarındaki hepatosit membranlarından anormal HLA Class I molekül salgınımı olur^{11,115,116}. UDKA ile tedavi edilen PBS'lu hastalarda bu HLA Class I anormal salgınımında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir^{123,125}.



Şekil: 6 Kronik Karaciğer Hastalıklarında UDCA'nin Etki Mekanizmaları ¹¹⁶.

UDKA'nın tedavide kullanıldığı alanlar^{9,115}:

1. Safra taşları
2. Mikrolitiazis (Safra çamuru)
3. Kronik aktif hepatit
4. Kolestatik karaciğer hastalıkları
 - Primer biliyer siroz
 - Primer sklerozan kolanjit
 - Kistik fibrozis
 - Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazis
 - Graft versus host hastalığı
 - Karaciğer transplantasyonundan sonra akut rejeksiyon
 - İlaça bağlı kolestazis
 - TPN'a bağlı kolestazis
 - Benign tekrarlayıcı intrahepatik kolestazis

1973 yılından beri UDKA, safra taşlarının tedavisinde KDKA'e göre daha etkili ve güvenilir olması nedeniyle kullanılmaktadır^{98,126}.

İlk kez 1985 yılında Leuschner ve arkadaşları safra taşı tedavisi için, aynı zamanda kronik aktif hepatiti olan hastalara UDKA verdiklerinde karaciğer biyokimyasında düzelme gözlemişlerdir¹²⁷. Bu rapor, özellikle kolestazise neden olan erişkin ve çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında yeni bir pencere açmıştır.

UDKA'nın yan etkileri⁹:

- Diyare
- Kabızlık
- Allerjik reaksiyon
- Kaşıntı
- Baş ağrısı
- Baş dönmesi
- Mide ağrısı
- Karın ağrısı

- Pankreatit
- Bradikardi

UDKA , uzun süreli kullanılmasına karşın iyi tolere edilebilen, çok düşük insidansda yan etkileri olan bir ilaçtır⁹. En iyi bilinen yan etkisi olan diyarenin görülme insidansı birçok seride %0 iken^{128,129,130}, bazı serilerde %1-2 olarak bildirilmiştir¹³¹. Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde barsak alışkanlıklarında değişiklik ve hafif karın ağrısı gözlenmiştir¹³². Nadir olarak da ilaç alınımından kısa süre sonra, karın sağ üst kadranda şiddetli ağrı tariflenmiş, ilacın kesilmesiyle tekrarlamadığı bildirilmiştir¹³³.

Terapotik dozun 3-4 katı Rhesus maymunlarına verildiğinde karaciğer hasarı gözlenmiştir¹²⁶. Bunun nedeni ise; UDKA intestinal bakterilerce LKA'ye çevrilir, insanda bu hızla detoksifiye edilirken, maymunlar bunu yapamaz ve LKA enterohepatik sirkülasyonda birikir, hepatotoksisite bununla paralellik gösterdiğinden UDKA'ye bağlı hepatotoksisitenin nedeni LKA'dir⁸⁹. İnsanlarda LKA hızla detoksifiye edilip atıldığından böyle bir hasar bildirilmemiştir⁸⁹.

UDKA'in hem hayvanlar üzerinde hem de insanlarda teratojenik etkisi gösterilememiştir^{9,126}. Gebeliğin intrahepatik kolestazisinde kullanıldığında, yüksek serum seviyelerinde bile maternofetal defekte rastlanmamıştır¹³⁴.

Terapotik renji çok geniş olmasına karşın optimal dozu 8-15 mg/kg'dır. Öğünlere göre bölünmüş dozlarda verilebileceği gibi , yatarken tek doz şeklinde de kullanılabilir. Minimum doz aralığı 6 saattir⁹.

MATERYAL - METOD

Bu çalışmaya; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi'nde değişik etiyojilere bağlı kronik kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen ve Temmuz 1994 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında 3-12 ay süreyle (ort:9,4 ±3,7 ay) UDKA tedavisi alan 27 hasta alınmıştır. Klinik veriler prospektif olarak elde edilmiştir.

Hastalarımızın (15 erkek, 13 kız) yaşları 1,5 ay ile 15 yıl arasında olup, median yaş 19,5 aydır. Bir hasta tedavisinin birinci ayında eksitus olduğundan izlemiden çıkarılmış, izleme alan 27 hastaya 10-15 mg/kg/gün dozunda UDKA tek veya bölünmüş iki dozda oral olarak verilmiştir. Multivitamin ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin beslenmelerine devam edilmiştir. Hastaların hepsinde tedavi öncesi, tedavi süresince 3 ayda bir ve tedavi sonunda karaciğer fonksiyon testleri çalışılmıştır. Yine hepsine tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmış, 12 ay süreyle UDKA tedavisi alan 18 hastanın 15'ine bu sürenin sonunda, 1 hastaya ise 6 ayın sonunda karaciğer biyopsisi tekrarlanmıştır.

Tanıda yararlanılan kriterler:

I. Öyküden:

- Sarılık
- Kaşıntı
- İdrar renginde koyulaşma
- Akolik gayta varlığı ve süresi (özellikle neonatal kolestazisde)

II. Fizik incelemeden:

- İkter
- Hepatosplenomegali
- Ciltte kaşıntı izleri

III. Laboratuvar bulgularından:

- Transaminaz yüksekliği
- Konjuge bilirubin yüksekliği
- Alkalen fosfataz yüksekliği

- Serum safra asitleri yüksekliği
- Kolestazise özđün karaciğer histolojik bulguları

Tanıda bu kriterlerin çoğunu taşıyan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Hastalara ait veriler, subjektif ve objektif bulguların prospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir.

Öyküde; anne-baba akrabalığı, ailede benzer vaka olup olmadığı, yakınmalarının başlama zamanı ve başvuru anındaki yaşı, sarılık, kaşıntı, karın şişliği, kanama, akolik gayta varlığı araştırılmıştır.

Fizik muayenede; sarılık, ciltte kaşıntı izleri, hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, rikets bulguları, atipik yüz görünümü, kalpte üfürüm, büyüme geriliği ve mental - motor gelişim araştırılmıştır.

Hastaların hepsinde rutin laboratuvar yöntemleri ile, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, transaminazlar, alkalen fosfataz, total ve konjuge bilirubin, GGT, kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, Quick ve Rodman yöntemi ile protrombin ve parsiyal tromboplastin zamanı çalışılmıştır. Yine hastaların hepsinde, hastanemiz Metabolizma Ünitesi'nde kağıt kromatografisi yöntemi ile idrar-kan aminoasitleri bakılmıştır. Ter testi, pilokarpin ile stimölasyon sonrası iyontoforez yöntemiyle yapılmış olup, normalin üst sınırı 60 mEq/lit olarak kabul edilmiştir. Alfa 1 antitripsin, Radial Immunodiffusion (RID) yöntemi ile çalışılmış ve 150 mg/dl üzeri değerler normal kabul edilmiştir. Hepatit ve TORCH serolojisi, biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Serum SA konsantrasyonları, serumda, 530 nm'de, Sigma Diagnostics safra asit belirteçleri kullanılarak kantitatif, enzimatik yolla belirlenmiř¹³⁵, 15 µmol/lit altı normal kabul edilmiştir.

Lipid depo hastalıklarını ekarte etmek için 9 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır.

İleri yaşlarda kolestaz bulguları gösteren 7 hastada seruloplazmin, hastanemiz Metabolizma Ünitesi'nde, Coleman Junior II Model 6/20 spektrofotometre ile parafenildiamin dihidroklorid'in serum ile oksidasyonu yöntemiyle çalışılmıştır.

Yakınmalarının başlangıcı yenidoğan döneminde olan 16 hastanın 12'sine Tc^{99m} Mebrofenin ile hepatobiliyer sintigrafi yapılmıştır.

Hastaların hepsine tedavi öncesi abdominal ultrasonografi ve karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştır. Karaciğer biyopsisi uygun steril koşullarda, lokal anestezi altında, 14 numaralı Trucut iğne ile yapılmış ve hastalar bir gece kum torbası üzerinde yatırılarak izlenmiştir. Karaciğer dokusundan elde edilen iğne biyopsi materyali, %10'luk formalin eriyiği içinde 24 saat tespit edildikten sonra ototeknikondan geçirilerek parafin içine yerleştirilmiş, elde edilen bloklardan 4-6 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin - eozin, trikrom, ^{foluidin mavisi} gümüşleme ve PAS boyaları ile boyanmıştır. Hazırlanan cam preparatlarda kolestazis düzeyi ve fibröz doku artımı ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirilmiştir.

Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart deviasyon olarak verilmiştir. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Friedman Two Way Anova ve Wilcoxon Matched Pairs Signed Ranks Test, parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanılmıştır¹³⁶.

BULGULAR

UDKA tedavisi uygulanan 28 hastadan 1'i (Niemann-Pick) tedavisinin 1'inci ayında eksitus olduğundan takip edilememiş, takip edilen 27 hastadan 18'ine 12 ay, 1'ine 9 ay, 3'üne 6 ay, 5'ine de 3 ay süreyle UDKA tedavisi verilmiştir.

Tablo 1'de hastaların tanıları gösterilmiştir. Hastaların 10'u, semptomlarının başlama yaşı, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularıyla neonatal kolestatik hepatit^{1,4} tanısı aldı. Bu hastalardan 4 tanesinde CMV IgM pozitifliği saptandı, hiçbirinde histopatolojik olarak spesifik inklüzyon cisimciği görülmedi ancak 2'sinde enfeksiyon lehine bulgular olduğundan CMV hepatiti kabul edildi. Diğer 2 hastadan birinde aynı zamanda α 1 AT eksikliği de saptandı ve histopatolojik olarak da uyumlu bulunarak α 1 AT eksikliği tanısı kondu. Diğerinde ise kemik iliği aspirasyonunda ve karaciğer biyopsisinde Niemann Pick depo hücreleri görüldü, kolesterol esterifikasyonunun bozuk olması ve lökosit sfingomyelinaz enzim düzeyinin normalin biraz altında bulunmasıyla da bu tanı desteklendi. Geri kalan 6 hasta da etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda bir neden saptanmadığından idiyopatik neonatal hepatit kabul edildi.

Onbir hasta kronik kolestatik hepatit tanısı ile izleme alındı. Bunlardan birine histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı konuldu. Diğer 10 hastanın etiyolojilerine yönelik yapılan çalışmalarda neden saptanamayıp, 4'ünde klinik ve laboratuvar bulgularıyla Byler hastalığı⁴⁵ tanımlandı. Altı hasta idiyopatik kronik kolestatik hepatit tanısı ile izleme alındı. İki hastadaki CMV IgM pozitifliği, histopatolojik olarak spesifik inklüzyon cisimciği görülmemesi ve enfeksiyon bulguları olmaması nedeniyle CMV hepatiti kabul edilmedi.

Hastaların 4'ünde karaciğer biyopsilerinde intrahepatik safra kanallarında azlık tespit edildi ve biliyer hipoplazi tanısı konuldu. Bunlardan 3'ü klinik ve laboratuvar bulgularıyla Byler hastalığı tanısı aldı.

Yaşları 7,8,12 yıl olan 3 hasta klinik ve histopatolojik bulgularıyla siroz tanısı aldı.

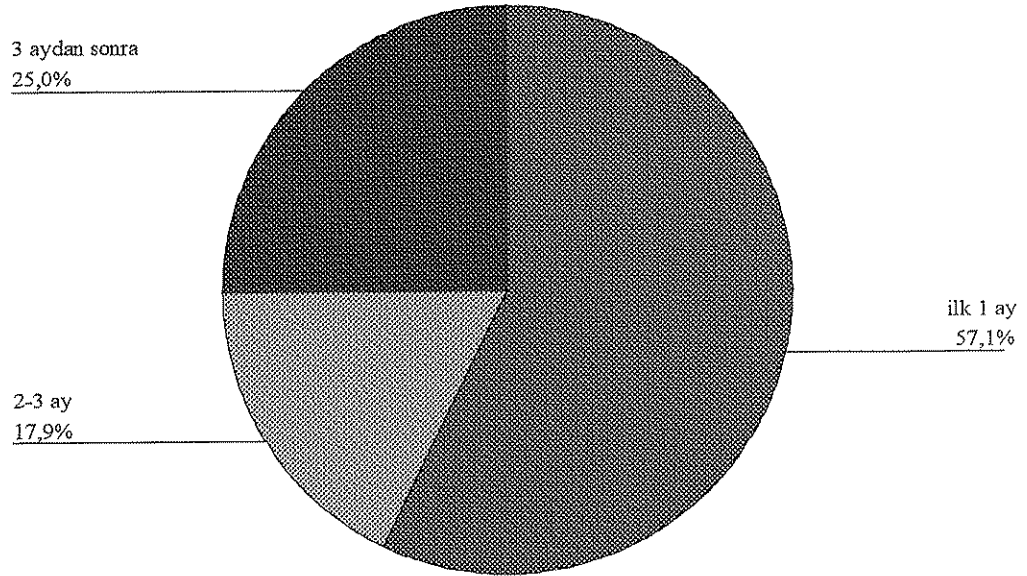
TANI	SAYI	(%)
Neonatal Kolestatik Hepatit	10	35,7
-İdiyopatik	6	
-CMV Hepatiti	2	
-α1 AT Eksikliği	1	
-Niemann Pick Hastalığı	1	
Kronik Kolestatik Hepatit	11	39,2
-İdiyopatik	6	
-Byler Hastalığı	4	
-Kronik Aktif Hepatit	1	
Biliyer Hipoplazi	4	14,3
-Byler Hastalığı	3	
-Sendromik olmayan	1	
Siroz	3	10,8
Toplam	28	100

Tablo: 1 Hastaların Tanıları

İzleme alan 28 hastanın 21'i (%75) Ankara dışından (en fazla Diyarbakır ve Antalya) gelmekteydi. Hastaların 20'sinde (%71,4) anne-baba arasında akrabalık, 4'ünde (%14,3) ailede benzer hastalık ile kaybedilen kardeş öyküsü vardı. Neonatal hepatitlerde akrabalık, 7 vakada (%70), kronik kolestatik hepatitlerde 8 vakada (%72,2), biliyer hipoplazilerde 3 vakada (%75), sirozlarda 2 vakada (%66,7) saptandı. Aile öyküsü

neonatal hepatitlerde 3 vakada (%30), biliyer hipoplazilerde 1 vakada (%25) tespit edildi. (Byler hastalığı tanımlanan 7 hastanın 6'sında (%85,7) akrabalık, 1'inde (%14,3) aile öyküsü vardı.)

Hastalarımızın 16'sında (%57,1) yakınmaların başlangıcı ilk 1 ay, 5'inde (%17,9) 2-3 ay arası, 7'sinde ise (%25) 3 aydan sonraydı (4ay-6 yıl, median: 10 ay). (Grafik 1). Hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde yakınmaların başlangıcı, neonatal hepatitlerde 8 vakada ilk 1 ay (%80), 2 vakada (%20) 2-3 ay arası, kronik kolestatik hepatitlerde, 3 vakada (%27,2) ilk bir ay içinde, 2 vakada (%18,1) 2-3 ay arası, 6 vakada (%54,5) 3 aydan sonraki dönemde, biliyer hipoplazili 4 hastanın 3'ünde ilk bir ay, 1'inde 3 aydan sonra (4ay), 3 siroz vakasının 2'sinde ilk 1 ay, 1'inde 2-3 ay arası tespit edildi. (Byler hastalığı tanımlanan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) yakınmaların başlangıcı ilk 1 ay, 1'inde (%14,3) 2-3 ay arası, 4'ünde (%57,1) 3 aydan sonraydı.)



Grafik 1: Yakınmaların Başlama Yaşı

Hastaların en sık yakınması sarılık olup (Tablo 2), 28 hastanın 25'inde (%89,3) başlangıçta sarılık vardı, sarılığı olmayan 3 hastanın ise önceki dönemlerde sarılık yakınmalarının olduğu tespit edildi. Başlangıçta sarılığı olup takip edilen 24 hastanın, 3-12

ay UDKA tedavisi ile, 15'inde (%62,5) sarılık kayboldu, 3'ünde (%12,5) azaldı, 5'inde (%20,8) değişiklik olmadı, 1 hastada (%4,2) ise artış görüldü. Sarılıktaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Tedavinin başlangıcında sarılığı olmayan 3 hastanın hiçbirinde sarılık yakınması ortaya çıkmadı. Neonatal hepatitlerde, takip edilen 9 hastadan 6'sında (%66,7) sarılık kayboldu, 1'inde (%11,1) azaldı, 1'inde değişiklik olmazken, 1'inde artış gözlemlendi. Kronik kolestatik hepatitlerde, başlangıçta sarılığı olan 9 hastadan 6'sında (%66,7) kayboldu, 1 hastada (%11,1) azaldı, 2'sinde (%22,2) değişiklik olmadı. Biliyer hipoplazide, başlangıçta sarılığı olan 3 vakanın 2'sinde kayboldu, diğerinde değişiklik olmadı, siroz vakalarının 1'inde sarılık azaldı, 1'inde tamamen kayboldu, diğerinde değişiklik olmadı. Byler hastalığında ise, başlangıçta sarılığı olan 6 hastadan 4'ünde (%66,7) sarılık tamamen düzeldi, 2'sinde (%33,3) değişiklik olmadı.

Başlangıçta 20 hastada (%71,4) kaşıntı yakınması vardı. Tedavinin sonunda 9 hastada (%45) kaşıntı azaldı, 3 hastada (%15) ise kayboldu. Hastaların 7'sinde (%35) kaşıntıda değişiklik olmazken birinde (%5) artış gözlemlendi. Kaşıntıdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Neonatal hepatitte, başlangıçta kaşıntısı olan 5 hastadan 1'inde (%20) azaldı, 3'ünde (%60) değişiklik olmadı, 1'inde (%20) ise artış gözlemlendi. Kronik kolestatik hepatitte, başlangıçta kaşıntısı olan 9 hastadan 2'sinde (%22,2) tedavi sonunda kaşıntı kayboldu, 5'inde (%55,6) azaldı, 2'sinde (%22,2) değişiklik olmadı. Biliyer hipoplazilerde, başlangıçta kaşıntısı olan 3 hastadan, 2'sinde azaldı, diğerinde değişiklik olmadı. Üç siroz vakasının 1'inde kayboldu, 1'inde azaldı, diğerinde değişiklik olmadı. Byler hastalığı tanımlanan 7 hastanın hepsinde başlangıçta kaşıntı yakınması vardı, tedavi sonunda 1'inde (%14,3) kaşıntı kaybolurken, 4'ünde (%57,1) azaldı, 2'sinde (%28,6) değişiklik olmadı.

Hastaların 14'ünde (%50) halen veya hayatının bir döneminde akolik gayta öyküsü, 10'unda (%35,8) karın şişliği yakınması, 5'inde (%17,9) kanama öyküsü vardı (2'sinde yenidoğan döneminde göbek kanaması, 2'sinde tekrarlayan burun kanamaları öyküsü, birinde de ösefagus varis kanaması)

YAKINMA	VAKA SAYISI (N=28)	(%)
Sarılık	25	89,3
Kaşıntı	20	71,4
Akolik gayta	14	50
Karın şişliği	10	35,8
Kanama	5	17,9

Tablo: 2 Vakaların Yakınmaları

Fizik inceleme bulgularından (Tablo 3); Başlangıçta hastaların hepsinde (%100) hepatomegali (2-10 cm, ortalama 4,3 ±2,1cm) ve 19'unda (%67,9) splenomegali (2-12cm, ort 4,2 ±3,2cm) vardı. Abdominal distansiyonu olan 10 vakadan hiçbirinde asit saptanmadı. Tedavi sonunda 4 hastanın hepatomegalisi (%14,8) kayboldu, 3-12 ay UDKA tedavisi alan 27 hastadan başlangıçta splenomegalisi olan 18'inden 4'ünün (%22,2) splenomegalisi kayboldu. Hepatosplenomegalideki bu küçülme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Hastaların 25'inde (%89,3) ciltte veya sklerada tespit edilen sarılık, 18'inde (%64,3) ciltte kaşıntıya bağlı ekskoriasyonlar, 5'inde (%17,9) ciltte kalınlaşma vardı.

Büyüme yönünden değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde 10 hastada (%35,7) yaşa göre boy 5. persentilin altında tespit edilip, boyca büyüme geriliği tanımlandı. Tedavi sonunda ise büyüme geriliği, 27 hastadan 9'unda (%33,3) tespit edildi. Boya göre vücut ağırlığı, tedavi öncesi 3 hastada (%10,7), tedavi sonrası ise 1 hastada (%3,7) standardın %90-%80 arasında saptanıp, hafif derecede malnütrisyon tanımlandı. Boya göre vücut ağırlığı St %80'in altında olan vaka tespit edilmedi.

4 hastada (%14,3) dinlemekle I-II/VI derece arasında değişen üfürüm duyuldu. EKO ile bunların 2 tanesi masum üfürüm olarak yorumlanırken, birinde subaortik membran ve hafif aort yetmezliği saptanarak opere edildi ve subaortik membran rezeksiyonu yapıldı. Kronik kolestatik hepatit tanımlanan bir hastada üfürüm ve beraberinde atipik yüz görünümü vardı, göz muayenesinde de posterior embriyotokson saptandı. Bu hasta dahil, 3 hastada hipertelorizm, derin yerleşimli gözler ve küçük çene ile

karakterize atipik yüz görünümü vardı, bunlardan diğer ikisine yapılan göz muayenesinde posterior embriyotoksona rastlanmadı. Bu hastalar da dahil olmak üzere 10 hastada çekilen vertebra grafilerinde anterior füzyona rastlanmadı.

İnfant dönemindeki iki hastada mental ve motor gelişim basamaklarında gerilik tespit edildi. Bunlardan birinde mikrosefaliyle birlikte konvülsiyon atakları da vardı. Diğer hastalarımızda belirgin mental retardasyon tespit edilmedi.(Hiçbir hastaya IQ değerlendirilmesi yapılmadı.)

İki hastada (%7,1) çomak parmak tespit edildi.

F.İ. BULGUSU	VAKA SAYISI (N=28)	(%)
Hepatomegali	28	100
Sarılık	25	89,3
Splenomegali	19	67,9
Kaşınıtı izleri	18	64,3
Büyüme geriliği	10	35,7
Abdominal distansiyon	10	35,7
Ciltte kahılaşma	5	17,9
Kalpte üfürüm	4	14,2
Atipik yüz görünümü	3	10,7
Mental retardasyon	2	7,1
Çomak parmak	2	7,1
Posterior embriyotokson	1	3,6
Mikrosefali	1	3,6

TABLO: 3 Vakaların Fizik İnceleme Bulguları.

Laboratuvar bulgularından: Anemi, 5 vakada saptandı, 3'ünde demir eksikliğine bağlı idi, Fe tedavisine yanıt alındı, 2 hastada periferik yaymada hemoliz bulguları, retikülosit yüksekliği ve hidrojen peroksit yüksekliği saptanarak E vitamini eksikliğine bağlı hemolitik anemi tanımlanıp E vitamini tedavisi ile düzeldi.

Tam idrar tetkiklerinde, sarılığı olan hastalarda idrarda bilirubin bulunmasından başka patolojik bulguya rastlanmadı.

İdrar - kan aminoasitleri ve ter testi hastaların hepsinde normaldi.

Alfa 1 Antitripsin düzeyi, çalışılan 28 vakadan sadece birinde düşük bulundu (84,6 mg/dl). 2,5 aylık tanı alan bu hastanın karaciğer histopatolojik bulguları da α 1 AT eksikliğini destekliyordu.

Hastaların hepsinde HBV serolojisi negatifti. Anti HCV, bakılan 18 hastanın hepsinde negatif bulundu.

TORCH enfeksiyonları için 23 vakada spesifik Ig M ve Ig G düzeyleri çalışıldı, 6'sında (%26,1) CMV Ig M pozitifliği saptandı. Histopatolojik olarak bunların 2'sinde enfeksiyon lehine bulgular vardı, ancak hiçbirinde idrarda ve karaciğer biyopsilerinde spesifik inklüzyon cisimciği görülmedi.

Tüm hastalara başlangıçta abdominal ultrasonografi yapıldı. Bunların 6'sında (%21,4) sadece hepatomegali, 3'ünde (%10,7) sadece splenomegali, 9'unda (%32,1) hepatosplenomegali saptandı. 3 hastada ultrason ile safra kesesi görülemezken, birinde ekstrahepatik safra yolları da değerlendirilemediğinden biliyer atrezi olarak yorumlandı, hepatobiliyer sintigrafi de bu tanıyı destekleyince yapılan eksploratif laparotomi ile biliyer atrezi ekarte edilerek kolestatik hepatit tanımlandı. Diğer hastaların abdominal ultrasonografileri normal bulundu.

Hepatobiliyer sintigrafi yapılan 12 hastadan 7'sinde (%58,3) barsağa radyoopak madde geçişi saptanmazken, bunlardan 3'ünde eksploratif laparotomi ile yapılan kolanjiografi normal bulundu.

Kemik iliği aspirasyonu 9 hastaya yapıldı, bir hastada Niemann - Pick depo hücreleri görüldü. Tedavinin 1'inci ayında (4 aylık) kaybedilen bu hastanın çalıştırılan

lökosit sfingomiyelinaz düzeyi normalin biraz altında (29 nmol/h mg protein, kontrol: 91±33) ve kolesterol esterifikasyonu bozuk bulundu

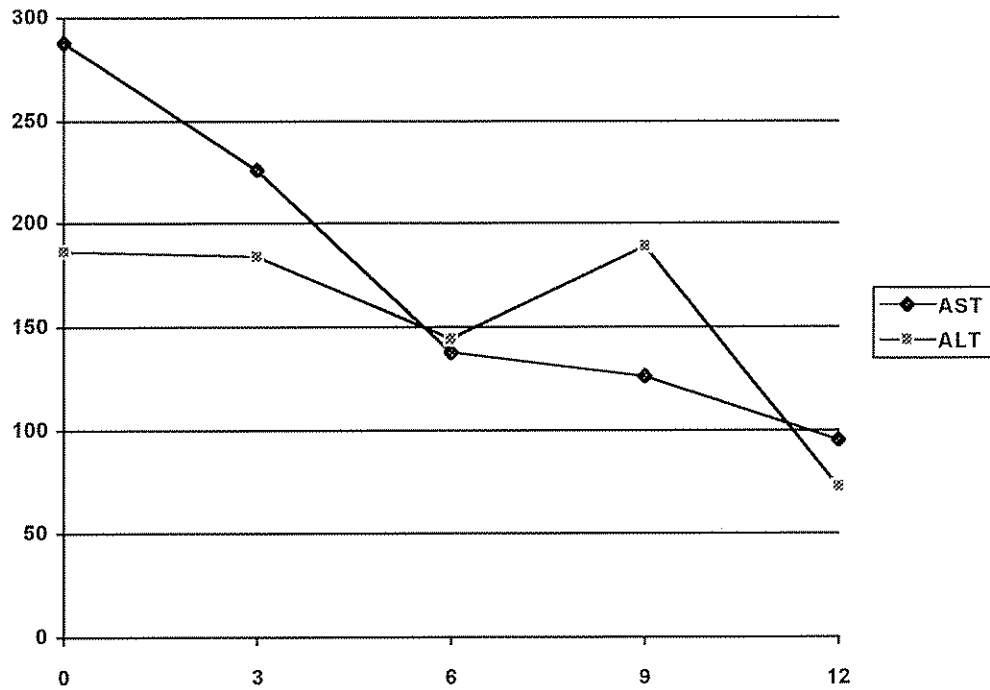
İki hastada idrarda redükten madde pozitifliği saptandı. Birinde şeker kromatografisi normal bulunurken, diğerinde galaktozemi ile uyumlu bulunmayan küçük galaktoz lekesi saptandı.

Yaşları 3,5 ile 15 yıl arasında olan 10 hastada bakılan serum seruloplazmin düzeyleri normal bulundu.

Karaciğer fonksiyon testlerinden; başlangıçta AST ortalaması 288,1 ± 242,5 IU/lt idi (7-981 IU/lt), hastaların 26'sında (%92,8) AST yüksekliği saptandı (Tablo 4). AST ortalamaları 3.ayda 226,7 ± 212,9 IU/lt, 6.ayda 135,9 ±131,6 IU/lt, 9.ayda 126,4 ±100,3 IU/lt, 12.ayda 95,2 ±82,8 IU/lt bulundu (Grafik 2). Tedavi ile birlikte başlangıç-3-6-9-12. aylardaki AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,019). AST'deki bu fark 6.ayda belirgindi (p=0,02). 3-12 ay UDKA alan 27 hastanın, tedavi sonunda AST ortalaması 130,6 ±137,8 IU/lt (3-681 IU/lt) idi, başlangıçtan itibaren normal olan 2 hasta da dahil, 11 hastada normal düzeylerdeydi. Başlangıçta AST yüksekliği olup tedavi alan 25 hastanın 9'unda (%36) (1'inde 3 ayda, 3'ünde 6 ayda, 2'sinde 9 ayda ve 3'ünde 12 ayda) AST düzeyi normale döndü. AST'deki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). Başlangıçta AST yüksekliği olup,12 ay UDKA tedavisi alan 16 hastanın 7'sinde (%43,7) tedavi sonunda AST düzeyi normale döndü. AST'deki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Başlangıçta ortalama ALT değeri, 187,5±153,2 IU/lt (ort ± 2SD) (16-525 IU/lt) idi, hastaların 25'inde (%89,3) ALT yüksekliği saptandı(Tablo 4). 3.ayda ALT ortalaması 226,7 ± 212,9 IU/lt, 6.ayda 139,5 ± 240,8 IU/lt, 9.ayda 189,9 ± 274,9 IU/lt, 12.ayda ise 73,8 ± 65,4 IU/lt bulundu (Grafik 2). Tedavi ile birlikte başlangıç-3-6-9-12. aylardaki ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,09). 3-12

ay tedavi alan 27 hastanın tedavi sonunda ALT değeri $106,2 \pm 106,1$ U/lt (16-437 IU/lt) idi, başlangıçtan itibaren normal olan 3 hasta dahil, 13 hastada normal düzeylerdeydi. Başlangıçta yüksek olup, UDKA tedavisi alan 24 hastanın 10'unda (%41,7) (5'inde 6 ayda, 3'ünde 9 ayda, 2'sinde 12 ayda) ALT düzeyleri normale döndü. ALT'deki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Başlangıçta ALT yüksekliği olup, UDKA tedavisini 12 ay alan 15 hastanın 7'sinde (%46,7) tedavi sonunda ALT düzeyi normale döndü. ALT'deki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



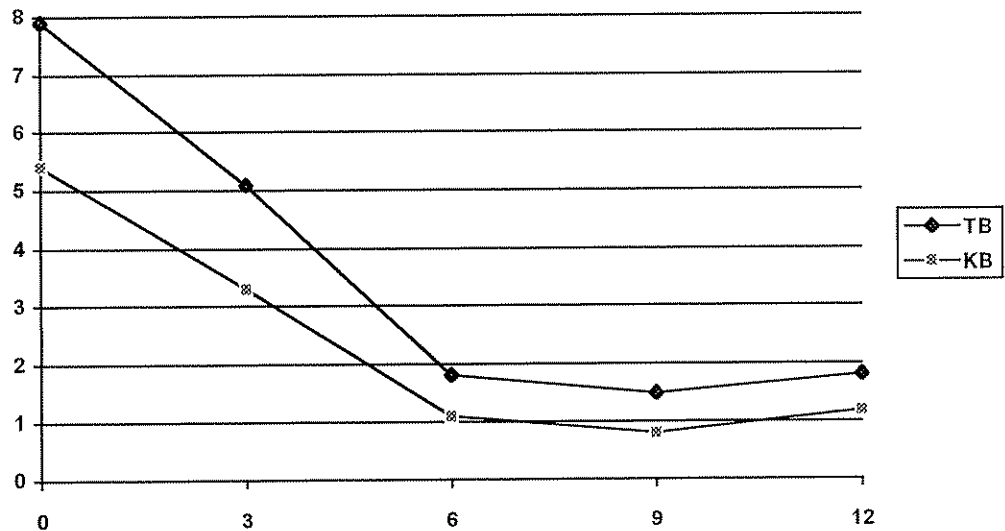
Grafik 2: Aylara göre AST ve ALT ortalamalarının değişimi.

AST için $p = 0,019$

ALT için $p = 0,09$

Tedavinin başlangıcında hastaların bilirubin değerleri TB: $7,9 \pm 7,9$ mg/dl (0,4-34,0 mg/dl), KB: $5,4 \pm 5,4$ mg/dl (0,1-22,4 mg/dl) idi, 25 hastada (%89,3) total ve konjuge bilirubin yüksekliği saptandı (1,9-34 ve 1,4-22,4 mg/dl) (Tablo 4). Bilirubin ortalamaları

3. ayda TB: $5,2 \pm 7,8$ mg/dl, KB: $3,3 \pm 5,2$ mg/dl, 6. ayda TB: $2,0 \pm 2,9$ mg/dl, KB: $1,2 \pm 1,9$ mg/dl, 9. ayda TB: $1,5 \pm 2,2$ mg/dl, KB: $0,8 \pm 1,4$ mg/dl ve 12. ayda TB: $1,8 \pm 2,9$ mg/dl, KB: $1,3 \pm 2,4$ mg/dl bulundu (Grafik 3). Tedavi ile başlangıç-3-6-9-12. aylardaki TB ve KB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (TB için $p=0,004$, KB için $p=0,007$). Bilirubinlerdeki azalma 3. aydan itibaren gözlemlendi, total bilirubindeki azalma 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p=0,055$), 6. ayda bu fark çok belirgindi ($p=0,000$). Konjuge bilirubindeki azalma ise 3. aydan itibaren anlamlı bulundu ($p=0,029$). 3-12 ay UDKA alan 27 hastanın tedavi sonunda bilirubin ortalamaları TB: $1,9 \pm 2,6$ mg/dl, KB: $1,3 \pm 2,2$ mg/dl idi. Başlangıçta total ve konjuge bilirubin yüksekliği olup 3-12 ay tedavi alan 24 hastanın 15'inde (%62,5) normale döndü, 3 hastada azaldı, 2 hastada artış gözlemlendi, 4 hastada değişiklik olmadı, başlangıçta normal olan 3 hastada ise artış gözlemlenmedi, bilirubinlerdeki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Başlangıçta konjuge bilirubin yüksekliği olup 12 ay UDKA alan 16 hastanın 10'unda (%62,5) bilirubin düzeyleri normale indi, bilirubinlerdeki bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

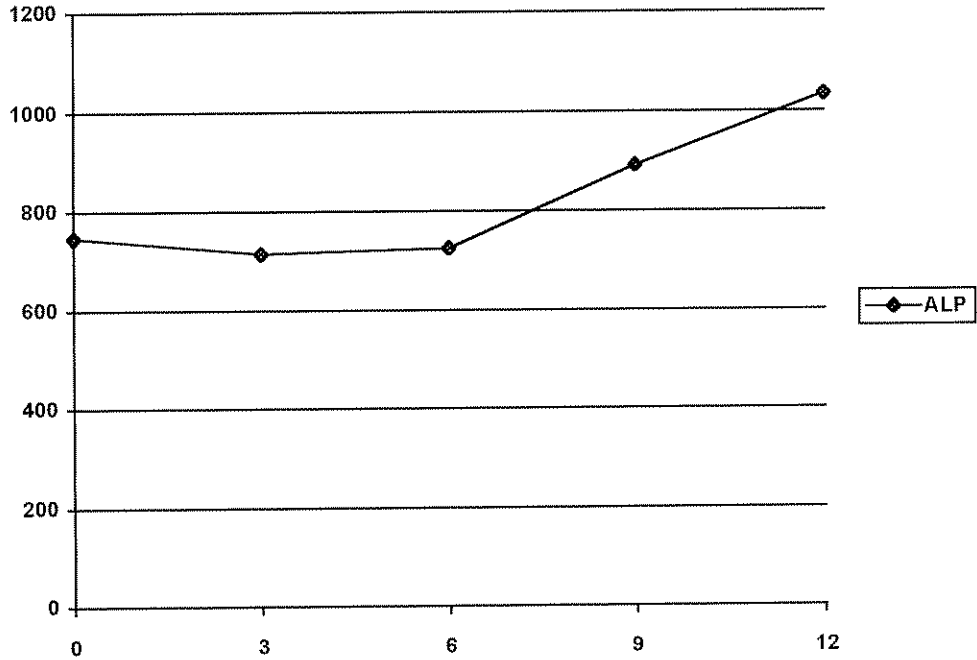


Grafik 3: Aylara göre bilirubin ortalamalarının değişimi.

TB için $p= 0,004$

KB için $p= 0,007$

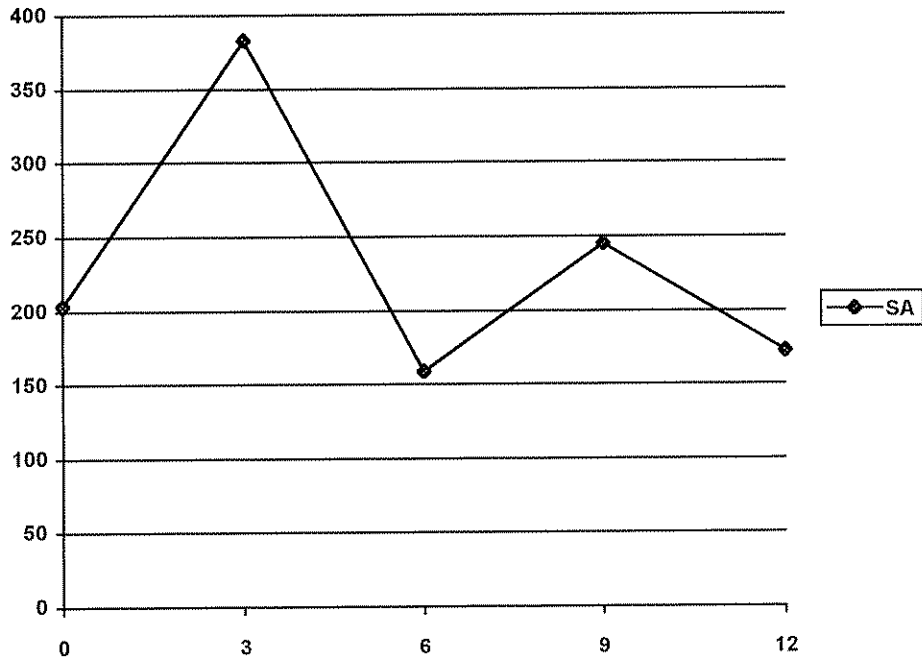
Başlangıçta, hastaların alkalin fosfataz ortalaması, $745,7 \pm 670,8$ IU/lt (167-3539 IU/lt) idi, 5 hastada (%17,8) ALP yüksekliği saptandı(Tablo 4). ALP ortalamaları 3. ayda $715,6 \pm 423,9$ IU/lt, 6. ayda $724,8 \pm 268,1$ IU/lt, 9. ayda $872,8 \pm 320,5$ IU/lt, 12. ayda ise $1034,1 \pm 575,1$ IU/lt bulundu (Grafik 4). Tedavi ile birlikte başlangıç-3-6-9-12. aylardaki ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,104$). 3-12 ay UDKA alan 27 hastanın tedavi sonunda ALP ortalaması $978,9 \pm 541,4$ IU/lt (343-2857 IU/lt) idi. Başlangıçta ALP düzeyi normal olan 22 hastadan 8'inde tedavi sonunda ALP'da yükselme gözlemlendi. Başlangıçta yüksek olan 5 hastanın ise 2'sinde tedavi sonunda düzelme olurken, 3'ünde yüksek kaldı. ALP'daki bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). 4 aylık biliyer hipoplazili bir hastada ALP yüksekliği ile beraber serum kalsiyum düzeyi de düşük bulundu, el bilek grafisinde de rikets bulguları olan bu hastanın bir kez hipokalsemik konvülsiyonu oldu. Vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı rikets geliştiği düşünülen hasta Ca ve vit D tedavisine iyi yanıt vererek Ca ve ALP değerleri normale döndü.



Grafik 4: Aylara göre ALP ortalamalarının değişimi.

$p= 0,104$

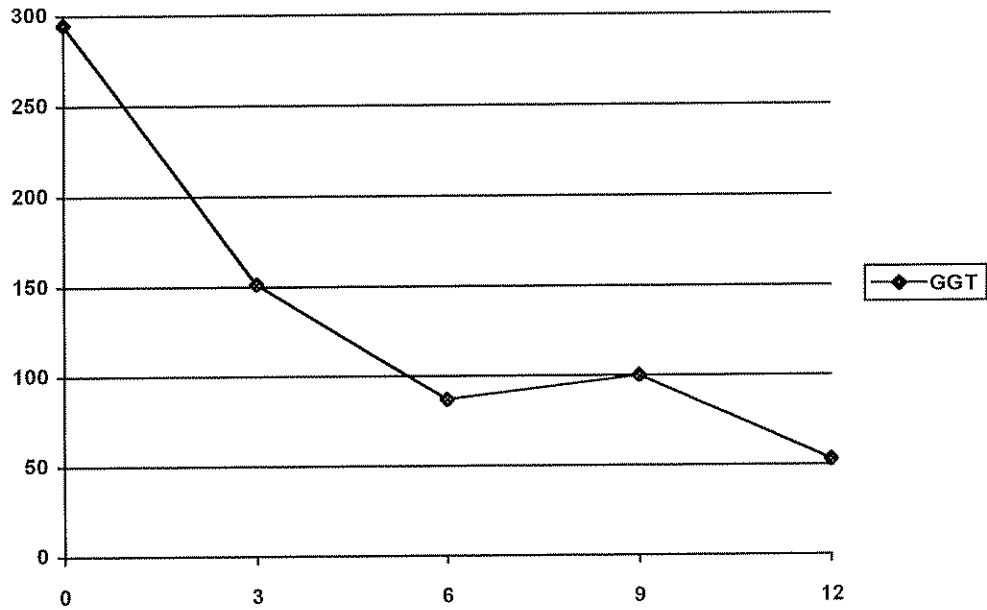
Tedavi öncesi bakılan serum safra asitleri ortalaması $203,4 \pm 198,3$ umol/lt (13-849 umol/lt) idi, 26 hastada (%92,8) yüksek düzeylerdeydi (22-849 umol/lt). Üçüncü ayda $383,8 \pm 411,4$ umol/lt, 6.ayda $159,9 \pm 198,9$ umol/lt, 12 ay UDKA alan hastalarda ise 12.ayda $173,9 \pm 202,9$ umol/lt bulundu (Grafik 5). 3-12 ay UDKA tedavisi alan 27 hastanın tedavi sonunda serum SA ortalamaları $282,5 \pm 338,4$ umol/lt (3,1-1444 umol/lt) bulundu, 22'sinde (%81,4) yüksek düzeylerdeydi. Tedavi ile birlikte 0-6-12. aylardaki serum SA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,539$). Başlangıçta SA yüksekliği olup 12 ay tedavi alan 16 hastanın 3'ünde tedavi sonunda normale döndü. Başlangıçta normal olan 2 hastadan birinde yükselme gözlemlendi. Bu hasta dahil, 12 ay tedavi sonunda 18 hastanın 14'ünde SA yüksekliği saptandı.



Grafik 5: Aylara göre serum safra asitleri ortalamalarının değişimi.

$p=0,539$

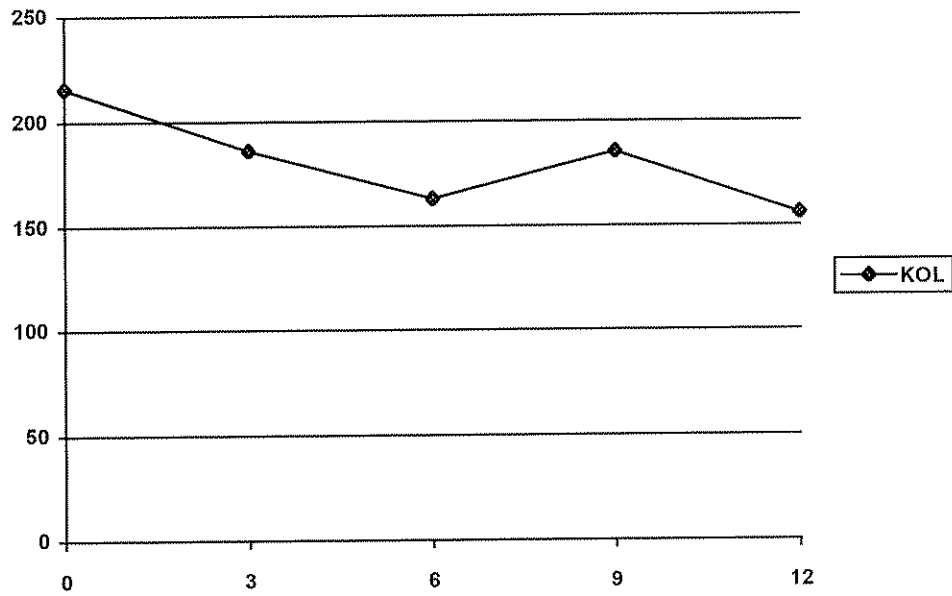
Gama glutamil transpeptidaz (GGT) ortalaması, başlangıçta $295,5 \pm 664,3$ IU/lt (8-3097 IU/lt) idi. 3.ayda GGT ortalaması $151,7 \pm 231,7$ IU/lt, 6.ayda $83,8 \pm 128,9$ IU/lt, 9.ayda $100,5 \pm 118,8$ IU/lt ve 12.ayda $53,1 \pm 57,1$ IU/lt bulundu (Grafik 6). 28 hastanın 17'sinde (%60,7) yüksek (60-3097 IU/lt) bulundu (Tablo 4). Tedavi ile birlikte 0-3-6-9-12. aylardaki GGT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla beraber ($p=0,138$), 3-12ay UDKA alan 27 hastanın tedavi sonunda GGT ortalaması $95,0 \pm 180,9$ IU/lt (8-856 IU/lt) idi. Ondört hastada (%51,8) azalma saptandı. GGT'deki azalma 6.aydan itibaren belirgindi ($p=0,018$). Hastaların 10'unda GGT düzeyleri normal seyretti, bu hastaların, 6'sı kronik kolestatik hepatit (biri KAH, 4'ü Byler hastalığı, diğerinin etiyojisi belli değil), 1'i neonatal CMV hepatiti, 3'ü de biliyer hipoplazi(Byler hastalığı) vakasıydı.



Grafik 6: Aylara göre GGT ortalamalarının değişimi.

$p=0,138$

Başlangıçta tüm hastaların kolesterol ortalaması $216,5 \pm 86,0$ mg/dl (97-464 mg/dl) idi, 16 hastada (%57,1) yüksek saptandı (Tablo 4). Kolesterol ortalamaları 3. ayda $186,4 \pm 95,6$ mg/dl, 6. ayda $163,6 \pm 61,7$ mg/dl, 9. ayda $185,5 \pm 107,9$ mg/dl, 12. ayda $156,5 \pm 92,9$ mg/dl idi (Grafik 7). 3-12 ay UDKA alan 27 hastanın tedavi sonunda kolesterol ortalaması $161,0 \pm 82,8$ mg/dl (56-421 mg/dl) bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki kolesterol ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$). Kolesteroldeki azalma 6. ayda belirgindi ($p=0,007$). Tedavi sonunda kolesterol yüksekliği 3 vakada (%11,1) saptandı.



Grafik 7: Aylara göre kolesterol ortalamalarının değişimi.

$p=0,049$

Hastaların tedavi öncesi trigliserit (TG) ortalamaları $267,3 \pm 222,2$ mg/dl (64-1041 mg/dl) idi, 17 hastada (%60,7) yüksek saptandı. 3-12 ay tedavi alan hastalarda tedavi sonrası TG ortalaması ise $141,4 \pm 97,5$ mg/dl (12-404 mg/dl) idi, 10 hastada (%37) yüksek düzeylerdeydi (Tablo 4). 3. ayda TG ortalaması $200,6 \pm 99,7$ mg/dl, 6. ayda $158,6 \pm 85,9$ mg/dl, 9. ayda $164,1 \pm 69,1$ mg/dl ve 12. ayda $116,1 \pm 88,6$ mg/dl bulundu. Tedavi ile birlikte 0-3-6-9-12. aylardaki TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,52$).

Total protein ortalaması başlangıçta $7,1 \pm 1,1$ gr/dl (4,9-8,9 gr/dl) idi, bir hastada düşük saptandı. 3.ayda $7,2 \pm 0,8$ gr/dl, 6.ayda $7,3 \pm 0,6$ gr/dl, 9.ayda $7,7 \pm 0,5$ gr/dl, 12.ayda $7,8 \pm 0,6$ gr/dl bulundu. Tedavi ile birlikte 0-3-6-9-12.aylarda total protein ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,179$).

Tedavi öncesi albümin ortalaması $4,3 \pm 0,7$ gr/dl, 3.ayda $4,5 \pm 0,5$ gr/dl, 6.ayda $4,6 \pm 0,4$ gr/dl, 9.ayda $4,8 \pm 0,4$ gr/dl, 12.ayda $4,7 \pm 0,2$ gr/dl bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12.aylarda albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,684$).

Protrombin ve parsiyal tromboplastin zamanı 28 hastanın 7'sinde uzun bulundu ve intravenöz K vitamini sonrası kısa sürede düzelme gözlemlendi. Tedavi sırasında ve sonrasında hiçbir hastada protrombin zamanında uzama gözlenmedi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi hastaların hepsine karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. 27 hastada (%96,4) değişik derecelerde fibröz doku artışı, bunlardan 3'ünde siroz saptandı. 21 hastada (%75) kolestazis bulguları vardı (Resim 1,2,4). 15 hastaya UDKA tedavisinden sonra 12.ayda, 1 hastaya da 6. ayda kontrol karaciğer biyopsisi yapıldı.

Kontrol biyopsileri yapılan 16 hastanın ilk biyopsilerinde biri hariç hepsinde fibröz doku artışı mevcuttu (Resim 5). UDKA tedavisi sonrası yapılan biyopsilerde hastaların 10'unda fibröz doku artışında değişiklik olmazken, 2'sinde azaldı, 4'ünde ise artış gözlemlendi. Fibröz dokuda artış gözlenen bu 4 hastanın 3'ünde nodül formasyonları gözlemlendi ve siroza gidiş olarak yorumlandı (ikisi CMV hepatiti, biri idiyopatik kolestatik hepatit).

UDKA tedavisi ile, başlangıçta kolestazisi olan 11 hastanın 10'unda kolestazis azaldı, bunların da 7'sinde tamamen kayboldu (Resim 3,6). Başlangıçta kolestazisi olmayan 5 hastanın birinde kolestazis bulguları gelişti, diğerlerinde değişiklik olmadı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik bulguları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Hastaların hiçbirinde ilaca ait yan etki izlem süresince gözlenmedi.

LABORATUAR BULGULARI	T.Ö. (N=28)	(%)	T.S. (N=27)	(%)
AST Yüksekliği (>50 IU/lt)	26	92,8	16	59,2
ALT Yüksekliği (>50 IU/lt)	25	89,3	14	51,8
Serum SA Yüksekliği (>15 umol/lt)	26	92,8	22	81,4
Konjuge Bil. Yüksekliği (>0,6 mg/dl)	25	89,3	9	33,3
GGT Yüksekliği (> 35 IU/lt)	17	60,7	14	51,8
Trigliserit Yüksekliği (> 160 mg/dl)	17	60,7	10	37,0
Kolesterol Yüksekliği (>200 mg/dl)	16	57,1	3	11,1
ALP Yüksekliği (>1000 IU/lt)	5	17,8	11	40,7
Hipoprotrombinemi (>15-45 sn)	6	21,4	0	0

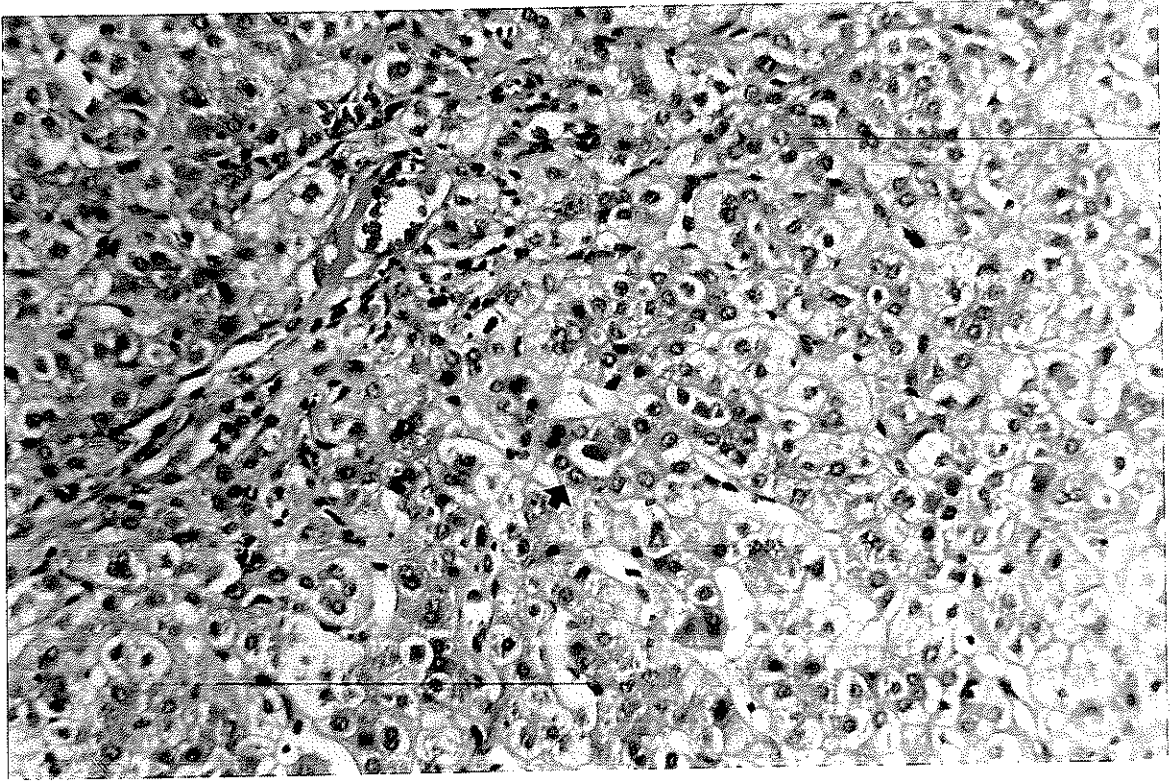
Tablo: 4 Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları.

T.Ö: Tedavi Öncesi

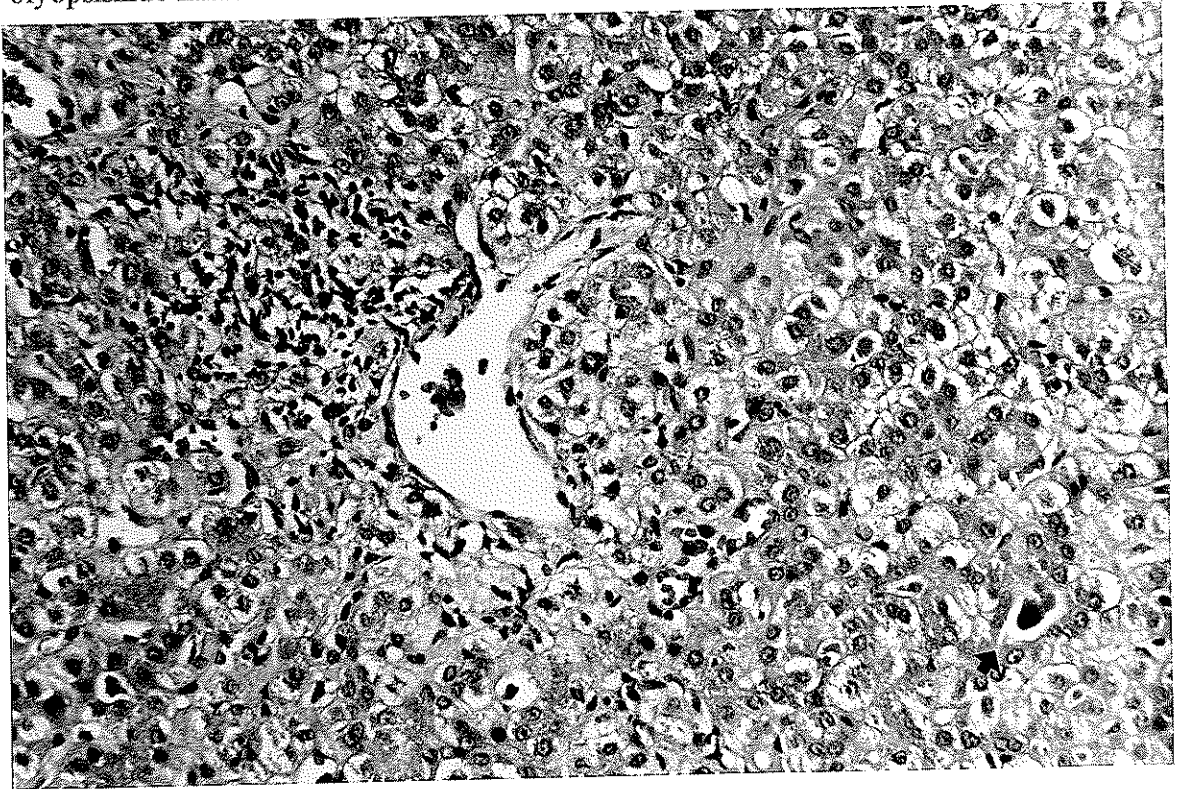
T.S: Tedavi Sonrası

HASTA	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		TANI
	<i>Kolestazis</i>	<i>Fibröz.d. art.</i>	<i>Kolestazis</i>	<i>Fibröz d. art.</i>	
1.N.A.	-	+	-	+	İdiyopatik Kol. Hep.
2.H.E.	+	+	-	-	İdiyopatik Kol. Hep.
3.S.G.	+	+			Byler Hastalığı
4.İ.Ö.	-	+	-	+	Siroz
5.F.Ö.	+	+			α 1AT Eksikliği
6.E.Ö.	-	+	-	+	İdiyopatik Kol. Hep.
7.E.E.	+	+	-	+	Kr. Aktif Hepatit
8.M.E.	+	+			İdiyopatik Kol. Hep.
9.A.B.	-	+			İdiyopatik Kol. Hep.
10.B.Ö.	+	+	-	+	CMV Hepatiti
11.M.G.	+	+	+	+	Byler Hastalığı
12.F.Y.	+	+			İdiyopatik Neo. Hep.
13.M.K.	+	+	+	+	CMV Hepatiti
14.G.Kı.	-	+	-	+	Siroz
15.T.Ç.	+	+	-	-	Byler Hastalığı
16.A.Y.	+	+			Siroz
17.M.Ka	+	+	-	+	Biliyer Hipoplazi
18.E.İ.	+	+			Biliyer Hipopl.(Byler)
19.G.Ka.	+	-	+	+	İdiyopatik Neo. Hep.
20.V.N.	+	+			İdiyopatik Neo. Hep.
21.G.Kö.	+	+	-	+	İdiyopatik Kol. Hep.
22.T.H.	+	+			Niemann Pick
23.E.Ç.	+	+	+	+	İdiyopatik Neo. Hep.
24.Ş.G.	+	+	-	+	İdiyopatik Neo. Hep.
25.B.A.	-	+	+	+	Byler Hastalığı
26.B.T.	+	+			Biliyer Hipopl.(Byler)
27.G.O.	+	+			İdiyopatik Neo. Hep.
28.G.C.	-	+			Biliyer Hipopl.(Byler)

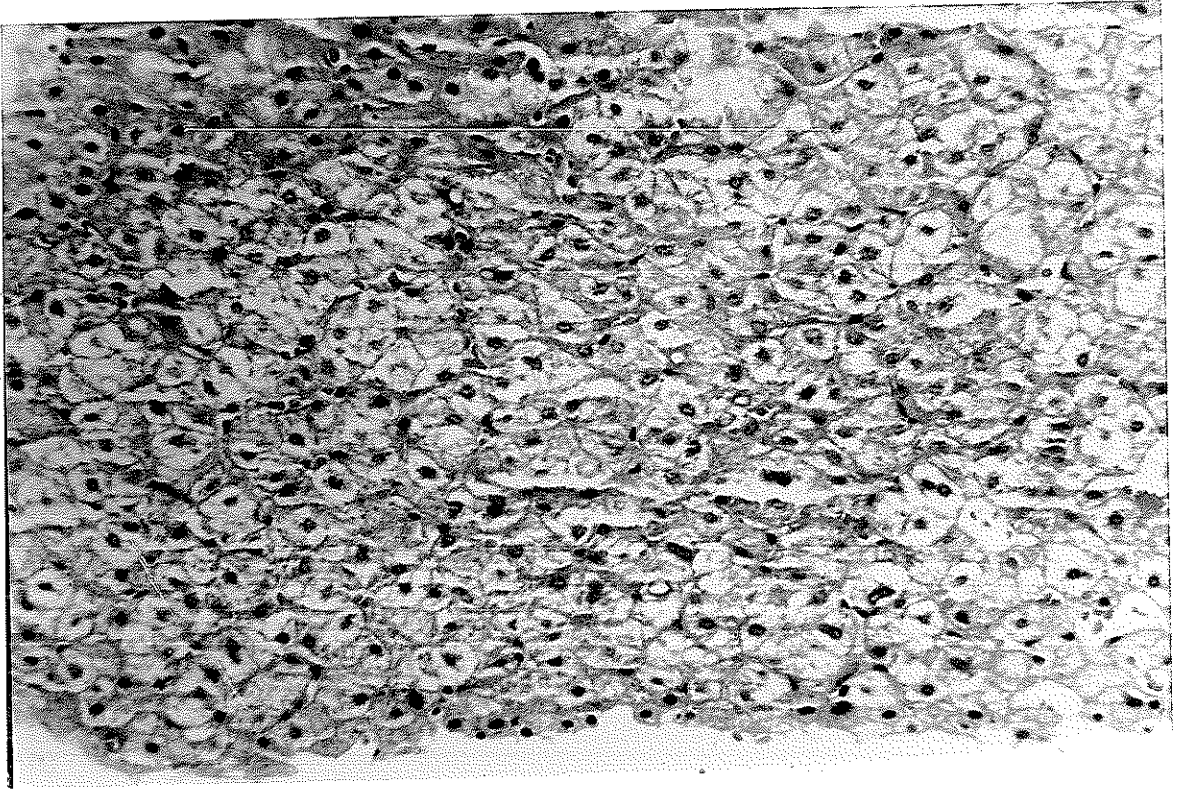
Tablo: 5 Hastaların Histopatolojik Bulguları.



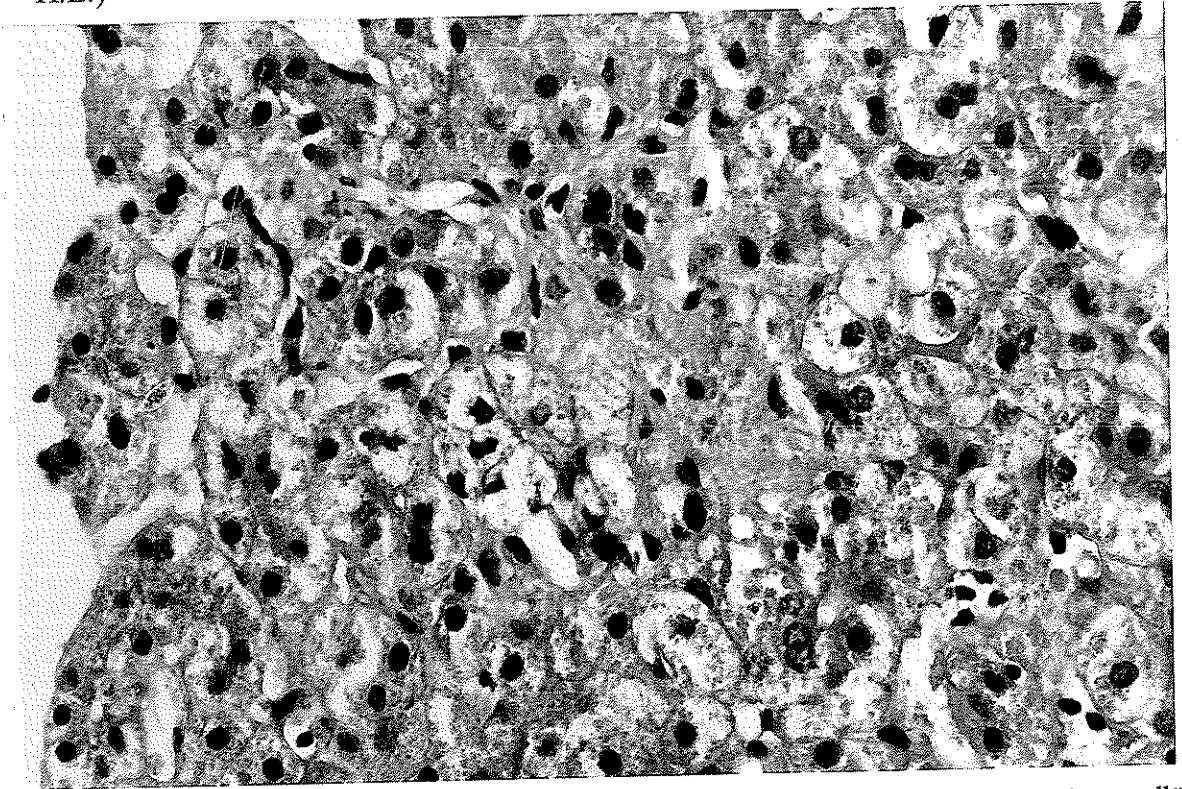
Resim 1: 15 No'lu, kronik kolestatik hepatitli (Byler hastalığı) hastanın karaciğer biyopsisinde kanaliküler kolestazis ve tübüler transformasyon. (x66, H.E.)



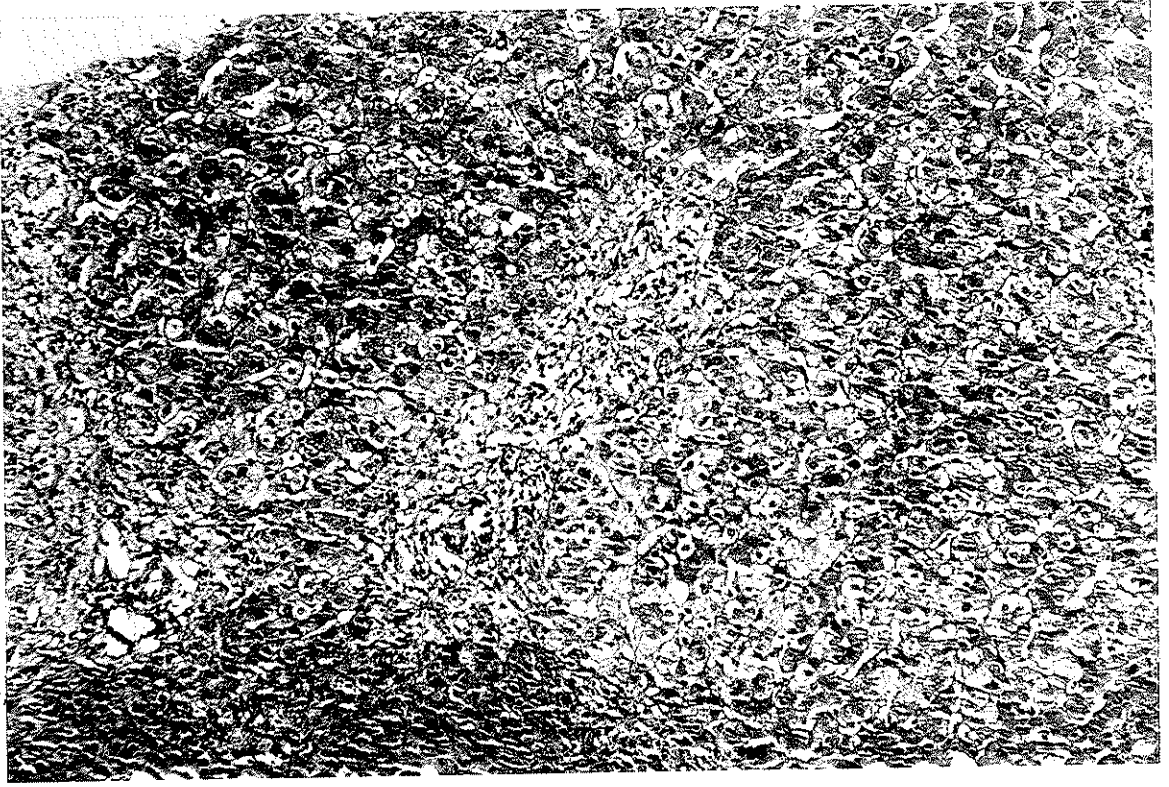
Resim 2: Aynı hastanın biyopsisinde, safra kanalı içermeyen bir portal alan, mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra tıkaçı. (x66, H.E.)



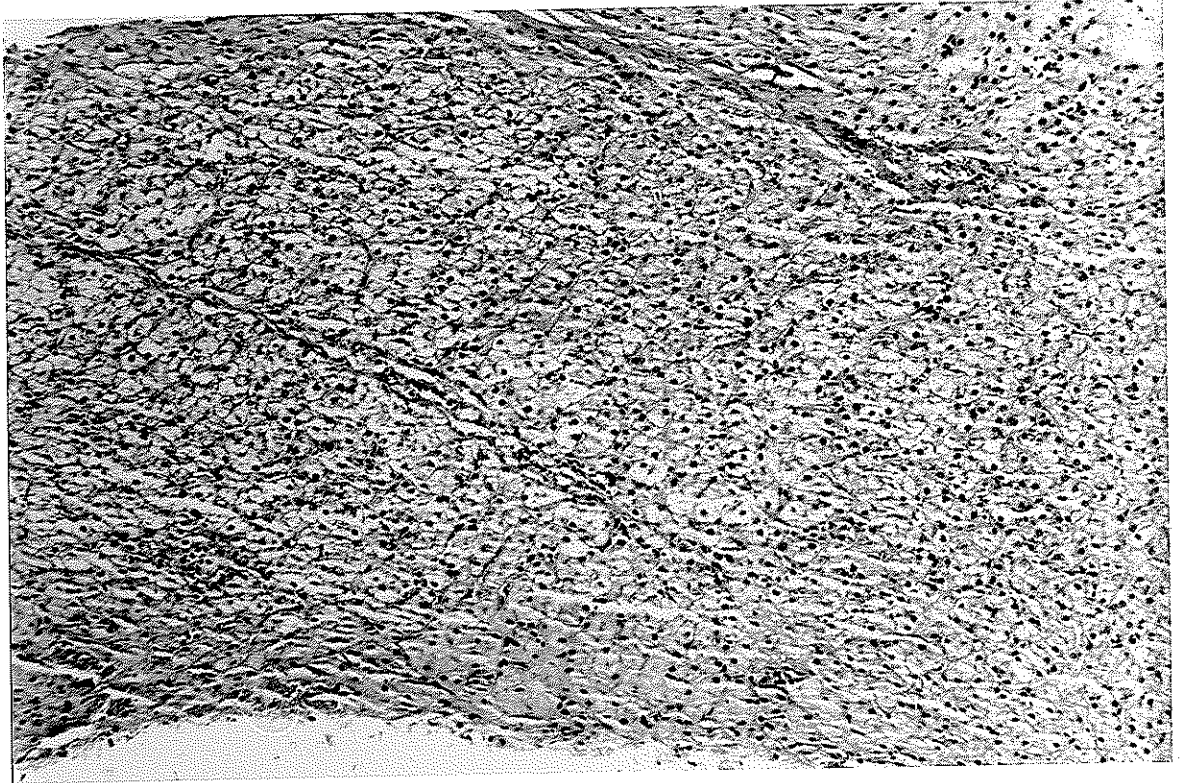
Resim 3:Aynı hastanın tedavi sonrası kolestazis izlenmeyen karaciğer biyopsisi. (x66, H.E.)



Resim 4: 17 No'lu biliyer hipoplazili hastanın karaciğer biyopsisinde intrasellüler kolestazis. (x132, H.E.)



Resim 5: Aynı hastanın karaciğer biyopsisinde safra kanalı içermeyen bir portal alan ve fibröz doku artışı. (x33, Trikrom.)



Resim 6: Aynı hastanın tedavi sonrası kolestazisinde düzelme. (x33, H.E.)

TARTIŞMA

Çocukluk çağında, özellikle yenidoğan döneminde kolestatizisin nedenini bulmak ve buna yönelik özgün ve destekleyici tedaviyi planlamak, hastalığın prognozu açısından çok önem taşımaktadır. Ancak nedeni bulmak hepsinde mümkün olmamakta, hastaların bir kısmı idiyopatik olarak tanımlanmaktadır. Hastalarımızda da etiyolojiye yönelik, TORCH ve hepatit B, hepatit C serolojisi, ter testi, α 1 antitripsin düzeyi, idrar ve kan aminoasitleri, idrarda redükten madde çalışılmıştır.

Viral enfeksiyonlar, neonatal kolestatik hepatit nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. En sık rastlanan sitomegalovirus enfeksiyonu, intrauterin olarak annenin primer enfeksiyonu veya reenfeksiyonu ile oluşabileceği gibi, postnatal olarak da enfekte anne sütü, tükürük vb salgılar ve CMV ile kontamine kanın bebeğe verilmesi ile de oluşabilir²⁰. Neonatal CMV hepatitinde hepatomegali ve sarılık en önemli klinik bulgulardır. Ancak hastalığın tanımında virus izolasyonu esastır. Dokularda tipik intranükleer inklüzyonların görülmesinin yanısıra, serolojik olarak da CMV IgM pozitifliği büyük önem taşır¹³⁷. Hastalarımızın da 6'sında CMV IgM pozitifliği saptanmış, histolojik olarak bunlardan biri lipid depo hastalığı, biri α 1 AT eksikliği ile uyumlu bulunmuş, iki hastada histolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu bulgular olmadığından CMV hepatiti kabul edilmemiş, 2'sinde ise histolojik olarak inklüzyon içeren hücre gösterilemese de enfeksiyon ile uyumlu bulgular olduğundan ve başka bir etiyojik faktör gösterilemediğinden CMV hepatiti kabul edilmiştir.

Hepatit B virus enfeksiyonu da vertikal veya anne sütü ve salgılarıyla horizontal olarak neonatal hepatite veya kronik taşıyıcılığa neden olabilmektedir²¹. Ancak hastalarımızın tümünde hepatit B serolojisi negatif bulunmuş, toksoplazma, rubella, herpes simpleks virus ve diğer ajanlara ait klinik ve serolojik bulgu saptanmamıştır.

α 1 AT eksikliği, yenidoğan döneminde neonatal kolestatik hepatit tablosuyla ortaya çıkabileceğinden¹³⁸, ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Serolojik olarak, α 1 AT düzeyinde düşüklük, morfolojik olarak hepatosellüler hasar, değişik derecelerde fibröz doku artımı görülür, PAS(+) globüllerin görülmesi karakteristiktir⁶². Hastalarımızdan

birinde hem $\alpha 1$ AT düzeyinin düşüklüğü hem de karaciğer biyopsisinde PAS(+) granüllerin görülmesiyle $\alpha 1$ AT eksikliği tanısı konulmuştur. Ayrıca histolojik olarak, portal alanlarda fibröz doku ve iltihabi hücre artımı, hepatoselüler ve kanaliküler kolestazis mevcuttur. I. dereceden anne-baba akrabalığı olup, aile öyküsü saptanmamıştır. $\alpha 1$ AT eksikliğine bağlı kolestazisin tedavisinde UDKA kullanılmakta olup⁶⁶, hastamızda da 3 ay süreli UDKA tedavisi ile transaminazlar ve bilirubinde belirgin azalma saptanmış, ancak hasta takibe gelmediğinden uzun süreli prognozu belirlenememiştir.

Niemann-Pick hastalığı (tip C), neonatal hepatit nedenlerinden biridir¹³⁹. Çok değişik klinik formlarda görülmekle beraber, yenidoğan döneminde kolestatik karaciğer hastalığı şeklinde seyredebilir^{140,141}. Bir hastamızda da literatürle uyumlu olarak yenidoğan döneminde başlayan sarılık, masif hepatosplenomegali saptanmış, kemik iliği aspirasyonunda ve karaciğer biyopsisinde köpük hücreleri görülmüştür. Neonatal kolestazis kliniğiyle başlayan Niemann Pick tip C hastalığının prognozu da oldukça kötüdür, genellikle ilk 6 ay içinde karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanır¹⁴¹. UDKA tedavisi başlanan bu hasta da tedavinin 1. ayında kaybedilmiştir.

Etiyolojiye yönelik yapılan tüm çalışmalara karşın bir grup hastada neden bulunamamaktadır^{20,21}. Bu oranın, teknoloji ilerledikçe düşmesi beklenmekle beraber, neonatal hepatitli hastalarımızın %60'ında neden bulunamamış, idiyopatik kabul edilmiştir. Doğuştan safra asit metabolizma bozukluklarından 3β -hidrosi- Δ^5 steroid dehidrogenaz / izomeraz¹⁴² ve Δ^4 -3-okzosteroid 5β -redüktaz¹⁴³ enzim eksiklikleri de neonatal kolestazise neden olmaktadır. İdrar ve kan safra asidi profili çıkarma olanağımız olmadığından, safra asit metabolizma bozukluklarını belirlemek mümkün olmamaktadır.

Byler hastalığı, ailesel, ilerleyici bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Konjuge safra asitlerinin kanaliküler membrandan geçmesinde bozukluk sözkonusudur, böylece safra asitleri birikir ve ilerleyici hasar oluşturur¹⁴⁴. Sarılık, kaşıntı ve hepatomegali en sık rastlanan bulgulardır ve ilk 6-12 ay içinde görülür, aile öyküsü veya akrabalık tanıda aranan kriterlerdir³¹, ancak izole vakalar da bildirilmiştir^{45,46}. Kaşıntı genellikle şiddetlidir ve ciltte mutilasyona kadar gidebilir⁴⁵. Hastalarımızın 7'sinde Byler hastalığı tanısı konulmuştur, 6 hastada (%85,7) anne-baba akrabalığı vardır, ailede aynı yakınmaları olan 1 vaka saptanmıştır. Hastalarımızın yakınmaları süt çocukluğu döneminde başlamıştır. Byler hastalığında safra asitlerinin kanaliküler transportunda bozukluk olduğundan serum

safrası asitleri yüksek düzeylerde iken, safrada, safrası asit konsantrasyonu çok düşüktür⁴⁸. Hastalarımızın da hepsinde serumda bakılan safrası asit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Biyokimyasal olarak, transaminazlarda, bilirubin ve alkalen fosfatazda yükseklik saptanırken, GGT ve kolesterol genellikle normal veya hafif yüksektir ve klinikte hastalığın tanısında yararlıdır^{45,51}. Hastalarımızın da hepsinde transaminazlarda ve bilirubinlerde yükseklik (biri hariç) saptanmış, kolesterol bir hastada hafif derecede yüksekken, diğerlerinde normal, GGT ise tüm hastalarda normal bulunmuştur. Literatürde, Byler hastalığının tedavisinde UDKA kullanılmış, tam ve kısmen düzelme gözlenen vakalar bildirilmiştir¹⁴⁵. Byler hastalığı düşünülen hastalarımızda da, 3-12 ay süreyle, 10-15 mg/kg dozunda UDKA tedavisi ile, başlangıçta sarılığı olan 6 hastadan 4'ünde sarılık tamamen düzelirken, kaşıntı 4 hastada azalmış, bir hastada tamamen kaybolmuştur. Beş hastada transaminazlarda azalma saptanmıştır. Kontrol KC biyopsisi yapılan 3 hastadan 2'sinde kolestazis bulgularının düzeldiği gözlenmiştir.

İntrahepatik safrası kanal azlığı, histolojik olarak safrası kanallarının, portal alanlara oranının 0,9'dan az olması durumunda sözkonusudur³². Klinik olarak sarılık ve kaşıntı vardır, transaminazlar yüksektir^{31,146}. Hastalarımızın 4'ünde karaciğer biyopsilerinde safrası kanal azlığı saptanmıştır. Yaşları 4 ay- 3,5 yıl arasında olan bu hastaların semptomları ilk 4 ay içinde başlamıştır. Klinik olarak hepsinde sarılık, 3'ünde kaşıntı yakınması saptanmıştır. 4 aylıkken tanı alan, karaciğer biyopsisinde safrası kanal azlığı ve kolestazisi olan bir hastamızda UDKA tedavisinden sonra transaminazlarda ve bilirubinde düzelme, histolojik olarak da kolestazide düzelme gözlenmiştir. Bu hastada kaşıntının hiç gelişmemesinin ve bir yıllık dönemde kliniğinin iyi seyretmesinin nedeninin UDKA tedavisi olduğu düşünülebilir.

Sirozlar da çocukluk yaş grubunda oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak siroz tanısı alan vakaların etiyolojilerini göstermek her zaman mümkün olmamaktadır¹⁴⁷. Hastalarımızın da 3'ünde histopatolojik olarak siroz tanısı konulmuştur. Yaşları 7, 8 ve 12 olan hastaların üçünün de yakınmalarının başlangıcı yenidoğan döneminde olup, yakınmaları sarılık ile başlamış ve kaşıntı eklenmiştir. Hepsinde hepatosplenomegali ve ciltte kaşıntıya bağlı ekskoriasyonlar saptanmış, transaminazlar ve bilirubinler orta derecede yüksek bulunmuş ve etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda patolojik bulguya rastlanmamıştır. On iki ay tedavi alan iki hastanın birinde sarılık ve kaşıntı tamamen geçerken, diğerinde azalma gözlenmiş, 3 ay tedavi alan

hastada ise sarılık ve kaşıntıda değişiklik olmamıştır. Hepsinde, transaminazlarda azalma kaydedilirken, normal düzeylere inmemiştir. UDKA tedavisi başlanmadan önce yapılan karaciğer biyopsileriyle, tedavi sonunda iki hastada tekrarlanan karaciğer biopsileri karşılaştırıldığında histopatolojik olarak değişiklik görülmemiştir. Literatürde, PBS’da hastalığın ileri evrelerinde UDKA tedavisinin etkisinin azaldığı, histolojik düzelme sağlamadığı bildirilmektedir¹⁴⁸. Sirozlu vakalarımızda da histopatolojik düzelme gözlenmemesi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Tekrarlayan sarılık ve kaşıntı atakları olan 9,5 yaşında bir kız hastamızda histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı konulmuş, ancak etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda patolojiye rastlanmamıştır. Literatürde etiyojisi belli olmayan kronik aktif hepatitlerde de UDKA tedavisi denenmiştir¹⁴⁹. Hastamıza da 12 ay UDKA tedavisi verilmiştir, sarılık ve kaşıntısı ilk 3 ay içinde kaybolmuş, başlangıçta da normal olan transaminazlar, ALP ve GGT’de değişiklik olmamıştır. Tedavi sonrası tekrarlanan karaciğer biyopsisinde kolestezis bulgularında düzelme gözlenmiştir.

Kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde yıllardır çok çeşitli ajanlar kullanılmış, ancak gerek etkilerinin kısıtlılığı, gerekse yan etkileri nedeniyle çok başarılı olunamamıştır. İlk kez, safra taşı tedavisinde klinik kullanıma giren UDKA, daha sonra birçok kronik kolestatik karaciğer hastalığında da denenmiştir. Çocukluk yaş grubunda çok geniş seriler olmasa da kistik fibrozis^{150,151,152}, biliyer atrezi^{145,153,154}, TPN’a bağlı kolestazis¹⁵⁵, α IAT eksikliği⁶⁵, Alagille Sendromu¹⁵⁶ ve idyopatik kronik kolestaziste^{157,158} UDKA kullanılmaktadır. Literatürde UDKA tedavisi daha çok erişkin yaş grubunda^{159,160,161,162} denenmiş olup, hastalarımız oldukça genç bir grubu oluşturmaktadır.

Kolestazisle seyreden kronik karaciğer hastalıklarında çoğu hepatotoksik olan endojen safra asitlerinin birikimi sözkonusudur. Bu durumda dışarıdan verilecek UDKA gibi hidrofilik safra asitleri ile safra havuzundaki denge hidrofil yöne kaydırılmaktadır. UDKA tedavisi sırasında endojen safra asitlerinin intestinal emilimi azalır, idrarla eliminasyonu arttığından total safra asit havuzunda bu safra asitlerinin konsantrasyonu düşer¹⁶³, buna karşılık UDKA bu safra asitlerinin yerini alarak total serum safra asit havuzunu artırır^{94,164}. Total serum SA düzeyinin artması klinikte bir anlamda hastanın tedaviye uyumunun göstergesidir^{88,165}. J. Levy ve arkadaşlarının¹⁵⁷ yaşları 10 ay-8 yıl olan, 9 kronik kolestazisli hastaya 3 ay süreyle 10-12 mg/kg/gün dozunda UDKA vererek

yaptıkları bir çalışmada, hastaların hem başlangıç hem de tedavi sonunda serum SA konsantrasyonunun yüksek olduğu ancak tedavi sonunda safra havuzunun UDKA'den zengin hale geldiği ve endojen SA konsantrasyonunun tedavi öncesine göre %30 azaldığı gösterilmiştir. Kronik kolestazisli kistik fibrozis hastalarında da UDKA kullanıldığında SA'de hafif bir artış gözlenmiştir⁶⁹. Çalışmamızda da 3-12 ay tedavi alan 27 hastada başlangıç serum SA düzeyine göre (203,45 µmol/lt) tedavi sonunda (282,53 µmol/lt) hafif bir artış gözlenmiştir (p>0,05) ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Sadece total SA düzeyi ölçülebildiği için bu artışın hangi safra asiti yönünde olduğu gösterilememiştir. Ancak 12 ay tedavi alan 18 hastada tedavi sonunda SA'de hafif bir azalma (173,88 µmol/lt) sözkonusudur. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, uzun süreli UDKA kullanımıyla serum SA'de bir miktar azalma beklenebileceği söylenebilir.

Floeani ve arkadaşlarının¹⁶⁶ PBS'lu hastalara en az iki yıl süreyle UDKA tedavisi vererek yaptıkları bir çalışmada kaşıntı ve karaciğer enzimlerinde düzelme olduğu, kaşıntının serum SA düzeyi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yine literatürde UDKA ile PBS tedavisinde kaşıntının azaldığı, tedavinin 1. ayında vakaların %85'inde kaşıntının kaybolduğu gösterilmiştir¹⁶¹. Levy ve arkadaşlarının¹⁵⁷ yaptıkları çalışmada ise hastaların çoğunluğunda kaşıntıda değişiklik olmamıştır. Balistreri ve arkadaşlarının¹⁵⁶, yaşları 7 ay-29 yıl olan 27 Alagille sendromlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, en az bir ay 15 mg/kg/gün dozunda UDKA tedavisi ile kaşıntıda %86 oranında azalma tespit edilmiştir. Yine Balistreri ve arkadaşlarının¹⁵⁸ yaptığı diğer bir çalışmada değişik nedenlere bağlı kronik kolestazisli 51 hastada, 1 aydan uzun süreli UDKA tedavisi ile kaşıntının %45'inde azaldığı, %55'inde ise tamamen geçtiği gösterilmiştir. UDKA'nın kaşıntıyı azaltıcı etkisi, safra asit profilini değiştirmesi ve doğrudan karaciğeri koruyucu etkisi ile hepatosit hasarını azaltması ile açıklanabilir⁹³. Başlangıçta kaşıntısı olan 20 hastamızın 12'sinde (%60) tedavi sonunda düzelme görülmüştür (3'ünde tamamen geçti, 9'unda azaldı). Başlangıçta kaşıntısı olmayan 7 vakada ise tedavi süresinde kaşıntı ortaya çıkmamış, kaşıntıdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kaşıntının belirlenmesi subjektif olduğundan, özellikle de küçük çocuklarda diğer biyokimyasal veriler kadar kolay olmadığından, yorum yapmak da oldukça zordur.

Yaşları 7-24 yıl arasında olan kistik fibrozis ve kronik kolestazisli 22 hastaya 1 yıl süreyle 10-20 mg/kg/gün dozunda UDKA verildiğinde ALT, AST, ALP ve GGT'de belirgin azalma gösterilmiştir⁶⁹. Yine çocukluk yaş grubunda kronik kolestazisde

UDKA'in ALT, kolesterol ve bilirubinleri düşürücü etkisi gösterilmiştir¹⁵⁸. UDKA hepatositlerdeki sitotoksik SA konsantrasyonunu azaltarak karaciğer hücre hasarını azaltır¹⁰. Hastalarımızda da 3-12 ay UDKA tedavisi ile transaminazlarda azalma gözlenmiş, istatistiksel olarak AST'deki azalma anlamlı bulunurken (p=0,019), ALT'deki azalma anlamlı bulunmamıştır (p=0,09). Tedavinin başlangıcında AST yüksekliği bulunan hastaların 9'unda (%36), ALT yüksekliği bulunan hastaların da 10'unda (41,7) normal düzeylere inmiştir.

Çocukluk yaş grubunda UDKA tedavisinin bilirubinleri düşürücü etkisi daha önce de bildirilmiştir¹⁵⁸. Hastalarımızda da UDKA tedavisi ile, başlangıca göre total (p=0,004) ve konjuge (p=0,007) bilirubinde azalma saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bilirubinlerdeki azalma, TB için 6.ayda, KB için 3.ayda belirgindir. Başlangıçta bilirubin yüksekliği olan hastaların 15'inde (%62,5) tedavi sonunda normale dönmüştür.

Literatürde UDKA tedavisi ile ALP'da azalma bildirilmişse de^{69,156}, bizim hastalarımızda tedavi öncesine göre ALP'da, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, hafif bir artış saptanmıştır.

UDKA'in kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında^{156,158} kolesterolü düşürücü etkisi gösterilmiştir. Hastalarımızda da UDKA tedavisi ile kolesterolde belirgin düşme tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,049). Başlangıçta 16 hastada kolesterol yüksekliği saptanmışken tedavi sonunda sadece 3 hastada devam etmiştir.

UDKA tedavisi ile duktus hücre hasarı azaldığından, duktular epitelyumda lokalize bir enzim olan GGT'nin plazma seviyesi kolestatik karaciğer hastalıklarında UDKA kullanılması sırasında düşme gösterir¹⁰. Hastalarımızda da, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi sonunda, başlangıca göre azalma kaydedilmiştir. Kronik kolestazisi olup GGT'si normal seyreden 10 vaka tespit edilmiştir. Etiyolojisi belli olmayıp, GGT'si normal seyreden ve Byler hastalığı düşünülen vakalar da dahil olmak üzere hastalarımızda, literatürde belirtildiğinin^{49,51} tersine GGT düşüklüğünün kötü prognostik bir faktör olmadığı görülmüştür. Ancak hem hasta sayısının azlığı, hem de izlem süresinin kısa olması nedeniyle böyle bir genel yargıya varılmasının doğru olmadığı düşünülmüştür.

UDKA tedavisi ile biyokimyasal olarak düzelme gözlenirken, histolojik düzelmenin fazla başarılı olmadığı gösterilmiştir⁹³. PBS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda UDKA'in kolestazis, periportal nekrozis, portal inflamasyon ve biliyer epitel hasarını düzelttiği

ancak fibrozis üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiş^{14,88}, geri dönüşü mümkün olan erken evrelerde daha yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir⁹³. Hastalarımızdan kontrol karaciğer biyopsileri yapılanlarda histolojik olarak kolestazisde belirgin düzelme gözlenmiş, ancak fibrozisi düzeltmediği ve ilerlemesini engellemediği görülmüş ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

UDKA kullanımı sırasında, bazı serilerde, barsak alışkanlıklarında değişiklik, hafif karın ağrısı ve diyare tariflenmekle beraber^{131,132}, birçok seride hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır^{68,128,129,130,156}. Hastalarımızda da hiçbir yan etki ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak UDKA'nın fibrozisi pek etkilemediği görülse de kolestazis bulgularındaki düzelme oldukça çarpıcıdır. Tedaviye erken dönemde başlanması ve uzun süreli kullanılmasıyla toksik safra asitlerinin olumsuz etkilerini önleyerek, hastalığın prognozunu etkileyebilir. Nedene yönelik spesifik bir tedavi sunulamayan kolestatik karaciğer hastalıklarında, hastayı en çok rahatsız eden kaşıntı yakınmasını azaltması ve biyokimyasal düzelmeyi sağlaması nedeniyle UDKA iyi bir seçenektir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, 1994-1996 yılları arasında H.Ü. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji ünitesinde kronik kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen ve UDKA tedavisi alan 27 hastaya ait değerlendirmeler sonunda şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Tedaviye başlandığında hastalarımızın yaşları 1,5 ay-15 yıl arasında değişmekte olup, median 19,5 aydır.

2. Hastalarımızın 15'i erkek (%53,6), 13'ü kız (%46,4) olup, kız / erkek oranı 0,86'dır.

3. Hastaların 10'u neonatal kolestatik hepatit, 11'i kronik kolestatik hepatit, 4'ü biliyer hipoplazi, 3'ü ise siroz vakasıydı. Neonatal kolestatik hepatitlerin 2'si CMV hepatiti, 1'i α 1 AT eksikliği, 1'i Neimann Pick hastalığı, geri kalan 6'sı idyopatik neonatal hepatit vakasıydı. Kronik kolestatik hepatitlerin 4'ü Byler hastalığı, 1'i kronik aktif hepatit, 6'sı ise idyopatik idi. Biliyer hipoplazilerin 3'ü Byler hastalığı idi.

4. Hastaların 20'sinde (%71,4) anne-baba arasında akrabalık, 4'ünde (%14,3) ailede benzer hastalık öyküsü vardı. Neonatal kolestazisinde akrabalık %70, kronik kolestatik hepatitlerde %72,2, biliyer hipoplazilerde %75, sirozlarda %66,7 oranındaydı.

5. Vakaların 7 tanesi (%25) Ankara içinden, 21 tanesi (%75) Ankara dışından (en fazla Diyarbakır ve Antalya) gelmekteydi.

6. Hastalarımızın 16'sında (%57,1) hastalığa ait yakınmaların başlangıcı ilk 1 ay, 5'inde (%17,9) 2-3 ay arası, 7'sinde (%25) ise 3 aydan sonraydı.

7. İlk başvuru anında hastalarımızın yakınmaları sıklık sırasına göre; sarılık (%89,3), kaşıntı (%71,4), akolik gayta (%50) karın şişliği (%35,8) ve kanama (%17,9) idi. Tedavi sonunda sarılık hastaların %62,5'da kayboldu, %12,5'da azaldı. Kaşıntı ise hastaların %45'inde azaldı, %15'inde tamamen geçti. UDKA tedavisi ile sarılık ve kaşıntıdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

8. Başlangıçta tüm hastalarda (%100) hepatomegali (2-10 cm), 19 hastada (%67,9) splenomegali (2-12 cm) vardı. Tedavi sonunda %14,8 hastada hepatomegali, %22,2

hastada splenomegali kayboldu. Hepatosplenomegalideki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

9. Hastalarımızın %89,3'ünde ciltte veya sklerada sarılık, %64,3'ünde ciltte kaşıntıya bağlı ekskoriyasyon, %35,7'sinde büyüme geriliği, %17,9'unda ciltte kalınlaşma, %7,1'inde parmaklarda çomaklaşma, %7,1'inde mental retardasyon tespit edildi.

10. Hastaların 6'sında CMV Ig M (+)'liği saptandı. Bunların 2'sinde histopatolojik olarak da enfeksiyon lehine bulgular olduğundan CMV hepatiti kabul edildi.

11. Abdominal USG ile 6 hastada (%21,4) sadece hepatomegali, 3 hastada (%10,7) sadece splenomegali, 9 hastada da (%32,1) hepatosplenomegali saptandı.

12. Hepatobiliyer sintigrafi yapılan 12 hastadan barsağa radyoopak madde geçişi gözlenmeyen 7 hastadan 3'üne eksploratif laparotomi yapıldı ve kolanjiografi normal bulundu.

13. Kemik iliği aspirasyonu yapılan 9 hastadan birinde Niemann Pick hastalığı ile uyumlu depo hücreleri görüldü. Bu hastanın lökosit sfingomiyelinaz enzim düzeyi normalin biraz altında ve kolesterol esterifikasyonu bozuk bulunarak Niemann Pick Tip C tanısı aldı.

14. AST yüksekliği tedavi öncesi 26 hastada (%92,8) saptandı. Tedavi öncesi AST ortalaması $288,1 \pm 242,5$ IU/lt iken, tedavi sonrası $130,6 \pm 137,8$ IU/lt bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki AST ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Bu fark 6. ayda belirgindi. Tedavi sonunda hastaların 9'unda (%36) AST normale döndü, başlangıçta normal olan 2 hastada artış gözlenmedi. 12 ay UDKA alan hastaların 7'sinde (%43,7) AST düzeyi normale döndü. AST düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

15. Tedavi öncesi 25 hastada (%89,3) ALT yüksekliği saptandı, ALT ortalaması başlangıçta $187,5 \pm 153,2$ IU/lt iken, tedavi sonunda $106,2 \pm 106,1$ IU/lt bulundu. Tedavi ile birlikte 0-3-6-9-12. aylardaki ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,09$). Tedavi sonunda hastaların 10'unda (%41,7) ALT düzeyi normale döndü, başlangıçta normal olan 3 hastada artış gözlenmedi. 12 ay UDKA alan hastaların 7'sinde (%46,7) ALT düzeyi normale döndü. ALT düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

16. Tedavi öncesi total ve konjuge bilirubin yüksekliği 25 hastada (%89,3) saptanırken, tedavi sonrası 9 hastada (%33,3) bulundu. Başlangıçta ortalama bilirubin

değerleri TB: $7,9 \pm 7,9$ mg/dl, KB: $5,4 \pm 5,4$ mg/dl iken, tedavi sonunda TB: $1,9 \pm 2,6$ mg/dl, KB: $1,3 \pm 2,2$ mg/dl bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki bilirubin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (TB için $p=0,004$, KB için $p=0,007$). Bu azalma TB için 6.ayda ($p=0,000$), KB için 3.ayda ($p=0,029$) belirlendi.

17. ALP yüksekliği tedavi öncesi hastaların 5'inde (%17,8), tedavi sonrası 11'inde (%40,7) saptandı. Başlangıçta ALP ortalaması $745,7 \pm 670,8$ IU/lt iken, tedavi sonrası $978,9 \pm 541,4$ IU/lt bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki ALP ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,104$).

18. Serum safra asit yüksekliği başlangıçta hastaların 26'sında (%92,8), tedavi sonunda ise 22'sinde (%81,4) saptandı. Tedavi öncesi serum SA ortalaması $203,5 \pm 198,3$ umol/lt iken, tedavi sonunda $282,5 \pm 338,4$ umol/lt bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki serum SA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,539$).

19. GGT yüksekliği başlangıçta hastaların 17'sinde (%60,7), tedavi sonrası ise 14'ünde (%51,8) saptandı. Başlangıçta GGT ortalaması $295,5 \pm 664,3$ IU/lt iken, tedavi sonunda $95,0 \pm 180,9$ IU/lt bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki GGT ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın ($p=0,138$), GGT'deki azalma 6.aydan itibaren belirlendi ($p=0,018$). Hastaların 10'unda GGT düzeyi normal sınırlarda seyretti

20. Kolesterol yüksekliği başlangıçta hastaların 16'sında (%57,1), tedavi sonunda 3'ünde (%11,1) saptandı. Tedavi öncesi kolesterol ortalaması $216,5 \pm 86,0$ mg/dl iken, tedavi sonrası $161,0 \pm 82,8$ mg/dl bulundu. Tedavi ile 0-3-6-9-12. aylardaki kolesterol ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$).

21. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası trigliserit, total protein ve albümin ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

22. Tedavi öncesi hastaların karaciğer biyopsisinde, 27 hastada (%96,4) değişik derecelerde fibröz doku artışı (3'ünde siroz), 21 hastada (%75) kolestazis bulguları saptandı. On beş hastaya 12 ay, 1 hastaya 6 ay UDKA tedavisi sonrası tekrarlanan karaciğer biyopsilerinde, başlangıçta fibröz doku artışı olan 15 hastanın 10'unda fibröz doku artışında değişiklik olmazken, 2'sinde azaldı, 4'ünde artış gözlemlendi, başlangıçta kolestazis bulguları olan 11 hastanın 10'unda kolestazis azaldı, bunların da 7'sinde tamamen kayboldu.

23. İzlem süresince, hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlemlenmedi.

ÖZET

Çocukluk çağı kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında ursodeoksikolik asidin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik etkilerini araştırmak üzere yapılan bu çalışmada, kronik kolestazisi olan 27 hastaya 3-1² ay süreyle, 10-15 mg/kg/gün dozunda UDKA oral olarak verildi. Hastalarımızın yaşları 1,5 ay-15 yıl arasında olup, eksitus olan bir hasta da dahil olmak üzere 10'u neonatal kolestatik hepatit, 11'i kronik kolestatik hepatit, 4'ü biliyer hipoplazi, 3'ü siroz vakasıydı.

Tedavi öncesi hastaların 25'inde (%89,3) sarılık, 20'sinde (%71,4) kaşıntı, 14'ünde (%50) akolik gayta, 10'unda (%35,8) karın şişliği, 5'inde (%17,9) kanama yakınmaları vardı. Hepsinde (%100) hepatomegali, 19'unda (%67,9) splenomegali, 18'inde (%64,3) ciltte kaşıntı izleri ve 10'unda (%35,7) büyüme geriliği tespit edildi. Tedavi sonunda, başlangıçta sarılığı olan 25 hastanın 15'inde (%60) sarılık kayboldu, 3'ünde (%12) azaldı, kaşıntı, 20 hastanın 3'ünde (%15) kayboldu, 9'unda (%45) azaldı. Sarılık ve kaşıntıdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

UDKA tedavisi ile ALT, AST, bilirubinler, GGT ve kolesterolde azalma gözlemlendi. AST, bilirubinler ve kolesteroldeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum SA'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı.

Histopatolojik olarak, UDKA tedavisinin fibrozis üzerine etkisi olmadığı ancak kolestazis bulgularında belirgin düzelme sağladığı gözlemlendi.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ve literatürde edindiğimiz bilgiler beraber değerlendirildiğinde, hidrofilik, karaciğere toksik etkisi olmayan ve endojen safra asitlerinin intestinal absorpsiyonunu engelleyerek karaciğer hasarını azaltan UDKA'nın, klinik ve biyokimyasal düzelmeyi sağladığı, histopatolojik olarak da kolestazisi büyük oranda düzelttiği gözlemlendi. Hastalarımızın hiçbirinde UDKA'ye ait yan etki görülmemesi de göz önüne alınarak, çocukluk yaş grubu kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında da uzun süre güvenle kullanılabilceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1 Moyer MS, Balistreri WF: Prolonged neonatal obstructive jaundice. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol. 2. New York: Decker, 1990: 835-48.
- 2 Silverman A, Roy CC: Prolonged obstructive jaundice. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. London: (The C.V. Mosby Company); 1983, p:494-504.
- 3 Reichen J: Pharmacologic treatment of cholestasis. *Semin Liver Dis* 1993; 13:302-15
- 4 Shah H, Spivak W: Neonatal Cholestasis, New approaches to diagnostic evaluation and therapy. *Ped Clin North Am* 1994; 41:943-65
- 5 King JE, Schoenfield LJ: Lithocholic acid, cholestasis, and liver disease. *Mayo Clin Prog* 1972; 47:725-30
- 6 Alagille D: Management of Cholestasis in Childhood. *Sem Liver Dis* 1985; 5:254-61
- 7 Akashi Y, Miyazaki H, Yanagisawa J: Bile acid metabolism in cirrhotic liver tissue - altered synthesis and impaired hepatic secretion. *Clin Chem Acta* 1987; 168:199-206
- 8 Shaffer EA: Hepatobiliary system: Structure and function. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease* Vol. 2. New York: Decker, 1990:319-34.
- 9 Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Ursodeoxycholic Acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 27:95-131
- 10 Hofmann AF: Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol* 1994; (Suppl 29) 204:1-15
- 11 Erpecum KJ, Meeberg PC, Henegouwen GP: Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med* 1993; 43:233-38
- 12 Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Nortfield TC: Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Gut* 1991; 32:1061-65

-
- 13 Kenneth DR, Setchell PD: Disorders of bile acid synthesis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol.2. New York: Decker, 1990:992-1013.
- 14 Calmus Y, Poupon R: Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. *Biochimie* 1991; 73:1335-38
- 15 Heuman DM, Mills AS, McCall J, Hylemon PB: Conjugates of ursodeoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts. (In vivo studies in the rat.) *Gastroenterology* 1991; 100:203-11
- 16 Queneau PE, Montet JC: Hepatoprotection by hydrophilic bile salts. *J Hepatol* 1994; 21:260-68
- 17 Montet JC, Lindheimer M, Kamenka N, Montet AM: Solution behaviour of hydrophilic bile salts: pathophysiological implications. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces* 1993; 1: 241-49
- 18 Colombo C, Zuliani G, Ronchi M, Breidenstein J: Biliary bile acid composition of the human fetus in early gestation. *Ped Res* 1987; 21:197-200
- 19 Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, Searcy JE: Physiologic cholestasis: Elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 1981; 80:1037-41
- 20 Silverman A, Roy CC: Neonatal intrahepatic cholestasis. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. London: (The C.V. Mosby Company)1983 p: 504-38.
- 21 Koçak N, Özsoylu Ş, Tmaztepe B: Neonatal hepatitis (Etiology and prognosis). *Turk J Ped* 1976; 18:80-89
- 22 Balistreri WF: Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106:171-84
- 23 Yüce A: Neonatal kolestazis. *Katkı* 1993; 14 (4):302-11
- 24 Koçak N, Aksoy A, Özsoylu Ş: Erken süt çocukluğu döneminde kolestazisin klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1988; 31:243-52
- 25 Bangaru B, Morecki R, Glaser JH, Gartner L: Comparative studies of biliary atresia in the human newborn and reovirus - induced cholangitis in weanling mice. *Lab Invest* 1980; 43:456-62

-
- 26 Morecki R, Glaser JH, Johnson AB, Kress Y: Detection of reovirus type 3 in the porta hepatis of an infant with extrahepatic biliary atresia: ultrastructural and immunocytochemical study. *Hepatology* 1984; 4:1137-42
- 27 Stricland AD, Shannon K, Cohn CD: Biliary atresia in two sets of twins. *J Pediatr* 1985; 107:418-19
- 28 Hyams JS, Glaser JH, Leichtner AM, Morecki R: Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins. *J Pediatr* 1985; 107:420-22
- 29 Silverman A, Roy CC: Extrahepatic cholestasis. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. London 1983 the C.V. Mosby Company, p:538-56.
- 30 Hernanz A, Codoceo R, Jara P, Diaz C: Unusual serum bile acid pattern in children with the syndrome of hepatic ductular hypoplasia. *Clin Chim Acta* 1985; 145:289-96
- 31 Riely CA: ^{Familial} Ailesel intrahepatic cholestatic syndromes. *Sem Liver Dis* 1987; 7:119-33
- 32 Piccoli DA, Witzleben CL: Disorders of the intrahepatic bile ducts. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease Vol 2*. New York: Decker, 1990:1124-40.
- 33 Watson GH, Miller V: Arteriohepatic dysplasia, Ailesel pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48:459-66
- 34 Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110:195-200
- 35 Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith D: Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127:220-4
- 36 Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J: Studies of aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977; 52:360-67
- 37 Mueller RF: The Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *J Med Genet* 1987; 24:621-26
- 38 Riely CA, LaBrecque DR, Ghent C, Horwich A: A father and son with cholestasis and peripheral pulmonary stenosis. *J Pediatr* 1978; 92:406-11
- 39 Ghishan FK, LaBrecque DR, Mitros FA, Younoszai MK: The evolving nature of infantile obstructive cholangiopathy. *J Pediatr* 1980; 97:27-32

-
- 40 Mayoral PV, Weber J, Cutz E, Edwards VD: Possible defect in the bile secretory apparatus in arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome): A review with observations on the ultrastructure of liver. *Hepatology* 1984; 4:691-98
- 41 Greenwood RD, Rosenthal A, Crocker AC, Nadas AS: Syndrome of intrahepatic biliary dysgenesis and cardiovascular malformations. *Pediatrics* 1976; 58:243-47
- 42 Riely CA, Cotlier E, Jensen PS, Klatskin G: Arteriohepatic dysplasia: A benign syndrome of intrahepatic cholestasis with multiple organ involvement. *Ann Int Med* 1979; 91:529-27
- 43 Keeffe EB, Pinson CW, Ragsdale J, Zonana J: Hepatocellular carcinoma in arteriohepatic dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1446-9
- 44 Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA: Byler' disease: Fatal ailesele intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *J Pediatr* 1965; 67:1025-8
- 45 Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ: Clinical and biochemical findings in progressive ailesele intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:134-41
- 46 Gürgey A, Özsoylu Ş, Koçak N: Fatal intrahepatic cholestasis. *Turk J Pediatr* 1976; 18:53-57
- 47 Kaplinsky C, Sternlieb I, Javitt N, Rotem Y: Ailesele cholestatic cirrhosis associated with Kayser-Fleischer rings. *Pediatrics* 1980; 65:782-88
- 48 Jacquemin E, Dumond M, Bernard O, Erlinger S: Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive ailesele intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994; 153:424-28
- 49 Maggiore G, Bernard O, Riely CA, Hadchouel M: Normal serum δ -glutamyl-transpeptidase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis. *J Pediatr* 1987; 111:251-2
- 50 Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J: A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3β -hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:379-84
- 51 Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemnier A, Alagille D: Diagnostic value of serum δ -glutamyl-transpeptidase activity in liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:21-6

-
- 52 Hillemeier AC, Hen J, Riely CA, Dolan TF: Meconium peritonitis and increasing sweat chloride determination in a case of ailesel progressive intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1982; 69:325-27
- 53 Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK: Histologic pathology of the liver in progressive ailesel intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:128-33
- 54 Riely CA: Ailesel intrahepatic cholestasis: An overview . In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol 2. New York: Decker, 1990: 1025-32.
- 55 Özsoylu Ş, Koçak N: Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Pediatr* 1971; 10:123-124
- 56 Bijleveld CMA, Vonk RJ, Kuipers F, Havinga R: Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Altered bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1989; 97:427-32
- 57 Silverman A, Roy CC: Intrahepatic portal hypertension (perisinusoidal). *Pediatric Clinical Gastroenterology*. London 1983 the C.V. Mosby Company, p:783-91.
- 58 Gündüz M, Koçak N, Yüce A, Özsoylu Ş: Çocukluk çağında konjenital hepatik fibrozis (41 vakanın analizi). *Turk J Gastroenterohepatol* 1994; 5:177-81
- 59 Silverman A, Roy CC: Other metabolic liver disease. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. London 1983 The C.V. Mosby Company, p:719-34.
- 60 Özalp İ, Koçak N, Özsoylu Ş, Çağlar M, Kale G: Herediter tirozinemi (bazı laboratuvar bulguları ile Wilson hastalığına benzeyen bir vaka). *Çocuk Sağ Hast Derg* 1978; 21:115-20
- 61 Koçak N, Özsoylu Ş, Yüce A, Özalp İ, Coşkun T, Çağlar M, Göğüş S, Kale G: Tirozinemi (siroz gelişen yedi hastanın klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları). *Hacettepe Tıp Dergisi* 1991; 24: 71-9
- 62 Massi G, Chiarelli C: Alpha 1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 393:1-4
- 63 Nemeth A: Pathogenesis of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 393:5-7
- 64 Deutsch J, Becker H, Auböck L: Histopathological features of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 393:8-12

-
- 65 Mowat AP: Alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 393:13-17
- 66 Burdelski M: Diagnostic, preventive, medical and surgical management of alpha 1-antitrypsin deficiency in childhood. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 393:33-6
- 67 Forstner G, Durie PR: Cystic fibrosis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease. Vol 2.* New York: Decker, 1990:1179-97.
- 68 Cotting J, Lentze MJ, Reichen J: Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990; 31:918-21
- 69 Strandvik B, Samuelson K: Fasting serum bile acid levels in relation to liver histopathology in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:381-84
- 70 Galabert C, Montet JC, Lengrand D, Lecuire A: Effects of ursodeoxycholic acid on liver function in patients with cystic fibrosis and chronic cholestasis. *J Pediatr* 1992; 121:138-41
- 71 Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S: Effect of medium dose ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patient with cystic fibrosis: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:198-203
- 72 Colombo C, Setchell K, Podda M, Crosignani A: Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1990; 117:482-9
- 73 Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, Battezzati PM: Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: A dose-response study. *Hepatology* 1992; 16:924-30
- 74 Sandler RH, Kleinman LE: Cholestasis associated with parenteral nutrition. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease. Vol 2.* New York: Decker, 1990:1065-72.
- 75 Sokol RJ: Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:673-705
- 76 Gilchrist BA: Pruritus: Pathogenesis, therapy and significance in systemic disease states. *Arch Int Med* 1982; 142:101-5

-
- 77 Jones AE, Bergasa NV: The pruritus of cholestasis: From bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990; 11:884-87
- 78 Carey JB, Williams G: Relief of pruritus of jaundice with a bile acid sequestering resin. *JAMA* 1961; 176:432-5
- 79 Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G: Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: Relation to serum levels and the pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73:1125-30
- 80 Freedman MR, Holzbach RT, Ferguson DR: Pruritus in cholestasis. No direct causative role for bile acid retention. *Am J Med* 1981; 70:1011-16
- 81 Bartholomew TC, Summerfield JA, Billing BH, Lawson AM: Bile acid profiles of human serum and skin interstitial fluid and their relationship to pruritus studied by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Sci* 1982; 63:65-73
- 82 Khandelwal M, Malet PF: Pruritus associated with cholestasis :A review of pathogenesis and management. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1-8
- 83 Ghent CN: Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver, not the skin. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:117-8
- 84 Argao EA, Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC: d- α -tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr Res* 1992; 31:146-50
- 85 Sokol RJ, Butler-Simon N; Conner C, Heubi JE: Multicenter trial of d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1993; 104:1727-35
- 86 Hayes PC, Plevris JN: Treatment of pruritus in cholestasis. *Gastroenterol International* 1990; 3:89-91
- 87 Ghent CN, Bloomer JR, Hsia YE: Efficacy and safety of long-term phenobarbital therapy of ailesel cholestasis. *J Pediatr* 1978; 93:127-32
- 88 Gregorio GV, Ball CS, Mieli-Vergani G: Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993; 69:141-43
- 89 Poupon Renee E, Poupon Raoul: Ursodeoxycholic acis for the treatment of cholestatic disease. *Prog Liver Dis* 1992; 10:219-38

-
- 90 Leuschner U, Kurtz W: Pharmacological aspects and therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Dig Dis* 1990; 8:12-22
- 91 Parquet M, Metman E H, Raizman A, Rambaud J C, Berthaux N: Bioavailability, gastrointestinal transit, solubilization and fecal excretion of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 1985; 15:171-78
- 92 Guslandi M: Treatment of chronic liver disease with ursodeoxycholic acid. *J Int Med Res* 1990; 18:497-505
- 93 Fedorowski T, Salen G, Zaki F G, Shefer S, Mosbach E H: Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. *Gastroenterology* 1978; 74:75-81
- 94 Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF: Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Int Med* 1994; 121:207-18
- 95 Stiehl A, Rudolph G, Raedsch R, Möller B, Hoph U, Lotterer E, Bircher J, Fölsch U, Klaus J, Endele R, Senn M: Ursodeoxycholic acid-induced changes of plasma and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12:492-97
- 96 Crosignani A, Podda M, Battezzati PM, Bertolini E, Zuin M, Watson D, Setghell KDR: Changes in bile acid composition in patients with primary biliary cirrhosis induced by ursodeoxycholic acid administration. *Hepatology* 1991; 14:1000-7
- 97 Roda E, Cipolla A, Salzetta A, Marchetto S, Pezzoli A, Accogli E, Novelli V, Polimeni C, Cerre C, Mazzella G: Influence of ursodeoxycholic acid on biliary lipids. *Scand J Gastroenterol (Suppl 29)* 1994; 204:16-8
- 98 Salen G, Tint GS, Shefer S: Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:171-82
- 99 Hofmann AF: Medical treatment of cholesterol gallstones by desaturating agents. *Hepatology* 1984; 4:199S-208
- 100 Roda E, Roda A, Sama C, Festi D, Mazzella G, Aldini R, Barbara L: Effect of ursodeoxycholic acid administration on biliary lipid composition and bile acid kinetics in cholesterol gallstone patients. *Dig Dis Sci* 1979; 24:123-28
- 101 Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T, Einarsson K, Angelin B: Effect of ursodeoxycholic acid treatment of bile acids in men as determined by the SeHCAT test. *Gut* 1991; 32:1044-48

-
- 102 Einarsson K: Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 204:19-23
- 103 Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD: Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:923-27
- 104 Paumgartner G, Pauletzki J, Sackmann M: Ursodeoxycholic acid treatment of cholesterol gallstone disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 204:27-31
- 105 Angelin B, Eusufzai S: Effect of ursodeoxycholic acid on plasma lipids. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 204:24-6
- 106 Poupon RE, Ouguerram K, Ghretien Y, Verneau C, Eschwege E, Magot T, Poupon R: Cholesterol - lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17:577-82
- 107 Heller FR, Martinet JP, Henrion J, Schapira M, Gallez JP: The rationale for using ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1990; 50:402-8
- 108 Montet JC, Guitaoui M, Infante R, Montet AM: Hydrophilic - hydrophobic balance of β muricholate. *Gastroenterol* 1993; 104:A958
- 109 Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, Vlahcevic ZR: Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: in vitro studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. *Hepatology* 1991; 14:920-26
- 110 Armstrong MJ, Carey MC: The hydrophobic - hydrophilic balance of bile salts. Inverse correlation between reverse - phase high performance liquid chromatographic mobilities and micellar cholesterol - solubilizing capacities. *J Lipid Res* 1982; 23:70-80
- 111 Podda M, Ghezzi C, Battezzati PM, Bertolini E, Crosignani A, Petroni ML, Zuin M: Ursodeoxycholic acid for chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol (Suppl 2)* 1988; 10:25S-31S.
- 112 Mayazaki K, Nakayama F, Koga A: Effect of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on isolated adult human hepatocytes. *Dig Dis Sci* 1984; 29:1123-30
- 113 Frezza EE, Gerunda GE, Plebani M, Galligioni A, Giacomini A, Neri D, Faccioli AM, Tiribelli C: Effect of ursodeoxycholic acid administration on bile duct proliferation and cholestasis in bile duct ligated rat. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1291-96

-
- 114 Jazrawi RP, Caestecker JS, Goggin PM, Britten AJ, Joseph AE, Maxwell JD, Northfield TC: Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1994; 106:134-42
- 115 Meeberg PC, Erpecum KJ, Berge-Henegouwen GP: Therapy with ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol (Suppl 28)* 1993; 200:15-20
- 116 Cirillo N, Zwas FR: Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1447-52
- 117 Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G: Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology* 1990; 98:424-28
- 118 Batta AK, Arora R, Salen G, Tint GS, Eskreis D, Katz S: Characterization of serum and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis by gas - liquid chromatography - mass spectrometry: effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Lip Res* 1989; 30:1953-62
- 119 Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Pauletzki J, Fischer S, Paumgartner G: Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of the major hydrophobic bile acids in health and chronic cholestatic liver disease. *Hepatology* 1992; 15:603-8
- 120 Galle PR, Theilmann L, Raedsch R, Otto G, Stiehl A: Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology* 1990; 12:486-91
- 121 Güldütuna S, Zimmer G, Imhof M, Bhatti S, You T, Leuschner U: Molecular aspect of membrane stabilization by ursodeoxycholate. *Gastroenterology* 1993; 104:1736-44
- 122 Yoon YB, Hagey LR, Hofmann AF, Gurantz D, Michelotti EL, Steinbach JH: Effect of side - chain shortening on the physiologic properties of bile acids: hepatic transport and effect on biliary secretion of 23-nor-ursodeoxycholate in rodents. *Gastroenterology* 1986; 90:837-52
- 123 Meeberg PC, Wolfhagen FHJ, Erpecum KJ, Henegouwen GP: Cholestatic liver disease: New strategies for prevention and treatment of hepatobiliary and cholestatic disease. *Net J Med* 1995; 47:30-35
- 124 Scharschmidt BF, Lake JR: Hepatocellular bile acid transport and ursodeoxycholic acid hypercholerisis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: (12 Suppl) 5S-15S

-
- 125 Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R: Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11:12-15
- 126 Bachrach WH, Hofmann AF: Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:737-61
- 127 Leuschner U, Leuschener M, Sieratzki J, Kurtz W, Hübner K: Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow - up. *Dig Dis Sci* 1985; 30:642-49
- 128 Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R: A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1991; 324:1548-54
- 129 Marteau P, Chazouilleres O, Myara A, Jian R, Rambaud JC, Poupon R: Effect of chronic administration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption of endogenous bile acids in man. *Hepatology* 1990; 12:1206-8
- 130 Vincze A, Patty I, Javor T, Par A: Clinical evidence of hepatoprotection induced by ursodeoxycholic acid. *Acta Physi Hung* 1992; 80: 369-74
- 131 Batta AK, Salen G, Arora R, Shefer S, Tint GS, Abroon J, Eskreis D, Katz S: Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 414-19
- 132 Podda M, Ghezzi C, Pattezzati PM, Bertolini E, Crosignani A, Petroni ML, Zuin M: Effect of different doses of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: (12 Suppl) 59S-65S
- 133 Pratt DS, Kaplan MM: Abdominal pain after taking ursodiol. *New Eng J Med* 1993; 20: 1502
- 134 Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzales MC, Hernandez I, Alvarez C, Molina C, Danitz AM: Effect of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1993; 15: 1043-47
- 135 Mashige F, Tanaka N, Maki A, Kamei S, Yamanaka M: Direct spectrophotometry of total bile acids in serum. *Clin Chem* 1981; 27:1352
- 136 Dawson - Saunders B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics* Appleton and Lange, Connecticut, 1994.

-
- 137 Koçak N, Özsoylu Ş, Yüce A, Göğüş S, Kale G, Çağlar M: Konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1991; 34:107-14
- 138 Özsoylu Ş, Koçak N: Cholestatic neonatal jaundice. *Eur J Pediatr* 1986; 145:242-43
- 139 Özsoylu Ş, Koçak N: Niemann-Pick disease and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:314
- 140 Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake B: Niemann-Pick disease type C: Diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993; 123:242-7
- 141 Gürakan F, Koçak N, Özsoylu Ş, Yüce A: Evaluation of 87 patients with Niemann-Pick disease. *Doğa-Tr J Med Sci* 1993; 17:145-51
- 142 Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, Setchell KDR, Egestad B: Ailesel giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β , 7α -dihydroxy and $3\beta,7\alpha,12\alpha$ -trihydroxy-5-cholenic acids. *J Clin Invest* 1987; 79:1031-38
- 143 Daugherty C, Setchell KDR, Heubi JE, Balistreri WF: Resolution of liver biopsy alteration in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (Δ^4 - 3-oxosteroid 5β -reductase deficiency). *Hepatology* 1993; 18:1096-1101
- 144 Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ: Byler's disease: Fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972; 81:484-92
- 145 Balistreri WF, Heubi JE, Whittington P, Perrault J, Bancroft J, Setchell KDR: Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric hepatobiliary disease. *Hepatology* 1989; 10:A136
- 146 Koçak N, Gürakan F, Yüce A, Çağlar M, Kale G, Göğüş S: Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts (Clinical and laboratory findings of ten cases). *J Ped Gastroenterol Nutr* 1996; in press.
- 147 Koçak N, Özsoylu Ş: Ailesel cirrhosis. *Am J Dis Child* 1979; 133:1160-62
- 148 Leuschner U, Güldütuna S, Imhof M, Hübner K: Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 21:624-33

-
- 149 Rolandi E, Franceschini R, Cataldi A, Cicchetti V, Carati L, Barreca T: Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on serum liver damage indices in patients with chronic active hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:473-76
- 150 Carla C: The effect of ursodeoxycholic acid therapy in liver disease associated with cystic fibrosis. Abstract from the 2. International Meeting: Pathochemistry, Pathophysiology and Pathomechanism of Biliary System, Bologna, Italy, March 1990; 19-21
- 151 Colombo C, Battezzati PM, Assaisso ML, Curcio L, Ronchi M, Giunta A: Effects of ursodeoxycholic acid administration in patients with cystic fibrosis and liver disease. *Italian J Gastroenterology* 1989; 21: 370
- 152 Nakagawa M, Colombo C, Setchell KDR: Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology* 1990; 12: 322-34
- 153 Kader A, Heubi JE, Setchell KDR, Ryckman FC, Balistreri WF: The effect of ursodeoxycholic acid therapy in patients with extrahepatic biliary atresia. *Gastroenterology* 1990; 98: A564
- 154 Ullrich D, Rating D, Schröter W, Hanefeld F, Bircher J: Treatment with ursodeoxycholic acid renders children with biliary atresia suitable for liver transplantation. *Lancet* 1987; 5: 1324
- 155 Lindor KD, Burnes J: Ursodeoxycholic acid for treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis. A case report. *Gastroenterology* 1991; 101:250
- 156 Balistreri WF, Kader A, Heubi J, Setchell KDR: Effect of ursodeoxycholic acid on pruritus and serum cholesterol levels in patients with cholestasis associated with syndromic paucity of intrahepatic bile ducts (Alagile Syndrome). *Hepatology* 1990; 12: 994
- 157 Levy J, DeFelice A, Ramakrishnan R, Salen G, Batta A, Arora R: Short term effects of ursodeoxycholic acid in chronic cholestatic disorders of childhood. *Gastroenterology* 1990; 98: A603
- 158 Balistreri WF, Kader A, Heubi JE, Setchell KDR, Whittington P: Ursodeoxycholic acid decreases serum cholesterol levels, ameliorates symptoms, and improves biochemical parameters in pediatric patients with chronic intrahepatic

cholestasis. Abstract from the 2. International Meeting: Pathochemistry, Pathophysiology and Pathomechanics of Biliary System, Bologna, Italy, March 1990; 19-21

159 Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir Ü, Wiebecke B, Heldwein W et al: Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-14

160 Leuschner U, Güldütuna S, Imhof M, Hübner K: Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 21: 624-33

161 Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, Aikawa T, Shoda J, Doi M: Improvement of Biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 15-23

162 Floreani A, Zappala F, Mazzetto M, Naccarato R, Plebani M, Chiaramonte M: Different response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis according to severity of disease. *Dic Dis Sci* 1994; 39:9-14

163 Batta AK, Arora R, Salen G, DeFelice A, Levy J: Effect of ursodiol on serum and urinary bile acids in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98:A567

164 Fromm H, Roat JW, Gonzales V, Sarva RP, Farivar S: Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and Chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. *Gastroenterology* 1983; 85: 1257-64

165 Ikeda T, Tozuka S, Noguchi O, Kobayashi F, Sakamoto S, Marumo F, Sato C: Effects of additional administration of colchicine in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: a prospective randomised study. *J Hepatology* 1996; 24: 88-94

166 Floreani A, Zappala F, Mazzetto M, Naccarato R, Plebani M, Chiaramonte M: Different response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis according to severity of disease. *Dic Dis Sci* 1994; 39:9-14

İSİM	DOSYA NO	AKOLİK GAYTA	KARIN SİSLİĞİ	KANAMA	EKSKORİ ASYON	H.MEGALİ (CM)		S.MEGALİ (CM)	
						TÖ	TS	TÖ	TS
1.NA	2271943	+	-	-	+	4	3	2	-
2.HE	1080042	+	-	+	+	2	-	-	-
3.SG	2275718	+	+	+	+	3	3	-	-
4.İÖ	1885401	-	-	-	+	3	3	3	-
5.FÖ	841405	+	+	-	-	6	8	4	5
6.EÖ	2024643	-	-	-	+	2	-	-	-
7.EE	843362	-	-	-	+	3	2	3	2
8.ME	840368	-	-	-	-	4	4	3	4
9.AB	2224876	-	-	-	+	2	3	-	-
10.BÖ	842907	-	-	-	-	4	2	2	2
11.MG	2213287	+	+	-	+	5	2	-	-
12.FY	2413958	+	+	-	+	7	8	4	4
13.CK	2427172	+	+	-	+	7	7	5	3
14.GK ₁	2200607	+	+	+	+	4	8	12	12
15.TÇ	856457	+	-	-	+	4	-	-	-
16.AY	863151	-	-	+	+	3	3	8	7
17.MK	861744	+	+	-	-	5	3	4	2
18.Eİ	863202	+	-	-	+	4	2	-	-
19.GKa	864273	+	-	-	-	3	3	2	3
20.VN	865284	-	-	-	-	5	-	4	-
21.GKö	860295	-	+	-	-	8	7	6	3
22.TH	2288200	-	+	+	-	10	-	12	-
23.EÇ	866824	+	-	-	+	3	4	2	2
24.ŞG	865885	-	-	-	-	4	3	-	-
25.BA	877890	+	+	-	+	8	4	4	-
26.BT	2249619	-	-	-	+	3	2	-	-
27.GO	100091	-	-	-	-	2	2	-	-
28.GC	1008524	-	-	-	+	6	6	2	2

EK Tablo 1: Hastaların Yakınlmaları (Sarılık ve Kaşmtı Hariç)

İSİM	YAS	SARILIK		KASINTI		BİLİRUBİN (TB/KB) (MG/DL)		ALP (IU/L)		SÜRE (AY)
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
1.N.A.	21/12	-	-	+	aynı	0.4/0.1	0.2/0.01	393	1204	12
2.H.E.	15	+	geçti	+	azaldı	3.9/2.7	1.1/0.4	430	477	12
3.S.G.	2	+	geçti	+	aynı	2.2/1.3	0.3/0.1	566	862	9
4.İ.Ö.	7	+	geçti	+	geçti	2.5/2.1	0.9/0.5	1028	1146	12
5.F.Ö.	2,5/12	+	azaldı	-	-	19.2/13.7	2.1/1.3	691	810	3
6.E.Ö.	5,5	-	-	+	azaldı	0.4/0.1	0.3/0.1	611	1106	12
7.E.E.	9,5	+	geçti	+	geçti	5/4.2	0.4/0.1	516	937	12
8.M.E.	8,5/12	+	geçti	-	-	5.3/4.2	1/0.6	388	406	12
9.A.B.	3,5	+	azaldı	+	azaldı	5.8/4.2	2.8/2.5	1835	2857	12
10.B.Ö.	3,5/12	+	geçti	-	-	5.4/3	0.2/0.1	703	688	12
11.M.G.	7	+	geçti	+	azaldı	11.6/7.9	0.5/0.2	664	1446	12
12.F.Y.	9/12	+	aynı	+	aynı	7.7/5.4	8.5/6.7	167	343	3
13.C.K.	7/12	+	arttı	+	arttı	4/2.5	10.7/9.4	363	1147	12
14.G.K1.	8	+	azaldı	+	azaldı	2.8/1.6	1.7/1.1	623	1239	12
15.T.Ç.	21/12	+	geçti	+	geçti	24.4/16.4	0.7/0.05	646	1293	12
16.A.Y.	12	+	aynı	+	aynı	2.8/2	3.8/2.4	266	614	3
17.M.Ka.	4/12	+	geçti	-	-	4.9/4	0.3/0.1	1318	576	12
18.E.İ.	13/12	+	geçti	+	aynı	7.3/5.5	0.2/0.09	304	1212	12
19.G.Ka.	1,5/12	+	geçti	-	-	17.1/13.4	0.4/0.00	1635	538	12
20.V.N.	1,5/12	+	geçti	+	aynı	6.5/4.4	0.2/0.2	405	777	6
21.G.Kö.	3,5	+	aynı	-	-	3.7/1.7	2.2/1.4	302	554	12
22.T.H.	3/12	+		-		19.2/13.6		430		eksitus
23.E.Ç.	2,5/12	+	geçti	+	azaldı	34/22.4	0.2/0.01	715	677	6
24.Ş.G.	3/12	+	geçti	+	aynı	5.8/4	0.6/0.1	659	1258	12
25.B.A.	18/12	+	aynı	+	azaldı	5.7/3.3	4.9/2.9	580	753	12
26.B.T.	3	+	aynı	+	azaldı	1.9/1.4	5.1/3.6	398	774	6
27.G.O.	2,5/12	+	geçti	-	-	10.6/6.3	1.2/0.6	3539	2108	3
28.G.C.	3,5	-	-	+	azaldı	1.09/0.5	0.5/0.4	692	627	3
Range	1.5/12-15					0.4/0.1- 24.4/16.4	0.2/0.01- 10.7/9.4	167-3539	343-2857	3-12
Ortalama ± SD						7.9/5.4 ± 7.9/5.4	1.8/1.1 ± 2.6/2.1	745.7 ±670	1034 ±575	9.4±3.7
"p" değeri		p<0.001		p<0.01		*p=0.004	**p=0.007	p=0.104		

Ek Tablo 2: Hastaların Tedavi Öncesi - Sonrası Yakınma ve Laboratuvar Bulguları.

* TB için "p" değeri

** KB için "p" değeri

İSİM	SA (µMOL/LT)		ALT (IU/LT)		AST (IU/LT)		GGT (U/LT)		KOL (MG/DL)		TG (MG/DL)	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
1.N.A.	12.6	3.1	49	31	36	3	17	45	124	118	76	82
2.H.E.	10	560	63	28	84	37	8	8	306	178	223	85
3.S.G.	24.5	400	54	17	104	47	8	14	315	142	558	206
4.İ.Ö.	80	161	296	125	282	161	289	55	241	179	93	72
5.F.Ö.	74	120	216	144	434	290	296	856	347	180	1041	970
6.E.Ö.	22	94	176	58	115	76	235	80	279	193	77	70
7.E.E.	102	37.3	16	24	7	41	16	14	200	177	192	111
8.M.E.	64	14.8	74	27	152	39	129	44	97	56	529	52
9.A.B.	218	369	434	228	317	218	314	173	464	421	130	12
10.B.Ö.	99	6.5	149	87	652	133	14	17	229	64	118	139
11.M.G	362	123	91	34	74	38	15	9	121	65	255	66
12.F.Y.	36.7	760	521	343	533	681	53	27	289	180	764	405
13.C.K.	306.7	660	71	193	97	275	29	44	202	172	327	372
14.G.Kı	227	229	140	88	179	122	151	116	276	240	64	77
15.T.Ç.	590	22.5	90	43	101	17	18	11	157	157	349	114
16.A.Y.	75	654	235	211	464	244	46	59	163	121	158	188
17.M.K	63	7.7	90	42	121	48	472	40	177	122	137	83
18.E.İ.	496	259	138	25	174	44	19	8	244	111	359	135
19.G.K	392	24	525	22	981	47	79	15	295	121	304	95
20.V.N.	95	46	102	93	311	59	1237	281	244	198	278	240
21.G.K	306	210	279	166	328	239	213	171	165	161	195	101
22.T.H.	110		97		709		163		202		341	
23.E.Ç.	200	8.3	107	16	169	39	60	10	99	101	154	227
24.Ş.G.	260	316	353	437	386	162	3097	415	287	313	172	163
25.B.A.	240	230	37	33	103	80	19	21	134	140	166	186
26.B.T.	95	288	426	48	548	89	23	13	156	168	140	174
27.G.O.	103	135	372	107	549	150	89	99	147	92	106	58
28.G.C.	849	1444	51	199	59	121	35	28	241	145	180	104
Range	13-849	3.1-1444	16-525	16-437	7-981	3-681	8-3097	8-856	97- 467	56- 421	64- 1041	12- 405
Orta- lama ± SD	203.4 ±198.3	282.5 ±338.4	187.5 ±153.2	106.2 ±106.1	288.1 ±242.5	130.6 ±137.8	295.5 ±664.3	95.0 ±180.9	216.5 ±86.0	161.0 ±82.8	267.3 ±222	141.4 ±97.5
“p” değeri	p= 0.539		p=0.09		p=0.019		p=0.138		p=0.049		p=0.523	

Ek Tablo 3: Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları.

