

Ekstrahepatik Biliyer Atrezi ve Neonatal Hapatitte Histopatolojik Ayırıcı Tanı

Dr. Zeynep ALGÜN*, Dr. Gülşen ÖZBAY**, Dr. Gülay AKALIN*

ÖZET: Yenidoğanın kolestatik sarılığı bu dönemin ciddi sorunlarından birisidir. Yenidoğanda kolestaz sebepleri çeşitli olmakla birlikte, bebeklerin % 70-80'inde Neonatal Hapatit (=NH) ve Ekstrahepatik Biliyer Atrezi (=EBA) sonucu olarak ortaya çıkar. Klinik ve rutin laboratuvar bulguları EBA ve NH ayırımında yetersiz kalabilir. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelenmesiyle laparotomiye gerek kalmadan tanı konulabilmektedir. Çalışmamızda 30 EBA (29 biyopsi, 1 otopsi), 38 NH (33 biyopsi, 5 otopsi) olgusuna ait karaciğer biyopsisi incelendi. HE, PAS ve Diastaz PAS ile lobul içi parankim hücre değişiklikleri, kanaliküler safra stazı, inflamasyon, Kupffer hücre değişiklikleri, ekstrasmedüller hemopoez, portal alanlarda safra kanalikül proliferasyonu, inflamasyon ve duktuler kolestaz değerlendirildi. Retikulum boyasıyla, lobul içi ve portal alanlarda bağ dokusu lifi artışı, fibrozis ve siroz gelişimi araştırıldı. Elde edilen veriler, hasta grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. EBA'da portal alanlarda safra duktulus proliferasyonu ve proliferatif duktuluslarda safra tıkaçı, NH'lı hastalarda parankim hücrelerinde yaygın dev hücre transformasyonu izlendi. Portal ve lobuler inflamasyon her iki hasta grubunda da mevcuttu. Ancak portal inflamasyonun EBA'da, lobuler inflamasyonun NH'te daha şiddetli olduğu saptandı. Portal fibrozis EBA'da daha belirgindi ve bazı hastalarda siroz gelişimi görülürken, NH'lı hastalarda ise siroza rastlanmadı. Ekstrasmedüller hemopoez, Kupffer hücrelerinde proliferasyon ve safra pigmenti fagositozu her iki hasta grubunda da görüldü. Buna göre karaciğer biyopsisinin tanıda en objektif ve güvenilir yöntem olduğu, ancak ortak histopatolojik bulguların varlığı ve kesin tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanması gerektiği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Ekstrahepatik Biliyer Atrezi, Neonatal hepatit, Histopatoloji, Ayırıcı tanı.

SUMMARY: DIFFERENTIAL HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS BETWEEN EXTRAHEPATIC BILIARY ATRESIA AND NEONATAL HEPATITIS: Prolonged cholestatic jaundice is a serious problem in newborn. In early infancy cholestasis etiology is different, but in 70-80 % etiology is neonatal hepatitis (NH) and extrahepatic biliary atresia (EBA). Clinical and laboratory findings may not be sufficient to differentiate EBA and NH. Histopathologic examination of liver biopsies can give us diagnosis without need to laparoscopy. At this study we looked over liver biopsies of 30 EBA (29 biopsy, 1 autopsy), and 38 NH (33 biopsy, 5 autopsy) cases. We investigated intra-lobular parenchymal cell changes, canalicular biliary stasis, inflammation, Kupffer cell changes, extramedullary hemopoiesis, biliary canalicule proliferation in portal area, inflammation and ductular cholestasis with HE, PAS, and diastase PAS. We examined intralobular and portal area connective tissue fiber increase, fibrosis and cirrhosis development in reticulum stainings. Data was compared between the patient groups. In EBA, in portal areas biliary ductulus proliferation was observed in parenchym cells. Portal and lobular inflammation were present in both groups. But portal inflammation in EBA and lobular inflammation in NH were intensive. Portal fibrosis was more prominent in EBA and in some patients cirrhosis was seen. There was no cirrhosis case in NH. In both groups extramedullary hemopoiesis, Kupffer cell proliferation and biliary pigment phagocytosis were present. We concluded that liver biopsy is an objective and reliable method, but since there are some similar histopathologic findings and no definite diagnostic criteria biopsy should be interpreted with clinical and laboratory findings.

KEY WORDS: Extrahepatic biliary atresia, neonatal hepatitis, histopathology, differential diagnosis.

GİRİŞ

Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde uzamış konjugate hiperbilirubinemiye tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu dönemde kolestaza yol açan sebeplerin uzun ve karmaşık bir liste oluşturmaları, çözümü güç problemler ortaya koymaktadır. Metabolik ve endokrin hastalıklar, bazı enfeksiyonlar, anatomik anomaliler bu sebeplerin küçük bir bölümünü oluştururlar. Pek çok olguda ise, hastalığın etiolojisi aydınlatılamaz. Son yıllarda etiolojinin gizli kaldığı neonatal kolestatik hastalıklar için, intrauterin dönemde başlayıp ekstrauterin yaşamda da süren progresif bir süreç sorumlu tutulmaktadır. Infantil obstrüktif kolanjiopati olarak tanımlanan bu grubun büyük bölümünü ekstrahepatik biliyer atrezi (=EBA) ve neonatal hepatit (=NH) oluşturmaktadır (1).

EBA, ekstrahepatik biliyer sistemin tümünün veya bir bölümünün yokluğu ya da komplet luminal obstrüksiyonudur. Neonatal kolestatik hastalıkların %20'sini oluşturur. Neonatal hepatit çeşitli etkenlere karşı karaciğerin karakteristik ancak nonspesifik reaksiyonudur ve yenidoğanın nonobstrüktif hepatosellüler kolestazı olarak bilinir (2).

EBA ve NH arasında erken dönemde ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur. Bununla birlikte erken ve doğru tanı, uygun tedavinin seçimi için gereklidir (1). Biliyer atrezi cerrahi tedavi ile düzeltilebilen bir hastalıktır. Hayatın ilk iki ayında Modifiye Kasai Prosedürü uygulanan hastaların %80'inde iyi bir safra akımı ve %54'ünde 5 yıllık yaşam elde edilebilmiştir

(3,4). Cerrahi girişimin başarısı 4 ayıktan büyük bebeklerde oldukça düşük bulunmuştur. Tedavi edilemeyen hastalarda hayatın ilk üç yaşında siroz gelişimi kaçınılmazdır. Neonatal hepatitli bebeklerde ise cerrahi girişim, klinik seyri olumsuz etkilemektedir (5).

Klinik ve rutin laboratuvar bulguları EBA ve NH arasında ayırıcı tanıda yetersiz kalabilir. Bu durumda karaciğerin histopatolojik incelemesi laparotomi uygulamasına gerek kalmadan doğru tanıya gidilmesi için güvenilir ve vazgeçilmez bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Yeterli miktarda karaciğer dokusu içeren biyopsilerin deneyimli patoloğlar tarafından değerlendirildiği durumlarda %90-95 olguda doğru tanıya gidilebilmektedir (5,6,7).

Karaciğer biyopsisi ile hepatosellüler veya nonobstrüktif bir lezyonun tespit edilmesi, çocukların gereksiz cerrahi ve anestezi risklerinden korunması yönünden önemlidir (8).

Bu çalışmamızda EBA ve NH'nin histopatolojik özelliklerini ve karaciğer biyopsilerini değerlendirirken ayırıcı tanıda yol gösterici olabilecek tanı kriterlerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 1990-Ağustos 1995 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na Neonatal hepatit ve Ekstrahepatik biliyer atrezi öntanımları ile gönderilen karaciğer biyopsileri ve son 10 yıl içinde aynı tanımları alan otopsi materyali değerlendirildi. Bu döneme ait 80 biyopsi ve otopsi olgusunun 68 tanesi değerlendirmeye elverişli bulunarak çalışma kapsamına alındı. EBA materyali 26 hastaya ait 29 biyopsi ile 1 otopside, NH materyali ise 32

* Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

TABLO 1

Lobül içi	1. Parankim değişiklikleri
	a. Parankim hücrelerinde degenerasyon, regenerasyon
	b. Kordon düzeninde bozulma
	c. Pseudoasiner dizilim
	d. Dev hücre oluşumu - yaygın, yer yer, seyrek
	e. Parankim hücrelerinde safra pigmenti
	2. Kupffer hücre değişiklikleri
	a. Proliferasyon
	b. Safra pigment fagositozu
	3. Lobül içi inflamasyon
	4. Ekstramedüller hematopoez
	5. Kanaliküler kolestaz
	6. Lobul içi fibrozis
Portal alan	1. İnflamasyon
	2. Safra duktulus proliferasyonu
	3. Duktuler kolestaz
	4. Fibrozis

TABLO 3: LOBÜL İÇİ FİBROZİS

	Minimal	Hafif	Orta	Ağır
EBA	3 (%10)	12 (%40)	12 (%40)	3 (%10)
NH	3 (%7,8)	18 (%47)	12 (%31,5)	5 (%13)
	P: 0.77	X ² : 0.13	X ² : 0.22	P: 0.49
	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

TABLO 4: EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZ

	Hafif	Orta	Belirgin
EBA	19 (%63)	7 (%23)	4 (%13)
NH	15 (%39)	16 (%42)	7 (%18)
	X ² : 2.92	X ² : 1.86	p: 0.41
	p>0.05	p>0.05	p>0.05

hastaya ait 33 biyopsi ve 5 otopside bulunmaktadır. Karaciğer biyopsilerinin 43 tanesi iğne (16 EBA, 27 NH), 19 tanesi wedge biyopsi (13 EBA, 6 NH) şeklindedir. Dokular %10 formalinde tesbit edildikten sonra rutin işlemlerden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak HE, PAS, Diastaz PAS ve Retikulum boyaları ile boyandı. HE boyası her blokta 3 ayrı seviyeden alınan kesitlere uygulandı ve her olgu için 3 HE boyalı preparat elde edildi. Hastaların klinik bilgilerinden yaş, cinsiyet, sarılığın başlama yaşı, fizik muayene bulguları, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit markerları, diğer serolojik viral testler, ultrasonografi ve hepatobiliyer sintigrafi sonuçlarına bakıldı.

Çalışmamızın ana konusu, EBA ve NH'in histopatolojik özellikleri ve ayırıcı tanı kriterlerinin değerlendirilmesi olduğundan öncelikle histolojik parametreler oluşturuldu. Her olgu için lobul içi ve portal alanlardaki değişiklikler incelendi. HE, PAS, diastaz PAS boyalı preparatlarda lobül içinde parankim hücre değişiklikleri, kanaliküler safra stazı, inflamasyon, Kupffer hücreleri, ekstramedüller hematopoez, portal alanlarda safra kanalikül proliferasyonu, inflamasyon ve duktuler kolestaz değerlendirildi. Retikulum boyalı preparatlarda ise, lobul için ve portal alanlarda bağ dokusu lifi artışı, fibrozis ve staz gelişimi araştırıldı (Tablo 1).

EBA ve NH'li olguların histopatolojik özellikleri değerlendirildikten sonra elde edilen veriler her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel çalışmalarda Kikare testi uygulandı.

BULGULAR

Araştırmamızın konusunu oluşturan materyal 26 EBA ve 37 NH olgusundan elde edilen toplam 68 adet karaciğer bi-

yopsisidir. Yenidoğan döneminde konjuge hiperbilirübinemi kliniği olan bu hastaların yaş ortalaması EBA'li hastalarda 3 ay 10 gün (en küçük 25 gün, en büyük 14 ay), NH'li hastalarda ise 2 ay 20 gündür (en küçük 15 gün, en büyük 10 ay)dır.

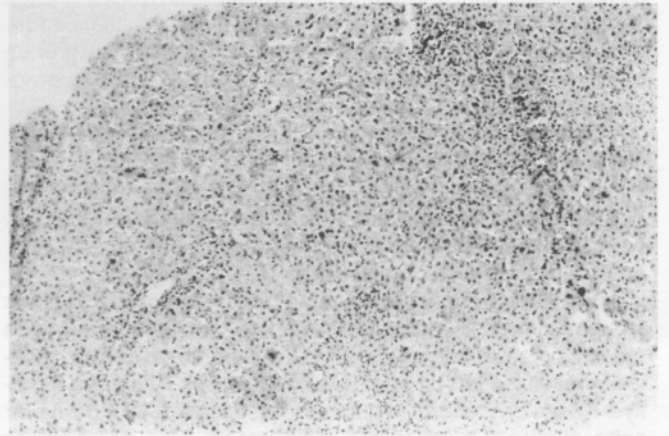
Cinsiyet dağılımına baktığımızda EBA'lı olguların 16'sı erkek, 11'i kız ve erkek/kız oranı 1,3'tür. NH'li olguların 25'i erkek 12'si kız ve erkek kız oranı 2,08'dir.

EBA ve NH'li olguların hepsinde konjuge hiperbilirübinemi mevcuttu. Total ve direkt bilirübin, transaminazlar, alkalen fosfataz ve d-glutamil transferaz düzeyleri yüksek bulundu.

EBA ve NH'lerde mikroskopik inceleme ile elde edilen bulgular:

EBA'li 30 olguda karaciğer parankim hücrelerinde yaygın degenerasyon, hidropik şişme, sitoplazmada pigment granülleri, dev hücre oluşumu, kordon düzeninde bozulma ve seyrek tek hücre nekrozları tesbit edildi. 7 olguda bu bulgulara ilaveten parankim hücrelerinde kümeleşme ve pseudoasiner dizilim mevcuttu (Resim 1).

NH'li olgulara ait 38 biyopsi materyalinde parankim hücrelerinde ileri derecede şişme, degenerasyon ve regenerasyon bulguları, dev hücre oluşumu, pigment granülleri, kordon



Resim 1- EBA'li bir olguda parankim hücrelerinde degenerasyon, seyrek dev hücre oluşum ve pseudoasiner dizilim (→) ile lobül içi kordon düzeninde bozulma ve kanaliküler kolestaz (HE x 100).

TABLO 2: DEV HÜCRE OLUŞUMU

	Yaygın	Yer yer	Seyrek
EBA	2 (%6,6)	10 (%33)	18 (%60)
NH	20 (%52,6)	10 (%26,3)	8 (%21)
	p<0.05	p>0.05	p<0.05
	X ² : 14,15	X ² : 7,35	X ² : 9,18

TABLO 5: PORTAL FİBROZİS

	Hafif	Orta	Belirgin	Ağır
EBA	4 (%13)	5 (%16,6)	8 (%26,6)	13 (%43)
NH	14 (%36,8)	18 (%47)	6 (%16)	--
	X ² : 3.63 p>0.05	X ² : 5.75 p>0.05	X ² : 0.64 p>0.05	X ² : 17.65 p<0.05

TABLO 6: SAFRA STAZI

	Hücre içi	Kanaliküler	Duktuler
EBA	29 (%96)	30 (%100)	29 (%96)
NH	38 (%100)	36 (%95)	1 (%2,6)
	p:0.65 p>0.05	p:1.05 p>0.05	X ² :56.37 p<0.05

düzeninde bozulma ve fokal nekrozlar tesbit edildi. 18 olguda bu bulguların yanında parankim hücrelerinde pseudoasiner dizilim görüldü (Resim 2).

Dev hücre oluşumu: İki hasta grubu arasında yaygın ve seyrek dev hücre oluşumu yönünde farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Kupffer hücrelerinde proliferasyon: EBA'lı 17 olguda, NH'li 38 olguda Kupffer hücreleri proliferate idi. Prolifere hücrelerde safra pigmenti fagositozu da mevcuttu (Resim 2). NH'li olgularda Kupffer hücrelerinde proliferasyon, EBA'ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu (X²: 17.65, p<0.05).

Lobül içi inflamasyon: Karaciğer lobüllerinde inflamasyon çoğunlukla mononükleer hücrelerin hakim olduğu ve daha az sayıda polimorf nüveli lökositleri de içeren mikst tipte iltihabi infiltrasyon şeklindedir. Her iki hasta grubu arasında, iltihabın şiddeti açısından farklılık saptandı. NH'li hastalarda hafif ve orta derecede, EBA'li hastalarda hafif derecede iltihabi infiltrasyon gözlemlendi.

Lobül içi fibrozis: Lobül içi fibrozis yönünden hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Ekstramedüller hematopoez: Elde edilen değerler hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (Tablo 4).

Portal alanlarda safra duktulus proliferasyonu: EBA'lı olguların tümünde mevcut iken, NH'li olguların sadece yedisinde gözlemlendi (Resim 7). Safra duktulus proliferasyonu açısından iki grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu (X²: 41,75, p<0.05).

Portal inflamasyon: İltihap hücreleri çoğunlukla mononükleer hücreler olup bunlara daha az sayıda polimorf nüveli lökositler de eşlik ediyordu. Portal inflamasyon yönünden

iki grup arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NH'te hafif-orta, EBA'de orta derecede iltihap mevcuttu (Resim 3,5).

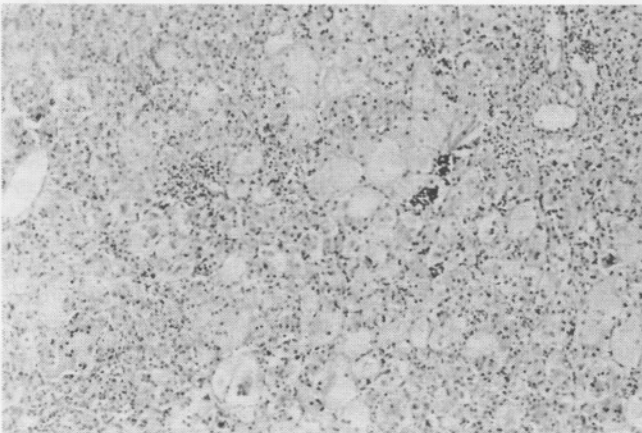
Portal fibrozis: Ağır derece fibrozis gösteren NH olgusuna rastlanmadı. Portal fibrozis açısından yalnızca ağır fibrozis gösteren olgular arasında istatistiksel fark anlamlı olarak yorumlandı (Tablo 5), (Resim 6).

Safra stazı: EBA'lı 29 olguda hem hücre içinde, hem de duktuler ve kanaliküler yapılar da gözlemlendi (Resim 4,7). Neonatal hepatitli olguların hepsinde hücre içinde safra pigment granülleri mevcuttu (Resim 3). 36 olguda kanaliküler kolestat da bulunurken, sadece bir olguda duktuler safra tıkaçı tesbit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu iki hasta grubu arasında yalnızca duktuler safra stazı yönünden anlamlı fark bulundu (Tablo 6).

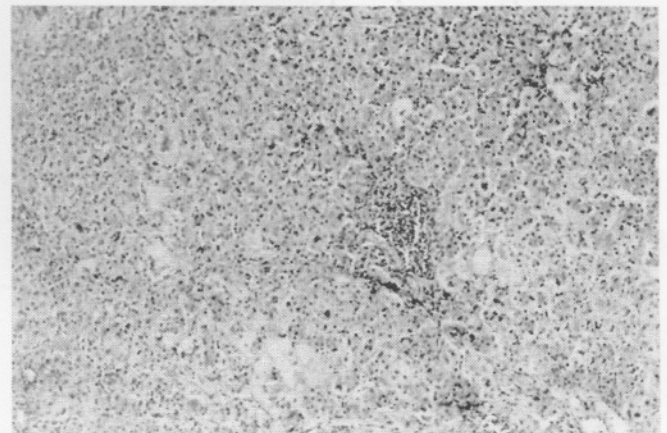
TARTIŞMA

1900'lü yılların başında biliyer atrezinin safra duktuslarının anormal gelişimine bağlı olmadığı, "descenden kolanjit" in bir sonucu olarak meydana geldiği vurgulanmıştır. Son 30 yılı kadar biliyer atrezi ve neonatal hepatit arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koyan önemli bir araştırma yapılmamıştır. 1974 yılında Landing ortak klinik laboratuvar ve patolojik görünümle ile karakterli hastalık spektrumunda bu iki antiteyi içine alan "infantil obstruktif kolanjiopati" terimini önermiştir. Kısaca NH ve EBA'nın aynı hastalığın farklı görünimleri olduğunu ve biliyer atrezi olarak bilinen antitenin gelişimsel bir anomaliden ziyade iltihap ve progresif duktal obliterasyon gösteren kazanılmış bir hastalık olduğunu ileri sürmüştür (9).

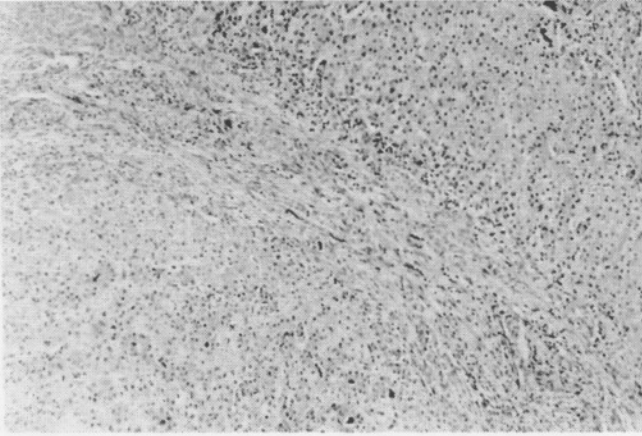
EBA'lı olgularımıza ait karaciğer biyopsi örneklerinde portal alanların tümünde safra duktulus proliferasyonunun varlığı,



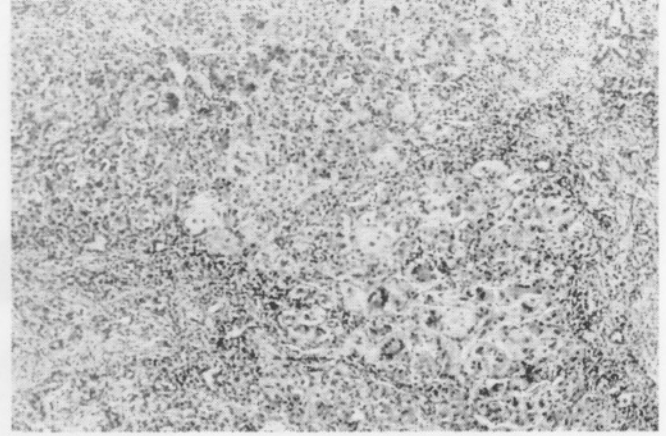
Resim 2- NH'de yaygın dev hücre oluşumu ile kordon düzeninde bozulma, orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre proliferasyonu ve ekstramedüller hematopoez (→) (Diastaz PAS x 100).



Resim 3- NH'de yaygın multinükleer dev hücre oluşumu ve sitoplazmalarında safra pigmenti. Portal alanda orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur, safra kanalı proliferasyonu izlenmektedir (HE x 100).



Resim 4- EBA'de genişlemiş ve uzamış portal alanda safra duktulus proliferasyonu ve orta derecede nötrofilleri de içeren inflamasyon. Lobül içinde kanaliküller safra tıkaçları izlenmektedir (HE x 100).



Resim 5- EBA'de portal alanda belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu (HE x 100).

bu bulgunun EBA için önemli bir kriter olduğunu gösterdi. Ancak NH'li yedi olgumuzda da (%18,42) benzer proliferasyon görülmesi, tek başına safra duktulus proliferasyonunun tanı koydurucu olmadığını düşündürdü. Brough ve Bernstein, 158 olguyu içeren ve görülebilen tüm portal alanlarda safra duktulus proliferasyonunu EBA'nin kesin diagnostik kriteri kabul ederek yaptıkları geriye dönük çalışmalarında, karaciğer biyopsisinin %95 oranında tanı koydurucu olduğunu tesbit ettiler. Bu araştırmacılar, tanı hatalarının duktal anomalilerin yanlış yorumlanmasına bağlı olduğu sonucuna vardılar (10). Ghiskan ve ark. ilk biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, safra stazı ve safra duktulus sayısında azalma görülen ve parankim hücrelerinde dev hücre transformasyonu izlenmeyen bir olguyu intrahepatik safra duktulus azlığı olarak değerlendirdiler. Ancak sonraki biyopsilerde portal fibroziste artma ve safra duktuluslarında proliferasyon ve laparatomide ekstrahepatik safra duktuluslarında atrezi tesbit ettiler (11).

Haas'ın yaptığı çalışmada, EBA olgularının tümünde intrahepatik duktuluslarda proliferasyon ve döşeyici epitelde intrasellüler vakuol oluşumu ile başlayan değişiklikler izlenmiştir (9). Bir çalışmada ise incelenen 37 EBA'li olguda, periportal zonda ve limiting plate'de değişen derecelerde safra duktulus proliferasyonu gözlenmiştir. Çoğu olguda proliferasyona periduktal ve intraluminal polimorf infiltrasyonu ile birlikte kolanjit ve kolanjiolit eşlik etmiştir (12).

Bizim ve diğer araştırmacıların çalışmalarında olduğu gibi portal alanlarda safra duktulus proliferasyonu EBA'li tüm olgularda görülen bir bulgu olmasına rağmen, NH'lilerde de karşımıza çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar portal fibrozis ve safra duktulus proliferasyonunun belirgin olduğu durumlarda öncelikle EBA ile uyumlu kabul edilmesi gerektiğini, daha sonra virus ya da diğer etkenlere bağlı NH üzerinde durulması gerektiğini söylemektedir (13).

Parankim hücrelerinde dev hücre transformasyonu EBA ve NH'li olgularımızın tümünde vardır. Ancak EBA'de çoğunlukla seyrek ve yer yer izlenirken, NH'de yaygın dev hücre transformasyonu belirgindir, daha az olguda ise yer yer seyrek olarak gözlenmiştir.

Haas'ın çalışmasında EBA'li 17 olguda dev hücre transformasyonu duktal epitel değişiklikleri ile birlikte görülmektedir. Bu gözlem NH-biliyer atrezi spektrumunda duktal ve hepatosellüler ortak bir etyolojik etkene bağlı olduğu görüşünü desteklediği şeklinde yorumlanmıştır (9). Gauthier ve ark. 20 EBA'lı olgunun 8 tanesinde fokal nekroz ile birlikte karaciğer

hücrelerinde organizasyon bozukluğu ve dev hücre oluşumu bildirmişlerdir (14).

Bir çalışmada ise, intrahepatik kolestazlı olgularda değişen derecede dev hücre oluşumu tesbit edilmiştir. Dev hücre oluşumunun yenidoğan karaciğerinin çeşitli etkenlere karşı geliştirdiği ortak bir cevap olduğu düşünülmüştür (15). Bütün bu bulgular, parankim hücrelerinde dev hücre transformasyonunun EBA ve NH ayırımında diagnostik olmadığı, ancak yaygın dev hücre oluşumunun NH'li olgularda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

EBA'li olgularımızda, parankim hücrelerinin sitoplazmalarında ve proliferatif Kupffer hücrelerinde fagosite edilmiş safra pigmenti ile kanaliküller ve portal alanlardaki proliferatif duktulusların lümeninde safra tıkaçları izlenmiştir. NH'de ise safra pigmenti parankim ve Kupffer hücreleri ile kanaliküllerde mevcut iken, safra duktüllerinde yalnızca bir olguda gözlenmiştir. Haas'ın çalışmasında safra hepatositler ve dilate kanaliküllerde belirgindir. Normal ve vakuollü duktus epitel hücrelerinde ve sık olarak proliferatif duktuluslarda da safra granülleri izlenmiştir (9).

Diğer bir çalışmada EBA'nın başlangıç biyopsilerinde safra stazının hemen daima safra duktulus proliferasyonu, kolanjit ve nekroz ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir (12). Nietgen ve ark. EBA'de kanaliküller, hepatositler ve Kupffer hücrelerinde ve bazen portal safra duktuluslarında yaygın kolestaz belirlemişlerdir (16). Diğer bir çalışmada NH'li olgularda kolestaz, karaciğer hücrelerinde asinus formasyonu ile birlikte görülmüştür (15). EBA'de safra stazı bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda hücre içinde, kanalikül ve portal alanlardaki duktulus lümenlerinde değişen miktarlarda izlenmiştir. Bunun yanında NH'li olgularda duktuler safra stazının görülmemesi, bu bulgunun ayırıcı tanıda önemli bir histopatolojik özellik olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda EBA'de lobüler infiltrasyon, NH'e göre daha hafif olarak izlendi. Lobüler fibrozis ise EBA ve NH'de hafif ve orta derecede iken, minimal ve ağır derecede fibrozis az sayıda hastada gözlemlendi. Lobüler iltihabi hücre infiltrasyonu hepatitlerde daha sık ve yoğun gözlenmekle birlikte, EBA'de de bulunması nedeniyle ayırıcı tanıda yardımcı olmadığı düşünülmektedir.

Portal alanlarda inflamasyon EBA'de orta, NH'e ise hafif ve orta derecede tesbit edildi. Ağır derecede portal inflamasyon EBA'de daha sık gözlemlendi. Gauthier ve ark. EBA'li olguların %80'inde portal alanlarda orta derecede, %20'sinde

TABLO 5: PORTAL FİBROZİS

	Hafif	Orta	Belirgin	Ağır
EBA	4 (%13)	5 (%16,6)	8 (%26,6)	13 (%43)
NH	14 (%36,8)	18 (%47)	6 (%16)	--
	X ² : 3.63 p>0.05	X ² : 5.75 p>0.05	X ² : 0.64 p>0.05	X ² : 17.65 p<0.05

TABLO 6: SAFRA STAZI

	Hücre içi	Kanaliküler	Duktuler
EBA	29 (%96)	30 (%100)	29 (%96)
NH	38 (%100)	36 (%95)	1 (%2,6)
	p:0.65 p>0.05	p:1.05 p>0.05	X ² :56.37 p<0.05

düzeninde bozulma ve fokal nekrozlar tesbit edildi. 18 olguda bu bulguların yanında parankim hücrelerinde pseudoasiner dizilim görüldü (Resim 2).

Dev hücre oluşumu: İki hasta grubu arasında yaygın ve seyrek dev hücre oluşumu yönünde farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Kupffer hücrelerinde proliferasyon: EBA'lı 17 olguda, NH'li 38 olguda Kupffer hücreleri proliferate idi. Prolifere hücrelerde safra pigmenti fagositozu da mevcuttu (Resim 2). NH'li olgularda Kupffer hücrelerinde proliferasyon, EBA'ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu (X²: 17.65, p<0.05).

Lobül içi inflamasyon: Karaciğer lobüllerinde inflamasyon çoğunlukla mononükleer hücrelerin hakim olduğu ve daha az sayıda polimorf nüveli lökositleri de içeren mikst tipte iltihabi infiltrasyon şeklindedir. Her iki hasta grubu arasında, iltihabın şiddeti açısından farklılık saptandı. NH'li hastalarda hafif ve orta derecede, EBA'li hastalarda hafif derecede iltihabi infiltrasyon gözlemlendi.

Lobül içi fibrozis: Lobül içi fibrozis yönünden hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Ekstramedüller hematopoez: Elde edilen değerler hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (Tablo 4).

Portal alanlarda safra duktulus proliferasyonu: EBA'lı olguların tümünde mevcut iken, NH'li olguların sadece yedisinde gözlemlendi (Resim 7). Safra duktulus proliferasyonu açısından iki grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu (X²: 41,75, p<0.05).

Portal inflamasyon: İltihap hücreleri çoğunlukla mononükleer hücreler olup bunlara daha az sayıda polimorf nüveli lökositler de eşlik ediyordu. Portal inflamasyon yönünden

iki grup arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NH'te hafif-orta, EBA'de orta derecede iltihap mevcuttu (Resim 3,5).

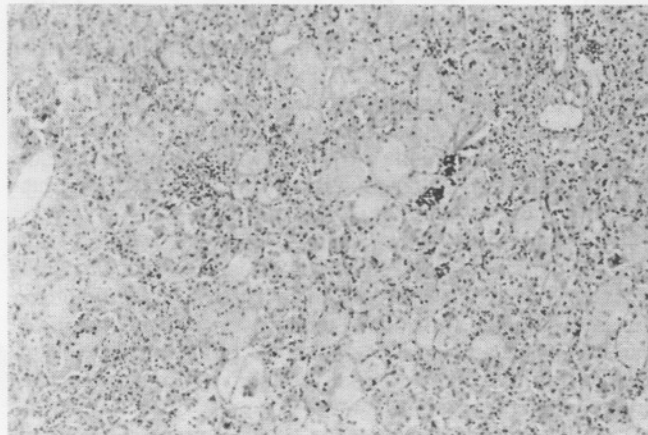
Portal fibrozis: Ağır derece fibrozis gösteren NH olgusu-na rastlanmadı. Portal fibrozis açısından yalnızca ağır fibrozis gösteren olgular arasında istatistiksel fark anlamlı olarak yorumlandı (Tablo 5), (Resim 6).

Safra stazı: EBA'lı 29 olguda hem hücre içinde, hem de duktuler ve kanaliküler yapılar da gözlemlendi (Resim 4,7). Neonatal hepatitli olguların hepsinde hücre içinde safra pigment granülleri mevcuttu (Resim 3). 36 olguda kanaliküler kolestat da bulunurken, sadece bir olguda duktuler safra tıkaçı tesbit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu iki hasta grubu arasında yalnızca duktuler safra stazı yönünden anlamlı fark bulundu (Tablo 6).

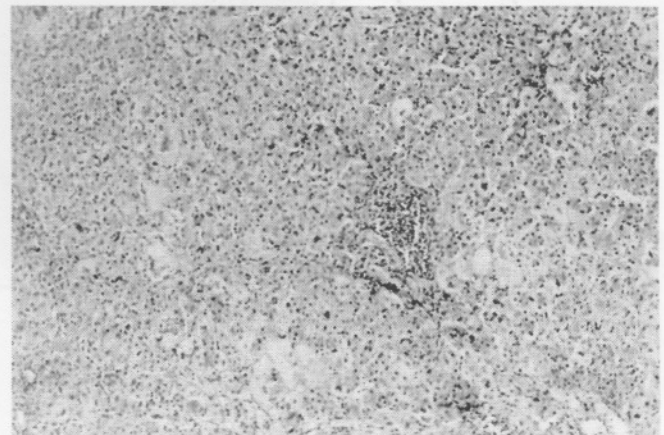
TARTIŞMA

1900'lü yılların başında biliyer atrezinin safra duktuslarının anormal gelişimine bağlı olmadığı, "descenden kolanjit" in bir sonucu olarak meydana geldiği vurgulanmıştır. Son 30 yılı kadar biliyer atrezi ve neonatal hepatit arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koyan önemli bir araştırma yapılmamıştır. 1974 yılında Landing ortak klinik laboratuvar ve patolojik görünümle ile karakterli hastalık spektrumunda bu iki antiteyi içine alan "infantil obstruktif kolanjiyopati" terimini önermiştir. Kısaca NH ve EBA'nın aynı hastalığın farklı görünimleri olduğunu ve biliyer atrezi olarak bilinen antitenin gelişimsel bir anomaliden ziyade iltihap ve progresif duktal obliterasyon gösteren kazanılmış bir hastalık olduğunu ileri sürmüştür (9).

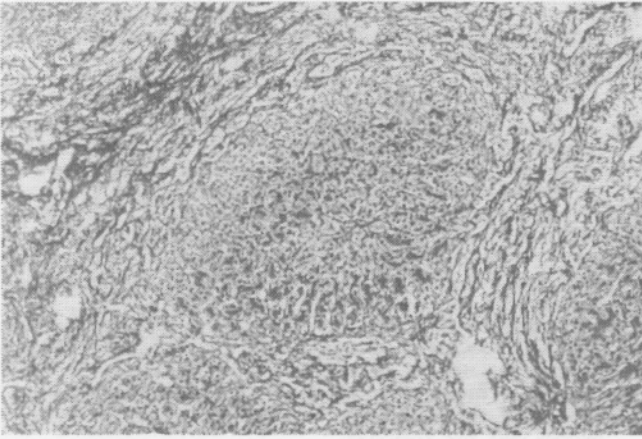
EBA'lı olgularımıza ait karaciğer biyopsi örneklerinde portal alanların tümünde safra duktulus proliferasyonunun varlığı,



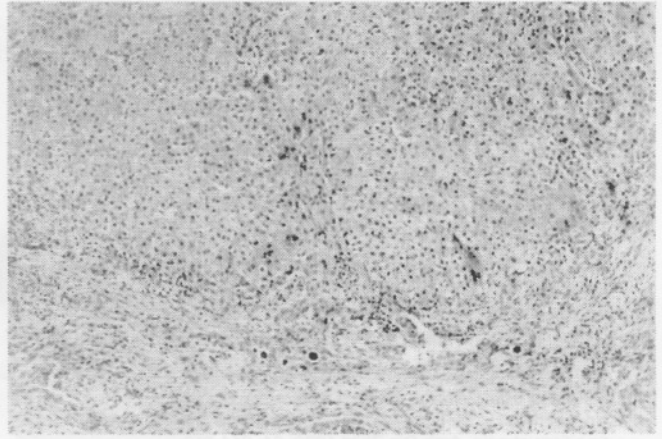
Resim 2- NH'de yaygın dev hücre oluşumu ile kordon düzeninde bozulma, orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre proliferasyonu ve ekstramedüller hematopoez (→) (Diastaz PAS x 100).



Resim 3- NH'de yaygın multinükleer dev hücre oluşumu ve sitoplazmalarında safra pigmenti. Portal alanda orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur, safra kanalı proliferasyonu izlenmektedir (HE x 100).



Resim 6- Siroz gelişmiş bir EBA olgusu (Retikulum x 100).



Resim 7- EBA'de portal alanlarda proliferen safra duktulus lümenlerinde safra tıkaçları (HE x 100).

ağır derecede mononükleer ve az sayıda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu belirlediler. Hücresel infiltrasyon ve fibrozis derecesi arasında bir ilişki gözlemediler (14). Portal fibrozis NH'de hafif ve orta derecede iken, ağır fibrozis gösteren olgu saptanmamıştır. EBA'de ise fibrozis belirgin olup 13 olguda siroz tesbit edilmiştir. Gauthier ve ark.'nın çalışmasında EBA'li tüm olgularda değişen derecelerde fibrozis mevcuttur. Portal fibrozis derecesi ile hastanın yaşı arasında bir ilişki gözlenmemiştir (14).

Çalışmamızda EBA'li olgularda siroz oranı %43'tür. Diğer çalışmalarda %53, %43 ve %17 olarak tesbit edilmiştir (9,15,16). Sirozlu hastaların yaşları 1-8 aylar arasında değişmektedir ve siroz gelişimi ile hastanın yaşı arasında bir ilişki tesbit edilememiştir.

Haas'ın çalışmasında sirozlu olguların %66'sının 12. haftadan küçük olması sirozun çok erken yaşlarda gelişebileceğini göstermektedir (9).

Bizim neonatal hepatitli olgularımız içerisinde siroz tesbit edilememiştir. Ancak değişik araştırmacılar yenidoğan dev hücreli hepatitinin biliyer siroza ilerleyebileceğini bildirmiştir (9,17).

Kupffer hücrelerinde proliferasyon neonatal hepatitte daha belirgin olmak üzere her iki hasta grubunda gözlenmiştir. Ancak NH'li olguların 11'inde proliferasyonun hafif derecede olması bunun ayırıcı tanıda bir kriter olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür. Prolifere hücrelerin bir bölümünde safra pigmenti fagositozu izlenmiştir. Ekstramedüller hematopoez NH ve EBA'li olgularımızda portal ve lobüler alanlarda değişen miktarlarda mevcuttur. Ancak ayırıcı tanıda önemli bir kriter değildir (9,13).

1994 yılında Lai ve ark. değişik metodların hassasiyet, spesifiklik ve doğruluk değerlerini karşılaştırdılar. Kolestatlı 126 yenidoğanı içeren (84 NH, 42 EBA) bu çalışmada diffüz dev hücre transformasyonu, normal ya da genişlemiş portal alanlar, sık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fokal nekroz, hepatositlerde balon degenerasyonu, safra duktulus proliferasyonunun minimal olması ya da yokluğu ve safra tıkaçlarının yokluğu NH lehine, belirgin portal fibrozis ile portal alanların çoğunun genişlemesi, belirgin safra duktulus proliferasyonu ve safra tıkaçları EBA lehine yorumlandı. Bu çalışmada karaciğer biyopsisinin %96.8 diagnostik doğruluk değeri ile en güvenilir test olduğu sonucuna varıldı (18).

EBA ile NH'in ayırıcı tanısında patoloğlara önemli görev düşmektedir. Karaciğer biyopsisinin histopatolojik inceleme-

si tanıda en objektif ve güvenilir yöntemdir. Ancak dokudan hazırlanan çok sayıda kesitte parankim hücre değişiklikleri, dev hücre oluşumu, kanaliküler ve duktuler safra stazı, portal alanlarda ve lobül içinde inflamasyon, bağ dokusu lifi artışı, portal alanlarda safra duktulus proliferasyonu gibi bir çok bulgunun dikkatlice araştırılması gereklidir. Çalışmamızda karaciğer biyopsilerinde izlenen bu değişikliklerin hasta grupları arasında görülme oranları, şiddetli, portal alan ve lobülüslerde dağılımları araştırıldı. Elde edilen verilere göre EBA ile NH'in ayırıcı tanısı ortak histopatolojik bulguların varlığı ve kesin tanı kriterlerinin olmaması nedeni ile çok dikkatlice yapılması, mutlaka klinik ve diğer laboratuvar bulgularıyla birlikte yorumlanması gerektiği sonucuna varıldı.

SONUÇ

1) Portal alanlarda safra proliferasyonu ekstrahepatik biliyer atrezili hastaların tümünde görülen bir bulgudur. Neonatal hepatitli hastalarda nadiren karşılaşılar. Bu nedenle ayırıcı tanıda ekstrahepatik biliyer atrezi lehinde bir bulgu olarak kabul edilmelidir.

2) Parankim hücrelerinde dev hücre transformasyonu ekstrahepatik biliyer atrezi ve neonatal hepatitli hastaların hepsinde görülebildiğinden, ayırıcı tanıda güvenilir bir kriter değildir. Ancak neonatal hepatitte yaygın dev hücre oluşumunun daha sık izlendiği tesbit edilmiştir.

3) Ekstrahepatik biliyer atrezi ve neonatal hepatit'te, parankim hücreleri ve Kupffer hücrelerinin sitoplazmalarında safra pigmenti ile kanaliküllerde safra tıkaçı görülebilir. Portal alanlardaki proliferen safra duktulus lümenlerinde safra tıkaçının varlığı, yalnızca ekstrahepatik biliyer atrezinin bulgusudur ve ayırıcı tanıda önemli bir kriter olduğu gözlenmiştir.

4) Ekstrahepatik biliyer atrezi ve neonatal hepatitin her ikisinde de portal ve lobüler inflamasyon izlenmiştir. Ancak portal inflamasyonun EBA'de, lobül içi inflamasyonun NH'de daha şiddetli olduğu saptanmıştır.

5) Lobüler fibrozis, her iki hasta grubunda da görülmesine karşın ağır lobüler fibrozis oldukça nadirdir. Portal fibrozis ekstrahepatik biliyer atrezide daha belirgindir ve bazı olgularda siroza ilerleyebilir. Bu olgularda yaş ile siroz gelişimi arasında bir ilişki mevcut değildir. NH'li hastalarda siroz gelişimi izlenmemiştir.

6) Ekstramedüller hematopoez neonatal hepatit ve ekst-

rahepatik biliyer atrezili hastaların çoğunda görülmüştür.

7) Kupffer hücrelerinde proliferasyon ve safra pigmenti fagositozu, her iki hasta grubunda da görülebilen bir bulgudur. NH'li hastalarda daha sık ve belirgin olarak karşılaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Haber BA, Lake AM. Cholestatic jaundice in the newborn. Clinics in Perinatology 1190; 17: 483-506.
2. Andres JM, Mathis RK, Walker WA. Liver disease in infant. Part 1: Developmental hepatology and mechanism of liver dysfunction. J Pediatr 1977; 90: 686-697.
3. Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Chiba T, Kasai M. Progress in the treatment of biliary atresia. World J Surg 1985; 9: 285-293.
4. Houwen RHJ, Zwierstra RP, Severijnen RSVM. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. Arch Dis Child 1989; 64: 214-218.
5. Crawford JM. The liver and biliary tract, in: Pathologic Basis of Disease, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, 5th ed, Saunders Company, Philadelphia. 1994; 831-896.
6. Balistreri WF. Medical Progress: Neonatal cholestasis. J Pediatr 1985; 106: 171-184.
7. Tolia V, Dubois RS, Kagalvalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5: 30-34.

8. Oski FA. Obstructive jaundice due to biliary atresia and neonatal hepatitis, in: Disease of the Newborn, Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, 3th ed, Saunders Company, Philadelphia. 1991; 763-768.
9. Haas JE. Bile duct and liver pathology in biliary atresia. World J Surg 1978; 2: 561-569.
10. Brough AJ, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy. A reassessment of liver biopsy. Hum Pathol 1974; 5: 507-516.
11. Ghiskan FK, La Brecque DR, Mitros FA, Younoszai MK. The evolving nature of "infantile obstructive cholangiopathy". J Pediatr 1980; 97: 27-32.
12. Raweily EA, Gibson AAM, Burth AD. Abnormalities of intrahepatic bile ducts in extrahepatic biliary atresia. Histopathology 1990; 17: 521-527.
13. Lurie M, Elmalach I, Schuger L, Weintraub Z. Liver findings in infantile cytomegalovirus infection: similarity to extrahepatic biliary obstruction. Histopathology 1987; 11: 1171-1180.
14. Gauthier M, Valayer J, Odieure M, Alagille D. Histological liver evaluation 5 years after surgery for extrahepatic biliary atresia: A study of 20 cases J Pediatr Surg 1984; 19: 263-268.
15. Nietgen GW, Vacanti JP. Intrahepatic bile duct loss in biliary atresia despite portoenterostomy: A consequence of ongoing obstruction? Gastroenterology 1992; 102: 2126-2133.
16. Heathcote J, Deothar KP, Scheuer PJ, Sherlock S. Intrahepatic cholestasis in childhood. N Engl J Med 1976; 295: 801-805.
17. Suita S, Arima T, Ishii K, Yakabe S, Matsuo S. Fate of infants with neonatal hepatitis: Pediatric surgeons' dilemma. J Pediatr Surg 1992; 27: 696-699.
18. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: A prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 18: 121-127.

SONUÇ

1) Portal alanlarda safra proliferasyonu ekstrahepatik bileşenli hastaların tümünde görülen bir bulgudur. Neonatal hepatit hastalarında nadiren karşılanır. Bu nedenle ayrıntılı olarak ekstrahepatik bileşenli hastaların bu bulgu olarak kabul edilebilir.

2) Portal alan hücrelerinde dev hücre transformasyonu ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit hastaların hepatide görüldüğünden, ayrıca tanıya yardımcı bir kriter değildir. Ancak neonatal hepatide yaygın dev hücre oluşumu nadiren sık izlenildiği tespit edilmiştir.

3) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücreleri ve Kupffer hücrelerinin atresik alanlarında safra pigmenti ile kanallıkülente safra tıkanıklığı görülür. Portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı proliferatif safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

4) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

5) Lobüler fibrozis, her iki hasta grubunda da görülmüştür. Ancak safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

6) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

1) Portal alanlarda safra proliferasyonu ekstrahepatik bileşenli hastaların tümünde görülen bir bulgudur. Neonatal hepatit hastalarında nadiren karşılanır. Bu nedenle ayrıntılı olarak ekstrahepatik bileşenli hastaların bu bulgu olarak kabul edilebilir.

2) Portal alan hücrelerinde dev hücre transformasyonu ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit hastaların hepatide görüldüğünden, ayrıca tanıya yardımcı bir kriter değildir. Ancak neonatal hepatide yaygın dev hücre oluşumu nadiren sık izlenildiği tespit edilmiştir.

3) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücreleri ve Kupffer hücrelerinin atresik alanlarında safra pigmenti ile kanallıkülente safra tıkanıklığı görülür. Portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı proliferatif safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

4) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

5) Lobüler fibrozis, her iki hasta grubunda da görülmüştür. Ancak safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.

6) Ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir. Ayrıca safra tıkanıklığı ekstrahepatik bileşenli atrezili ve neonatal hepatit de portal alan hücrelerinde safra tıkanıklığı olarak tanımlanabilir.