

# Çocukluk çağı kolestatik karaciğer hastalıklarında genel tedavi prensipleri

## General treatment principles in children with cholestatic liver disease

Cahit Barış ERDUR<sup>1</sup>, İshak IŞIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü, Kayseri

### ÖZET

Çocuklarda, kolestatik hastalıkların çoğunun etiyolojisi bilinmemekte ve özgül bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu olgularda tedavi patogenetik süreci baskılamaya ve kolestazın sonuçlarını düzeltmeye yönelik olmaktadır. Bu şekilde, kolestaz iyileşene veya diğer uçta kolestatik süreç ilerleyerek karaciğer nakli gerektirene kadar çocukların yaşam kalitesi artırılabilir. Kolestazlı hastaların tedavisi iki grupta incelenmektedir. Birinci grupta temel soruna yönelik özgül tedaviler yer almaktadır. İkinci grupta ise kolestaza ikincil olarak gelişen komplikasyonların önlenmesi ve düzeltilmesine yönelik genel tedaviler bulunmaktadır. Bu makalede kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda genel tedavi prensipleri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kolestaz, çocuklar, tedavi

### ABSTRACT

In children, most of the cholestatic diseases have unknown etiology and there is no specific treatment option. In these cases, therapy can only be directed toward suppression of the pathogenetic processes and the amelioration of the consequences of cholestasis. By this way quality of life of the children can be promoted until the recovery of the cholestasis or progression of the cholestatic process to liver transplantation requirement on the other extreme treatment modalities in children with cholestatic liver disease analyzed in two groups. Specific treatment of underlying disease is placed in the first group and treatment and prevention of complications secondary to cholestasis itself is in the second group. In this report, general principles of treatment in children with cholestatic liver disease were discussed.

**Key words:** Cholestasis, children, treatment

### GİRİŞ

Kolestaz; safra yapımının veya akımının bozulduğu, hepatosit içerisinde ve safra kanaliküllerinde safranın biriktiği, safra ile atılan maddelerin atılımının ve safra yardımı ile emilen maddelerin emiliminin etkilendiği, serumda direkt bilirubin yüksekliği ile karşımıza çıkan bir klinik tablodur. Kolestaz ile seyreden karaciğer hastalıklarına kolestatik karaciğer hastalıkları denir. Kolestatik karaciğer hastalıkları, çocuklarda sık görülmesi ve çocukluk çağı karaciğer

nakillerinin en sık endikasyonunu oluşturması açısından önemlidir <sup>(1)</sup>.

Kolestaz, intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarında tıkanıklığa yol açan ve obstrüktif nedenler diye tanımlanan hastalıklara bağlı ortaya çıkabileceği gibi, bir tıkanıklık olmadan safra yapımının veya atılımının hepatosit düzeyinde bozulduğu hepatosellüler nedenlere bağlı olarak da görülebilir.

Kolestazlı hastalarda hepatosit ve safra kanaliküllerinde biriken safra buralarda hasara yol açar. Normalde yağlar safra asitleri yardımı ile pankreatik

**Alındığı tarih:** 03.04.2014

**Kabul tarihi:** 02.07.2014

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Cahit Barış Erdur, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Süt-2 Servisi, Alsancak-İzmir

**e-mail:** bariserdur@yahoo.com

lipaz tarafından kolayca parçalanabilecek küçük parçacıklara ayrılırken kolestazda bu gerçekleşmez. Yağların sindirim ve emilimi bozulur. Buna bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin emilimi de olumsuz etkilenir. İntestinal lümeninden emilemeden atılan yağlar, sabunlaşma yolu ile artan intestinal kalsiyum ve fosfor atılımına neden olurlar <sup>(2)</sup>. Kronik hastalığa bağlı artmış katabolizma, iştahsızlık, yağ malabsorpsiyonu sonucu hastaların büyüme gelişmesi etkilenir <sup>(3)</sup>. Kolesterolün safra ile atılımı bozulur. Serum safra asidi düzeyi yükseldiği için kolesterolden safra asidi sentezi azalır. Bu nedenlerle hiperkolesterolemi oluşur. Serum safra asidi düzeyindeki artış deri altındaki myelinize olmamış sinir uçlarını etkileyerek ve santal nörojenik mekanizmaları tetikleyerek şiddetli kaşıntıya yol açar <sup>(2,3)</sup>.

Kolestazlı hastaları tedavisi iki grupta incelenir. Birinci grupta temel soruna yönelik özgül tedaviler yer almaktadır. Biliyer atrezili hastalarda hepatoportoenterostomi, koledok kisti olan hastalarda kolesistektomi hastalığa özgül cerrahi tedavilere birkaç örnektir. Hastalığa özgül medikal tedaviye örnek olarak galaktozemi ve tirozinemide diyet tedavisi, Wilson hastalığında diyet ve bakır şelasyon tedavisi, otoimmün hepatitlerde immün sistemi baskılayıcı tedaviler verilebilir. Ancak birçok olguda özgül tedavi şansı bulunmamaktadır. Bu olguların bir kısmında kronik kolestatik süreç ilerleyici fibrozis, kronik karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine ilerlemekte ve karaciğer nakli gerekmektedir. Bir kısım olguda kolestaz özgül bir tedavi olmadan düzelebilmektedir. İkinci grupta ise kolestaza ikincil olarak gelişen komplikasyonların önlenmesi ve düzeltilmesine yönelik genel tedaviler bulunmaktadır. Genel tedaviler ile amaçlanan safra akımının güçlendirilmesini, safra ile atılamayan metabolitlerin karaciğerde birikiminin engellenmesini, sistemik dolaşıma geri kaçan safranin toksik etkilerinin tedavisini sağlamaktır. Ayrıca, yağ malabsorpsiyonu ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri ile mücadele etmek, akut ve kronik malnütrisyonu önlemeye çalışmak, büyümenin devamlılığını sağlamak, yaşam kalitesinin yükseltilmesine ve prognoza olumlu kat-

kıda bulunmak genel tedavi yöntemlerinin diğer amaçlarıdır.

Bu yazıda altta yatan etiyolojik neden ne olursa olsun, tüm kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda uygulanan, kolestaza ikincil bozukluklara yönelik genel tedavi prensipleri tartışılacaktır.

Kolestaza ikincil bozukluklara yönelik genel tedaviler:

Kolestatik karaciğer hastalığı olan tüm çocuklarda uygulanan genel tedavi prensipleri beş başlıkta incelenebilir.

- 1) Beslenme desteği
- 2) Yağda eriyen vitaminlerin desteği
- 3) Koloretik tedaviler
- 4) Kaşıntının tedavisi
- 5) Hiperkolesteroleminin tedavisi

Bu başlıklar içerisinde bazı tedaviler rutin olarak tüm hastalara uygulanırken, bazıları belirli endikasyonlarda yapılmaktadır. Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda uygulanan rutin tedaviler tablo 1'de verilmiştir.

### 1) Beslenme desteği:

Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda beslenme desteğinin temel noktalarını yeterli enerji ve proteinin verilmesi ile orta zincirli yağ asidi (MCT) desteği oluşturmaktadır <sup>(2,4-9)</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1. Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda uygulanan rutin tedaviler.**

Tedavi	Dozu
Beslenme desteği	
Enerji	Normal gereksinimin %25 fazlası
Protein	2-3 gr/kg/gün
Yağ	%50 MCT içerecek şekilde
Yağda eriyen vitaminler	
Vitamin A	5000-25000 IU/gün
Vitamin D	1500-5000 IU/gün
Vitamin E	50-400 IU/gün
Vitamin K	0,2 mg/kg/gün
Suda eriyen vitaminler	Günlük normal gereksinimin birkaç katı verilebilir
Mineraller	
Kalsiyum	25-100 mg/kg/gün
Fosfor	25-50 mg/kg/gün
Çinko	1-2 mg/kg/gün
UDKA	10-30 mg/kg/gün

Kolestazlı hastalarda enerji gereksinimi yağ malabsorpsiyonu ve artmış katabolizma nedeni ile artmıştır. Bu nedenle hastalara boy yaşına göre hesaplanan enerji gereksiniminin %25 fazlası verilmelidir <sup>(2,7)</sup>. Kontrendikasyon olmadığı sürece enteral beslenme tercih edilir. Günlük enerji gereksiniminin %50'si karbonhidratlardan, %30'u yağlardan, %20'si proteinlerden sağlanmalıdır <sup>(2)</sup>. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda hepatik insülin direnci toklukta hiperglisemi riskini artırır. Bu hastalarda hepatik glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunda bozukluklar ise açlıkta hipoglisemiye yol açabilir. Kompleks karbonhidratlar ile beslenme bu riskleri azalttığı için tercih edilir <sup>(2)</sup>. Proteinler 2-3 gr/kg/gün miktarında verilmelidir. Hepatik ensefalopati, serum amonyak yüksekliği, aminoasit metabolizmasını etkileyen organik asidemiler ve tirozinemi gibi metabolik hastalık kuşkusu veya tanısı yok ise protein kısıtlaması yapılmaz <sup>(2)</sup>. Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda yağ ve karbonhidrat metabolizmaları bozulduğu için proteinlerin glukoneogenezde kullanımları artar. Glukoneogenezde kullanılan dallı zincirli aminoasitlerin düzeyi azalır. Yeterli büyümeyi ve pozitif nitrojen dengesini sağlamak için dallı zincirli aminoasitlerden zengin beslenme yapılmalıdır <sup>(2)</sup>. Kolestatik hastalarda protein malabsorpsiyonu bulunmadığı için süt çocuklarına hidrolize aminoasit içeren formüla verilmesine gerek yoktur. Normalde insanların tükettiği yağların tamamına yakını uzun zincirli trigliseritlerdir (LCT). Orta zincirli trigliseritler (MCT) emilimleri için safra asitlerine gerek duymaz. Fakat yalnızca MCT verilen hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliği ortaya çıkar. Bu nedenle yarı yarıya MCT ve LCT içeren beslenme yapılmalıdır <sup>(2)</sup>. Yalnızca anne sütü alan, bu şekilde kilo alımı yeterli seyreden süt çocuklarında yalnızca anne sütü ile beslenmeye devam edilebilir. İntestinal lümeninde emilmeden atılan yağlar, kalsiyum ve fosfor ile sabunlaşma yaparak intestinal sistemden kayıplarını artırır. Bu nedenle hastaların yeterli kalsiyum (25-100 mg/kg/gün) ve fosfor (25-50 mg/kg/gün) almalarını sağlamak gerekir <sup>(2,7)</sup>. Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocukların yarısında çinko eksikliği olduğu bulun-

muştur <sup>(2,7)</sup>. Bu nedenle hastalara rutin çinko desteği verilmesi önerilmektedir. Demir eksikliği hastaların üçte biri kadarında görülmektedir ve rutin demir tedavisi önerilmez. Temel atılım yolu safra ile olan bakır kolestaz durumlarında atılmadığı zaman birikerek karaciğer hücrelerinde oksidatif hasara yol açar. Bundan dolayı beslenmede bakır içeriği düşük besinler tercih edilmelidir <sup>(2)</sup>.

## 2) Yağda eriyen vitaminlerin desteği

Safra asitleri, yağları pankreatik lipaz tarafından kolayca parçalanabilecek küçük parçalara ayrılmasında görev alır. Kolestaz durumunda yağların sindirimi ve emilimi bozulur. Bundan dolayı yağda eriyen vitaminlerin de emilimi bozulur ve eksiklik bulguları gelişir. Yağda eriyen vitamin desteği uygun dozda tüm hastalara verilmelidir <sup>(2)</sup> (Tablo 1). Klinik veya laboratuvar olarak eksiklik bulgularının çıkması beklenmemelidir. Kolestazlı hastalarda suda eriyen vitaminlerin eksikliğinin veya toksisitesinin görülmesi beklenmez. Bu nedenle vitamin preparatlarında dozlar yağda eriyen vitamin dozlarına göre ayarlanır. Suda eriyen vitaminlerin normalin bir kaç katı dozunda verilmelerinde sakınca yoktur.

## 3) Koloretik tedavi:

Safra akımını artırıcı ve güçlendirici tedaviye koloretik tedavi denir. Bu amaçla kullanılan üç ilaç vardır:

**a) Ursodeoksikolik asit (UDKA):** Hidrofilik özellikte olan, toksik ve deterjan etkisi olmayan, yağların sindirim ve emilimine az katkısı bulunan UDKA normalde insan safra asidi havuzunda %3'den az bulunur. Kolestazlı hastalarda UDKA tedavisi safra akımını artırır <sup>(10,11)</sup>. Safra asidi dağılımını düzenleyici etkisi vardır. Toksik safra asitlerinin oranını düşürür, onların yerine kendisi geçer. Ayrıca antioksidan, sitoprotektif, antiapoptotik, mitokondriyal bütünlük koruyucu ve immünomodülatör etkileri gösterilmiştir <sup>(10,11)</sup>. Klinikte transaminaz, direkt bilirubin, GGT değerleri üzerine olumlu etkileri vardır ve karaciğer fibrozisini azaltır <sup>(11,12)</sup>. Bu nedenle tüm kolestatik hastalarda

10-30 mg/kg/gün 2 dozda P.O kullanılır.

**b) Fenobarbital:** Safra akımını artırıcı, kaşıntıyı azaltıcı, direkt bilirubin düzeyini düşürücü etkileri vardır. Hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yapar. İlaç ve D vitamini metabolizmasını olumsuz etkiler. Diğer tedavilere dirençli kaşıntılarda kullanılabilir <sup>(13)</sup>. Hepatobiliyer sintigrafi tetkikinden önce kullanılması tetkikin duyarlılığını artırır <sup>(14)</sup>. Bunların dışında, rutin kullanımı yan etkileri nedeni ile önerilmemektedir.

**c) Kortikosteroidler:** Safra akımını artırıcı etkileri bulunur. Bu etki en çok intravenöz pulse metilprednisolon ile belirgindir. Bazı merkezler hepatoporto-enterostomi operasyonu sonrası kullanmaktadır <sup>(15)</sup>. Ancak rutin kullanımı önerilmemektedir.

#### 4) Kaşıntının tedavisi:

Kolestatik hastalarda kaşıntı myelinize olmamış subepidermal serbest sinir uçlarının artmış serum safra asitleri tarafından uyarılması, santral nörojenik mekanizmaların aktivasyonu ve opioid reseptör sistemlerinin aşırı uyarılması ile ilişkili bulunmuştur <sup>(16)</sup>. Kaşıntı tedavisinde kullanılabilen seçenekler tablo 2'de verilmiştir. Ursodeoksikolik asit, kolestiramin ve antihistaminikler ilk tercih edilen ilaçlardır <sup>(13)</sup>. Kolestiramin safra asidi bağlayıcı reçine olup barsaktan safra asidi atılımını artırır ve serum safra asidi düzeyini düşürür. Antihistaminiklerin yan etkileri azdır ve sedatif etkileri kaşıntı tedavisinde yardımcıdır. Dirençli olgularda fenobarbital ve rifampisin

etkili olabilir. Diğer tedavi yöntemleri ve ilaçların seçiminde hastanın klinik durumu göz önüne alınarak karar verilir. Medikal tedavinin etkisiz olduğu durumlarda parsiyel biliyer diversiyon operasyonları ile safranin deriden dışarıya akıtılması ile kaşıntı azaltılabilir. Tedavilere dirençli şiddetli kaşıntı karaciğer nakil endikasyonudur <sup>(13)</sup>.

#### 5) Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Kolestatik hastalarda hiperkolesterolemi tedavisinde kolesterolden kısıtlı diyet önerilmez. Hiperkolesteroleminin temel mekanizması kolesterolün atılımının bozulması ve kolesterolden safra asidi sentezinin azalmasıdır. Diyet serum kolesterol düzeyini düzeyini düşürmekte etkisiz olacağı gibi, malnütrisyonla yol açar veya var olan malnütrisyonu ağırlaştırır <sup>(2)</sup>. Tedavide UDKA ve kolestiramin kullanılmaktadır. Kolestiramin kolesterol atılımını artırdığı gibi, kolesterolden safra asidi sentezini de artırır. Statin grubu ilaçlar etkilerinin kısıtlı olması, hepatotoksositeye yol açabilmeleri gibi nedenler ile önerilmemektedir <sup>(17)</sup>.

Sonuç olarak, kolestatik karaciğer hastalığı olan tüm çocuklara UDKA başlanmalı, hastaların yeterli enerji, protein, kalsiyum ve fosfor almaları sağlanmalı, beslenmede yağların yarısı MCT şeklinde verilmesi, yağda eriyen vitaminlerin desteği uygun dozda yapılmalıdır. Diğer tedaviler hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre düzenlenebilir. Bu şekilde hastaların yaşam kalitesi artar ve hastalığın prognozu olumlu yönde etkilenir.

**Tablo 2. Kolestatik karaciğer hastalıklarında kaşıntı tedavisinde seçenekler.**

---

UDKA
Kolestiramin
Antihistaminikler
Fenobarbital
Rifampisin
Karbamazepin
Opioid antagonistleri
Soğuk banyo
Lokal anestezipler
Lokal steroidler
Plazmaferez
Ultraviyole ışınları
Parsiyel safra diversiyonu operasyonu
Karaciğer nakli

---

#### KAYNAKLAR

1. Cox KL, Berquist WE, Castillo RO. Pediatric liver transplantation: Indications, timing and medical complications. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:61-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01904.x>
2. Özen H. Kronik karaciğer hastalarının izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2007;29:303-21.
3. Paumgartner G, Pusch T. Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:53-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2007.11.013>
4. Los EL, Lukovac S, Verner A, et al. Nutrition for children with cholestatic liver disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:147-157.
5. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management

- in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1161-83.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.06.005>
6. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentogo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:317-329.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0884533612474043>
  7. Aydoğdu S. Kronik karaciğer hastalıklarında beslenme. Gümüşdiş G, Kokuludağ A (eds) II. Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı 2003: 145-49.
  8. Okita M. Chronic hepatic disease and dietary instruction. *Hepatol Res* 2004;30:90-3.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hepres.2004.10.012>
  9. Özen H. Kronik karaciğer hastalığı ve kolestaziste uzun süreli izlem. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:157-71.
  10. Carey EJ, Lindor KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2473-84.  
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.736491>
  11. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-31.  
<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36088>
  12. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-23.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510250303>
  13. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritis in children. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1157-62.  
<http://dx.doi.org/10.2146/ajhp060453>
  14. Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, et al. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. *Pediatr Radiol* 2013;43:1365-75.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-013-2704-3>
  15. Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1091-5.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00383-013-3377-6>
  16. Oude Elferink RP, Kremer AE, Martens JJ, Beuers UH. The molecular mechanism of cholestatic pruritus. *Dig Dis* 2011;29:66-71.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000324131>
  17. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2004;71:58-62.  
<http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.71.1.58>