

## فراوانی علل کلستاز در شیرخواران؛ یک مطالعه ۶ ساله

دکتر مهری نجفی\*؛ فوق تخصص گوارش کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر احمد خداداد؛ فوق تخصص گوارش کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر غلامرضا خاتمی؛ فوق تخصص گوارش کودکان، استاد گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر فاطمه فرهمند؛ فوق تخصص گوارش کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر غلامحسین فلاحی؛ فوق تخصص گوارش کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر فرزانه معتمد؛ فوق تخصص گوارش کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

**هدف:** کلستاز در شیرخواری از مسائل مهم درگیری کبدی در این سن می‌باشد. بیماری‌های متعددی می‌توانند موجب این وضعیت شوند که در بین آنها هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی مجاری صفراوی شایع‌ترین علل می‌باشند. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی علل مختلف کلستاز در بین شیرخواران مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان می‌باشد.

**روش مطالعه:** طی یک مطالعه گذشته‌نگر پرونده ۲۰۳ شیرخوار مبتلا به کلستاز که طی ۶ سال در مرکز طبی کودکان بستری شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفت و علت کلستاز در آنها تعیین شد. در تمام بیماران بررسی عفونت‌های داخل رحمی، بیماری‌های متابولیک، سونوگرافی شکم، بیوپسی کبد، و در صورت لزوم اسکن PIPIDA انجام شده بود.

**یافته‌ها:** هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی در ۴۶/۳٪، آترزی مجاری صفراوی در ۳۰/۵٪، و بیماری‌های متابولیک (گالاکتوزمی، تیروزینمی، سیستیک فیبروزیس، ولمن، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب) در ۱۳/۷٪ بیماران، و علل متفرقه (سندرم بایلر، هیستوسیتوز، سندرم صفراوی غلیظ شده) در ۹/۵٪ وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** در شیرخواران مبتلا به کلستاز بررسی بیماران در مرحله اول در جهت افتراق آترزی مجاری صفراوی، و در گام بعدی بررسی بیماری‌های قابل درمان (متابولیک، عفونت‌ها) باید باشد. تاخیر در درمان پیش‌آگهی مطلوب را به مخاطره می‌اندازد.

\*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز  
طبی کودکان، بخش گوارشE-mail:  
mehrinaajafi@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۵

تاریخ بازنگری: ۸۵/۱/۳۱

تاریخ پذیرش: ۸۵/۴/۱

**واژه‌های کلیدی:** کلستاز نوزادی، هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، آترزی مجاری صفراوی، یرقان کلستاتیک، شیرخوار

## مقدمه

[۲]. مهمترین عارضه کلستاز سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی به علت کاهش اسیدهای صفراوی در روده می‌باشد که موجب سوء تغذیه و کمبود ویتامین‌های محلول در چربی می‌شود [۱، ۲].

از آنجائی که علل زیادی می‌توانند موجب کلستاز شوند، ارزیابی این بیماران ممکن است بنظر پیچیده برسد. با وجود این در بسیاری از موارد با انجام تست‌های نسبتاً محدودی می‌توان به تشخیص رسید [۳]. هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی مجاری صفراوی مسئول ۷۰ تا ۸۰٪ موارد کلستاز

کلستاز شیرخواری یک هیپر بیلیروبینمی مستقیم طول کشیده می‌باشد که این مسئله ناشی از کاهش جریان صفرا یا دفع آن به علت اختلال عملکرد کبد و کیسه صفرا است. هیپر بیلیروبینمی کونژوگه زمانی وجود دارد که چنانچه بیلیروبین توتال کمتر از ۵ باشد، غلظت بیلیروبین مستقیم بیشتر از ۱ میلی‌گرم و وقتی بیلیروبین توتال بیشتر از ۵ میلی‌گرم باشد و غلظت بیلیروبین مستقیم بیشتر از ۲۰٪ بیلیروبین توتال باشد [۱]. شیوع آن ۱ در هر ۲۵۰۰ نوزاد متولد شده می‌باشد

می‌باشند [۳]. موارد باقیمانده شامل بیماری‌های متابولیک، درگیری مجاری صفراوی داخل کبد، عفونت‌ها و... می‌باشند. امروزه توصیه می‌شود در هر نوزاد با هیپربیلیروبینمی غیر مستقیم طول کشیده، در هفته دوم بیلیروبین توتال مستقیم هر دو اندازه‌گیری شود. این مسئله کمک به تشخیص هر چه زودتر کلتاز خواهد کرد [۱]. ارزیابی این بیماران باید مرحله به مرحله باشد [۴] به طوری که در مرحله نخست اقدامات تشخیصی باید در جهت تشخیص علل قابل درمان باشد. شرایطی مثل هیپوتیروئیدی، اختلالات متابولیک (گالاکتوزمی) و سپسیس نیاز به درمان فوری دارند. همچنین آترزی مجاری صفراوی هم باید از هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی افتراق داده شود، چون جراحی فوری (معمولا کمتر از سن ۲ ماه) جهت رسیدن به نتیجه بهتر لازم است صورت گیرد. تست‌های اضافی در جهت تشخیص شرایط خاص می‌باشد.

با توجه به اینکه تاکنون مطالعه کاملی جهت بررسی علت کلتاز در شیرخواران در ایران انتشار نیافته، بر آن شدیم که شیوع علل مختلف کلتاز را در بین بیماران مرکز طبی کودکان که یک مرکز ریفرال در سطح کشور است تعیین نماییم تا راهگشایی در جهت تشخیص و درمان سریعتر این بیماران باشد.

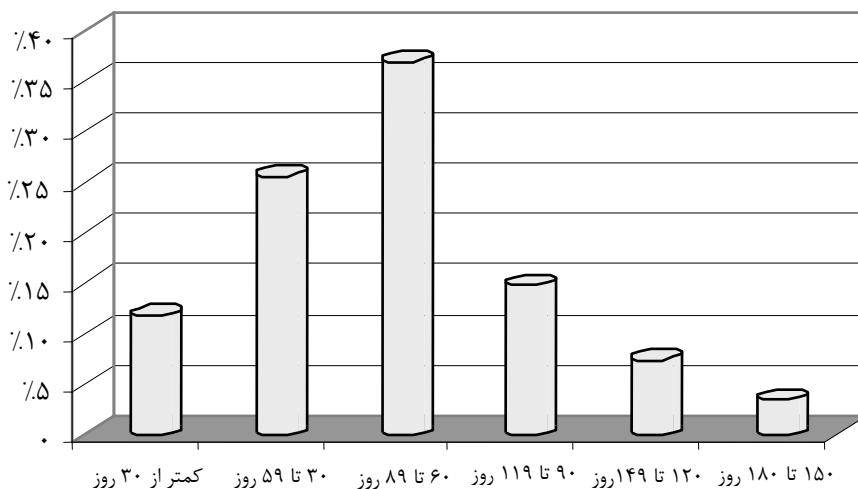
کلینیکی ایکتر و یک نسبت بیلیروبین کونژوگه بیش از ۱۵٪ بیلیروبین توتال تعریف شد و پرونده بیماران کلتاتیک از میان آنها جدا شد. در مجموع پرونده ۲۲۴ بیمار مبتلا به کلتاز در محدوده سنی (۰ تا ۶ ماه) که به این مرکز مراجعه کرده بودند. بیست و یک پرونده بیماران به دلیل نقص پرونده از مطالعه خارج شد و در نهایت ۲۰۳ پرونده مورد بررسی آماری قرار گرفت. در بررسی این بیماران غیر از تاریخچه زایمانی و زمان شروع زردی، رنگ مدفوع، وزن و قد فعلی بیمار و مقایسه با وزن تولد، اندازه کبد و طحال و قوام آنها، وجود یا عدم وجود آسیت مورد توجه قرار گرفت. بررسی این بیماران شامل تست‌های کامل فونکسیون کبد، کلتسترول، تری‌گلیسرید، گاما گلوبولین ترانس-پپتیداز کروماتوگرافی ادرار از نظر قندها و اسیدهای آمینه، تیروزین سرم، HCV Ab, HBcAb, HBsAg, TORCH study، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و گازهای خون، کشت ادرار و در مواردی (لزوم) کشت خون، فریتین سرم، تست‌های تیروئید، لاکتات و آمونیاک سرم، اسکن PIPIDA و سونوگرافی شکم و بیوپسی کبد، و معاینه چشم بود. اطلاعات بدست آمده به کمک نرم افزار SPSS ویرایش ۹ مورد آنالیز قرار گرفت.

### یافته‌ها

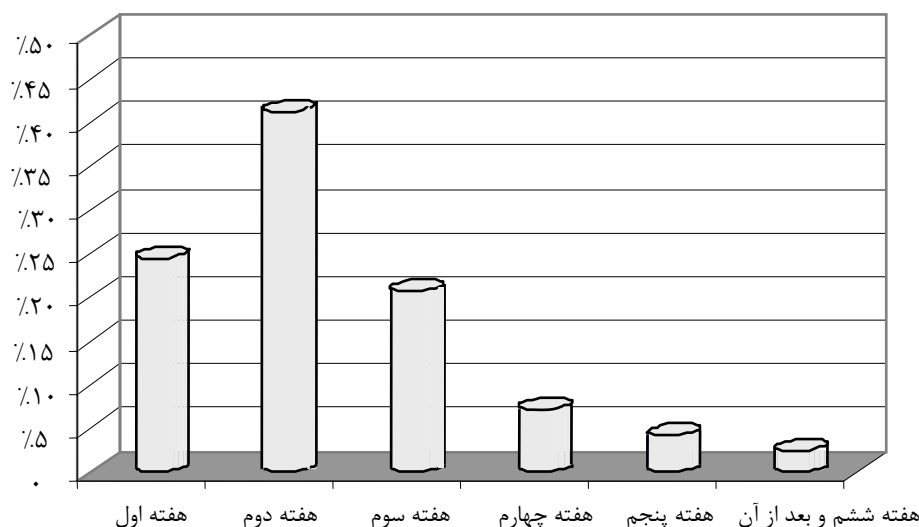
میانگین سن بیماران  $120 \pm 24$  روز بود و ۵۷٪ بیماران پسر بودند. توزیع سنی شیرخواران مبتلا به کلتاز در نمودار ۱ نشان داده شده است. زمان شروع زردی از اولین روز تولد تا ۴۰ روزگی متفاوت بود و شایعترین زمان شروع زردی هفته دوم بعد از تولد بود (نمودار ۲).

### مواد و روش‌ها

طی یک مطالعه توصیفی مقطعی پرونده بیماران شیرخوار مبتلا به کلتاز که طی ۶ سال (۷۶ تا ۸۲) در مرکز طبی کودکان بستری شدند مورد ارزیابی قرار گرفت. تشخیص نهایی با مطالعه پرونده بیماران مشخص شد. پرونده کلیه بیمارانی که با ایکتر در سن کمتر از ۶ ماه به این مرکز مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. کلتاز شیرخواری با حضور



نمودار ۱- توزیع سنی بیماران مبتلا به کلتاز در کودکان مورد مطالعه



نمودار ۲- فراوانی شروع سنی کلستاز در کودکان مورد مطالعه

در ۹۳٪ بیماران مبتلا به آترزی کمک کننده بود. هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی در پسران شایعتر (۵۷٪ موارد در جنس مذکر) و آترزی مجاری در دختران شایعتر (۵۱/۴٪ موارد در جنس مونث) بود.

### بحث

کلستاز در شیرخواران جوان مسئله مهمی است که دلالت بر اختلال عملکرد کبد دارد. [۱، ۵] اثبات هر چه زودتر یرقان کلستاتیک و بدنبال آن تشخیص صحیح علت جهت درمان موفق و پیش آگهی مطلوب مهم است. مهم‌ترین علل کلستاز آترزی مجاری صفراوی خارج کبد، هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، بیماری‌های متابولیک، عفونت‌ها، آترزی مجاری صفراوی داخل کبد می‌باشند [۱، ۳]. شایع‌ترین علت کلستاز در بعضی منابع آترزی مجاری صفراوی [۳، ۴] و در بعضی دیگر هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی ذکر شده است [۱، ۴، ۵]. شایع‌ترین علت ایکتر کلستاتیک در بیماران ما هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و به دنبال آن آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی بود که در مجموع مسئول ایکتر در بیش از ۷۵٪ بیماران می‌باشند. این آمار با مطالعات دیگر هم همخوانی دارد [۱، ۴، ۵]. در شیرخواران مبتلا به کلستاز در قدم اول باید تعیین کرد که آیا بیمار مبتلا به آترزی مجاری صفراوی هست یا خیر. بدین دلیل که چنانچه عمل جراحی قبل از ۳ ماهگی صورت گیرد در پیش آگهی این بیماران بسیار حیاتی خواهد بود [۱، ۲، ۵].

در افتراق این دو بیماری تاریخچه صحیح و دیدن رنگ مدفوع بسیار مهم است. مدفوع بطور ثابت سفید در تشخیص افتراقی با ارزش است و حساسیت آن برای آترزی مجاری

شایع‌ترین علل کلستاز هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی مجاری صفراوی خارج کبد بود که علل حدود ۷۷٪ موارد کلستاز را تشکیل می‌داد. بیماری‌های متابولیک در ۱۳/۷٪ بیماران، و علل متفرقه در ۹/۵٪ وجود داشت. جدول ۱ فراوانی علل مختلف کلستاز نشان داده شده است. مدفوع سفید رنگ در ۴۱ بیمار (۶۶/۷٪) بیماران مبتلا به آترزی مجاری صفراوی گزارش شده بود و اسکن کبد با PIPIDA

جدول ۱- فراوانی علل مختلف کلستاز در شیرخواران مورد مطالعه

علت	فراوانی (درصد)
هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی	۹۴ (۴۶/۳٪)
آترزی مجاری صفراوی	۶۲ (۳۰/۵٪)
گالاکتوزمی	۱۲ (۵/۹٪)
تیروزینمی	۹ (۴/۴٪)
بیماری بایلر	۴ (۲٪)
فامیلیال هموفاکوسیتوز	۴ (۲٪)
سیستیک فیبروزیس	۳ (۱/۵٪)
سندرم صفراوی غلیظ شده	۳ (۱/۵٪)
کیست کلدوک	۳ (۱/۵٪)
توبر کولوز	۲ (۱٪)
هیستوسیتوز	۲ (۱٪)
بیماری ولمن	۲ (۱٪)
کلستاز فامیلی پیشرونده تیپ	۱ (۰/۵٪)
نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب	۱ (۰/۵٪)
بیماری زلوجر	۱ (۰/۵٪)
جمع کل	۲۰۳ (۱۰۰٪)

بعد از آترزی و هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، بیماری‌های متابولیک از علل دیگر کلستاز هستند که تشخیص به موقع آنها با توجه به قابل درمان بودن آنها مهم است. کمبود آلفا ۱ آنتی-تریپسین علت ۵ تا ۱۵٪ کلستاز در مطالعات دیگر است [۵، ۱] در حالی که در بیماران ما یک مورد هم دیده نشد. شاید علت آن عدم توانایی به اندازه‌گیری فنوتیپ آلفا ۱ آنتی-تریپسین بطور روتین در بیماران کلستاتیک باشد.

### نتیجه‌گیری

دو علت مهم کلستاز هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی مجاری صفراوی خارج کبد می‌باشند که روی هم ۷۵٪ موارد کلستاز شیرخواران را تشکیل می‌دهند. تشخیص این دو از یکدیگر با توجه به امکان مداخله جراحی در آترزی که در پیش آگهی این بیماران نقش بسیار مهمی دارد در ماههای اول زندگی اهمیت ویژه‌ای دارد. بنابراین در شیرخواران مبتلا به کلستاز بررسی بیماران در مرحله اول باید در جهت افتراق آترزی مجاری صفراوی، و در مرحله بعد بررسی بیماری‌های قابل درمان (متابولیک، عفونت‌ها) باشد.

### سیاسگزاری

از زحمات پرسنل محترم بایگانی به‌ویژه خانم پیر موذن که پرونده بیماران را در اختیار ما قرار دادند سپاسگزاریم.

صفراوی در مطالعه ما ۶۶/۷٪ بود. این میزان در مطالعات مختلف از ۷۳٪ تا ۶۷٪ بوده است [۴، ۱]. از آنجاکه والدین ممکن است قضاوت درستی از رنگ مدفوع نداشته باشند، دیدن رنگ مدفوع توسط متخصص اطفال با تجربه بسیار مهم می‌باشد [۴، ۶]. شیوع بیرنگی مدفوع در بین سایر علل کلستاز در کل حدود ۲۷٪ تا ۵۲/۵٪ گزارش شده است [۴، ۷، ۸]. اسکن کبد با PIPIDA و DISIDA برای دیدن مواد صفراوی است که توسط هیپاتوسیت‌ها ترشح شده و از طریق مجاری صفراوی وارد دئودنوم می‌شود این تست وسیله دیگری برای افتراق بیماران مبتلا به آترزی است و ارزش تشخیصی بالایی (۸۳٪ تا ۱۰۰٪) در این بیماران دارد [۵، ۹]. در مطالعه حاضر انجام اسکن در بیماران مبتلا به آترزی در ۹۳٪ کمک کننده بود. دادن فنوباریتال ۵ میلی‌گرم/هرکیلو برای ۵ روز صحت انجام تست را بالا می‌برد [۵].

سونوگرافی جهت تشخیص کیست کلدوک کمک زیادی می‌کند ولی متأسفانه در افتراق آترزی از سایر علل ارزش بالایی ندارد این میزان در مطالعه ما حدود ۶۵٪ در مقابل ۸۰٪ گزارش شده در مطالعات دیگر بود [۴، ۹، ۱۰]. امروزه به عدم دیدن کیسه صفرا و دیدن *triangular cord* در فضای پورت به‌عنوان یافته‌های مهم سونوگرافی تاکید می‌شود [۶، ۱۱، ۱۲]. بیوپسی کبد طبق مطالعات مختلف حساس‌ترین تست (بیش از ۹۵٪) در افتراق آترزی از سایر علل می‌باشد [۱، ۱۳، ۱۵] که در بیماران ما حدود ۸۱٪ بوده است.

## Prevalence of different etiology in neonatal cholestasis

**M Najafi \*MD;** Pediatric Gastroenterologist, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

**A Khodadad MD;** Pediatric Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

**GhR Khatami MD;** Pediatric Gastroenterologist, Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

**F Farahmand MD;** Pediatric Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

**GhH Falahi MD;** Pediatric Gastroenterologist, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

**F Motamed MD;** Pediatric Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** Cholestasis in infants has many causes. Idiopathic neonatal hepatitis and biliary atresia are the most common causes. The clinical presentations of cholestasis in infancy caused by neonatal hepatitis and biliary atresia are very similar. Diagnosis may be difficult on many occasions. The surgical treatment for biliary atresia should be performed as early as possible. Some of the other causes that need urgent treatment are galactosemia, sepsis and hypothyroidism.

**Methods:** In this descriptive cross sectional study we reviewed the 203 patients with cholestasis. In all of them TORCH and metabolic disease were investigated and sonography, PIPIDA scan and liver biopsy were done.

**Findings:** Idiopathic neonatal hepatitis (46.3%) and biliary atresia (30.5%), were the two main causes of cholestasis. After these metabolic diseases (13.7%) were in the third position.

**Conclusion:** The approach to different causes of cholestasis should first be in the differentiation between idiopathic neonatal hepatitis and biliary atresia. After that treatable causes (metabolic, sepsis) must be considered.

\*Correspondence author,  
Address: Children's Medical  
Center, Dr Gharib St, Tehran,  
IR Iran  
E-mail:  
mehrinnajafi@hotmail.com

Received: 29/12/05  
Revised: 20/4/06  
Accepted: 22/6/06

**Key Words:** Neonatal cholestasis, Idiopathic neonatal hepatitis, biliary atresia, direct hyperbilirubinemia, Infant

### REFERENCES

1. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. 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.
2. Dick MC, Moat AP. Hepatitis syndrome in infancy - an epidemiological survey with 10 years follow up. Arch Dis Child. 1985; 60: 512-8.
3. El-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. Semin Liver Dis 1998; 18: 195-201.
4. Wei Lai MW, Chang MU, HSU SC, et al Differential diagnosis of biliary atresia from neonatal hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994; 18: 121-30.

5. Campbell KM, Bezerra JA. Biliary atresia. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4<sup>th</sup> ed, Vol 2. Ontario, BC Decker. 2004 Pp:1122-37.
6. Burton EM, Babcock DS, Heubi JE, et al. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings. *South Med J*. 1990; 83: 294-9.
7. Balisteri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1985; 106: 171-8.
8. Manolaki AG, Larcher VF, Mawat AF, et al. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1983; 58: 591-600.
9. Lee CH, Wang PW, Lee TT, et al. The significance of functioning gallbladder visualization on hepatobiliary scintigraphy in infant with persistent jaundice. *J Nucl Med*. 2000; 41: 1209-19.
10. Majd M, Reba RC, Altman RP. Hepatobiliary scintigraphy with 99 Tc PIPIDA the evaluation of neonatal jaundice. *Pediatr*. 1981; 67: 140-6.
11. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the triangular cord versus gallbladder length and contraction. *Am J Roentgenol*. 2003; 181: 1387-92.
12. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 69-75.
13. Chang MH, HSU HC, Lee CY, et al. Neonatal hepatitis, a follow up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6:203-13.
14. Fox VL, Cohen MB, Whilington PF, et al. Outpatient liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23:213 -20.
15. Kelly DA, Stantop A. Jaundice in babies implications for community screening for biliary atresia. *BMJ*. 1995; 310: 1172-80.