

# Kolestazda Medikal Tedavi

Sema Aydoğdu

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Organ Nakil Merkezi Karaciğer Grubu, Prof. Dr.

Kolestatik karaciğer hastalıkları, medikal ve/veya cerrahi tedavi şansı olabilen ve tanı gecikmesinde biliyer siroz gibi geri dönüşmez hasara yol açarak gerek çocuk gerekse erişkin yaşlarda yüksek yaşamsal risk oluşturabilen hastalıklardır. Biliyer sirozun günümüzdeki tek radikal tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Bu nedenlerle; kolestatik karaciğer hastalıklarının yönetiminde ilk ve en önemli basamak doğru tanının olabildiğince erken, hasta hırpalanmadan ve malnütrisyonla girmeden konmasıdır. Kronik kolestatik süreç hepatosellüler hasarlaşıma sonucu progressif fibrozis ile sekonder biliyer siroza neden olur. Bu aşamadan sonra portal hipertansiyon, özefagus varis kanaması, hepatopulmoner, hepatorenal sendrom, sirotik kardiyomyopati, hepatik ansefalopati, büyüme geriliği vb. gibi ciddi, acil ve akılcı tedavi gerektiren sirozun sistemik komplikasyonları ortaya çıkar. Ayrıca olabildiğince konforlu bir yaşam için tedavi edilmesi gereken kolestaza özgü kaşıntı, bitkinlik, hiperlipidemi ve sonucunda oluşan ksantomlar, steatore, malnütrisyon, yağda eriyen vitamin eksiklikleri gibi tablolarda olaya eşlik eder. Bu yazıda sadece kolestaza özgü belirtilerin tedavileri ele alınacaktır.

**Kolestatik karaciğer hastalıklarında tedavi modelleri şu şekilde sıralanabilir;**

## A) Temel soruna yönelik tedaviler

1. Spesifik medikal tedaviler  
(Galaktozemi, tirozinemi, hipotiroidizm vb. metabolik süreçlerde)
2. Cerrahi tedavi  
(Biliyer atrezi, koledok kisti vb. anatomik sorunlarda)

## B) Kolestaza yönelik tedaviler

1. Safra akışını güçlendirici (koleretik) tedaviler
2. İlerleyici ve tedaviye dirençli kaşıntının kontrolü
3. Yağda eriyen vitaminlerin replasmanı
4. Yağ malabsorpsiyonuna ve kronik hastalığa bağlı beslenme bozukluğunun, büyüme geriliğinin kontrolü ve tedavisi
5. Kronik hastalığa bağlı emosyonel sorunların önlenmesi ve tedavisi

**Kolestazla giden ve spesifik tedavi olasılığı olan hastalıklar oldukça sınırlıdır.** Bunlar metabolik hastalıklar ve iç-dış safra yolu sorunlarıdır. Neonatal kolestazlı süt çocuklarının ancak %10'unda özel tedavi olanakları vardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi bu grup hastalıkta büyük önem taşımaktadır. Biliyer atrezili bir bebekte palyatif cerrahi tedavinin (portoenterostomi-Casai operasyonu) ardından kolestaza ve komplikasyonlarına yönelik tedaviler gelir. Sınırlı karaciğer rezervinin iyi kullanılması ve karaciğer nakil gereksiniminin olabildiğince ertelenmesi, bu arada bebeğin büyüme ve gelişiminin sürdürülmesi ve ailenin karaciğer nakline hazırlanması, beslenmenin organizasyonu ve nihayet olabildiğince konforlu bir yaşamın organize edilmesi temel tedavi hedefleridir.

**Kolestaz ve komplikasyonlarının yönetimi, medikal tedavi hedefleri üç ana başlıkta ele alınabilir:**

1. Safra akışının güçlendirilmesi ve safra ile atılmayan metabolitlerin karaciğerde birikiminin engellenmesi (KOLEREZİS)
2. Sistemik dolaşıma geri kaçan safra toksik etkilerinin tedavisi
3. Yağ ve yağda eriyen vitamin malabsorpsiyonu, akut ve kronik malnütrisyonun önlenmesi ve büyümenin devamlılığı

## 1. Karaciğerde Safra Birikimi

### Belirtiler ve Tedavi Yöntemleri

Kolestatik süreçte hastalığın gidişini belirleyen en önemli etmenler kolestaz ve komplikasyonlarının ciddiyetidir. Safra akımının yavaşlaması, normalde safra ile atılan safra asitleri, bilirubin, kolesterol, Cu, Mn gibi iz elementlerin karaciğerde birikimine yol açar ve giderek hepatosistite, siroz, portal hipertansiyon ve nihayet karaciğer yetmezliğine neden olur.

Kolestazda endojen safra asitlerinin hepatosit içinde birikimi giderek kolestazın daha da ağırlaşmasına, hepatosit apoptoz ve nekrozunun artmasına neden olur. Biriken hidrofobik safra asitleri hepatosit membran bütünlüğünün bozulmasına, mikrozomal enzim inhibisyonuna, serbest radikal oluşumuna ve hepsinden daha önemlisi mitokondriyal permeabilite artışına neden olur. Mitokondriyal şişme sonucu oksidatif fosforilasyon bozulur, sitokrom C sitozol içine kayar ve hepatosit apoptozu ve nekrozu tetiklenir. Sonuçta tüm bu olaylar bir çeşit oksidatif stres sürecidir. Koleretik ajan olarak kullanılan ursodeoksikolik asit (UDCA), tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) ve fenobarbital safra asitlerinin safraya geçişini ve safra akışını güçlendirerek hepatosit membran stabilizasyonu sağlarlarken, mitokondriyal permeabilite artışına da engel olurlar. Sonuçta safra asitlerinin toksik etkileri olabildiğince sınırlandırılmaya çalışılır.

### Ursodeoksikolik Asit

UDCA siyah ayıların ana safra asididir ve yüzyıllardır geleneksel Çin ve Japon tıbbında safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında kullanılmaktadır. İnsan safra asit havuzunda %3'ün altında, düşük bir oranda bulunan UDCA primer safra asiti kenodeoksikolik asitten kolon bakterilerinin etkisiyle oluşmaktadır. Hidroksil grubunun  $\alpha$  pozisyonundan  $\beta$ 'ya geçirilmesi hidrofobik safra asidinin hidrofilik (suya eriyebilir) hale dönüşmesine ve daha az toksik olmasına neden olmaktadır. UDCA aslında ince bağırsakta miçel oluşumu ve solubilizasyonu yönünden etkin bir safra asidi değildir ve ince bağırsaktan da iyi emilmez.

### UDCA'nın Etki Mekanizmaları

1. Oral alınan UDCA terminal ileumda hidrofobik endojen safra asitlerinin emilimini engeller. Safra asit havuzundaki oranı %2-3'ler-

den %40'lara ulaşır.

2. Hepatosit içinde non-toksik hidrofilik safra asitinin birikimi ile hasarlanmayı azaltır ve membran stabilizasyonunu sağlar (Hepatoprotektif etki).

3. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu düzeltir.

4. Hücre ölümünün ilk basamağında mitokondriyal permeabilite değişikliğini engeller.

5. Biliyer epitelden hızlı emilir ve ince bağırsaktan karaciğere geri döner (kolehepatik dolaşım) ve hiperkolerezise neden olur (Koleretik etki).

6. Biliyer epitelden Cl<sup>-</sup> salgılatır ve HCO<sub>3</sub>'dan zengin safra akımına neden olur.

7. Karaciğerde reseptöre bağlı LDL alımını artırır, kolesterolün safraya geçişi azalır ve barsaktan kolesterol emilimi azalır. Sonuçta kolesterol düşürücü bir etki oluşturur.

8. Koleretik etkisi ve safra asit havuzunu değiştirmesi nedeni ile antipruritik etkilidir.

9. İmmunmodulator bir ajandır. Sağlıklı hepatositler HLA klas 1 ve 2 antijenleri ekspres etmezler. Kolestatik varlığında HLA klas 1 antijen ekspresyonu ve ardından sitotoksik T hücre bağımlı hepatosit yıkımı gerçekleşir. İn-vitro çalışmalar UDCA'nın HLA klas 1 antijen ekspresyonunu inhibe ederek hasarlanmayı minimize ettiğini göstermektedir.

Yukarda sıralanan etki mekanizmalarına göre; UDCA öncelikle erişkinlerde primer biliyer siroz (PBS) ve çocukluk çağında herediter safra asit sentez bozukluklarında etkin kullanılmaktadır. Kaşıntının azaltılması, aminotransferaz, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerinin düşmesi, fibrozisin azalması gibi klinik, biyokimyasal ve histopatolojik yararlarla sahip bir koleretik ajandır. Çocuklarda 15-30 mg/kg/gün ve iki dozda kullanımı önerilmektedir. Diyareye yol açabilir. Primer sklerozan kolanjit (PSC), kistik fibrozise bağlı biliyer siroz, Alagille sendromu, progressif familial intrahepatik kolestatik (PFIC), graft versus host hastalığı (GVHD), TPN'ye bağlı kolestatik, Casai sonrası biliyer atrezi tablolarında da yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Bilim Dalımızda geçici veya kronik tüm kolestatik süreçlerde maksimum 20 mg/kg/gün dozda olmak üzere, gerektiğinde şurup haline getirilip, rutin olarak kullanılmaktadır. Kaşıntının hafiflemesinde çok etkili olmamakla birlikte 2-6 ay içinde biyokimyasal değişiklikler gözlenmektedir. Bilirubin ve GGT değerlerindeki gerilemeler bir yıla kadar uzayabilmektedir. Yaklaşık 15 yıllık süreçte tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek hiçbir yan etki gözlenmemiştir.

Bilim Dalımızda ağırlık, boy SDS'leri, PELD ve Child-Pugh skorları farksız, 20 kolestatik, 10 non-kolestatik hastadan oluşan bir grupta (Tablo 1,2) yapılan çalışmada gruplar arasında hematolojik, biyokimyasal parametrelerde farklılık saptanmamıştır. Sadece kemik mineral dansite ölçümlerinde L1-3 ve femur başı ölçümlerinde kolestatik grubun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük ölçümler gösterdiği saptanmıştır. Ursosik tedavisi ile ilk 3 ayda bilirubin ve GGT değerlerinde anlamlı gerileme saptanırken, ALP ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 3).

| Tablo 1: Hastaların etiyolojik dağılımı |   |                             |   |
|---|---|-----------------------------|---|
| Kolestatik grup (n:20)                  |   | Nonkolestatik grup (n:10)   |   |
| Biliyer atrezi                          | 9 | Budd-Chiari send.           | 2 |
| PFIC                                    | 6 | Wilson hastalığı            | 3 |
| Allagille send.                         | 1 | Konjenital hepatik fibrozis | 1 |
| İdiopatik neonatal hepatit              | 4 | $\alpha$ -1 AT eks.         | 1 |
|   |   | Tirozinemi tip-1            | 4 |

| Tablo 2. Grupların Özellikleri |                          |                          |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                | Kolestatik (n=20)        | Non-kolestatik (n=10)    |
| Cinsiyet                       | 13 E - 7 K               | 7 E - 3 K                |
| Yaş Ortalaması                 | 10 ay $\pm$ 9 ay         | 14 ay $\pm$ 13 ay        |
| Ağırlık SDS                    | -1.69 $\pm$ 1            | -1.49 $\pm$ 0.8          |
| Boy SDS                        | -1.2 $\pm$ 1.3           | -1.5 $\pm$ 1.4           |
| PLD Skoru                      | 19.6 $\pm$ 10<br>(-1-41) | 16.2 $\pm$ 10<br>(-1-31) |
| Child-Pugh Skoru               | 9.3 $\pm$ 2.2<br>(6-14)  | 8 $\pm$ 1.7<br>(6-12)    |

| Tablo 3: Kolestatik grupta ursosik tedavi sonuçları |                                |                               |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
|   | Başlangıç                      | 3.ay                          |
| Bilirubin (mg/dl)**                                 | 16.1 $\pm$ 11.2<br>(2.2-42)    | 11.1 $\pm$ 9.2<br>(0.8-38)    |
| GGT (IU/L)**  | 154.5 $\pm$ 348.1<br>(18-1524) | 121.3 $\pm$ 113.2<br>(21-512) |
| ALP (IU/L)  | 847 $\pm$ 387<br>(341-1448)    | 742 $\pm$ 256<br>(123-1212)   |
| ALT (IU/L)  | 124.1 $\pm$ 111.3<br>(18-447)  | 98.1 $\pm$ 109.9<br>(21-411)  |

\*\*Bilirubin ve GGT düzeyleri arasında istatistiksel farklılık var p<0.01

## Fenobarbital

Pek çok kolestatik karaciğer hastalığında koleretik ve antipruritik etkisi nedeni ile kullanım alanı bulmaktadır. Safra asit bağımlı safra akışı, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu, hepatik Na-K ATPaz aktivitesi üzerine olumlu etkileri vardır. Serum bilirubin ve safra asit düzeylerini düşürür. Kilo başına 3-10 mg'lık dozlarla serumda 10-20 µg/ml'lik bir düzey hedeflenir. Mikrozomal enzim indüksiyonu ile vitamin D metabolizmasını etkilemesi, emosyonel, depressif değişikliklere yol açması olumsuz yönleridir. Günümüzde eskie göre daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Bilim Dalımızda rutin kullanılan bir ilaç değildir. Sadece yeni doğan döneminde hepatik matürasyonun geciktiği uzamış indirek hiperbilirubinemi olgularında enzim indüksiyonu amacıyla kullanılmaktadır.

## Glukokortikoidler

Yüksek doz IV metil prednisolon safra akımını stimule eder. Asya ülkelerinde Casai operasyonu sonrası tüm biliyer atrezilerde rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımının anlamlı yarar sağlamaması ve komplikasyon oranlarının yüksek olması kısıtlı kullanım alanı bulmasına neden olur. Bilim Dalımızın bu konuda bir deneyimi yoktur. Kullanım gereksinimi de doğmamıştır.

## 2. Safranin Sistemik Dolaşıma Geri Kaçışı

### Belirtiler ve Tedavi Yöntemleri

Bozulmuş hepatosit kanaliküler safra transportu safra komponentlerinin sinüsoidlere ve oradan da sistemik dolaşıma geri kaçışına yol açar. Sonuçta serumda safra asitleri, bilirubin, trigliserid, kolesterol düzeyleri yükselir. Safra asitlerinin hepatositlerce alınımının ve bazolateral transportunun bozulması da sistemik konsantrasyonlarının yükselmesine katkıda bulunur. Gerçekte bazolateral safra asit transportunun bozulması koruyucu bir mekanizma olarak çalışır. Daha fazla toksik safra asitlerinin hepatositlerde birikimi bir miktar engellenmiş olur. Ancak serum safra asit konsantrasyonu artmaya devam eder. Sonuçta kaşıntı, halsizlik, hiperlipidemi, ksantom oluşumu gibi debilizan komplikasyonlar gelişir.

### Kaşıntı (Pruritis)

Kaşıntı intra ve ekstrahepatik kolestazın önemli belirtilerinden biridir. Şiddeti günlük aktiviteyi etkilemeyen düzeylerden, gece uyutmayan, intihara yol açabilecek düzeylere kadar değişir. Ayrıca ekskoriaşyonlar streptokoksik veya stafilokoksik cilt enfeksiyonlarına neden olabilir. İntrahepatik safra yolu azlığı ile giden sendromik, nonsendromik süreçler, PFIC, biliyer atrezi, PBC, PSC ciddi kaşıntı ile karşımıza gelirler. Çocukluk yaş grubunda en şiddetli, gece-gündüz süren, ailesel yaşamı tamamen bozan kaşıntı yakınmasına PFIC'li (%70'i Tip-1) ve Alagille sendromlularda rastlanmaktadır. Kaşıntı o kadar ağır olabilmektedir ki, el ve ayaklarda likenleşme (kabalasıp, kalınlaşma), ciltte yer yer vitiligo benzeri renk açılmaları, derin ekskoriaşyonlar ve enfektif lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Bazı son dönem karaciğer yetmezliği tablolarında da, etiyolojiden bağımsız olarak, şiddetli kaşıntı yakınmasının ortaya çıktığı gözlenmektedir. Erişkinlerde ise PSC ve PBS kaşıntısının en önemli yakınma olduğu kolestatik tablolardır.

### Kaşıntı Oluşum Mekanizması

Myelinize olmamış subepidermal serbest sinir uçlarının uyarılması kaşıntıya neden olur. Ancak kolestazda uyarıya neden olan mediyatörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Eski çalışmalar deri ve serumda artmış safra asitlerini sorumlu gösterirken, kaşıntı ve serum safra asit düzeyleri arasında direk bir ilişki kurulamamıştır. Son yıllarda santral nörojenik mekanizmalar üzerinde durulmakta ve opioid reseptör sistemi üzerinde çalışılmaktadır. Kolestazda opioid reseptör düzeyleri azalır ve methionin enkefalin, lösin enkefalin gibi kan-beyin bariyerini geçebilen endojen opioidlerin serum düzeyleri yükselir. Preliminer çalışmalar antihistaminiklere yanıtız olan kolestaz kaşıntısında naloksan, nalmefen gibi opioid reseptör antagonistlerinin azaltıcı etkilerini ortaya koymaktadır. Bu verilerle günümüzde kolestazın neden olduğu kaşıntı santral opioid reseptörlerinde artmış endojen opioid ligandlarla açıklanmaktadır.

### Tedavi

En sık kullanılan ajanlar oral safra asit bağlayıcı reçineler (kolestramin), fenobarbital, rifampisin, UDCA ve karbamazepindir. Soğuk banyolar, lokal steroidler, nemiendiriciler, topikal anestetikler, antihistaminikler, sedatifler de kaşıntının azaltılmasında kullanılan diğer yöntemlerdir. Plazmaferes, ultraviyole ışınları ve nihayet karaciğer nakli diğer tedavi seçenekleridir.

Kolestramin anyon bağlayıcı bir reçine olarak safra asitlerini, kolesterolu, çeşitli ilaçları ve barsak lümenindeki toksik bazı ajanları bağlama özelliğindedir. Enterohepatik safra asit dolaşımını bozması nedeni ile de özellikle intrahepatik kolestazın uzun dönem tedavisinde önerilmektedir. İntraluminal safra asitlerinin bağlanması ve dışkı ile atılımının artması, negatif "feedback" etki ile karaciğerde kolesterolden safra asit sentezini artırır ve LDL kolesterol klirensini hızlandırır. Bu tedavi ile çoğu kolestazlı hastada safra asit düzeyleri anlamlı geriler. Günde kilo başına 250-500 mg'lık dozlarda safra akımının maksimum olduğu kahvaltı öncesi ve sonrasında kullanılır. Günde 2-3 dozda diğer öğünlerde de kullanılabilir. Hastanın diğer medikasyonları, bağlayıcı özelliğinden dolayı, bu reçineden 2 saat önce veya sonra verilmelidir. Lezzetsiz oluşu, steatoreyi artırması ve yağda eriyen vitamin eksikliğini artırması, konstipasyona yol açması ve metabolik asidoz oluşturması uygulama zorluklarına neden olmaktadır. Bilim Dalımızda şiddetli kaşıntı varlığında UDCA ile birlikte kullanılmaktadır. Ancak klinik olarak çok etkin gözükmemektedir. Ayrıca çocuklar açısından tat faktörü nedeni ile alım güçlükleri de yaşanmaktadır.

Rifampisin kaşıntının azalmasında fenobarbitalden daha etkili gözükmele birlikte etki mekanizması tam bilinmeyen ancak büyük olasılıkla hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu ile yarar sağlayan bir ajandır. Erişkin ve çocuklarda hepatotoksisite oluşturmaksızın 10 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir. Bazı çalışmalarda serum ALT, ALP, GGT ve bilirubin düzeylerinde gerilemeye neden olduğu bildirilmektedir. Bilim Dalımızın bu konuda deneyimi kısıtlıdır. Ancak UDCA+kolestramin kombinasyonuna yanıtız az sayıda hastada kullanılmış, ancak her hangi bir yarar sağlanmamıştır. Hepatotoksisite de gözlenmemiştir. Çok ciddi kaşıntılı olgularda difenhidramin, hidroksizin gibi antihistaminiklerden, sedatif etkileri nedeni ile kısmi yarar sağlanabilmektedir.

### Opioid Antagonistleri

Kolestaza bağlı kaşıntıda artmış santral opioid tonusun sorumlu tutulması ve naloksanla yapılan çalışmalarda anlamlı düzelmenin sağlanması bu konunun ve yeni ilaçların araştırılma yolunu açmıştır. Ancak naloksanın yarı ömrünün kısa olması, 24 saat infüzyon gerektirmesi ve geri çekilme belirtilerinin ağır olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Son yıllarda yarı ömürleri daha uzun, oral kulla-

nılabilir nalmefene, naltreksone gibi yeni opioid antagonistleri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Organ Nakil Servisimizde kronik rejeksiyonlu bir hastada, yurt dışından getirilen naloksan 24 saat infüzyon şeklinde uygulanmış, ancak olumlu bir sonuç elde edilmemiştir.

### **Parsiyel Safra Diversiyonu**

İnce bağırsağın 10-15 cm.lik bir kısmının safra kesesinin tepesinden deriye, dışarıya ağızlaştırılması şeklinde cerrahi bir girişimdir. Medikal tedaviye yanıtız çok ciddi kaşıntıları olan PFIC'li ve Alagille sendromlu çocuklarda sınırlı sayıda uygulamalar bildirilmektedir. Toksik safranin dışarıya alınması ile kaşıntıda, karaciğer enzim testlerinde ve hatta histopatolojik olarak fibroziste gerileme sağlandığı bildirilmektedir. Bilim Dalımızın bu konuda deneyimi yoktur. Organ Nakil Merkezi olmamız nedeni ile cerrahi yaklaşım olarak yetmezliğin geliştiği durumlarda karaciğer nakli seçilmektedir. Ancak çok şiddetli kaşınan ve karaciğer yetmezliği olmayan PFIC'li ve Alagille sendromlu çocuklarda 4-6 yaşlar civarında kaşıntının giderek azaldığı ve hatta günlük yaşamı etkilemeyecek düzeylere gerilediği gözlenmektedir. Bir hastada klinik iyileşmeye histopatolojik gerilemesinde eşlik ettiği saptanmıştır.

### **Diğer Tedaviler**

Tegretolon 20-40 mg/kg/gün dozlarında kaşıntıda etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu, sıvı reansiyonu gibi yan etkileri vardır. Fototerapi (UVA ve UVB radyasyonu), plazmaferezis, terfenadin, androjenler, prednisolon, ondansetron, azathioprin, propofol zaman zaman uygulanan ve etkili olabilen ve geçici yarar sağlayan diğer tedavi yöntemleridir. Bilim Dalımızda bu tedavi yöntemleri hiç uygulanmamıştır.

### **Halsizlik - Bitkinlik**

Kolestatik hastaların %80'ine yakını ilgilendiren bu semptom sadece kronik hastalık süreci ile açıklanamamaktadır. Kolestazda santral sinir sisteminde opioid tonus artışının yanı sıra nörotransmisyonunda da bozukluklar olduğu bildirilmektedir. Deneysel çalışmalar, özellikle, hipotalamo-hipofizo-adrenal aksta ve serotonin yolağında fonksiyonel bozuklukların varlığını ortaya koymaktadır. Ayrıca kronik kaşıntının sebep olduğu uykusuzluk, kronik hastalık anemisi ve malnütrisyonunda halsizliğe katkıda bulunmaktadır. Organ Nakil Servisimizde nakil sonrası hastaların aktivasyonunun çok ciddi arttığı gözlenmektedir. Bu durum aileleri ve çocukları mutlu eden, hayata döndüren önemli göstergelerden birisidir. Kolestaz ve karaciğer yetmezliğinin birlikte ne kadar ciddi halsizlik ve bitkinliğe yol açtığı nakil sonrası daha iyi değerlendirilebilmektedir.

### **Hiperlipidemi ve Ksantomlar**

Hiperlipidemi intrahepatik kolestazlı hastalarda (Alagille sendromu, PFIC vb.) biliyer atrezi gibi ekstrahepatik kolestazlı hastalardan daha sık görülmektedir. Akımının bozulması sonucu hepatositler safra kanalına geçemeyen safra bileşenleri sistemik dolaşıma geri kaçar ve dolaşan lipoprotein, lipid düzeyleri artar. Plazma fosfolipidlerinin artışı hepatositler kolesterol sentezini artırır ve plazma kolesterolu artar. Kolesterol kolestaza spesifik lipoprotein-X ile kana taşınır. Lesitin-kolesterol açıltransferaz aktivitesinin düşmesi lipoprotein sentezini olumsuz etkiler ve 1000-2000 mg/dl'ye kadar varan ciddi hiperkolesterolemiye neden olur. Sonuçta deride (ksantom, ksantelasma) özellikle eklem yüzlerinde, müköz membranlarda ve arter duvarlarında kolesterol depozitleri oluşur. Kronik kolestazlı çocuklarda aterosklerozis riski tam bilinmemektedir. Ancak Alagille sendromlulara böbreklerdeki lipid depozitleri zamanla böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Ancak PFIC'li ve Alagille sendromlu çocuklarda zamanla safra akımında spontan düzeltilmeler ve serum lipid düzeylerinde düşmeler de görülebilmektedir. Kolestaz hiperkolesterolemisine karşı lipid düşürücü olarak kolestamin ve UDCA'nın yanı sıra kolesterol sentezini bloke edici ve UDCA ile sinerjistik etki gösteren lovastatin ve simvastatin gibi ajanlarda kullanılabilir. Ancak hepatotoksik etkileri nedeni ile familial veya nonfamilial hiperkolesterolemi tablolarına göre daha az kullanım alanı bulur. Yağdan kısıtlı veya düşük kolesterolü diyetler etkili olmadığı gibi, lezzetsiz gıdalar nedeni ile alımın ve kalorinin düşmesine ve malnütrisyonun ağırlaşmasına neden olurlar. Bilim Dalımızda izlenen kolestatik hastalar içinde PFIC ve Alagille sendromlulara 1000 mg/dl'nin altında kalan hiperkolesterolemi tabloları %90'a varan oranlarda saptanmaktadır. Sadece Alagille sendromlu 7 yaşında bir olguda lipid düşürücü ajan kullanılmıştır. Çok etkili olmadığı, kolesterolon ancak 500 mg/dl düzeylerine gerilediği gözlenmiştir. Bu olgular kardiyak komplikasyonlar açısından EKO, EKG ile izlenmektedir. Şimdiye kadar böyle bir sorun gelişmemiştir.

## **3. Yağ ve Yağda Eriyen Vitaminlerin Malabsorpsiyonu ve Malnütrisyon**

Diyet yağlarının ve yağda eriyen vitaminlerin intraluminal sıvı ortamdan enterosit içine geçişi safra asitleri ile miçel oluşturmasıyla bağlıdır. Safra asitlerinin ince bağırsağa yeterince geçememesi kolestatik süreçte öncelikle intraluminal yağ malabsorpsiyonuna neden olmakta ve malnütrisyonu zemin hazırlamaktadır. Ayrıca aminoasit, glukoz metabolizma bozuklukları, artmış bazal metabolizma, kronik hastalık anoreksisi, asit, organomegali nedeni ile karın içi basınç artışına bağlı erken doyumluk hissi, gastroözefagiyal reflü veya kusma, sık geçirilen enfeksiyonlar malnütrisyonu neden olan diğer faktörlerdir.

Karaciğer önemli bir endokrin organ olarak büyüme hormonunun anabolik fonksiyonları IGF-1 ve IGF-BP 1,2,3'ün sentez yeridir. Son dönem hastalarda protein sentez kusuru sonucu IGF-1 ve IGF-BP'ler yeterince sentezlenememekte ve büyüme hormon düzeyleri yüksek seyretmektedir. Büyüme hormon direnci gelişmekte ve büyüme paterni, vücut kompozisyonu bozulmaktadır. Ayrıca beyin büyümesi, mental gelişim ve bilişsel fonksiyonlarda olumsuz etkilenebilmektedir.

### **Nütrisyonel Değerlendirme**

Yukarıda sıralanan etmenler ışığında kronik kolestatik karaciğer hastalığında malnütrisyon kaçınılmazdır. İlk ziyarette tüm hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık kriterleri ile değerlendirilmesi önemlidir. Ancak akut malnütrisyonu değerlendirmek açısından ağırlık; hiperaldosteronizm ve intravasküler onkotik basınç düşüklüğü nedeni ile artmış intersitisyel sıvı sekestrasyonu, organomegali, asit nedeni ile iyi bir kriter olmayacaktır. Vücut yağ deposu triceps deri kalınlığı, protein durumu ise orta kol kas çevresi ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Ancak bu veriler bile yaygın ödem nedeni ile yeterli bilgi vermeyecektir. Beslenmenin albitürin, transferin, prealbumin gibi visseral proteinlerle değerlendirilmesi de karaciğerin sentez kusuru nedeni ile hatalı olacaktır. Literatürde en kısa yarı ömürlü (12 saat-2 gün) protein olan retinol bağlayıcı protein düzeylerinin yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

Bilim Dalımızın bir çalışmasında sirotik hastalarda malnütrisyon oranı %66.6 olarak saptanmıştır. Tanıda yaşa göre boy, boya göre

re ağırlık (Waterlov kriterleri) ve antropometrik ölçümler (triseps deri kalınlığı, orta kol çevresi, orta kol kas çevresi, orta kol kas alanı) kullanılmaktadır. Sonuçta, çok yüksek bir oranda, hastaların %70'inde kronik malnütrisyon olduğu görülmüştür. Ancak nakil sonrası ilk günlerde bu hastaların ağırlık ve antropometrik ölçümlerinde önemli gerilemenin olduğu saptanmaktadır. Bu durum yaygın enterisitysel ödemin varlığını ortaya koymaktadır.

### **Nütrisyonel Tedavi**

#### **Kalori Gereksinimi**

Kolestazlı hastalarda, artmış bazal metabolizma ve kalorik gereksinim nedeni ile verilecek kalori miktarı ideal kiloya (boya göre 50 persantilin ağırlığı) göre %25 daha fazla olmalıdır. Bebeklerde karbonhidrat kaynağı laktozdan glukoz polimerlerine, maltodekstrine kaydırılmalıdır. Öncelikle oral beslenme seçilmeli, gerekirse gece nazogastrik infüzyon uygulanmalıdır. Portal hipertansif gastropati veya özefagus varislerinin varlığı nazogastrikle beslenmeye engel değildir. Bilim Dalımıza başvuran tüm kolestatik hastalar ilk visitten itibaren, giderek basamak basamak artırılıp, kilo başına 140-150 kcal'lik diyetlerle, gerekirse enteral ürün desteğinde izlenmektedir. İlk aylar içinde nakil gerektiren hastalar ise santral kateter takılarak parenteral ve enteral kombine beslenme programına alınmaktadır. Sirozlu hastalarda yaptığımız çalışmada: malnütrisyonlu hastalara, doğal gıdaların yanı sıra günlük kalori ihtiyacının %35'ini karşılayacak şekilde enteral ürün verilerek 1.2.3.6. ve 12. aylarda antropometrik ölçümler yapıldı. Nutrisyon desteği verilmeyen 13 malnütrisyonlu hasta ise kontrol grubu olarak kabul edildi ve aynı aralıklarla takip edildi. Beslenme desteği alan grupta varyans analizine göre; ağırlık ve boy 2. triseps deri kalınlığı 3. orta kol çevresi 12. orta kol kas çevresi ve orta kol kas alanı 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gösterirken, kontrol grubunda triseps deri kalınlığı, orta kol çevresi, orta kol kas alanı ölçümlerinde 6. aydan sonra değişiklik saptandı. Sonuçta sirozlu hastalarda malnütrisyon sıklığının, özellikle kronik tipte olmak üzere yüksek oranda olduğu ve beslenme eğitimi ve desteğinin, yaşam kalitesi ve büyümenin devamına büyük katkı sağlayabileceği söylenebilir.

#### **Diyet Yağ İçeriği**

Sağlıklı bireylerin tükettiği diyet yağlarının hemen tamamı uzun zincirli trigliseridlerdir (LCTs). Kolestatik süreçte ise kısmen suda eriyebilir özellikte olan, 12-18 karbonlu yağ asitlerinden oluşan orta zincirli trigliseridler (MCTs) seçilmelidir. Miçel oluşturmadan emilebilen bu yağlar doğrudan portal dolaşıma geçerler. Steatore azalırken, enerji dengesi düzelir ve büyümenin devamlılığı sağlanır. Ancak LCT santral sinir sistemi gelişiminde esansiyel olduğundan diyet yağların %50-60'ı MCT, geri kalanı LCT olacak şekilde düzenlenmelidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde ise steatore ve kilo kaybı varlığında MCT'li bir formüle (Pepti-Junior) diyet eklenmelidir.

Yağ malabsorpsiyonu ve yetersiz alım esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asit eksikliklerine neden olur. Sonuçta büyüme geriliği, developmental bozukluk, deride kuruma, trombositopeni, immun fonksiyonlarda inhibisyon gibi pek çok sistemi ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkar. İnsan organizmasında sentezlenmediği için dışardan alınması zorunludur. Bu nedenle kolestatik hastaların diyetinde tolere edilebildiği kadar LCT'ye yer verilmelidir.

#### **Protein Gereksinimi**

Optimal enerji kullanımı için yeterli protein alımı gereklidir. Bu nedenle kolestatik hastalara tolere edilebildikleri kadar protein verilmelidir (2-3 gr/kg/gün). Teorik olarak hesaplanmış proteinin tamamının emildiği düşünülmemelidir. Çünkü malabsorpsiyon ve gelişen malnütrisyonun neden olduğu intestinal atrofi nedeni ile sürekli kayıplar vardır, unutulmamalıdır. Pediatri pratiğinde en sık yapılan hatalı yaklaşımlardan biri, karaciğer hastasında mutlak protein kısıtlamasına gidilmesi ve adeta hastanın açlığa terk edilmesidir. Bilim Dalımızın deneyimine göre; gerçekte çoğu kolestatik hasta 4-4.5 gr/kg/gün dozlarında proteini ansefalopati gelişmeden tolere edebilmektedir. Kolestatik çocuklarda diğer hatalı bir davranışta yumurta gibi esansiyel bir protein kaynağının diyetten çıkarılmasıdır. Hasta istediği sürece böyle bir kısıtlama gereksizdir, hatta hatalıdır.

Karaciğer hastalarında serum aminogramda önemli değişiklikler oluşmaktadır. Karaciğerden sonra kas dokusunda en zengin bulunan dallı zincirli amino asitler hem enerji kaynağı olarak ve hem de glikoneogenez substratı olarak yoğun kullanılır. Aromatik amino asitlerin serum düzeyleri ise yeterince kullanılmadığından yükselir. Ansefalopati oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu nedenlerle diyet proteininin 1/3'nün dallı zincirli amino asitlerden oluşumu önerilmektedir. Ancak bu konu çok tartışmalıdır. Bilim Dalımızda sadece parenteral beslenme programında dallı zincirli aminoasitlerden zengin HepatAmine kullanılmaktadır. Dünyada da henüz klasikleşmiş bu özellikle bir enteral ürün bulunmamaktadır.

#### **Yağda Eriyen Vitaminler**

Vitamin A,D,E,K'nın intestinal emilimi için safra asitleri mutlak gereklidir. Kolestatik hastalarda yeterli suplementasyon yapılmazsa 4-12 ay içinde biyokimyasal ve klinik olarak vitamin eksikliği bulguları ortaya çıkar. Kolestatik süreçte en sık rastlanan vitamin E eksikliğidir (%50-75). Bunu %60 sıklıkta vitamin D, %35-70 oranında vitamin A ve en düşük oranda da (%25) vitamin K eksiklikleri izler.

Vitamin A (retinol) ve deriveleri (retinaldehit, retinoik asit, retinil ester) karaciğer, balık yağı, böbrek, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunur. Provitamin A karotenoidleri (beta karoten) yeşil ve sarı sebzelerde yoğun bulunur. Fonksiyonları; görme işi, glikoprotein sentezi, hücre diferansiyasyonu, epitelyal bütünlük üzerinedir. Eksikliğinde keratomalazi, gece körlüğü, retinopati, korneada geri dönülmez hasarlanma ortaya çıkar. Kolestatik hastaların serum vitamin A düzeyleri ile izlenmesi her zaman gerçeği yansıtmamaktadır. Vücutta %80'ni karaciğer lito hücrelerinde depolandığından serum düzeyleri normal veya yüksek olsa bile hastada eksiklik bulunabilir. Oftalmolog bakışı, görmenin değerlendirilmesi eksiklik için yol gösterici olabilir. Kronik kolestatik hastalarda günlük 5000-25.000 IU dozlarında önerilmektedir. Vitamin E ile birlikte verilmesi intestinal emilimi olumlu kılar. Hepatotoksik olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca aşırı dozlarda KİBAS, kemik ağrıları, deskuamatif deri lezyonları oluşabilir.

Vitamin D, diyetle D2 formunda alınırken, deride güneş altında D3 formu sentezlenir. Her iki formda karaciğerde 25 hidroksilasyona uğrar. Kolestatik D2 formun emilimi bozulurken, 25 hidroksilasyon bozulmaz. Ancak hidroksilasyon sonrası taşınmayı sağlayan D vitamini bağlayıcı protein düzeyi karaciğer sentez kusuru nedeniyle ile yetersizdir. Sonuçta kolestatik hastalar için doğal kaynak D3 formu olur. Ancak hastaların kronik hastalık ve hastane süreçleri ve fenobarbital tedavileri bu formunda yetersizliğine neden olur. Kolestatik çocukların %30'unda radyografik olarak rikets saptanırken, %80'ninde kemik mineral dansitesi yetersizdir. Kolestatik hasta-

larda kalsiyum malabsorpsiyonu olmamasına karşın oluşan osteopeniden magnezyum eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle kolestatik hastalar serum Ca, Mg, P, ALP, parathormon düzeyleri, el bilek grafisi ve kemik mineral dansimetre ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Vitamin D normalin 3-10 katı dozlarda (1500-5000 IU/gün) desteklenmelidir. Suplementasyon 25 OH Vit D düzeyleri ile monitorize edilmelidir. Diğer bir tedavi yöntemi ise Rocatrol'un (1-25 OH Vit D) 0.05-0.2 µg/kg/gün dozlarında kullanımıdır. Monitorizasyon için idrar Ca/kreatinin oranı, serum Ca, P ve 25 OH Vit D düzeyleri izlenmelidir. Vitamin D entoksikasyonu oluşan hiperkalsemi ile SSS'de depresyon, ektojik kalsifikasyon, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoniza neden olur.

Vitamin E en hidrofobik yağda eriyen vitamin olarak intraluminal en fazla safra asitine gereksinim gösterir. Oral suplementasyona rağmen kronik kolestazda %50-80'lere varan oranlarda eksiklik saptanabilmektedir. Dört farklı formda tokoferol ( $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ ) içinden en aktif form  $\alpha$ -tokoferoldür. Soya hariç olmak üzere tüm yağlı tohumlarda, bitkilerde bulunur. Sinir, kas ve iskelet sisteminin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün devamlılığında önemli fizyolojik rollere sahiptir. Eksikliği durumunda hiporefleksi, ataksi, denge, koordinasyon ve derin duyu bozukluğu, oftalmopleji, retinal disfonksiyon gibi dejeneratif ve progressif nöromuskuler bozukluklar ortaya çıkar. Eksikliğin zamanında düzeltilmemesi durumunda bu bulgular kalıcı olabilir.

Vitamin E ayrıca antioksidan özelliği nedeni ile hücre membranlarını serbest oksijen radikallerinin taarruzundan korur. Kronik kolestazda Cu, Mn gibi oksidanların birikimine vitamin E eksikliği eklenirse karaciğer hasarı daha da ağırlaşabilir. Ayrıca immün fonksiyonlarda da inhibisyon gelişebilir.

Kronik kolestatik süt çocuklarında günlük 50-100 IU vitamin E desteği önerilmektedir. Eksiklik durumunda doz günde 25-50 IU/kg'a kadar artırılabilir. Günlük doz safra akımının maksimum olduğu kahvaltı saatinde ve tek doz olarak önerilmektedir. Vitamin E toksisitesi çok enderdir. Nötrofil fonksiyon bozukluğu ile bakteriyel, fungal enfeksiyonlara eğilim yaratır.

Vitamin K, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X, protein C ve S sentezinde rol oynar. Soya yağı, lifli sebzeler, meyveler, inek sütü ve tohumlar vitamin K'nın K1 formundan zengindir. K1'in %60 aktivitesine sahip K2 ise intestinal bakterilerce sentezlenir. Sentetik form K3'dür ve diğerlerinden daha fazla suda erime özelliğine sahiptir. Ancak hepatotoksik olduğu da unutulmamalıdır. Bu vitamin eksikliği protrombin zamanında uzama ile karşımıza gelir. Üç günlük 1 mg/kg/gün dozda IM/IV uygulamanın ardından prot. zamanı düzelmesi eksikliği ve karaciğer rezervinin henüz iyi olduğunu gösterir. Son dönem hastalarda ise vitamin K desteğine rağmen prot. zamanı düzelmez ve bu duruma APTZ'de de uzama eklenir. Kronik kolestatik bebeklerde oral vitamin K 2.5-5 mg dozda, hastanın durumuna göre, haftada 2-7 kez verilebilir.

Kronik kolestazda suda eriyen vitaminlerin eksikliği enderdir. Normal dozların 1-2 katı verilmelidir. Bu vitaminlerin preparatları genellikle yağda eriyenlerle bir aradadır ve verilecek miktarın tayininde Vitamin A ve D dozları esas alınmalıdır. Suda eriyen vitaminler depolanmadığından ve direkt idrarla atıldığından aşırı doz sorunu göstermezler.

#### **Element ve Mineraller**

Kolestatik süreçte gelişen yağ malabsorpsiyonu intestinal lümendeki yağların kalsiyum ve fosfor ile sabunlaşmasına ve sonuçta rikets ve osteopeni gelişimine neden olur. Bu hastalara 25-100 mg/kg/gün Ca ve 25-50 mg/kg/gün P verilmesi gereklidir. Magnezyum malabsorptif süreçten etkilenen diğer bir mineraldir. Ayrıca hiperaldosteronizm sonucu böbrekten Mg kaybı ve kronik malnütrisyon da Mg eksikliğine katkıda bulunur. Serum Mg düzeyleri, çinkoda olduğu gibi, her zaman depoların durumunu yansıtmaz. Israrlı ve düzeltilmeyen hipokalsemi ve hipoparatroidemi varlığında, serum düzeyleri normal bile olsa, hipomagnezemi anımsanmalıdır. Bu noktada osteopeninin oluşumuna, kemik mineral dansitesinin düşmesine katkıda bulunur. Eksiklik durumunda 0.3-0.5 mEq/kg dozda (max. 3-6 mEq) IV verilebilir. Aşırı dozları solunum depresyonu, letarji ve komaya yol açar. Çinko, esansiyel bir eser element olarak 100'den fazla enzim ve transkripsiyon faktöründe yer alır. Kronik kolestazda %50'ye varan oranlarda eksikliğine rastlanmaktadır. Malabsorpsiyon, yetersiz alım, idrarla atılımının artması, akut faz yanıtı oluşumunda karaciğere geri dönmesi gibi nedenlerle kolestatik süreçte 1-2 mg/kg/gün dozunda suplementasyonu gereklidir. Eksikliği lineer büyümeyi, immün fonksiyonları, iştahı olumsuz etkiler. Diğer bir esansiyel element selenyum aynı zamanda antioksidan etkinliğe sahiptir. Eksikliği çizgili kaslarda miyopatik değişikliklere (Keshan kardiyomyopatisi), büyümenin bozulmasına neden olur. Et, süt yumurta ve tahıllar selenyumdan zengindir. Kolestatik çocukların 1/3'ü selenyum eksikliği riski taşımaktadır. Demir, yetersiz alım, kronik kan kayıpları nedeni ile kolestatik çocukların 1/3'ünde demir eksikliği anemisi şeklinde karşımıza gelir. Çeşitli psikolojik, emosyonel sorunlarda ve mental gelişim bozukluklarında etiyolojiden sorumlu etmendir. Hastanın durumuna göre, günde 2-6 mg/kg dozlarında kullanılabilir. Esansiyel bir element olarak bakırın vücuttan tek atılım yolu safradır. Kolestatik süreçlerde serum düzeyleri artar. Bu artışın kompanseasyonu için karaciğerden seruloplazmin sentezi de artar. Kolestatik hastalarda şelatör bir ajan kullanılması gerekmez. Manganez de bakır gibi sadece safra ile atılan bir eser elementtir. Kolestatik hastalarda bazal ganglionlarda birikir ve ansefalopatiye neden olur. Major toksik etkisi SSS'ne yöneliktir. Kraniyal MRI ile birikim gösterilebilir. Alüminyum oral alındığında büyük ölçüde safra ile atılan ve yüksek dozlarda hepatotoksik etkiler gösteren bir diğer elementtir. Parenteral beslenme ürünleri, kalsiyum glukonat, albümin vb. gibi bazı IV ürünler, antiasitler, sükralfat alimünyumdan zengindir ve kolestatik süreçlerde alüminyum toksisitesine yol açabilirler.

#### **Aşılama Programı**

Kolestatik çocukların medikal izleminde yukarıda sıralanan tedaviler yanı sıra olmazsa olmaz bir uygulama da immunizasyondur. Yaşları ve karaciğer patolojileri nedeni ile immünsüpresyonda olan kolestatik bebeklerin nakil öncesi ve sonrası bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan korunmasında nakil öncesi aşılama çok önemlidir. Çünkü nakil sonrası ilk 1-2 yıl süre ile canlı aşılar uygulanamayacaktır. Ayrıca kolestatik hastalıkları rutin aşılamaya engel değildir. Organ Nakil sevisimizde tüm bebekler bir yaş altında dahi olsalar bile nakil öncesi tüm canlı aşılar uygulanmaktadır. Rutin aşı programımıza ek olarak HIB, MMR, varicella, konjuge pnömokok, HAV aşıları yapılmakta ve serolojik olarak değerlendirilmeye çalışılmaktadır.

Kolestatik hastaların izleminde son ve en önemli konu karaciğer yetmezliği gelişiminde karaciğer naklinin gerekebileceğine ailelerin hazırlanmasıdır. Bu durum maddi ve emosyonel strese yol açar. Ailenin yeni bir yaşam biçimi programlamasını gerektirir. Hatta nakil sonrası ilk aylarda yaşadıkları kentten bile değişmesine neden olabilir. Bu nedenle izleyen hekimlerin hasta çocuk ve ailesini olabildiğince konforlu, az stresli, bilgilendirici, doğru ve denetlenebilir bir tedavi programına alması gerekmektedir (Tablo 4).

| <b>Tablo 4. Kolesatik hastalarda en temel uygulanması zorunlu tedaviler</b> |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| <b>Tedavi tipi</b>  | <b>İlaç</b>                               | <b>Günlük Doz</b>     |
| <b>Koleretik ajan</b>   | Ursosalk                                  | 20 mg/kg              |
|   | Kolestramin                               | 250-500 mg/kg         |
| <b>Antihistaminikler</b>  | Difenhidramin                             | 5-10 mg/kg            |
|   | Hidroksizin                               | 2-5 mg/kg             |
| <b>Yağda eriyen Vit.</b>  | A   | 5.000 - 25.000 IU     |
|   | D   | 1.500 - 5.000 IU      |
|   | E   | 50 -100 IU            |
|   | K (gerektiğinde)                          | 2.5 - 5 mg            |
| <b>Suda eriyen Vit.</b>   |   | Normalin 1-2 katı     |
| <b>Nutrisyon desteği</b>  | Kalori                                    | 140-150 kcal/kg       |
|   | Protein                                   | 1- 4 gr/kg            |
|   | Yağ                                       | MCT(%50-60) + LCT     |
| <b>Mineraller</b>   | Kalsiyum                                  | 25-100 mg/kg          |
|   | Fosfor                                    | 25-50 mg/kg           |
|   | Çinko                                     | 1-2 mg/kg             |
| <b>Aşılama</b>  | HAV, HBV, MMR<br>Varicella, HIB, pnömokok | Serolojik kontrol ile |
| <b>KC nakil hazırlık</b>  | Ailenin ve hastanın                       | Emosyonel destek      |

## Kaynaklar

1. Feranchak AP, Ramirez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds), Liver Disease in Children, Lippincott Williams & Wilins, Philadelphia, 2001 p: 195-238.
2. Aydoğdu S, Özgenc F, Atik T, Unal F, Tokat Y, Yağcı RV. Biliary atresia in Turkish children. *Pediatr Int* 2004;46:158-61.
3. Aydoğdu S. Kronik karaciğer hastalıklarında beslenme. Gümüşdiş G, Kokuludağ A (eds) II. Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı 2003: 145-149
4. Tümçör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. Çocukluk çağıının tanısıl problemlili kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* -2005; 48: 355-360.
5. Aydoğdu S, Arıkan Ç, Tümçör G. Çocuklarda karaciğer nakli, Dünya, Türkiye ve Ege Üniversitesi verileri. *Türkiye Klinikleri - Pediatrik Bilimler* 2005; 1: 94-102.
6. Aydoğdu S, Akil I, Darcan Ş, Öztürk C, Köse T, Yağcı RV. Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalıklarında kemik mineral dansitesi ölçümleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 313-325.
7. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol.* 2004; 28: 348-55.
8. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004; 25: 388-96.
9. Yeğen B, Yüksekaya H, Özkaya E, Öztekin O, Aydoğdu S, Yağcı RV. Sirozlu çocuklarda beslenme durumu ve antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006 (Baskıda).
10. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ;39: 115-28.