



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN BİLİM
DALINDA 2009-2014 YILLARI ARASINDA YATAN NEONATAL
KOLESTAZ TANISI ALMIŞ VAKALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Işınsu BIÇAKCIOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ramazan ÖZDEMİR

MALATYA 2016



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN BİLİM
DALINDA 2009-2014 YILLARI ARASINDA YATAN NEONATAL
KOLESTAZ TANISI ALMIŞ VAKALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Işınsu BIÇAKCIOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ramazan ÖZDEMİR

MALATYA 2016

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından 2015/4-14 karar sayısı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜRLER

Temeli usta çırak ilişkisine dayanan tıp eğitimimde ve araştırma görevlisi olarak çalıştığım uzmanlık eğitimim süresince gerek tıbbi nosyonu gerekse kişiliği ile kendisini örnek alınmaya her zaman değer kılan, sonsuz saygı ve hocam olmasından dolayı naçizane onur duyduğum sevgili hocam İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU'na,

Bu tezin yazılmasında yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sayesinde yenidoğan bebeklere tıbbi yaklaşımı öğrendiğim, klinik tecrübe ve bilgi birikimi ile her zaman yanımda olan tez danışmanım Yenidoğan Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e,

Ayrıca mesleksel bilgi ve beceri kazanmamda sayısız emekleri olan akademik anlamda her biri kendi alanlarında çok deneyimli ve çok değerli bütün hocalarıma, yandal uzmanlarına ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana sonsuz sabır ve anlayış gösteren, akademik anlamda, her konuda ve her an yanımda olan hayat arkadaşım ve meslektaşım Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Yandalı araştırma görevlisi Uzm. Dr. Murat BIÇAKCIOĞLU'na, yaşam sevincim oğlum Kaan ve kızım Suhan'a ve aileme tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak uzman olduğumu görmeyi çok isteyen ve uzmanlığımı atfettiğim merhum anneme saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Işınso BIÇAKCIOĞLU

Malatya, 2016

ÖZET

Giriş: Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde başlayan karaciğer içi ve dışı nedenlere bağlı olarak gelişen bir durumdur. Kendini sarılık, direkt hiperbilirubinemi, ALP ve GGT yüksekliği ile gösterir. Ayırıcı tanıya erken gidilmesi, tedaviye erken başlanması hem karaciğer içi hemde karaciğer dışı nedenlerde morbitide ve mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda neonatal kolestazlı vakaların etiyolojik faktörlerinin, semptom ve fizik muayene bulgularının, laboratuvar sonuçları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesini ve bu verilerin diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesinde Ocak 2009 ile Aralık 2014 yılları arasında neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş olan 40 kız, 54 erkek toplam 94 yenidoğan hastanın klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiş, tanıları, yakınmaları, fizik muayeneleri, klinik seyir ve prognozları 32 hafta altı (Grup 1) ve 32 hafta üstü (Grup 2) iki grup olarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadaki 94 hastanın etiyolojisini TPN ilişkili kolestaz (n=21), sepsis (n=14), galaktozemi (n=8), Rh hemolitik hastalığı (n=7), biliyer atrezi (n=5), konjenital kalp hastalığı (n=4), perinatal hipoksi (n=3), hemokromatosis (n=2), sitomegalovirüs enfeksiyonu (n=2), PFIC-1 (n=2), PFIC-3 (n=1), Down sendromu (n=2), nonimmün hidrops (n=2), konjenital adrenal hiperplazi (n=1), hipotroidi (n=1), tirozinemi (n=1), portal ven trombozu (n=1), ARC sendromu (n=1), yağ asidi oksidasyon defekti (n=1), mitekondriyel hastalık (n=1) ve nedeni bilinmeyen (n=13) olarak dağılım gösterdi. Etiyolojideki en sık iki nedenin 32 hafta altındaki bebeklerde daha sık olduğu gözlemlendi. En sık sepsis etkenleri olarak Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli üredi. Tüm hastaların ortalama gestasyonel yaşları 34 hafta olarak tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki yaşlarının 1 ile 33 gün arasında olduğu gözlemlendi ve Grup 1’de başvuru anındaki yaşın anlamlı olarak daha erken başvuru olduğu görüldü ($p=0,000$). Hastaların ortalama doğum ağırlıkları Grup 1 ve 2’de sırasıyla 1117 ± 380 g, 2559 ± 664 g olduğu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Hastaların gruplarda tanı alma günleri sırasıyla $19,9\pm 15$ gün, $9,7\pm 7,6$ gündü ve Grup 2’deki hastaların daha erken tanı aldıkları görüldü ($p=0,001$). Hastaların başvuru yerine göre yapılan incelemede ikinci Grupta daha fazla il dışı başvuran hasta olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Hastaların birinci derece akrabalık oranının yüksekliği ve gruplar arası karşılaştırmada Grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü

($p=0,004$). Hastaların anne prenatal özellikleri incelendiğinde, 32 hafta altındaki bebeklerin anelerinin daha yüksek oranda eklampsi/preeklampsisi olduğu görüldü ($p=0,007$). Başvuru yakınmaları içinde en sık neden sarılık (%55,3) iken bunu beslenememe (%33) takip etmişti. Yine fizik muayene bulguları arasında en sık bulgu ise sarılık (%80) olduğu gözlemlendi. Çalışmadaki hastalarımızın eşlik eden hastalık ve durumları içinde en sık SGA (%50) olduğu görüldü. Diğer nedenler arasında NEC, RDS, PDA, ROP, BPD ve pnömoninin 32 hafta altı bebeklerde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulguları arasında beyaz küre, Hb, Hct, INR, total bilirubin, total protein ve albumin düzeylerinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki 94 hastanın 25 (%26,6)'i tamamen sağlığına kavuşurken, 33 (%35) hasta eksitus oldu.

Sonuç: Neonatal kolestazlı vakalarda erken tanının önemli olduğunu, etiyolojik nedene gidilirken hastanın gestasyonel yaşı, doğum kilosu gibi özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ve ekstrahepatik nedenler söz konusu ise cerrahi tedavide geç kalınmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: neonatal kolestaz, sarılık

ABSTRACT

Introduction: Neonatal cholestasis is a condition that begins in the neonatal period due to the intrahepatic and the extrahepatic causes. It is characterized by jaundice, conjugated hyperbilirubinemia and elevated ALP and GGT. The early differential diagnosis and early treatment are important in the prevention of morbidity and mortality in both the intrahepatic and the extrahepatic causes. The objective of our study was to evaluate the ethiological factors, symptom and physical examination findings, laboratory results and follow up results for cases with neonatal cholestase and to compare these data with those of other studies.

Patients and Method: 94 newborn patients; 40 girls and 54 boys with neonatal cholestasis that followed up in İnönü University Department of Pediatrics Neonatal Unit between January 2009 and December 2014 were included in this study. We analyzed the clinical and the laboratory test findings and retrospectively evaluated the diagnoses, the physical examinations, the clinical courses and the prognoses in two groups; younger than 32 weeks (Group 1) and older than 32 weeks (Group 2).

Results: The etiologies of the 94 patients in this study were TPN associated cholestasis (n=21), sepsis (n=14), galactosemia (n=8), Rh haemolytic disease (n=7), biliary atresia(n=5), congenital heart disease (n=4), perinatal hypoxia (n=3), hemochromatosis (n=2), cytomegalovirus infection (n=2), PFIC-1 (n=2), PFIC-3 (n=1), Down Syndrome (n=2), nonimmune hydrops fetalis (n=2), congenital adrenal hyperplasia (n=1), hypothyroidis (n=1), tyrosinemia (n=1), portal vein thrombosis (n=1), ARC syndrome (n=1), fatty acid oxidation disorder (n=1), mitochondrial disease (n=1) and unknown (n=1). The two most common causes of the etiology were more frequent in the infants younger than 32 weeks. The most common causes of sepsis were *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the bacteriological evaluation. The mean age for all patients was 34 weeks. In admission the age of the patients ranged from 1 day to 33 days. The admission age was younger and it was observed that the age of application in Group 1 was lower at a statistically significant level ($p=0,000$). The mean birth weights were respectively 1117 ± 380 gr and 2259 ± 664 gr in Group 1 and Group 2. This difference was statistically significant ($p=0,000$). The durations for the diagnosis from the admission were respectively 19.9 ± 15 days and 9.7 ± 7.6 days in Group 1 and Group 2 and the diagnosis of the patients were earlier in Group 2 ($p=0,001$). In the means of inhabitancy, we observed that the Group 2 patients were more frequently from the upstate ($p=0,001$). The first degree

consanguinity rate was high and when compared in groups, it was significantly higher in Group 1 ($p=0.004$). When the prenatal features of the mothers examined, the rates of eclampsia and preeclampsia were higher in the mothers of the infants who were younger than 32 weeks ($p=0.007$). The most common complaints in admission were icterus (%55.3) and malnutrition (%33). The most common physical examination finding was icterus (%80). The most common etiological disorder was SGA (%50). The other common factors such as NEC, RDS, PDA, ROP, BDP and pneumoniae were more frequent in the infants younger than 32 weeks. In comparison of the laboratory test findings between the groups, white blood cell, Hb, Hct, INR, total bilirubin, total protein and albumin levels were significantly different. Among 94 patients, 25 patients (%26.6) got well and 33 patients (%35) died.

Conclusion: We consider that the early diagnosis is important. During the search of the etiological cause, the features such as the gestational age and the birth weight of the patient should be taken into consideration. We also consider that when the extrahepatic causes are relevant, the surgical treatment should not be delayed.

Key words: neonatal cholestasis, jaundice

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. Safra Yapımı ve Kolestaz Mekanizması	4
2.3. Kolestaz Sınıflaması ve Ayırıcı Tanı	10
2.4. Neonatal Kolestazın Obstrüktif Nedenleri	13
2.4.1. Biliyer Atrezi.....	13
2.4.2. Koledok kistleri	16
2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi	16
2.4.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit	17
2.4.5. Caroli Hastalığı	17
2.4.6. Konjenital Hepatik Fibrozis	17
2.4.7. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis	18
2.5. Neonatal Kolestazın Hepatoselüler Nedenleri	18
2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit	18
2.5.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz	19
2.5.3. Kolestatik Sendromlar	22

2.5.3.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz (PFIC).....	22
Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 1 (PFIC-1).....	23
Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFIC-2).....	24
Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 3 (PFIC-3).....	25
2.5.3.2. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları	25
2.5.3.3. ARC sendromu: Artrogriposis Multipleks Konjenita, Renal Disfonksiyon ve Kolestaz.....	27
2.5.3.4. Kuzey Amerika Hintliler Kolestazı.....	27
2.5.3.5. Ailesel Hiperkolanemi.....	28
2.5.3.6. Neonatal Dubin-Jhonson Sendromu.....	28
2.5.4. Metabolik ve Diğer Nedenler	28
2.5.4.1. Alfa1-antitripsin Eksikliği.....	28
2.5.4.2. Kistik Fibrozis	29
2.5.4.3. Hemokromatozis	29
2.5.4.4. Amino Asit Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.4.5. Endokrin Bozukluklar	30
2.5.4.6. Depo Hastalıkları.....	31
2.5.4.7. Üre Siklus Defektleri.....	33
2.5.4.8. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları.....	33
2.5.4.9. Mitokondriyal Bozukluklar	34
2.5.4.10. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları.....	34
2.5.4.11. Peroksizomal Bozukluklar	34
2.5.4.13. Toksik Nedenler	35
2.5.4.14. Wilson Hastalığı.....	36
2.5.4.15. Kardiyovasküler Nedenler.....	37
2.5.4.16. Kromozomal Nedenler	37
2.6. Kolestazılı Hastanın Değerlendirilmesi	37

2.6.1. Klinik Değerlendirme.....	37
2.6.2. Laboratuvar Değerlendirme	39
2.7. Kolestazlı Hastanın Tedavisi.....	39
2.7.1. Medikal Tedavi	41
2.7.1.1. Ursadeoksikolik Asit	41
2.7.1.2. Rifampisin	43
2.7.1.3. Fenobarbital.....	43
2.7.1.4. Kolestramin	43
2.7.1.5. Opiat antagonistleri	43
2.7.1.6. Diğer.....	43
2.7.2. Beslenme	44
2.7.3. Cerrahi Tedavi.....	46
2.7.3.1. Kasai Portoenterostomisi.....	46
2.7.3.2. Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon	46
2.7.3.3. Karaciğer Transplantasyonu.....	47
3. HASTALAR VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	51
5.TARTIŞMA	64
6.KAYNAKLAR.....	75

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil-1: Hepatosit ve kolanjiositte (safra kanalı epitelyal hücresi) safra üretimini içeren ana transport proteinlerinin şematik gösterimi.

Şekil-2: NASPGHAN tarafından önerilmiş olan kolestazın klinik değerlendirme algoritması

Grafik-1 : Safranın içeriği

Grafik-2: Hastaların fizik muayene bulguları



TABLolar DİZİNİ

Tablo- 1: Hepatoselüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar

Tablo-2: Yenidoğan ve süt çocuğunda kolestazın ayırıcı tanısı

Tablo-3: Kronik intrahepatik kolestaz etiyojisi

Tablo 4: PFIC tipleri, klinik ve laboratuvar

Tablo-5: İlaça bağı gelişen kolestaz sendromları

Tablo-6 : Tedavisinde UDKA'nın yer aldığı hastalıklar

Tablo-7: Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Tablo-8: Başvuru yerine göre grupların dağılımı

Tablo-9: Akrabalık açısından grupların dağılımı

Tablo-10: Hastaların başvuru yakınmaları ve gruplara göre dağılımı

Tablo-11: Fizik muayene bulgularının gruplara göre dağılımı

Tablo-12: Eşlik eden hastalıkların gruplara göre dağılımı

Tablo-13: Etiyojistik faktörlerin gruplara göre dağılımı

Tablo-14: Etiyojistik nedenlere göre en sık başvuru yakınması ve fizik muayene bulguları

Tablo-15: Hastaların gruplara göre tam kan sayımı, biyokimyasal laboratuvar değerleri ve gruplar arası karşılaştırılması

Tablo-16: İntrahepatik, ekstrahepatik ve metabolik nedenlere göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo-17: USG bulgularının gruplar arası dağılımı

Tablo-18: Hepatobiliyer sintigrafi bulgularının gruplara göre dağılımı

Tablo-19: Karaciğer biyopsi sonuçlarının Grup 2'deki dağılımı

Tablo-20: Hastaların son durumları ve gruplar arası karşılaştırılması

KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease

AAT: α -1 antitripsin

ABCB4: Multidrug resistance-associated protein 4 geni

ABCB11: ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11

ABCC2: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2

ABCC7: Fibrozis Transmembrane Conductance Regulator geni

AE2: Klorid-bikarbonat anyon değiştirici izoform 2

AFP : Alfa fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

ARC sendromu: Artrogripozis-renal tübülopati-kolestaz sendromu

ARPKD: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

ADPLD: Otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı

ASBT: Sodyum bağımlı safra asidi transporter

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

ATP8B1: ATPase Phospholipid Transporting 8B1

BPD: Bronkopulmoner displazi

BRIC: Bening rekürren intrahepatik kolestaz

BSEP: Safra tuzu eksport pompası

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

Cl: Klor

CMOAT: Kanaliküler multispesifik organik anyon transporter

CMV: Sitomegalo virüs

EBV: Epstein-Barr Virus

ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi

Fe: Demir

FIC1: P-tip ATPaz proteini

FXR/BAR: Fernasoid X reseptör ya da safra asit reseptörünü

GGT: Gama glutamil transferaz

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HHV-6: İnsan herpes virüs-6

HNF1A: Hepatosit nükleer faktör 1- α

HSV: Herpes simpleks virüs

ILBP: İleal lipid-bağlayıcı protein

İKK: intrakraniyal kanamalar

İVK: İntraventriküler kanama

JAG 1: Jagged 1

K: Potasyum

MDR1: Multidrug resistance 1geni

MDR3: Multidrug resistance 3 geni

Mg: Mağnezyum

Mn: Manganez

MRCP: Mağnetik rezonans kolanjiyopankreatografi

MRP1: Multidrug resistance-associated protein 1

MRP2: Multidrug resistance-associated protein 2

MRP3: Multidrug resistance-associated protein 3

MRP4: Multidrug resistance-associated protein 4

Na: Sodyum

Na⁺-K⁺ ATPaz: Sodyum potasyum ATPaz

NASPGHAN: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kurumu'nun

NEK: Nekrotizan enterokolit

NICCD: Citrin eksikliğine bağlı neonatal intrahepatik kolestaz

NSC: Neonatal iktiozis- sklerozan kolanjit sendromu

NTCP : Na⁺ bağımlı bu transport; Sodyum-taurokolat aracılı transport proteini (Na⁺-taurocholate cotrans- porting polypeptide)

OATP: Organik anyon taşıyıcı polipeptid ailesi

OST: Organik solüt taşıyıcı

P: Fosfor

PAS: Periyodik-asit-schiff

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PDA: Patent duktus arteriosus

PFIC: Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz

RDS: Respiratuar distres sendromu

ROP: Prematür retinopatisi

RXR:RAR: Retinoid X reseptör ve retinoik asit reseptör hetodimeri

SGA: Düşük doğum ağırlığı

SHP: Kısa heterodimer partner

TIPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

TPN: Total parenteral beslenmeye

TORCH: Toksoplazmozis, Others (Varicella Zoster, HPV), Rubella, Citomegalovirus, Herpes virus

TTV: Transfusion transmitted virus

UDKA: Ursadeoksikolik asit

USG: Ultrasonografi

Zn: Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık doğumdan sonraki hayatın ilk 1-2 haftasında yenidoğanların en önemli klinik bulgularından biri olup genellikle fizyolojik sınırlar içinde kalmakta ve kendiliğinden düzelmektedir. Uzamış sarılık ise gözle görülebilir bir sarılığın term bebeklerde iki haftadan, pretermelerde ise üç haftadan daha uzun sürmesidir [1].

Kolestaz safra kanaliküllerinde safra akımının azalması nedeniyle atılamayan safraya bağlı zararlı maddelerin ve direkt bilirubin artışıdır. Kolestaz direk bilirubin total bilirubin miktarının %20'sinden fazla olduğu durumlarda görülmektedir. Yenidoğan kolestazının sıklığı yaklaşık olarak 1: 2500 canlı doğumdur. Kolestaz farklı yaş gruplarında hepatobiliyer hastalıkların önemli bir bulgusudur ancak yenidoğanlarda ve erken bebeklik döneminde daha sık görülür. Bunun nedeni safra oluşumunu ya da akımını sağlayan sistemlerin daha büyük yaşlardaki kişilere göre daha duyarlı ya da olgunlaşmamış olmasıdır. Bu durum yenidoğanları safra atılımında bozukluğa neden olabilecek metabolik ve enfeksiyöz etkenlere daha duyarlı hale getirmektedir [2-4].

Kolestatik karaciğer hastalıkları tıkaçıcı (kanaliküler) ve hepatoselüler olarak ikiye ayrılır. Biliyer atrezi tıkaçıcı karaciğer hastalıklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Enfeksiyonlar, genetik, metabolik hastalıklar ve toksik nedenler kolestazın başlıca gelen hepatoselüler nedenlerini oluşturur. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı ya da ilerleyici olabilecek klinik durumlar engellenebilir [3].

Çalışmamızda Neonatal Kolestazi olan vakaların etiyolojik faktörlerinin, semptom ve fizik muayene bulgularının, labaratuvar sonuçları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesini ve bu verilerin diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Neonatal kolestaz; yenidoğan döneminde safra akımının azalmasına bağlı olarak normalde safra ile atılan bilirubin, safra asitleri ve kolesterol gibi maddelerin karaciğer, kan ve ekstra hepatik dokularda birikmesidir. Diğer bir deyişle direk bilirubinün total bilirubin değerinin %20'inden daha fazla artması olarak tanımlanır [1, 5].

Sarılık doğumdan sonraki hayatın ilk 1-2 haftasında yenidoğanların en önemli klinik bulgularından biri olup genellikle fizyolojik sınırlar içinde kalmakta ve kendiliğinden düzelmektedir. Sklera, cilt ve mukoz membranların sarı renk alması hiperbilirubineminin bir belirtisidir. Bilirubinün serum değerinin 2-3 mg/dl düzeyine ulaştığında çocuklarda ve erişkinde klinik olarak gözlenebilen sarılık ortaya çıkar. Yenidoğanda ise klinik olarak sarılığın gözlenebilmesi için bilirubinün değerinin serumda 5 mg/dl değerinin üstüne çıkması gerekmektedir. Sarılık, karaciğer disfonksiyonunun en erken ve tek belirtisi olabilir [6]. Uzamış sarılık ise gözle görülebilir bir sarılığın term bebeklerde iki haftadan, pretermelerde ise üç haftadan daha uzun sürmesidir. Anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanların %15-40'ında uzamış sarılık görülür [1].

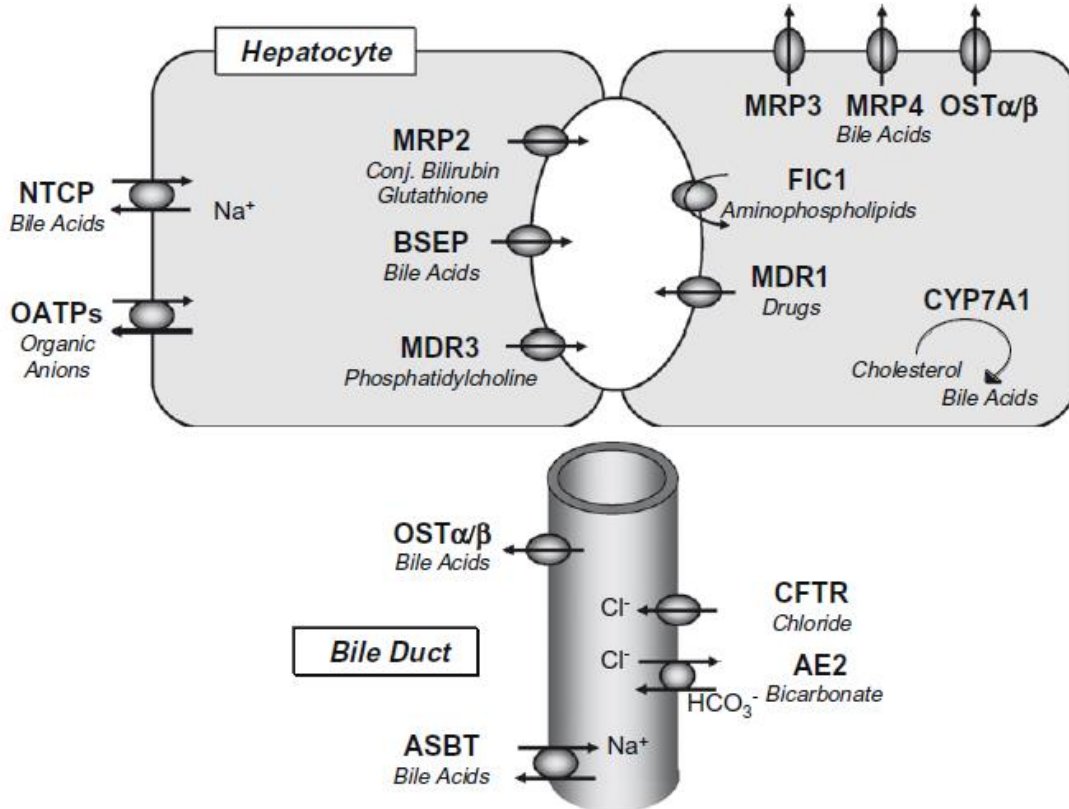
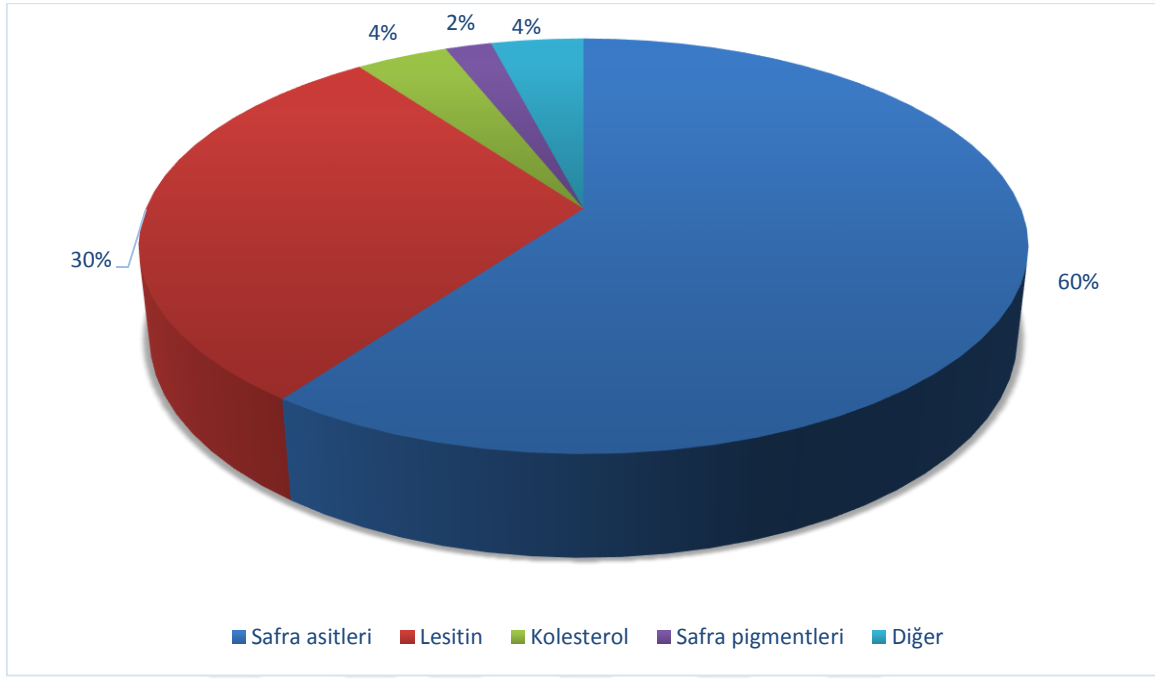
Kolestatik sarılık ise karaciğer hastalıklarının tipik bir bulgusudur [5]. Neonatal kolestazın insidansı 2500 canlı doğumda birdir. En sık rastlanılan neonatal kolestaz nedenleri idiyopatik neonatal kolestaz, biliyer atrezi ve prematüre bebeklerin multifaktöriyel kolestazıdır

[1, 2]. Genellikle hastaların tanılarının büyük bir kısmını, yaklaşık olarak %50-70'ini biliyer atrezi ve neonatal hepatit oluşturmaktadır. Enfeksiyöz, metabolik veya genetik birçok hastalık neonatal hepatite neden olabilmektedir. Biliyer atrezi tüm olguların yaklaşık %25'ini oluşturur iken, Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC) ve Alagille sendromu gibi intrahepatik kolestatik sendromlar %20, idiyopatik neonatal kolestaz %15 olarak bildirilmektedir [7].

2.2. Safra Yapımı ve Kolestaz Mekanizması

Safra oluşumu karaciğer fizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır [8]. Safra; bağırsaklarda yağların emilmesini, kolesterol, bilirubin gibi birçok endojen bileşiğin ve metabolitin ekskresyonunu, toksinler ve ilaçlar gibi eksojen maddelerin eliminasyonunu sağlamaktadır [9]. Karaciğerin sekretuar ünitesi sırasıyla hepatosit, kanalikül, safra kanalcıkları ve safra kanallarından oluşur. Karaciğerden günlük salgılanan safra miktarı büyük oranda safra tuzlarının bulunmasına bağlıdır. Safranın bileşimini en çok safra tuzları olmak üzere, lesitin, bilirubin, kolesterol, yağ asitleri ve elektrolitler (sodyum, bikarbonat ve klor) oluşturmaktadır [10] (Grafik-1). Hepatositlerde üretilen safra, safra kanalı ile safra kesesine oradan da bağırsağa geçer. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Safrada 2:1 oranında bulunurlar ve kolesterolün yıkımı ile oluşurlar. Glisin ve taurin ile konjuge edildiklerinde fizyolojik pH'da iyonize olurlar. Glisinin, taurine oranı 3:1'dir. Kolonda bulunan bakteriler, 7 α hidroksilaz enzimi ile primer safra asitlerini, sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asite dönüştürürler. Safra tuzlarının %90'ı terminal ileumdan geri emilir. Bunun 1/3'ü proksimalden difüzyonla, kalanı distalden aktif transport yolu ile olur. Portal sisteme geçen safra tuzları sinüzoidlerden tekrar hepatositlere alınır ve böylece enterohepatik sirkülasyona girmiş olur. Safra tuzları bir gün içinde 6 ile 10 kez enterohepatik sirkülasyona girerler [11, 12]. Dışkı ve idrar yoluyla günde 1 gr kadar safra asidi kaybedilir. Karaciğerde yeni sentezlenen safra asitleri ise safranın %3'ünü oluşturur [11]. Safra esas olarak safra tuzları, kolesterol, fosfolipitler ve diğer organik anyonların safra kanaküllerine ATP (adenozin trifosfat) bağımlı taşıyıcılar aracılığıyla taşınması ile oluşur. Hepatositlerin sinüzoidal ve kanaliküler yüzeylerinde bulunan bu taşıyıcı sistemler Şekil 1'de gösterilmiştir [13].

Grafik-1 : Safranin içeriği



Şekil-1: Hepatosit ve kolanjiositte (safra kanalı epitelyal hücresi) safra üretimini içeren ana transport proteinlerinin şematik gösterimi.

Safra tuzlarının transport aşamaları; hepatosit içine alınma, hepatosit içinde taşınma ve safra kanalükülüne atılma şeklinde üç aşamadan oluşur [14]. Safra tuzlarının kandan alındığı hepatosit membranının bazolateral (sinüzoidal) yüzünde iki önemli transport sistemi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, normal fizyolojik intra ve ekstraselüler iyon konsantrasyonunu düzenleyen sodyum potasyum ATPaz ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz) sistemidir. Bu sistem ile H^+ iyonu hücre dışına atılır, HCO_3^- hücre içine alınır ve böylece oluşan kimyasal ve elektriksel potansiyel ile konjuge safra asitlerinin hücre içine Na^+ bağımlı kotransportu gerçekleşir. Na^+ bağımlı bu transport; Sodyum-taurokolat aracılı transport proteini (NTCP = $\text{Na}^+\text{-taurocholate cotransporting polypeptide}$) tarafından gerçekleştirilir. Bu yol safra asitlerine bağımlı safra akımı olarak da adlandırılır. NTCP taşıyıcı proteininin N terminali hücre dışında, C terminali ise hücre içinde yerleşmiştir. NTCP hücre membranını 7-9 kez katetmektedir. Bu taşıyıcı protein ile her seferde 2 Na^+ ve bir safra tuzu molekülü taşınır. Gen ekspresyonu ile protein sentezi üzerinden regülasyon sağlanır. NTCP protomeri Hex geni üzerinde bulunmuştur ve ayrıca Hex proteininin hepatosit oluşumu ve farklılaşmasında önemli transkripsiyonel bir faktör olduğu da bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan deneylerde kolestaz durumunda hepatosit nükleer faktör 1- α (HNF1A) aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak NTCP gen ekspresyonunda azalma saptanmıştır. HNF3 β 'nin artışı durumunda ise NTCP baskılanmaktadır. Kolestaz durumunda artmış safra asitleri Farnasoid X reseptör ya da safra asit reseptörünü (FXR/BAR) indüklemekte ve indüklenmiş FXR/BAR ise SHP-1 (small heterodimeric partner 1)'i aktive ederek NTCP geninde down regülasyona neden olur. Retinoid X reseptör ve retinoik asit reseptör heterodimeri (RXR:RAR), NTCP gen aktivasyonunda transaktivatördür ve FXR/BAR tarafından inhibe edilmektedir. Sonuçta kolestaz durumunda hepatositin safra asiti hasarından korumaya yönelik bir negatif feedback etki oluşur. Gen ekspresyonu ile olan düzenlenme uzun süren bir olaydır. NTCP kısa süreli regülasyonu hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile sağlanmaktadır. Hücre içi cAMP artışı ile bazolateral safra tuzu alımının kısa süreli regülasyonu sağlanmış olur [11, 14]. İkincisi ise safra asitlerinden bağımsız safra akımı olan organik anyon taşıyıcı polipeptid ailesi (OATP)'dir. Konjuge olmayan safra tuzları, organik anyonlar ve albumine bağlı birçok lipofilik bileşik plazmadan hepatositler içine bu sistem ile taşınmaktadır. Multisistemik proteinlerdir ve OATP safra tuzları dışında bromsülföfitalin, bilirubin, steroidler, tiroid hormonları, peptidler ve çok sayıda ilacın transportunda da rol oynar. Ayrıca karaciğer haricinde beyin, böbrek akciğer ve bağırsaklarda da bulunur. İnsan karaciğerinde bulunan organik anyon taşıyıcı polipeptidler OATPA, OATPB, OATPC ve OATP8'dir. OATPC sadece insan hepatositlerinin bazolateral membranından izole edilmiş ve en önemli görülen insan OATP'si olmakla beraber diğerlerinden farklı olarak

substratları arasında bilirubin de bulunmasıdır. OATP8 hepatosit bazolateral membranında yer almasına rağmen safra asiti transportunda görev almaz. OATPC ve OATP8'in genleri 12p12'de bulunur ve ekspresyonları HNF1A'nın kontrolü altındadır. OATPA safra asiti taşınmasında küçük bir role sahipken esas olarak beyin dokusunda bulunur ve buradaki görevi ilaç ve opioidlerin kan-beyin bariyerinden geçişini sağlamaktır. OATPB ise bazolateral membranda bulunmasına rağmen safra tuzu ya da bilirubin transportunda görev almamaktadır. Klinik çalışmalarda gösterildiği üzere primer sklerozan kolanjitli olgularda OATPA'nın mRNA ekspresyonunun arttığı ve OATPA'nın bu durumda kolestatik hepatositlerden organik anyonları dışarı attığı düşünülmüştür. OATPC ise alkol ve inflamasyonun indüklediği kolestatik hepatositte, primer sklerozan kolanjitte ve primer biliyer sirozda azalmaktadır. Bilirubin ve safra tuzları hepatosit içinde ligandin (Y proteini) ve karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (Z proteini) ile bağlanır [14, 15].

Bazolateral membranda ayrıca organik solüt taşıyıcı (OST) α ve β , MRP4 (multidrug resistance-associated protein 4= ABC-C4) ve MRP3 (multidrug resistance-associated protein 3= ABC-C3) gibi taşıyıcı proteinler bulunmaktadır. Görevleri safra asitlerini hepatositten portal kana doğru taşımaktır ve bu sayede hepatosit içindeki safra tuzu yükünü azaltmaktır. Fizyolojik şartlarda ihmal edilebilecek bu durum özellikle kolestaz varlığında önem kazanmaktadır. OST α ve β safra asitleri dışında östron 3-sülfat, dehidroepiandrosteron, digoksin ve prostoglandin E2 gibi moleküllerde aracılık etmektedir. Bu transport mekanizması hepatosit dışında enterosit, safra kanal hücrelerinde (kolanjiyosit) ve renal tubuler hücrelerde de bulunmaktadır. Bazal şartlarda, periportal hepatositler safra asitine bağlı safra akımına en fazla katkıyı yaparlarken, sentrilobüler hepatositler ise safra asitlerinden bağımsız safra akımında daha etkindirler [14, 15].

Kanaliküler safra oluşumu safra asidine bağımlı ve safra asidinden bağımsız olmak üzere iki yolla olmaktadır. Ancak ön planda olan yol safra asidine bağımlı safra oluşumdur. Safra akımına bağımlı kanaliküler safra akımı; hepatosite ulaşan safra asiti yüküne, dolayısı ile safra asiti havuzuna, safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyona kaç kez girdiklerine, safra kesesi fonksiyonuna, barsak motilitesine ve yiyecek alımına bağlıdır. Barsaklardan emilen safra asitleri portal ven aracılığıyla sinüzoidlere oradan Disse aralığına ve nihayetinde hepatositlere ulaşır. Hepatosite alınma sodyum kotransportu ile gerçekleşir ki, bu işlem için gerekli enerji Na-K ATPaz ile sağlanır [11]. Safra asitlerinin kanaliküler membrandan ekskresyonunda safra tuzu eksport pompası (BSEP), multidrug rezistans protein 2 (MRP2) ve fosfolipidlerin kanalcıklara geçişinde de MDR3 (multidrug resistance-associated protein-3) rol oynar [11, 16].

Kanaliküler safra salgılanması safra üretimindeki hız kısıtlayıcı basamaktır [15]. BSEP safra asidi transportunda, MPR2 ise bilirubin transportunda önemli role sahiptir. Progresif intrahepatik kolestazda BSEP'te çok sayıda mutasyon tarif edilmiştir. Fare deneylerinde BSEP bloke edildiği zaman büyüme geriliği, hepatosteatoz ve ılımlı bir kolestaz tablosu oluşmaktadır. Ayrıca BSEP'ten yoksun farelerde ise tourokolatin kanaliküler sekresyonu tamamiyle kesintiye uğramaktadır. İhtiyaç halinde FXR/BAR bağımlı mekanizma ile BSEP gen ekspresyonu artmaktadır. HNF1 α 'nın ise üzerinde bir etkinliği yoktur. Siklosporin A, rifampisin ve glibenklamid gibi kolestatik ilaçlarla BSEP inhibe edildiğinde, kolestatik karaciğer hasarındaki gibi serum safra tuzu düzeyi artmaktadır. İlk zamanlarda kanaliküler multispesifik organik anyon transporter (CMOAT) olarak adlandırılmış olan MRP2, 1545 aminoasit içeren 195 kDa ağırlığında ve multidrug rezistans protein 1 (MRP1) ile %47.6 benzerlik gösteren bir proteindir. Substratları ise bilirubin mono ve diglukronottur. Dubin Johnson sendromlu hastalarda, MRP2 kanaliküler membran üzerinde gösterilememiştir ve bu hastalarda proteinin 13 adet mutasyonu saptanmıştır. Rotor sendromunda ise protein bulunmasına rağmen substratını taşıyamadığı görülmüştür. Lipofilik katyonların yanı sıra kalsiyum kanal blokörleri, siklosporin A gibi ilaçlar ve sitotoksinlerin kanaliküler ekskresyonunu sağlayan multidrug resistance 1 (MDR1) olarak isimlendirilen bir gliko-proteindir. MDR1'in safra oluşumundaki yeri kesinlik kazanmamıştır. Ancak böbrekler ve ince bağırsaklar gibi diğer dokularda da bulunması ilaç emilimi, dağılımı ve etkinliği üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. MDR1'in aksine karaciğere özgül olan MDR3'un safra oluşumundaki yeri kesinlik kazanmıştır. MDR3 fosfatidilkolini kanaliküler membranın iç zarından dış zarına taşıyan bir fosfolipid taşıyıcısıdır. MDR3 ekspresyon defekti insanlarda görülen progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 3 ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca heterozigot MDR3 mutasyonunun gebelerde görülen intrahepatik kolestaz ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Kolestatik karaciğer hasarını azaltmaya yönelik obstrüktif kolestazda MDR3 düzeyinde artış olduğu bilinmektedir [14, 16, 17]. P-tip ATPaz proteini (FIC1) fosfolipidlerin hepatosit membranına alınmasında rol oynamaktadır. Hepatosit dışında mesane, barsak, pankreas ve mide de bulunur. Hepatositte kanaliküler membran üzerinde bulunmaktadır. Eksikliği safra salgısında önemli bir bozukluğa neden olarak şiddetli kolestatik karaciğer hastalıklarına sebep olur [16].

Aktif transport sistemlerinin dışında ATP bağımlı olmayan taşıyıcı sistemler de safra'nın oluşumuna iştirak ederler. Transsitotik ve subkanaliküler veziküllerin ekzositozu, nükleotidaz ve peptidaz aktiviteleri, safra kanaliküllerinin periyodik kontraksiyonu, hepatositler ile kolanjiyositlerdeki elektrolit taşıyıcıları ile iyon kanalları bu taşıyıcı sistemleri oluştur-

maktadır. Amino asitler ve glukoz safraya pasif yolla geçerler. Safra kanalları düzeyinde sekretin, gastrin gibi gastrointestinal sistem hormonlarının etkisiyle amino asitler ile glukoz geri alınırken, safraya su ve bikarbonat salgılanır. Safra ayrıca safra kesesinde konsantre olur, asidifiye edilir, depolanır ve salgılanır. Safra kanal düzeyinde bulunan apikal sodyum bağımlı safra asidi transporter (ASBT) ve bazolateral membranda da bulunan OST α ve β taşıyıcılar ile safra asidi taşınması gerçekleşmektedir. Ayrıca burada bulunan klorid-bikarbonat anyon değiştirici izoform 2 (AE2) ile lümeden klor alımı karşılığında lümene bikarbonat salgılanması gerçekleşmektedir. CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) kanallarından bikarbonat lümen içerisinde klor ile değiştirilerek kolanjiyositlerden salınır ve böylelikle safranın son şekli oluşur. Safra kesesinde salgılanmayı bekleyen safra, 3-5 saatlik bir sürede yaklaşık olarak on kat konsantre edilir. Bu durum sodyum, klor ve ve bikarbonatın aktif geri alımı ve suyun pasif diffüzyonu ile gerçekleştirilir [11, 18, 19].

Kolestaz farklı yaş gruplarında hepatobiliyer hastalıkların önemli bir bulgusudur. Ancak yenidoğan ve erken bebeklik döneminde daha sık görülür [3]. Yenidoğan kolestazının erken dönemde anlaşılıp, neden olan hastalığın ortaya çıkarılması hem metabolik ya da enfeksiyöz durumların tedavisi hem de safra yolu atrezisi olan hastaların cerrahi tedaviye gecikilmeden verilmesi yönünden çok önemlidir. İki haftayı geçen ve sarılığı olan tüm yenidoğanlara bilirubin total, direk ve indirek olarak bakılmalıdır. Yenidoğan ve süt çocuklarında aşağıdaki nedenlerden ötürü fizyolojik olarak kolestaza eğilim vardır;

1. Artmış serum safra asit düzeyinin olması,
2. Safra asitlerinin kanaliküler ve bazolateral taşınma sisteminde farklılıklar,
3. Safra asitlerinin karaciğere alımında azalma,
4. Safra asit döngüsünde lobüler farklılık,
5. Safra asitlerinin konjugasyon, sülfasyon ve glükuronizasyonunun olması,
6. Safra asit sentezinde nitelik ve nicelik farklılıkların olması,
7. Safra asitlerinin kanaliküler atılımında azalma,
8. İntralüminal safra asit yoğunluğunda azalma,
9. Safra asitlerinin ileumdaki aktif transportunda azalma [2].

Hepatoselüler transport proteinlerinin ekspresyonunun tam ya da kısmi yokluğu farklı klinik durumlar ile karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklar Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo- 1: Hepatoselüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar

Gen	Protein	Fonksiyon	Hastalık
ABCC2	MRP2	Organik anyonlar ve konjuge bilirubinin transportu	Dubin-Johnson sendromu
ATP8B1	FIC1	ATPaz, kanaliküler membranın iç zarıyla dış zarı arasında aminofosfolipid translokazı	PFIC-1, BRIC-1
ABCB11	BSEP	Kanaliküler protein, kanaliküler yüzeyde safra asit taşıyıcı pompası	PFIC-2, BRIC-2
ABCB4	MDR3	Kanaliküler protein, kanaliküler membranda fosfolipid lipaz	PFIC 3, gebelik kolestazı, kolelitiazis
ABCC7	CFTR	Klor kanalı	Kistik fibrozis

ABCC2: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2 **ATP8B1:** ATPase Phospholipid Transporting 8B1 **ABCB11:** ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11 **ABCB4:** Multidrug resistance-associated protein 4 geni **ABCC7:** Fibrozis Transmembrane Conductance Regulator geni **MRP2:** Multidrug resistance-associated protein 2 **FIC1:** P-tip ATPaz proteini **BSEP:** Safra tuzu eksport pompası **MDR3:** multidrug resistance-associated protein-3 **CFTR:** Fibrozis Transmembrane Conductance Regulator **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz **BRIC:** Bening rekürren intrahepatik kolestaz

2.3. Kolestaz Sınıflaması ve Ayırıcı Tanı

Kolestaz hepatosit düzeyinde fonksiyonel bir defekt ya da safra kanalı düzeyinde bir tıkanıklık sonucu normal safra akımının bozulması olarak tanımlanır. Kolestaz enfeksiyon, ilaç kullanımı, otoimmün, metabolik ve genetik hastalıklar sonucu gelişebilir. Kolestazın bazı formlarının altında yatan neden membran transport proteinlerinin fonksiyon ve/veya ekspresyonunda değişiklikler olmasıdır. Progresif ailesel intrahepatik kolestazda mutasyonlar tanımlanmıştır. Buna ek olarak Alagille sendromunda ve kistik fibrozda genetik defektler tespit edilmiştir. Pediatrik kolestatik hastalıkların klinik olarak önemli bir grubunun moleküler temeli saptanmıştır.

Neonatal kolestaz bir çok nedene bağlı olarak gelişse de intrahepatik ve ekstrahepatik olarak iki ana başlıkta toplanabilir. İntrauterin ve ekstrauterin bir takım genetik, metabolik ya da çevresel etmenler yenidoğan döneminde de yapısal ve işlevsel olarak gelişimini sürdüren karaciğeri etkileyerek kolestaz tablosuna neden olabilir. Bir bebekte ilk on günden sonra sarılığın sürmesi halinde yenidoğan kolestazı olasılığı mutlaka akla getirilmelidir. Klasik olarak

yenidoğan kolestazına yol açan hastalıkların dağılımına bakıldığında ilk sırada yenidoğan hepatiti, ikinci sırada ise biliyer atrezi bulunmaktadır. Bunu α -1 antitripsin eksikliği, Allagille ve Byler sendromu gibi karaciğer içi kolestaza neden olan sendromlar, sitomegalo virüs (CMV) hepatiti ve diğer nedenler izlemektedir (Tablo-2). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kolestazın nedeninin saptanması ve ayırıcı tanısı, genellikle güçlük arz eder. Karaciğer içi ve dışı kolestazın ayırıcı tanısında kullanılabilir tanı koydurucu tek bir biyokimyasal ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle yenidoğan kolestazının ayırıcı tanısında birçok biyokimyasal, serolojik ve metabolik incelemeler yapılmakta, çeşitli görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu aşamada en önemli amaç karaciğer içi nedenlere bağlı kolestazla karaciğer dışı nedenlere bağlı kolestazın ayırıcı tanısının en kısa sürede yapılmasıdır. İntrahepatik kolestaz; intrahepatik safra yollarının obstrüksiyonu ve hepatoselüler safra sekrete edememe olarak ikiye ayrılır. Obstrüktif kolestaz durumunda ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarındaki tıkanıklık sonucudur. Sonuçta safra akımı yavaşlar ve safraya atılan maddelerin atılımı azalacağından birikmeleri gözlenir. En önemli örneği biliyer atrezidir. Yenidoğan kolestazının önemli bir nedeni olan biliyer atrezinin erken tanısı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki vardır. Biliyer atrezili hastalarda cerrahi girişim sekiz haftadan önce yapıldığında safra akışı %80 oranında düzeldiği halde, oniki haftadan sonra yapıldığında bu oran %20'ye düşmektedir. Erken tanı için ileri teknoloji gerektiren incelemelerin yanı sıra hastaların klinik özellikleri de önemlidir. Karaciğer içi kolestazını, karaciğer dışı kolestazından ayıran önemli klinik bulgular doğum ağırlığı, renksiz dışkılamamanın başlama yaşı ve sürekliliği, karaciğer kıvamı ve büyüklüğünün saptanmasıdır. Karaciğer dışı kolestazı olan çocukların doğum ağırlığı genellikle normal sınırlarda iken, karaciğer içi kolestazı olanlarda düşük doğum ağırlığı sık görülür. Bir çalışmada sürekli renksiz dışkılamamanın biliyer atrezi için duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %86 olduğu bulunmuştur. Renksiz dışkılamamanın karaciğer hücresi düzeyinde ciddi safra atılım yetmezliğine bağlı olarak karaciğer içi kolestazında da görülebileceği unutulmamalıdır. Sert, keskin kenarlı karaciğer büyüklüğü, kolestazı olan bir bebekte biliyer atrezi lehinedir. Karaciğer büyüklüğü görülme sıklığı açısından karaciğer içi ve dışı kolestazlı olgularda farklılık olmamasına rağmen, dalak büyüklüğü karaciğer dışı kolestazlı olgularda daha sıktır. Gama glutamil transferaz (GGT) düzeyinin yüksek olmasının (özellikle 300 IU/L'den yüksek) biliyer atrezi tanısını destekleyen bir bulgu olduğu gösterilmiştir [1, 20-22].

Tablo-2: Yenidoğan ve süt çocuğunda kolestazın ayırıcı tanısı

1- Safra kanalı hastalıkları	
a- Extrahepatik	Biliyer atrezi
	Safra çamuru/kolelitiasiz
	Safra kanal darlığı/perforasyonu
	Biliyer sisteme bası yapan kitle
	Koledokopankreoduktal bileşim yerinde anomali
b- İntrahepatik	Konjenital hepatik fibrozis/otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
	Caroli hastalığı
	Alagille sendromu
	Non-sendromik safra kanalı azlığı
	Neonatal sklerozan kolanjit
c- Safra transport defektleri	Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) 1,2,3
	Bening rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC)
	Neonatal Dubin Johnson sendromu
2- Karaciğer hastalıkları:	
a- Enfeksiyonlar	Viral (CMV, Herpes, Varisella, Rubella, Enterovirüs, Adenovirüs, HIV, Parvovirüs B19, Reovirüs tip 3, EBV, Hepatit B ve C)
	Bakteriyel (Sfiliz, Listeria, Tüberküloz)
	Paraziter (Sıtma, Toksoplazma, Trepanoma pallidum)
	Fungal
b- İdiyopatik	Dev hücreli neonatal hepatit
c- Metabolik hastalıklar	Alfa 1 antitripsin eksikliği
	Kistik fibrozis
	Tirozinemi, Galaktozemi, Herediter fruktoz intoleransı, Glikojen depo hastalığı tip IV, Sitrin eksikliği, Familial hiperkolanemi
	Lipit depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick tip C, Wolman)
	Neonatal hemokromatozis
	Peroksizomal hastalıklar (Zellwegwer sendromu, İnfantil Refsum hastalığı)
	Safra asit biyosentez defektleri
	Mitokontriyal hastalıklar
	Konjenital glikolizasyon defektleri
Kolesterol biyosentez defektleri	
3- Sistemik hastalıklar	
a- Enfeksiyonlar	Bakteriyel sepsis, ürosepsis/pyelonefrit
b- Endokrin hastalıklar	Hipotiroidi, panhipopitüiterizm/septo-optik displazi, diyabet insipit, hipoparatiroidizm, hipoadrenalizm
c- Toksik nedenler	İlaçlar, total parenteral nutrisyon
d- Genetik hastalıklar	Trizomiler, Donohue sendromu, Turner sendromu, Artrogripozis-renal tübülopati-kolestaz (ARC) sendromu, Rotor sendromu, Aegenes sendromu
e- Hematolojik/onkolojik hastalıklar	Histiyositozlar, hemafagositik lenfohistiyositozis, eritroblastosiz fetalis
f- Diğer	Perinatal asfiksi, konjestif kalp yetmezliği
4- İdiyopatik Neonatal Hepatit	

PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz **BRIC:** Bening rekürren intrahepatik kolestaz **CMV:** Sitomegalo virüs **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü **EBV:** Epstein-Barr Virus **ARC sendromu:** Artrogripozis-renal tübülopati-kolestaz sendromu

Genel olarak kolestaz sınıflaması aşağıdaki gibidir:

1-Obstrüktif tip: Biliyer sistemdeki anatomik ya da işlevsel olarak tıkanma olarak tanımlanır.

a-Ektrahepatik; biliyer atrezi, koledok kisti, safra taşı, safra çamuru, safra kanal darlığı, perforasyonu, biliyer sisteme bası yapan kitle, koledokopankreoduktal bileşim anomalisi.

b-İntrahepatik; konjenital hepatik fibrosiz, Caroli hastalığı, Alagille sendromu, sklerozan kolanjit, sendromik olmayan biliyer hipoplazi, kistik fibröz gibi nedenlerle oluşur.

2-Hepatoselüler tip: Safra oluşum ya da atılım mekanizmalarının bozulmasıyla ortaya çıkar. Safra transport mekanizmaları (PFİC tip1-2-3), benign tekrarlayıcı intrahepatik kolestaz (BRIC), safra asit biyosentez bozuklukları, kolestaz biyosentez bozuklukları, son dönem karaciğer hastalığı, mitokondriyal hastalıklar, konjenital glikolizasyon bozuklukları, hemofagositik lenfositosis ve ilaç/toksik etkiler sonucunda gelişebilir [23].

Kronik kolestazda intrahepatik nedenlerin American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 2005 yılından itibaren önerdiği sınıflama Tablo 3'de verilmiştir [24].

2.4. Neonatal Kolestazın Obstrüktif Nedenleri

2.4.1. Biliyer Atrezi

İlk kez 1891 yılında John Thompson tarafından "konjenital biliyer tıkanıklık" olarak tanımlanan biliyer atrezi , intra ve ekstrahepatik safra yollarının bir kısmının ya da tamamının obliterasyonuna yol açan progresif inflamatuvar bir kolanjiyopatidir [6, 25]. Neonatal kolestazın en sık nedenlerinden biri olup, obstrüktif nedenlerin ise ilk sırasında yer alır. İnsidansı 1/17000-18000 ve kızlarda biraz daha sık görülür. Bebeklerde en sık karaciğer transplan- tasyon endikasyonu oluşturur. Safra akımının bozulması sonucu; kronik kolestaz, hepatoselüler hasar, fibrozis ve en nihayetinde siroz gelişimine neden olmaktadır [25].

Biliyer atrezi tek bir etiyoloji ile oluşan bir hastalık olmakla beraber, etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak kesin olmasada reovirüs 3, rotavirüs ve CMV gibi viral enfeksiyonlar, genetik faktörler ve immünomodülasyondaki bozuklukların hastalıkla ilişkili olabileceği bilinmektedir [1, 25, 26]. Farklı etiyolojiler ile gelişmektedir. Ancak sonuçta biliyer inflamasyon, lümen obliterasyonu ve fibrozis ile sonuçlanan ortak bir fenotip ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak iki fenotipte olabilmektedir.

- a. Sendromik Biliyer Atrezi: Biliyer anomali dışındaki anomaliler ile birliktelik sözkonusudur. Kötü prognoz vardır. Tüm biliyer atrezilerin % 10'luk kısmını oluşturur.

Polispleni, aspleni, situs inversus, konjenital kalp hastalıkları, portal ven anomalileri, inferior vena kava yokluğu ve intestinal malrotasyon gibi anomaliler bulunabilmektedir. Bu tipteki hastaların büyük çoğunluğunu kız hastalar oluşturmaktadır.

- b. Non-sendromik Tip: Sendromların eşlik etmediği ve izole olarak biliyer atrezinin gözleendiği formdur ve yaklaşık olarak % 90 oranında görülmektedir [27].

Tablo-3: Kronik intrahepatik kolestaz etiyolojisi

A- Membran transport ve sekresyon bozuklukları
1- Kanaliküler sekresyon bozuklukları
a- Safra asit transportu (bile salt export protein "BSEP" eksikliği)
i-Persistan, ilerleyici= Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 2
ii-Tekrarlayıcı, benign= Benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC) tip 2
b- Fosfolipit transportu-Multi drug rezistan protein (MDR3) eksikliği= PFIC tip 3
c- İyon transportu=Kistik fibrozis
2- Kompleks/multiorgan hastalıkları
a- Familial intrahepatik kolestaz (FIC) 1 eksikliği
i- Persistan, ilerleyici= PFIC tip 1 (Byler hastalığı)
ii- Tekrarlayan, benign= BRIC tip 1
b- Neonatal iktiozis- sklerozan kolanjit sendromu- (NSC)
c- Artrogripozis- renal disfonksiyon- kolestaz (ARC) sendromu
B- Safra asit biyosentez ve koagülasyon bozuklukları
1- Delta 4-3 oksosteroid 5 beta redüktaz eksikliği
2- 3 beta OH 5 C27 steroid dehidrogenaz/izomeraz (oksiredüktaz) eksikliği
3- Oksiterol 7 alfa hidroksilaz eksikliği
4- Familial hiperkolanemi
C- Embriyogenez bozuklukları
1- Alagille sendromu (sendromik safra kanal azlığı)
2- Duktal plate malformasyonları (Caroli hastalığı, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı "ARPKD", otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı "ADPLD")
D- İdiopatik neonatal hepatit

Anatomik olarak tutulan yere bağı olarak üç tipe ayrılır. Tip 1'de ana safra kanalları tutulmuştur, proksimal kısım sağlamdır. Tip 2'de hepatik kısım tutulmuştur. Tip 3'de ise porta hepatisteki sağ ve sol hepatik safra kanalları tutulmuştur [1].

Klinik Bulgular: Biliyer atrezinin kilit bulguları doğumdan sonra başlayan sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli idrardır. Bulgular dışında hastalar genellikle sağlıklı görünümlü infantlardır. Biliyer atrezili hastalarda klinik olarak sarılık ve fizik muayenede hepatomegali bulunur. Sarılık yaşamın ilk günlerinden itibaren olabileceği gibi, 2.-3. haftalarda da ortaya çıkabilir. Genellikle term bebeklerde görülmektedir. Ayrıca takiplerde karaciğerin giderek sert bir yapı kazandığı dikkati çekebilir. Ayrıca bu hastalardaki yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve K vitaminlerinde eksiklik görülebilir. Nadirde olsa bazen hastalar K vitamini eksikliğine bağlı kanama tabloları ile başvurabilirler. Göbek bağı kanaması ya da intrakraniyal kanamalar (İKK) gibi [25].

Tanıda abdominal ultrasonografi (USG), hepatobiliyer sintigrafi ve karaciğer biyopsisi yer almaktadır. USG'de açlığa rağmen kontrakte bir safra kesesi ve karaciğer hilusunda safra kanal artıklarına ait üçgen ya da tubuler şekilli "triangular cord sing" gözlenebilir [27]. Abdominal USG ayrıca koledok kistinin ayırıcı tanısı için ve sendromik tip biliyer atrezide olabilecek bazı abdominal anomalileri göstermede değerlidir [25, 27]. Sintigrafide ise safra yolu üzerinden radyoaktif maddenin barsağa geçişinin olup olmadığını göstermektedir. Biliyer atrezinin yanında intrahepatik kolestazda da geçiş olmayacağı için ayırıcı tanıda anlamlı değildir. Ancak geçiş varsa biliyer atrezi tanısından uzaklaşılabilir [2]. Akolik gaitalama devam eden tüm hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Biyopside safra kanalı proliferasyonu, portal ödem ve fibrosiz histopatolojik olarak gösterilebilir. Bu üç yöntemle %90'ın üzerinde tanıya ulaşılabılır. Bazı vakalarda tanısal laparotomi gerekebilmektedir [25].

Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP), perkütan kolanjiyografi ve intralüminal safra yollarının ve kesesinin değerlendirilmesi diğer tanısal yöntemler arasındadır. Mağnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), 3 ayını tamamlamamış bebeklerde tanı için yeterli değildir. Yenidoğanda serumda konjuge bilirubin bakılması ve ailelere verilen dışkı rengi skalası ile akolik dışkının saptanması gibi tarama yöntemleri mevcuttur [25, 26].

Biliyer atrezi yaşamın ilk iki ayı içerisinde cerrahi girişim gerektiren bir hastalıktır. Zaman, hastaların siroza gidişi nedeniyle çok önemlidir. Tedavi cerrahidir. Amaç safra akımının sağlanmasıdır. Bunun için Kasai portoenterostomisi kullanılmaktadır. Cerrahi yöntemde safra yollarının atrezik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak, jujenal bir "Roux-en-Y"

segmentinin karaciğer hilusuna anastomozudur [2, 25]. Kasai operasyonundan sonra en sık kolanjit olmak üzere, bakteriyel peritonit ve siroz gibi komplikasyonlar görülebilir [2].

Biliyer atrezide halen en iyi tedavi şekli karaciğer transplantasyonudur. Erken dönemde yapılan Kasai operasyonu sonrasında ya da başarısızlığında karaciğer transplantasyonu yapılmalıdır [26, 28].

2.4.2. Koledok kistleri

Yenidoğan kolestazlarının %2'sini oluşturur ve neonatal kolestazının ikinci en yaygın cerrahi nedenidir. Klinik olarak biliyer atreziye benzer ve konjuge bilirubinemi, hepatomegali, akolik dışkı ile karakterizedir. Bu nedenle biliyer atrezi ile sık karışır. Vakaların %18'lik kısmı bir yaşın altında bulgu vermektedir. Tanı abdominal USG ile yapılmaktadır. Tedavisi kist eksizyonu ve hepatikoenterostomi yapılmasıdır. Uzun süreli izlemi son derece iyi olup, koledikolitiasis ve pankreatit ise nadir komplikasyonlarıdır [2, 25].

2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi

Karaciğer biyopsilerinde histopatolojik olarak portal alanda intralobüler safra kanallarının azalması veya yokluğu ile belirlenen bu anatomik bozukluk, kronik kolestazın nadir nedenlerinden biridir. Sendromik (Alagille sendromu) ve non-sendromik olarak görülebilir.

Alagille sendromu (arteriyo hepatik displazi) otozomal dominant geçen karaciğer, kalp, yüz, iskelet, böbrek ve vasküler etkileri olan bir sendromdur [1]. Yirminci kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan Jagged 1 (JAG 1) genindeki mutasyon sonucu gelişir [25]. İlk kez Alagille ve ark. tarafından bildirilmiştir. Sıklığı 70.000 canlı doğumda birdir [25, 29]. Kronik kolestaz klasik yüz görünümü (çıkık alın, düz köprülü burun, hipertelorizm, derin gözler, ufak çene), kardiyovasküler sistem anomalileri (periferik pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt), iskelet anomalileri (en sık kelebek vertebra) ve posterior embriyotokson (korneanın iris ile birleştiği yerde pigment birikimi) en sık görülen bulgularıdır. Daha nadir olarak ise ektopik böbrek, renal arter stenozu, mental motor retardasyon, büyüme-gelişme geriliği ve pankreas yetmezliği görülür [1, 29].

Kronik kolestaz vakaların %95'de ve yenidoğan döneminde görülür. Klasik yüz görünümü genellikle 3-5. yaşlarda belirginleşir. Hepatomegali sık görülür, splenomegalide eşlik edebilir. Artan lipit seviyelerine sekonder olarak ksantomlar bulunabilir. Biyopside safra kanalı proliferasyonu olabileceğinden biliyer atrezi ile de karışabilir. Altı aylıktan küçük

bebeklerde %60, altı aydan sonrakilerde %95 oranında karaciğer biyopsisinde safra kanal azlığı tespit edilmektedir. Alagille sendromlu hastaların %90'nından fazlasında kardiyak anomali eşlik etmektedir [29]. Kardiyak anomaliler erken dönemdeki ölümlerin ana sebebidir [30]. Posterior embriyotokson en sık göz bulgusudur [29]. Safra asiti artışı kendini kaşıntı ve malnutrisyon olarak gösterir [2].

İlerleyici karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Bu durumda karaciğer nakli gerekir. Karaciğer nakli Alagille sendromlu hastaların %25'inde uygulanmaktadır. Nakil gereken hastalar dışındaki tedavi kronik kolestazlı hastalara uygulanan destek tedavisi ve mevcut anomalilere yönelik tedavi şeklindedir. Hastalar ayrıca kaşıntı yönünden tedavi edilmeli ve nutrisyonel destek almalıdırlar [29].

Nonsendromik tip klinik ve biyokimyasal olarak sendromik tipe benzemekle birlikte klinik seyir hızlı ve karaciğer yetmezliği daha erken gelişmektedir [1].

2.4.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit

Sklerozan kolanjit çocuklarda kronik kolestazın ve sekonder biliyer sirozun nadir bir nedenidir. İntrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve tıkaçıcı fibrozisi ile karakterizedir. Sarılık ve akolik dışkı genellikle hayatın ilk iki haftasında ortaya çıkar. Kolanjiyografideki tespah tanesi görünümü hastalığa karakterizedir. Tedavide ursadeoksikolik asit (UDKA) verilmektedir. Ancak siroz gelişen vakalardaki tedavi şekli karaciğer transplantasyonudur [31].

2.4.5. Caroli Hastalığı

İntralobüler safra kanallarının kistik dilatasyonudur. Çocukluk çağı yada genç adult dönemde ortaya çıkar. Bulguları genellikle kolanjit bulguları şeklindedir. Koledok kisti, asendan kolanjit, kolelitiasis ve kolanjiyokarsinom sıklığı artmıştır. Tanı USG ve kolanjiyografi ile konmaktadır. Tedavi her komponent için ayrı ayrı yapılır. Kolanjit için antibiyotik, kolelitiasis için cerrahi ve kistik değişim için ise cerrahi eksizyon şeklindedir [32].

2.4.6. Konjenital Hepatik Fibrozis

Konjenital hepatik fibrozis genellikle otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili ve diffüz periportal ve perilobüler fibrozis ile karakterizedir. Fibrozis sonucu santral ya da sublobüler venlerin kompresyonu mevcuttur. Hastaların çoğunda polikistik böbrek hastalığı nadiren nefronofitizis eşlik etmektedir. Hastalık genellikle çocukluk çağında hepatomegali ya da portal hipertansiyona sekonder olan kanamalar ile ortaya çıkmaktadır. Serumda bilirubin

ve aminotransferazlar genelde normal, alkalen fosfataz (ALP) hafif artış gösterebilir. Tedavi özefagial varislere bağlı kanamaların önlenmesi şeklindedir [32].

2.4.7. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis

USG'de proksimal safra duktus dilatasyonu ile birlikte taş veya tıkaçların görölmesiyle tanınır. Akolik dışkı ve hepatobiliyer sintigrafide safra akışı yoksa tam tıkanmadan bahsedilir. Tedavide UDKA kullanılır. Akolik dışkılama ve biliyer tıkanma devam ederse perkütan ya da cerrahi olarak biliyer drenaj sağlanmalıdır [1].

2.5. Neonatal Kolestatın Hepatoselüler Nedenleri

2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit

Neonatal hepatit etiyolojik bir tanı olmayıp, metabolik ve enfeksiyöz bir neden olmaksızın, histolojik olarak karaciğerde dev hücrelerin görölmesi ile karakterize olup, bu histolojik bozuklukların varlığında kolestatik hastalığı tanımlayan bir terimdir [23, 33]. İntrahepatik kolestatların yaklaşık %40'ını oluşturur [1]. Sporadik ve ailesel olmak üzere iki tipi vardır [23]. Eski serilerde en sık rastlanılan tanı olan neonatal hepatit sıklığı 4800 ile 9000 canlı doğumda bir olarak verilmiştir. Olguların önemli bir kısmında etken gösterilemese de spesifik enfeksiyonlar ve metabolik bozuklukların neonatal hepatit şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Erkeklerde daha sık görölmektedir. Histolojik olarak lobüler yapı bozulmuştur. Hepatositlerin birleştiği yerlerde çok çekirdekli dev hücreler görölmektedir. Ayrıca artmış ekstramedüller hematopoez, değişik düzeylerde de inflamasyon ve belirgin kolestat saptanır. İnküzyon cisimcikleri, steatoz veya karaciğerde depolanmış çeşitli maddelerin saptanması veya pozitif aile hikayesi varlığı metabolik, viral ve ailevi neonatal hepatit nedenlerinin ayırıcı tanısında yol göstericidir. Gelişmiş görüntüleme teknolojileri, viral incelemeler ve doğumsal metabolik hastalıkların tespiti için uygulanan ileri düzeydeki biyokimyasal ve moleküler metodların geliştirilmesi sonucunda idiyopatik veya kriptojenik neonatal hepatit tanısı konan çocukların sayısı giderek azalmaktadır [34].

Klinik belirtileri sarılık, akolik dışkı ve kanamalar şeklinde olabilir [23]. Sarılık doğumdan itibaren veya ilk üç ayın içerisinde ortaya çıkabilir [33]. Yenidoğanların %50'sinde ilk haftada sarılık vardır [35]. Akolik dışkı genellikle bulunmaz, ancak ilerlemiş kolestat durumunda görülebilir. Karaciğer ve bazende dalak büyük ve serttir. Biyokimyasal olarak bilirubin ve aminotransferazlarda yükseklik saptanır. ALP ve GGT düzeyleri değişik seviyelerde artmış olabilir [35, 36].

İdiyopatik neonatal hepatitte histolojik bulgular nonspesifik olmakla birlikte ayırıcı tanıya gidilmesi için karaciğer biyopsisi gereklidir. Biyopside lobüler yapının bozulması, hepatositlerde balon dejenerasyon, fokal nekroz alanları ve multinükleer dev hücreler saptanır. Portal alanda nötrofil, lenfosit ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, portal fibrosiz ve ekstramedüller hematopoez görülür [37]. Karaciğer biyopsisinin duyarlılığı %95'in üzerindedir. Abdominal USG'de safra kesesinin görüntülenmesi ile biliyer kanalda kistik değişimin olmaması idiyopatik neonatal hepatit tanısını destekler [38]. Sintigrafide radyonüklitin barsağa geçtiği görülmektedir [22].

Tedavisi genellikle destekleyici tedavi şeklindedir. Prognoz nispeten iyidir. %75 remisyon sağlanırken %25 fulminan seyir görülür [39]. Karaciğer transplantasyonu tedaviye cevap alınamayan hastalarda söz konusudur [23].

2.5.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz

Bu tanılardaki infantlarda sarılık, hepatomegali, kusma, laterji, ateş ve peteşi bulguları olabilir. İnfüksiyon transplasental, perinatal ya da postnatal yolla; kontamine sıvılar ile temas ve kan transfüzyonu ya da emzirme ile olabilir. Transplasental geçiş gebeliğin herhangi bir döneminde olmak üzere en sık üçüncü trimester ile ilişkilidir. Bu geçiş şeklinde sfiliz, toksoplazmosis, rubella ve CMV ön plandadır. Perinatal geçişte annenin vajinit ya da endometrit olması ve fetusun enfekte olmuş amniyon mayi ile kontamine olması gerekir. Bu yolla ise en sık listeriya, herpes ve yine CMV etken olarak ön plandadır. Postnatal geçişte ise ya kan transfüzyonu ya da annenin enfekte sekresyonları ile temas söz konusudur [40, 41]. Neonatal kolestaz ile ilişkili ajanlar CMV, herpes simpleks virüs (HSV), varisella, rubella, enterovirüsler (coksaki, echovirüs), adenovirüs, parvovirüs-B19, insan herpes virüs-6 (HHV-6), hepatit B, HIV (insan immün yetmezlik virüsü), troponema pallidum ve toksoplazmosis olabilir. En sık görülen etken CMV'dir. Hepatit C virüsü vertikal geçiş nedeniyle neonatal kolestazın çok nadir bir nedenidir. Hepatit hasarının derecesi çok değişkendir. Ortak labaratuvarında konjuge hiperbiliribunemi, safra asitleri, ALP ve aminotransferazlar artmıştır. Bu infantların çoğunda sarılık olmakla birlikte, döküntüler görülebilir ve bu infantlar genellikle hasta görünümündedir. Ortak labaratuvar değerlerin dışında etkene yönelik spesifik testlerde pozitif olabilir [40].

Bakteriyel enfeksiyonlar; karaciğer ve dalaktaki retikuloendotelyal sistem, kan dolaşımından bakterilerin temizlenmesinden sorumludur. Fakat yenidoğanda redikuloendotelyal sistem sıklıkla immatürdür. Kompleman ve opsonin miktarlarında az olduğundan bu

durumların bir sonucu olarak, yenidoğanın hepatositlerinin direk invazyonu söz konusudur [41]. Kolestaz sepsis, ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlar ve alkolik hepatitli hastalarda sıklıkla gelişir [16].

Hepatomegali ve sarılık, yenidoğan sepsisininde klinik bulguları olabilmektedir. Gram negatifler ağırlıkta olmak üzere hem gram negatif hem de gram pozitif etkenler yenidoğan enfeksiyonundan ve sepsisinden sorumlu olabilirler. Hepatotoksisite direk olabileceği gibi bakteri hücre duvarından kaynaklı dolaşımdaki endotoksinlere (lipopolisakkarit=LPS) sekonder gelişebilir [16, 41]. Ayrıca endotoksinler safra akımını azaltarakda kolestaza neden olabilirler [42]. Bu durumda en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli*'dir, daha nadiren grup B streptokoklarda etken olabilmektedirler. Karaciğer abseleri umbilikal kateterizasyon sonucu gelişebilir. Nadir görülür ve en sık etken *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'tur [41].

Sarılıkla ilişkili bakteriyel enfeksiyonlar en sık üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir. Postnatal 2. ve 8. haftalar arasında görülmektedir. Bu enfeksiyonlar nadiren ateş ve üriner semptomlara yol açar. Öyküde laterji, irritabilite, azalmış beslenme ve sıklıkla kusma ve diyare olabilir. Erkek cinsiyet kız cinsiyetten daha sık olarak etkilenir. Genitoüriner sistem anomalisi nadir bulunur. Sıklıkla hastalarda hepatomegali bulunmaktadır. Labaratuvarında konjuge hiperbilirubinemi, ılımlı bir aminotranferaz artışı ve polimorf hücrelerin hakim olduğu lökositoz bulunmaktadır. Üriner analizde piüri olabilir ve kültürlerde izole edilmiş olan en sık etken *E.coli*'dir. Hepatik patoloji nispeten iyidir ve histolojik olarak safra stazının nonspesifik bulguları, periportal inflamasyon ve Kupffer hücre hiperplazisi mevcuttur. Tedavi uygun antibiyotik tedavisi şeklindedir. Uygun tedavi sonrasında sarılığın düzelmesi serumdaki bilirubin-protein konjugatları nedeniyle gecikebilir. Kolestaz ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonu olan infantlarda altta yatan bir metabolik hastalık olabileceği (örn. galaktozemi) akılda tutulmalıdır [41].

Konjenital sfiliz penisilin tedavisi ve maternal taramaya rağmen, perinatal enfeksiyon olarak ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Şiddetli enfeksiyonlarda prematürelilik, apne, hepatosplenomegali, sarılık, hidrops fetalis, cilt ve mukozalarda lezyonlar, rinit, osteokontrit, osteomyelit, periostit ve pseudoparalizi ile sonuçlanabilir. Bulgular doğumda olabileceği gibi günler ya da haftalar içinde gelişebilir. Hafif enfeksiyonda ise anikterik hepatit, düşük doğum ağırlığı ya da pürülan nazal akıntı ile görülebilir. Konjuge hiperbilirubinemi ve aminotranferazlarda artış vardır. Karaciğer histolojisinde intralobüler fibrozis ve sentrolobüler mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Ayrıca gümüş boyama ile spiroketler gösterilebilir.

Konjenital sfiliz hepatiti olan her yenidoğanda ayırıcı tanıda akıla getirilmelidir. Tedavisi parenteral penisilin tedavisi şeklindedir [41].

Tüberküloz hepatiti oldukça nadirdir. Maternal miliyer tüberküloz nedeni ile gelişir. Genellikle solunumsal semptomlar ön plandadır. Karaciğerde nekroz ve onu çevreleyen dev hücreler ile tüberküloz basilinin kendisi bulunabilir. Klinik sonuç genellikle fataldir. Tedavi antitüberküloz tedaviyi kapsamaktadır [41].

Toksoplasmosis hepatit ve santral sinir sistemi tutulumu ile görülür. Histolojik olarak hepatit ve nekroz alanları vardır. Tedavisi pritamın-sülfodiazinle mümkündür [41].

CMV transplasental, perinatal ve postnatal olmak üzere her üç şekilde geçişi söz konusudur [41]. Enfeksiyöz nedenlerin içinde en sık rastlanılan etkindir [43]. Çoğu infant genellikle asemptomatiktir. %5-10'luk bir kısımda ise düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, trombositopeni, koryoretinit, hepatosplenomegali ve direkt hiperbilirubinemi ile ilişkilidir. Karaciğer histolojisinde dev hücre transformasyonu ile safra kanal epitelinde ve bazende hepatosit ile Kupffer hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulunabilir. Safra stazı, inflamasyon, fibrozis ve safra kanal proliferasyonu diğer histolojik bulgularındandır. Uzun süreli takiplerde hepatomegalinin gerilediği ancak portal hipertansiyonun geliştiği gösterilmiştir. Tedavi bir antiviral ajan olan gansikloviri ve CMV immünoglobulinini içerir. Foskarnet, gansiklovir direnci söz konusu olduğunda alternatif tedavi seceneğidir [41].

Herpes hepatiti yenidoğanda jeneralize hastalığın bir parçası olarak görülebilir. Semptomlar postnatal 4-8. günlere kadar belirgin değildir. Konjenital herpes enfeksiyonunda bulgular mikrosefali, cilt ve mukozalarda nekrotik, ülseratif, veziküler ya da purpurik lezyonlar şeklindedir. Karaciğer hafif etkilendiğinde sarılık, hepatosplenomegali ve anormal koagülasyon faktörleri şeklindeyken, ağır vakalarda ise gastrointestinal kanamalar, koagülopati, ensefalit ve nöbetler görülebilmektedir. Histolojik olarak karaciğerde nekroz ve hepatositlerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülmektedir. Tedavi de asiklovir kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan vakalarda ölüm gerçekleşebilmektedir [41].

Konjenital rubella insidansı aşılanmanın rutin olduğu bölgelerde azalmıştır. Hepatik tutulum konjenital rubella enfeksiyonunda yaygındır. Hepatomegali nedeniyle her zaman görülür, ayrıca splenomegali, sarılık, kolestaz (konjuge hiperbilirubinemi, yükselmiş ALP ve aminotransferazlar) da görülebilir. Konjenital rubella oftalmik (katarak, mikrooftalmi, glokom, koryoretinit), işitsel (sensörinöral tip kayıp) ve nörolojik (mikrosefali, meningoensefalit, mental

reterdasyon) anomaliler ile ilişkilidir. Gelişme geriliği, trombositopeni ve purpurik cilt lezyonları görülebilir. Histolojik olarak portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, intralobüler fibrozis ve ekstramedüller hematopoez şeklindedir. Tanı virüs izolasyonu ile koyulur. Serolojik testler tanıda kullanılabilir. Tedavi destekleyici tedavi şeklindedir. Hepatit genellikle düzelmektedir [41].

Yenidoğanın hepatit B enfeksiyonu ya kronik hepatit B taşıyıcısı anneden ya da son trimesterde geçirilen bir akut enfeksiyonu sonucunda gelişir. İnfantta 4-16. haftalar arasında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifleşir ve bu hastalar asemptomatik taşıyıcı olurlar. Bazı infantlarda hepatit B'nin kronik aktif formu gelişebilir ve bu durum bazen zamanla siroza ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilir. Tanı serolojik testlere dayanmaktadır. Enfeksiyonun engellenmesi için doğumdan sonra 12 saat içinde hepatit B immünglobini ve aşı uygulaması yapılmalıdır. Eğer infantta viral replikasyon tespit edilirse interferon $\alpha 2b$ veya lamuvidin ile tedavi verilebilir [41].

Enteroviruslerden; Coxackie grup B ve Echovirus 6, 9, 11, 14, 19 ile masif hepatic nekroz ve fulminan karaciğer yetmezliği gösterilmiştir. Prenatal, perinatal ya da postnatal virus geçişi olabilir. Beslenmede bozulma, ateş, letarji, sarılık, diare ve cilt döküntüleri olabilir. Tanı virüs izolasyonu şeklindedir. Tedavi destekleyicidir, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda intravenöz immünglobulin kullanılabilir. Parvovirus B19, beşinci hastalık etkeni olarak aplastik anemi ile birlikte akut hepatitten fulminan hepatite gidiş gösterebilir. Tedavide monoklonal anti CD52 antikoru bazı olgularda başarı sağlanmıştır. Bazı çalışmalarda reovirus tip 3 antikoru biliyer atrezi ve neonatal hepatitli infantların serumlarında yüksek bulunmuş olsa da bu ilişki tam anlamıyla doğrulanmamıştır. Transfusion transmitted virus (TTV) enfeksiyonunun da neonatal hepatite yol açtığı ve yüksek doz gammaglobulin tedavisine iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. HIV enfeksiyonu genellikle vertikal geçiş gösterir; jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, sarılık, tekrarlayan bakteriyel ya da fırsatçı enfeksiyonlar eşlik edebilir. Karaciğerde histolojik olarak lenfosit infiltrasyonu, nekroz, hepatosit ve safra kanallarında hasar görülür. 18 aydan küçük infantlarda enfeksiyonun tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilmelidir ve antiretroviral tedavi uygulanmalıdır [41].

2.5.3. Kolestatik Sendromlar

2.5.3.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz (PFIC)

Bu grupta hepatoselüler nedenli ilerleyici kolestaz ile seyreden bir grup genetik hastalığı tanımlar. PFIC'in bütün tipleri otozomal resesif geçiş göstermektedir [1]. İlk kez

Clayton ve ark. tarafından bildirilmiştir. Hastalığın görülme sıklığı 1/50.000-100.000'dir [44]. Safra içeriğinin şınmasını sağlayan taşıyıcı sistemin bozukluğu ile giden hastalıklar grubudur. Taşıyıcı sistemler ATP bağımlı çalışır. Taşınamayan toksik maddeler karaciğerde birikir ve hepatosit hasarına neden olur. Kolestaz genellikle hayatın ilk yılında gelişir. Siroz gelişmesi ise süt çocukluğu döneminden ergenlik dönemine kadar geniş bir süre içerisinde olabilir.

Klinik olarak sarılık, kaşıntı, büyüme-gelişme geriliği, rekürren epistaksis, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler görülebilir. Pankreatik yetersizlik ve buna bağlı yağ emilim bozukluğu, ishal gelişebilir. Karaciğer yetersizliği geliştikçe zamanla buna bağlı komplikasyonlar ve belirtiler de ortaya çıkar. Hastalık taşınma genindeki bozukluğa göre üçe ayrılır [2].

Hastaların ayrımı serum GGT düzeyine göre yapılmaktadır. GGT düzeyi düşükse PFIC 1 ve 2, yüksek ise PFIC tip 3 olarak ayrılır [8].

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 1 (PFIC-1)

Byler hastalığı ve bening rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC) olarakta bilinir [45]. Klinik kriterlerden ziyade genetik bir tanımlamadır. ATP8B1 (önceleri FIC1 geni olarak biliniyordu) genindeki mutasyonlardan dolayı oluşan bir hastalıktır. Bu gen 18q21-22'de lokalze olup P-tip ATPaz proteini (FIC-1 proteini) kodlamakta ve fosfolipidlerin karaciğer membranına alınmasından sorumludur [44]. Aynı gen karaciğer dışında mesane, barsak, pankreas ve mide dokularında da bulunmaktadır. Hayatın ilk bir yılı içinde başlayan sarılık ve kaşıntı ile başlayan karaciğer yetmezliği ve siroza ilerleyebilen bir hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 2 ay olup, diğer bulguları arasında büyüme gelişme geriliği, sağırılık, diyare, pankreatit ve yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri görülür. Hastalarda ergenlik dönemine gelmeden karaciğer yetmezliği gelişir. K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar, D vitamini eksikliğine bağlı rikets ve E vitamini eksikliğine bağlı olarak nöromusküler disfonksiyonlar görülebilir. Hastalarda ilerleyici karaciğer hastalığının bir belirtisi olarak hepatosplenomegali bulunabilir. Hayatın ikinci dekatında genellikle siroz gelişmektedir. Kaşıntı kolestazın mojör bir bulgusudur va sarılık düzeyi ile ilişkili değildir. Uzun süreli kaşıntıya bağlı deride kalınlaşma ve ekskoriasyonlar gelişebilir. Büyüme geriliği diğer önemli bir bulgudur. Hastaların çoğunda boy kısalığı bulunmaktadır. Ayrıca hastalarda rekürren pankreatit ve diyare atakları, nörosensoriyal işitme kaybı, ökrürük ve weezing görülebilir. İnatçı diyare sonucu hastalarda malabsorbsiyon gelişebilmektedir [44, 45].

Hastalarda tipik olarak normal ya da düşük serum GGT ve kolesterol düzeyleri bulunmakta iken serum safra asiti düzeyleri ve ALP yüksektir. Aminotransferazlar başlangıç dönemlerinde normal ya da hafif yüksek iken hastalığın ilerleyen dönemlerinde yükseliş gösterirler. Histolojik olarak orta derecede hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz görülebilir. Minimal dev hücre formasyonu ve hepatositlerde balonlaşma görülebilir. İntrahepatik kolestazın yanında portal alnda fibrosiz ve safra kanalikül proliferasyonu bulunabilir [45].

İlk bulunduğu PFIC-1 geni olarak adlandırılan 18q21-22 üzerinde bulunan hastalıktan sorumlu bu gen daha sonra ATP8B1 olarak yeniden isimlendirilmiştir. BRIC'te de aynı gen üzerinde mutasyonlar söz konusu iken klinik ve prognozda farklılık bulunması çevresel ve genetik heterojenite olduğunu düşündürmüştür. En sık görülen mutasyon şekli missense mutasyondur. Mutasyonlar sonucunda safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı ve kanaliküler ekskresyonu bozulur. FIC1 geninin ekspresyonu, FXR'ın posttraslasyonel modifikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. FXR nükleer bir proteindir ve nükleus içine girerek aktive olmaktadır. FXR'nin inhibitör transkripsiyon faktörleri olan ileal lipid-bağlayıcı protein (ILBP), kısa heterodimer partner (SHP) ve BSEP'i aktive eder. FXR bu yolla apikal sodyum bağımlı safra asit taşıyıcısı ve kolesterol 7 α hidroksilaz ekspresyonunu inhibe eder. Sonuçta bu değişikliklerin net etkisi intestinal safra asitlerinin artmış geri emilimi ile belirgin hiperkolanemi ve azalmış safra asit sekresyonuna yol açar [45].

Tedavisi genel destekleyici tedaviden oluşmaktadır. Ayrıca eksternal biliyer diversiyon ve internal parsiyel ilial eklüzyon uygulanabilmektedir. Siroza ilerleyen vakalarda karaciğer nakli yapılmaktadır. Ancak nakil sonrasında çoğu hastada karaciğer dışı organ bulguları olan rekürren pankreatit, diyare, büyüme geriliği devam etmektedir. Ayrıca nakil sonrası hepatosteatozda gelişebilmektedir [45].

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFIC-2)

BSEP eksikliği olarakta adlandırılmaktadır. 2q24 kromozomu üzerinde bulunan ve kanaliküler BSEP'i kodlayan ABCB11 genindeki mutasyon PFIC-2'ye neden olmaktadır. Mutasyon sonucu bu hastalarda hepatik kanaliküler safra asit ekstresyonunda azalma sonucu karaciğer hastalığı gelişmektedir. Kliniği PFIC-1'e benzer ve hastalarda sarılık, kaşıntı, hepatosplenomegali ve büyüme geriliği görülür. Hepatik bulgular daha ağır görülmekle birlikte ekstrahepatik bulgular genellikle bulunmamaktadır. Normal serum GGT ve kolesterol düzeyleri bulunmaktadır. Hastalarda yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri ve buna bağlı bulgular

görülebilmektedir. PFIC-1'e göre daha hızlı karaciğer nakline gidiş varken, karaciğer naklinden daha fazla yarar görürler [45].

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 3 (PFIC-3)

Otozomal geçişli bir diğer progresif ailesel intrahepatik kolestaz durumudur. Bazı klinik özellikleri ile PFIC-1 ve 2'ye benzeyen, onlardan GGT yüksekliği ile ayrılan bir hastalıktır. Histolojik olarak karaciğerde safra kanal proliferasyonu, portal fibrosiz ve intra-ekstra safra kanallarında inflamasyon gözlenir. Hastalık 7q21 kromozomu üzerinde bulunan ve MDR3'ü kodlayan ABCB4 genindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır. MDR3 kanallıkları membranda fosfatidil kolini iç membrandan dış membrana taşıyan bir fosfolipit taşıyıcısıdır. Mutasyon sonucu fosfolipit transportu bozulmakta ve fosfolipitler safra içeriğine katılamadığı için safra asitlerinin deterjan etkisi ortaya çıktığından ağır safra kanalı hasarı oluşmaktadır. ABCB4 genindeki mutasyonlar sonucunda PFIC-3, erişkin biliyer siroz, düşük fosfolipit ilişkili kolelitiasis sendromu, geçici neonatal kolestaz, gebeliğin intrahepatik kolestazı ve ilaç ilişkili kolestaz olmak üzere farklı klinik tablolara neden olduğu gösterilmiştir [45, 46].

Semptomların başlama yaşı 1 ay ile 20 yaş arasındadır. Sarılık, akolk gayta, hepatosplenomegali ve kaşıntı görülebilir. Kaşıntı bu grupta daha nadirdir. Ayrıca bu hastalarda büyüme geriliği, yavaşça biliyer siroza ilerleme olur. Bu hastalarda portal hipertansiyon ve buna bağlı olarak özefagus varisleri görülebilir. Sarılık ilk başlarda aralıklı olmakta iken daha sonraları kalıcı hale dönüşebildiği gibi spontan olarak düzelebilir. Hastalarda kolelitiasis görülebilir.

Hastalarda serum GGT değerleri PFIC-1 ve 2'nin aksine yükselmiştir. Yaklaşık normalin 13 katına kadar yüksekliği görülebilir. Ayrıca serum aminotransferazları normalin 5 katı, konjuge bilirubin 2 katı, ALP normalin 2 katı yükselmiştir. Kolesterol düzeyi genellikle normaldir. Serum safra asit düzeyleri ise normalin 25 katına kadar yükselebileceği gibi normal değerlerde de bulunabilir [45]. Tedavide UDKA kullanılmaktadır. UDKA'ya yanıtız hastalar da karaciğer nakli endikedir [46].

Progresif ailesel intrahepatik tipleri klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de verilmiştir [47].

2.5.3.2. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları

Safra asiti sentez bozuklukları, ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestaza benzer klinik tabloya yol açarlar ve progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 4 (PFIC-4) olarakta

adlandırılırlar [2]. Safra asitleri karaciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır. Karaciğer hasarını başlatmada ya da ilerlemedeki rollerini tespit etmek zordur. Safra asiti biyosentezindeki bozukluklar neonatal hepatitin idiyopatik ve ailesel form kolestatik önemli bir nedeni olarak tanınmaya başlanmıştır. Safra asiti biyosentezindeki görevli enzimlerin eksiklikleri safra akışını sağlamakta görevli primer safra asitlerinin sentezlerinin azalması yanı sıra atipik safra asitlerinin de oluşmasına yol açarak karaciğer hasarına neden olmaktadır. Kolesterolden primer safra asitlerinin sentezlenmesine kadarki süreçte karaciğerde 17 basamakta enzim aktivitesi tanımlanmıştır. Sentezdeki bu enzimlerin eksikliğinde kolestatik hepatit gelişebilmektedir. Bu enzimlerin eksikliklerinde kolestatik dışında nörolojik hastalıklar ve yağ ile yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonlarında görülmektedir. Tedavi edilmedikleri takdirde progresif karaciğer hastalığına ilerleme ile morbidite ve mortaliteye yol açabilirler [48, 49].

Tablo 4: PFIC tipleri, klinik ve laboratuvar

PFIC tipi	PFIC-1 (Byler hastalığı)	PFIC-2 (BSEP eksikliği)	PFIC-3 (MDR3 eksikliği)
Gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Kromozom	18q21-22	2q24	7q21
Doku dağılımı	İnce barsak, karaciğer	Karaciğer	Karaciğer
Taşınan substrat	Aminofosfolipitler	Safra asitleri	Fosfolipitler
ALT	+	++	++
Bilirubin düzeyleri	++→N→+++	+→+++	+→+++
GGT	N	N	++
Serum safra asitleri	+++	+++	++
Histoloji	İntrakanaliküler kolestatik, azalmış kanaliküler GGT	Dev hücre formasyonu	Duktus proliferasyonu, portal fibrozis, siroz
Tedavi	Parsiyel biliyer diversiyon, ileal bypass	Karaciğer nakli, biliyer diversiyon	UDKA, karaciğer nakli, biliyer diversiyon

ATP8B1: ATPase Phospholipid Transporting 8B1 **ABCB11:** ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11 **ABCB4:** Multidrug resistance-associated protein 4 geni **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestatik **BSEP:** Safra tuzu eksport pompası **MDR3:** Multidrug resistance-associated protein 3 **ALT:** Alanin amino transferaz **GGT:** Gama glutamil transferaz **UDKA:** Ursadeoksikolik asit **N:** Normal **+**: Hafif artmış **++:** Belirgin artmış **+++:** Yüksek artmış

Bu enzim eksikliklerinden ilk tanımlanmış olan ve eksikliği en sık görüleni 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksiredüktazdır. Tanı ve başlangıç yaşı üç aylıktan erişkin yaşlara kadar değişebilmektedir. Sarılık, hepatomegali, büyüme geriliği ve yağ malabsorbsiyonu, steatore ve kaşıntı ile ortaya çıkar. Hastalarda ilerleyici sarılık ile beraber artmış aminotransferazlar ile konjuge hiperbilirubinemi bulunmakta ve GGT düzeyleri normaldir.

Oksisterol 7α -hidroksilaz hayatın erken döneminde bulgu veren şiddetli ve ilerleyici kolestazla birlikte hepatosplenomegali ve siroz gelişebilen bir enzim eksikliğidir. Hastalarda aminotransferazlar yüksek, GGT ise normaldir.

Δ^4 -3-oksosteroid 5β -redüktaz enzim eksikliği klinik olarak 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksiredüktaz enzim eksikliğine benzemektedir. Ancak GGT düzeyleri farklı olarak yüksektir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerdeki hasar daha ağır ve siroza gidiş daha hızlıdır.

Enzim eksikliklerinin tanısı; enzimin katalizlediği basamaktan önceki metabolitin yüksekliğinin tespiti şeklindedir. Tedavide hastaya safra asiti verilerek yeterli safra asit havuzu sağlanması ve toksik olabilen ara metabolitlerin düzeyinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla UDKA ve kolik asit kullanılmaktadır [48, 49].

2.5.3.3. ARC sendromu: Artrogriposis multipleks konjenita, Renal disfonksiyon ve Kolestaz

Artrogriposis multipleks konjenita ve renal disfonksiyonla beraber şiddetli kolestaz gelişimi ARC sendromu olarak bilinir. Otozomal resesif geçişlidir. Hastalarda nörojenik müsküler atrofi, hipotoni, beslenme yetersizliği, mikrosefali bulunabilir. Karaciğer hastalığı doğumda bulgu verir. Trombosit disfonksiyonu nedeniyle artmış kanama eğilimi söz konusudur. Hastaların GGT düzeyleri normaldir. Histolojik olarak intrahepatik safra kanal azlığı ve dev hücre formasyonu görülür. Bazı hastalarda karaciğerdeki kolestaz ve pigment değişimi ile Dubin-Johnson sendromuna benzerlik gösterir. Hastalarda nefrokalsinosis nedeniyle renal tübüler hücre hasarı da gelişebilir. Karaciğer hastalığı siroza ilerleyebilir. Hastalık 15q26 kromozomu üzerindeki proteinlerin golgi aygıtından vakuollere taşınmasında görevli VPS33B genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir [45].

5.3.3.4. Kuzey Amerika Hintliler Kolestazi

İntrahepatik kolestazın şiddetli, non-sendromik bir formu olarak rapor edilmiştir. Otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalık hayatın ilk yılı içinde gelişen kolestatik sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde ve GGT'de yükselme ile kendini gösterir. 16q22

kromozomundaki gen bölgesinin ürünü olan ve "cirhin" olarak adlandırılan protein defekti sonucu gelişir. Hastalık siroza ilerlemekle beraber tedavisi karaciğer nakli şeklindedir [45].

5.3.3.5. Ailesel Hiperkolanemi

Otozomal resesif geçişli ve hastaların çoğunda kaşıntı, malabsorbsiyon ile gelişme geriliği bulunan, karaciğer fonksiyon testlerinde hafif artış görülen bir hastalıktır. Familial kolonemide K ve D vitamini eksikliğine bağlı olarak kanama ve rikets görülebilir. Hastalarda genellikle UDKA tedavisine yanıt alınmaktadır [45].

2.5.3.6. Neonatal Dubin-Jhonson Sendromu

Tekrarlayıcı ve bening gidişli olan hastalık otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Serumda konjuge ve ankonjuge bilirubinlerin her ikisinde yüksekliğiyle seyredir. Total serum bilirubin düzeyi genellikle 1.5-6 mg/dl civarındadır ancak literatürde 25 mg/dl'ye çıkan değerlerde bildirilmiştir. Total serum bilirubin düzeyinin yarısından fazlasını konjuge bilirubin oluşturur. Hastalarda transaminazlar normal değerlerdedir. Pigment birikimi nedeniyle karaciğer karakteristik olarak kahverengi-siyah renk değişimine uğrar. Hastalık 10q24 kromozomu üzerinde bulunan, organik anyon transport proteini olarak görev yapan MRP2'nin defekti sonucu gelişmektedir. Nadiren yenidoğan döneminde kolestazla ilişkili sarılığa neden olmaktadır. Genellikle asemptomatik seyir gösterir [45, 50].

2.5.4. Metabolik ve Diğer Nedenler

2.5.4.1. Alfa1-antitripsin Eksikliği

α -1 antitripsin (AAT) serumda bulunan en önemli proteolitik enzim inhibitörüdür. AAT yaklaşık 55 kDa ağırlığında, nötrofil proteaz, elastaz, katepsin G ve proteinaz 3'ü inhibe eden bir glikopeptittir. AAT otozomal kodominant mutant Z aleli için homozigotluk PİZZ olarak adlandırılır ve bu klasik AAT eksikliğidir. AAT eksikliği aslında sık görülen bir genetik bozukluktur ve 3.000 canlı doğumda bir görülür. PİZZ varyantı sonucu oluşan mutant peptid karaciğer endoplazmik retikulumunda birikerek karaciğer hasarına neden olmaktadır. AAT eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı yenidoğanlarda kolestatik hepatit şeklinde görülebilir. Karaciğer tutulumu ilk 1-2 ayda farkedilebilir. Konjuge bilirubinemi mevcut olup, serum aminotransferazları hafif yükselmiştir. ALP ve GGT düzeyleride artabilir. Hastalarda sarılık, kaşıntı, hepatomegali, splenomegali, asit ve büyüme geriliği saptanabilir. Sarılık genellikle kendiliğinden kaybolur. Karaciğer hastalığı ise siroza kadar ilerleyebilir. Histolojide değişik derecelerde hepatoselüler nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis görülebilir. Periyodik-asit-schiff (PAS) boyası ile hepatositlerde anormal AAT proteinini gösteren

inklüzyonlar görülür. AAT eksikliğinin spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte siroza ilerlemiş vakalarda karaciğer transplantasyonu gereklidir [51].

2.5.4.2. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, epitelyal elektrolit tansport anomalileri, yükselmiş ter klor (Cl^-) düzeyi, pankreatik yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı ile karakterize genetik bir hastalıktır. Kafkasyalılarda potansiyel olarak daha sık görülmekte ve 2400 ile 3500 canlı doğumda bir görülmektedir. Otozomal resesif geçişli olup, bir membran kanal proteini olan CFTR genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Safra kanalındaki epitelin azalmış sekretuar fonksiyonu sonucu, safra kanallarında yoğun eozinofilik meteryal birikimi gözlenir. Bu durum fokal biliyer siroza kadar ilerleyebilir [52]. Kistik fibrozlu hastalarda multilobüler siroz gelişme riski %5-7 arasında olmakla beraber son zamanlarda kistik fibrozlu hastalarda daha iyi pulmoner bakım ile yaşam süresi uzamaya başladığından daha fazla görülmeye başlamıştır. Kistik fibrozlu hastalarda neonatal kolestaz, fokal biliyer siroz, multilober siroz, büyük safra kanalı kolanjiti, kolelitiasis ve yağlı karaciğer görülebilir [53]. Kistik fibrozlu hastalarda neonatal kolestaz yaklaşık %35 oranında gelişmektedir. Yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkabilir ve beraberinde hepatomegali görülebilir. Hastalarda konjuge bilirubin ve GGT düzeyleri yükselmiştir [52]. UDKA tedavisinden genellikle yarar görürler. Siroz gelişen vakalarda karaciğer nakli çok nadir uygulanır. Yararı ve etkinliği sınırlıdır. Alternatif olarak splenektomi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yapılabilir [54].

2.5.4.3. Hemokromatozis

Artmış demir birikim hastalıkları primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır ve birçok hastalık içermektedir. Neonatal hemokromatozis bunlardan biridir [55]. NH, ekstrahepatik siderozis ile birliktelik gösteren nadir, neonatal dönemin ciddi bir karaciğer hastalığıdır. Olguların birçoğunda intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnios ve prematürite vardır. Nadiren görülen ve hepatosellüler yetmezlikle karakterize olan bu hastalık yaşamın ilk gününden itibaren koagülopati, hipoglisemi, hipoalbuminemi, düşük fibrinojen düzeyleri, trombositopeni, anemi, direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile kendini gösterir. Tıbbi tedavide kullanılan antioksidan ve demir şelatörlerinin ciddi yan etkileri vardır ve etkili bir tedavi sağlamamaktadırlar. Olguların prognozu kötüdür ve sıklıkla karaciğer transplantasyonuna gereksinim duyulur [56].

2.5.4.4. Amino Asit Metabolizma bozuklukları

Hereditör tirozinemi, otozomal resesif geçişli, fumaril asetoasetat hidrolaz enzimi eksikliğine bağlı olarak tirozin seviyesinin yükselmesi sonucu karaciğer, böbrek ve periferik sinirlerin etkilendiği bir hastalıktır. Doğumda normal olan infantta bulgular 2-6. aylar arasında görülür ancak erken prezentasyon kötü prognoz göstergesidir. Akut hepatik kriz araya giren bir hastalıkla prespitem olur. Ateş, irritabilite, kusma, kanama, hepatomegali, sarılık, serum transaminazlarında yükselme ve hipoglisemi sıklıkla eşlik eder. Artmış metionin metabolitlerine bağlı olarak haşlanmış lahana kokusu duyulabilir. Kendiliğinden remisyon görülebileceği gibi, ilerleyici karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Krizler arasında büyüme geriliği, hepatomegali ve pıhtılaşma anomalileri genellikle devam eder. Siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riski yaşla birlikte artmaktadır. Laboratuvar bulguları alfa-fetoprotein (AFP) seviyesinde belirgin yükselme, serum ve idrarda süksinil aseton artışıdır. Çoğu hastada karaciğerde üretilen koagülasyon faktörleri azalmıştır. Serum aminotransaminazları akut hepatik ataklar esnasında sıklıkla yüksektir, atak dışı ya da hepatik yetmezlikte normal değerlerde olabilir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte karaciğer yetmezliği durumunda yükselebilir. Tedavide fenilalanin ve tirozinden fakir diyet ve tirozin yıkımını 4-hidroksifenilpürivat dehidrogenaz enzim düzeyinde inhibe eden nitisinon kullanılır ancak etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur [57].

2.5.4.5. Endokrin Bozukluklar

Pituiter hormon özellikle adrenokortikotrop hormon ve tiroid stimulan hormon (TSH) mekanizmaları tam anlaşılmasına rağmen, safra asit sekresyonu ve safra salgısında düzenleyici bir rol oynarlar. Pituiter hormonlar tek başlarına ya da kombine olarak etkileri, özellikle yenidoğanlarda sıklıkla hepatobiliyer semptomlar ile ilişkilidir.

Konjenital hipopituitarizm yenidoğanlarda pituiter disfonksiyonların en yaygın görülen şeklidir ve çeşitli tek gen defektleri ya da genetik sendromlar nedeni olabilir. Çoğu orta hat, oküler ve ürogenital defektlerle ilişkilidir. Konjenital hipopituitarizmin en yaygın formu septo-optik displazi sendromudur. İnsidansı 10.000'de bir olarak bildirilmiştir. Septo-optik displazi şu bulguların iki ve daha fazlasının birlikte görülmesiyle tanınır; 1- unilateral (%12) veya bilateral (%88) optik sinir hipoplazisi, 2- orta hat defektleri, 3- pituiter hipoplazi. Klinik olarak septo-optik displazi neonatal periyotta hipoglisemi, düzensiz göz hareketleri ve kolestaz ile birlikte görülür. Pituiter hormon eksikliği ile görülen kolestaz hafif, progresif ve genellikle 6-10 hafta içinde endokrin bozukluğunda tedavisi ile düzelmektedir.

Adrenokortikoid hormon ürünleri ve salgılamadaki defektler yenidoğanda ve erişkinde serum aminotransferaz yüksekliği ile ilişkili olabilen hafif düzeyde kolestatik nedeni olabilir. Ancak adrenokortikoid hormon fazlalığında ise hepatik komplikasyonlar ile ilişkili olabilir. Cushing sendromlu çoğu hastada metabolik sendrom ve bu sendromun hepatik komplikasyonları için risk taşır.

Tiroid hormonlarının karaciğer üzerine hem primer hem de sekonder etkileri vardır. Primer etkiler safra akımına bağlı safra asit salgısını üzerine iken sekonder etkiler lipid metabolizması, metabolik hız ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilere bağlıdır. Hipertroidi ile ilişkili karaciğer hasarı yaygındır ve bir hepatoselüler ya da kolestatik patern ile birlikte görülebilir. Serum aminotransferazlarındaki anormallikler hipertroidizmli hastalarda %27-37 olarak bildirilmiştir. Mekanizma, hepatik kan akımında yeterli bir artış olmaksızın hepatik oksijen ihtiyacında bir yükselme nedeni ile perivenüler alanda rölatif bir hipoksinin görülmesidir. Bu karaciğer hasarı olan çoğu hastada kendini sınırlarken, özellikle tirotoksikozlu hastalarda karaciğer hastalığının progrese olabildiği ve fulminan hepatik yetmezliğe ilerleyebildiği görülmüştür. Hipertiroidizmde kolestatik durum daha az olasıdır. GGT ve bilirubin yüksekliği hastaların %5-17'de görülür. Gözle görünür sarılık nadirdir ve genellikle sekonder olarak oluşmuştur. Hipertiroidi tedavisi ile karaciğer disfonksiyonunda geri dönebilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının geri döndürülebilir anormallikleri hipotiroidizmde de yaygındır. Buna ek olarak safra akımına bağlı safra asit salgısı azalmaktadır. Sonuçta hipotiroidizmde hem konjuge hem de ankonjuge bilirubinlerin birlikte arttığı hafif bir sarılık görülebilir. Hipotiroidili hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişebilme ihtimali bulunmaktadır [58].

2.5.4.6. Depo Hastalıkları

Gaucher hastalığı otozomal resesif kalıtılan ve sık görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Glukozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak retikuloendotelial sistemde glikozilseramid birikmesiyle oluşmaktadır. En sık gözlenen alt tipi olan Tip-1'de çocukluk yada erişkin dönemde ortaya çıkabilen trombositopeni, hepatosplenomegali, transaminazlarda yükselme ve kemik ağrıları ile karakterizedir. Tip 2 daha az sıklıkla görülür ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Tanı fibroblastlarda enzim eksikliğinin gösterilmesine dayanır. Tedavi rekombinant enzim verilmesi ya da daha küratif olarak kemik iliği naklini içerir [59].

Niemann-Pick hastalığı otozomal resesif kalıtılan, büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve hızlı ilerleyen nörodejeneratif bir hastalık olup, 2-3. yaşlarda ölümle sonuçlanmaktadır.

Sfingomyelinaz eksikliğine bağlı olarak, sfingomyelinin santral sinir sistemi ve fagositik sistemde depolanması sonucu klinik bulgular gelişir. Tip A ve C’de yenidoğan döneminde uzamış sarılık görülebilmekte iken, tip A’da genellikle 6 aydan önce hepatosplenomegali, lenfadenopati ve psikomotor gerilik başlar. Tip B ise bebeklik ya da çocukluk döneminde splenomegali ve rutin göğüs grafisinde diffüz retiküler infiltrasyonla bulgu verebilir. Tip C’deki hastalarda bozukluk kolesterol taşınmasında olduğundan erişkin döneme kadar yaşayabilirler. Tanı kemik iliği aspirasyonunda depo hücrelerinin görülmesi ve fibroblastlarda enzim düzeyi tayini ile konur. Spesifik bir tedavisi yoktur [60].

Wolman hastalığı otozomal resesif geçişli, asit lipaz eksikliği nedeniyle kolesterol esterleri ve trigliseritlerin visseral organların histiositik köpük hücrelerinde birikimi sonucu oluşur. Çok şiddetli kliniği ve yenidoğanda ölümcül olan bir hastalıktır. Klinik bulgular yaşamın ilk haftasında başlamakla birlikte inatçı kusma, beslenme zorluğu, steatore, hepatosplenomegali ve abdominal distansiyon şeklindedir. Hastalarda genellikle hiperlipidemi bulunur. Hepatik disfonksiyon ve fibrosiz görülebilir. Adrenal bezin kalsifikasyonu %50 hastadan daha fazlasında bulunmaktadır. Ölüm genellikle hayatın ilk 6 ayı içinde gelişmektedir. Tanı periferik lökositlerde ya da fibroblastlarda enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesine dayanır. Tedavide kolesterol sentezini inhibe eden farmakolojik ajanlar ve bunlara ilaveten verilebilen kolestramin ile diyet düzenlenmesini içerir. Ancak yararı tartışmalıdır. Enzim replasman tedavisinde yapılmaktadır [60].

Farber hastalığı otozomal resesif geçen, lizozomal bir enzim olan asid seramidaz eksikliği ile karaciğerinde dahil olduğu çeşitli dokularda seramid birikmesiyle karakterize bir hastalıktır. Hastalarda semptomlar genellikle hayatın ilk bir yılında ortaya çıkmaktadır. Karaciğerin hafif hastalığında sadece minimal karaciğer yağlanması görülürken, ağır vakalarda granüloamatöz lezyonlar görülmektedir. Spesifik bir tedavisi olmayıp, tedavi semptomatiktir [59].

Mukolipidozis II olarak bilinen I-cell hastalığı otozomal resesif geçişli, lizozomal enzimlerin anormal transportu sonucu, hücre içinde birikmeleri sonucunda, erken dönemde ortaya çıkan kaba yüz görünümü, kraniofasial anomaliler, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve hipotoni ile karakterlidir. Ciddi psikomotor gerilik nedeniyle erken çocukluk döneminde ölüme neden olur. Tedavisi yoktur [60].

Glikojen depo hastalıkları içinden tip 4, oldukça nadir görülmekte ve hepatomegali ile progresif siroza neden olmaktadır. Glikojeni dallandırıcı enzim eksikliğine bağlı olarak anormal glikojen birikimi sonucu oluşmaktadır. Karaciğer dışında beyin, barsak, cilt, kalp ve sinir

dokularında da birikim gösterilmiştir. Bulgular yaşamın ilk 18 ayı içinde ortaya çıkmakta, 5 yıl içinde ise ölüme neden olmaktadır. Bilinen spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır [61, 62].

2.5.4.7. Üre Siklus Defektleri

Üre döngüsü ilk kez 1932 yılında Krebs ve Henseleit tarafından tanımlanmıştır [63]. Amino asitlerin yıkımı ile oluşan amonyak, santral sinir sistemine toksik etkili olduğundan üre siklusu ile detoksifiye edilmektedir. Üre siklustaki görülen enzim eksiklikleri genellikle yenidoğan döneminde proteinle beslenmeye başlanılmasından birkaç gün sonra kusma, letarji ve koma ile bulgu verirler. Sitrülinemi tip II'de (sitrin eksikliği), SCL25A13 geninin ürünü, bir mitokondriyal transport proteini olan "citrin" in eksikliği sözkonusudur. Bu protein; aspartatın mitokondriden sitoplazmaya taşınmasında görev alır. Aspartat ise üre siklusunda sitrülinin arjinosüksinik aside dönüşümünde rol oynar. Citrin ayrıca glikoneogenez ve malat-aspartat döngüsünde görevlidir. Özellikle Japon ve Asya toplumlarındaki infantlarda sık görülür. Citrin eksikliğine bağlı neonatal intrahepatik kolestaz (NICCD) genellikle 3. ayda başlar ve bu hastalarda demonstratif olarak hipergalaktozemi, hipermetioninemi ve/veya hiperfenilalaninemi bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisinde ise kolestaz ve karaciğerde yağlanma ile karakterizedir. Serum AFP, ALP ve GGT genellikle artmış, transaminazlar ise normaldir. Bir yaşında destekleyici tedavi ile veya spontan olarak düzelir ancak hastalar yıllar sonra nöropsikiyatrik bulgularla karakterize olan erişkin formun gelişimi açısından izlenmelidirler [57, 63].

2.5.4.8. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları

Yenidoğanda karbonhidrat metabolizma bozukluklarından galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı tip 1,3 ve 4 karaciğer disfonksiyonuna neden olabilirler. Klinik değişik derecelerde olabileceği gibi ve bu durum hipoglisemi, asidoz, büyüme geriliği ile hepatik disfonksiyonun varlığına ve derecelerine bağlıdır.

Galaktozemide galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği sonucu, galaktoz metabolize edilemez ve galaktoz-1-fosfat böbrek, beyin ve karaciğerde birikir. Otozomal resesif kalıttır. Hastalarda abdominal distansiyon (asite bağlı), kusma, diyare, anoreksiya ve hipoglisemi ile karakterize değişik derecelerde akut hastalık hali gelişir. Bulgular ilk beslenme sonrası bir iki gün içinde ortaya çıkar. Kusma veya diyare hastaların %95'inde vardır. Hepatomegali ve sarılık birinci haftanın sonunda gelişir. Hastalarda uzamış konjuge hiperbilirubinemi yaygındır. Assit 2-5 haftada gelişmektedir. Galaktozun gözde birikimine bağlı katarakt gelişir. Bu hastalarda ayrıca E.coli sepsisine artmış bir yatkinlik söz konusudur. Tedavi edilmeyen vakalarda siroza ilerleme ve mental retardasyon gelişir. Tanı idrarda redüktan maddenin bulunması ve

eritrositlerde enzim eksikliğinin gösterilmesine dayanır. Tedavi galaktozun diyetten çıkarılması ile yapılır [64].

2.5.4.9. Mitokondriyal bozukluklar

Mitokondri oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi ile hücrenin devamlılığı için gereken enerjinin üretildiği metabolizmanın merkezindedir. Mitokondriyal hastalıklar bir çok dokuyu etkilemektedir. Beyin, kan, böbrek ve karaciğere ait bulgular ortaya çıkar. Hastalarda laktik asidemi bulunur. Çoğu progresif seyirlidir [61]. Mitokondriyel hastalıklar yenidoğan döneminde genellikle bir metabolik kriz ve çeşitli organ bulguları ile ortaya çıkar. Solunum zincir kompleksi ve oksidatif fosforilasyonun bozukluğu nedeniyle karaciğer yetmezliği gelişebilir. Laktik asidoz, hipoglisemi, yüksek serum transaminazları ve yüksek konjuge bilirubin sık görülen bulgulardır. Şiddetli vakalarda hepatosplenomegali görülür. Klinik olarak fetal gelişme geriliği, doğum sonrası laktikasidoz, hipoglisemi ve kolestaz ile birlikte nörolojik hastalık ya da renal tübülopati ile birlikte görülüyorsa mitokondriyel hastalıklardan şüphelenilmelidir. Karaciğer bozukluğu bazen stabil kalır, bazen spontan gerileyebildiği gibi bazende kolestaz, koagülopati ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Tanı ilgili gendeki mutasyonun gösterilmesi ile konur. Tedavi genellikle semptomatiktir [65].

2.5.4.10. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları

Sıklıkla hepatik bulgularla görülürler. Açlık semptomatik olmayı tetiklemektedir. Sıklıkla araya giren bir enfeksiyonun tetiklemesi ile ortaya çıkan hipoglisemi, ensefalopati, hepatomegali, kardiyomiyopati ve rabdomiyoliz gibi majör klinik bulgular olabilir. Uzayan açlık sonunda hipoglisemi, koma gelişebilmektedir. Hepatik semptomlar laktat ve amonyağın yükselmesine bağlıdır. Genellikle karaciğer yetmezliği gelişmez iken uzun ve kısa zincirli 3-hidroksiasil KoA dehidrogenaz eksikliğinde hepatik yetmezlik gelişebilmektedir. Açlık yokken semptomlar görülemeyebilmektedir [61].

2.5.4.11. Peroksizomal bozukluklar

Peroksizomlar erişkin eritrositler hariç, karaciğerde ise fazlaca olmak üzere tüm hücrelerde bulunurlar. Yağ asidi oksidasyonu, kolesterol ve safra asidi biyosentezi gibi birçok metabolik yolakta görev alırlar. Zelweger sendromu ve Refsum hastalığı peroksizomal eksiklik ya da yokluğu sonucu oluşur. Yenidoğan ya da erken infant döneminde hipotoni, nöbet içeren nörolojik semptomlar, sarılık, hepatomegali, kolestaz, hepatik disfonksiyon ve klasik dismorfik görünümle karakterizedirler. Spesifik tedavileri bulunmamaktadır ve prognozları kötüdür [61].

2.5.4.13. Toksik Nedenler

Total parenteral beslenmeye (TPN) bağı karaciğer hastalığı gelişimi, en sık kolestaz olmak üzere %20 ile 90 arasında bildirilmiştir. Yaş küçüldükçe kolestaz riski artmaktadır. Erişkinde ise TPN kolestaza, karaciğer yağlanması ve siroza neden olabilir. Ayrıca hem erişkin hem de çocuk yaş grubunda safra taşları ve çamuru oluşabilmektedir [66]. Yenidoğan kolestazı konjüge bilirubin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile karakterize klinik bir durumdur. Kanaliküler safra akışında bozulma sonucu kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikmektedir. Seyrek olarak konjüge bilirubin düzeyi normal olan bebeklerde tanı, serum safra asitleri düzeyindeki artış ile konulur [67]. En ciddi komplikasyon siroz ve karaciğer yetmezliğidir. Geri dönüşümsüz hasar gelişmeden TPN kesilirse, karaciğer normal yapıya kavuşur ve 2 ayda transaminazlar normal değerlerine dönerler. TPN ilişkili karaciğer hastalığı için risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, sepsis, kısa barsak, oral beslenememe, karnitin, kolin ve taurin eksiklikleri, karbonhidratların günde 25 kcal/kg'dan çok verilmesi, yağ miktarının günde 1 g/kg'dan fazla verilmesi ve soya yağı bulunması olarak sıralanabilir. Karaciğer hastalığının önlenmesi için risk faktörlerine dikkat edilmesi, oral alımın başlatılması, TPN'nin siklik olarak verilmesi, ve UDKA kullanımı gibi yöntemler uygulanmalıdır [66].

İlaça bağı karaciğer hasarı serum ALT (Alanin aminotransferaz), ALP veya bilirubin değerlerinde en az iki kat yükselme ile tanımlanır. Enzim yüksekliği karaciğerin ilaca adaptif yanıtı esnasında da oluşabilir. Ayrıca diğer nedenlerin de dışlanması gerekir. Karaciğer hasarının şiddeti minör hasardan, karaciğer yetmezliğine, siroza ve hatta karaciğer kanserine kadar değişkendir. İlaça bağı karaciğer hasarı valproik aside bağı hepatoksisite ve aspirine bağı Reye sendromu haricinde genel olarak çocuklarda erişkinde kıyasla daha az görülmektedir. İlaç hasarının bir hastada oluşmasını etkileyen genetik özellikler, beslenme özellikleri, başka ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet ve mevcut hastalık gibi birçok faktör söz konusudur. İlaça bağı hepatotoksisitenin %90'ı hepatoselüler nekroz şeklinde iken kanaliküler hasar (kolestaz), damar endotel hasarı ve "stellate" hücre hasarı olarak görülebilir. İlaça bağı karaciğer hasarının yaklaşık olarak %50'si kolestatik ve karışık tip (hepatoselüler nekroz ve kolestaz) şeklinde olur. Kolestaz ağır hepatoselüler nekrozun eşlik ettiği kolestazdan, saf kanaliküler kolestaza kadar değişen bir spektrumda olabilir [68, 69]. Bazen sadece ALP yükselir ve asemptomatik seyirlidir. İlaça bağı gelişebilecek kolestaz şekilleri Tablo 5'de özetlenmiştir [69]. Eritromisin, siklosporin, anabolik steroidler, amoksisilin-klavulanikasit, azothiopirin, altın tuzları, anti-troid ilaçlar ve fenotiazin kolestaza neden olabilen ilaçlardır [70].

Tedavi ilacın kesilmesi ile başlar semptomatik olarak devam eder. Beslenme düzenlenmeli, yağda eriyen vitaminler destek olarak verilmelidir. Kaşıntı ağır ise tedavi edilmelidir [69].

Tablo-5: İlaça bağlı gelişen kolestaz sendromları

I. İlaça bağlı intrahepatik kolestaz
a. Hepatisiz kolestaz (saf kolestaz)
b. Hepatitli kolestaz (miks ve hepatokanaliküler)
c. Safra kanalı hasarlı kolestaz (duktüler, kolanjiolitik kolestaz)
i. Kronik (kolanjiopati)
1. Hafif
2. İntrahepatik safra kanallarının ilerleyici yıkımı ve kaybı
3. Primer sklerozan kolanjit benzeri
II. İlaça bağlı ekstrahepatik kolestaz
a. Kolelitiazis
b. Primer sklerozan kolanjit benzeri

2.5.4.14. Wilson Hastalığı

Karaciğerde aşırı bakır birikimi hepatotoksiktir ve hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, siroz ve ölüme neden olabilir. İnsanda çeşitli bakır depo hastalıkları tanımlanmıştır. En iyi bilineni ve genetik defekti tanımlanmış olanı Wilson hastalığıdır. Otozomal resesif geçiş karakteri gösterir. Bakır karaciğer dışında beyin, böbrek ve göz gibi organlarda da birikmektedir. Hastalığın prevalansı 1/30.000, taşıyıcılığı ise 1/90'dır. Genetik defekt; hepatositlerde bir P-tipi bakır taşıyıcısı olan ATP7B'yi kodlayan gendeki mutasyonları sonucu oluşur [71].

Hastalık açıklanamayan hepatik, nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı olan her çocukta ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Karaciğerde bakır birikimi ile asemptomatik olarak başlayan hastalık, birikim ile çok farklı derecede klinik tablolara yol açar. Semptomlar genellikle 5 yaş sonrası gelişir. Genellikle 5 yaş altında aile taraması ya da bozuk olan karaciğer fonksiyon test bozukluğunun nedeni araştırılırken asemptomatik hastalık olarak görülebilir. Tedavide oral bakır şelatörleri ve çinko kullanılır. Fulminan gidiş ya da hastalığın progrese olması durumunda karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır [72].

2.5.4.15. Kardiyovasküler Nedenler

Karaciğer kanlanma açısından zengin bir organdır. Çocukluk çağında kardiyal hastalıklara bağlı karaciğer hastalıkları üç mekanizma ile oluşur;

1. Kardiyak dolaşım yetmezliğine bağlı akut karaciğer hasarı,
2. Konjestif kalp yetmezliğine da kardiyak çıkışın önündeki bir engel sonucu kanın karaciğer birikimi,
3. Konjanital anomalilerin hem kalbi hem de karaciğeri etkilemesi sonucu oluşabilir.

İskemik hepatit (hipoksik hepatit, şok karaciğeri), karaciğer kanlanmasının yani oksijenizasyonunun ani olarak bozulması sonucu gelişen yaygın hepatoselüler hasar gelişimidir. En sık nedenleri arasında ciddi hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve kalp yetmezliğidir. Ayrıca hipotansiyon olmadan gelişecek bir ciddi hipoksemi durumunda da gelişebilir. Biyopsi tanı için şart olmamakla beraber, sentrolobüler nekroz görülmektedir. Hastalarda serum aminotransferazlar yükselmiştir. Kan göllenmesine sekonder hepatomegali bulunabilir. Konjestif hepatopatiye ise sağ kalp yetmezliği ve santral venöz basıncı yükselten nedenler sebep olmaktadır [66].

2.5.4.16. Kromozomal Nedenler

Trizomi 17-18 ve 21 hem neonatal hepatitle hem de biliyer atrezi ile ilişkilidirler. İntrahepatik kolestaz ve değişik derecelerde hepatoselüler tutulum görülür. Histolojik olarak dev hücre formasyonu ve safra kanallarında fokal obliterasyon izlenir. Bazı Down sendromlu infantlarda diffüz lobüler fibrozisi çevreleyen proliferatif duktuler elamanlar ve rezidüel hepatositler görülür ve bu durum ölümcül olabilir. Ancak bu durumlarda viral etiyoloji tamamen ekarte edilmemiştir [41].

2.6. Kolestazlı hastanın değerlendirilmesi

2.6.1. Klinik değerlendirme

Yenidoğan kolestazı konjuge bilirubin yüksekliği ile karakterize sık görülmeyen, hepatobiliyer bozukluğu işaret eden bir durumdur [23]. Bu durum hepatositler tarafından yetersiz safra oluşturulması veya intrahepatik ya da ekstrahepatik safra yollarında herhangi bir tıkanıklık sonucu gelişebilir. Yenidoğan bebeklerde karaciğerin ekskretuar kapasitesi henüz tam olarak gelişmemiş olduğundan karaciğeri etkileyen neredeyse tüm hastalıkların ortak bulgusu kolestazdır [34]. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kurumu'nun (NASPGHAN) önerisi ile yaşı 2 haftalıktan büyük olup sarılığı olan tüm

yenidoğan bebeklerde total ve direk bilirubin düzeylerine bakılmalıdır [73]. Yalnız anne sütüyle beslenen, genel durumu ve büyüme gelişmesi iyi olan sağlıklı bebeklerde bu 3 haftalığa kadar ertelenebilir [74]. Yenidoğan bir çocukta çok sayıda kolestaz nedeni bulunmakta ve bu hastalıkların klinik ile laboratuvar bulguları birbirlerine benzeyebilmektedir. Nedeni ne olursa olsun yenidoğan da görülen karaciğer hastalıkları çoğunlukla safra atılımında bozukluk ve konjuge hiperbilirubinemi ile seyrederek. Bu nedenle yenidoğan karaciğer hastalıklarının en sık bulgusu sarılıktır. Bu durumda ilk yapılması gereken hızlıca intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerin ayırt edilmesidir [34]. Yani tanı önceliği yaşamı tehdit eden ya da tedavi şansı olan hastalıklara verilmelidir. En kritik nokta ekstrahepatik biliyer atrezi ile neonatal hepatit ayrımıdır [74]. Ekstrahepatik biliyer atrezinin erken tanı ve tedavisi prognoz açısından çok önemlidir. Cerrahi tedavi 8. haftadan önce uygulandığında safra akımı %80 oranında sağlanırken, 12. haftadan sonra bu oran %20'ye düşmektedir [43].

Kolestazlı bir bebeğin değerlendirilmesi tüm hastalıklarda olduğu gibi öykü ile başlar. Yaşamın ilk ayları olduğu için mutlak ayrıntılı prenatal ve natal öyküyü de içermelidir. Prenatal öyküde kromozomal bazı hastalıklar için önemli olabileceği için anne yaşı, gebelikte geçirilmiş hastalıklar, madde kullanımı, gebelik sayısı, annede mevcut kronik hastalıklar, erken membran rüptürü, genital herpes enfeksiyonu ve annenin bilinen hastalıkları (hepatit B, HIV) sorgulanmalıdır. Doğum sonrası dönemde hipoksemi, ABO/Rh uyuşmazlığı, doğumsal anomaliler, parenteral beslenme, ağırlık kazanımı, anne ya da bebeğin kullandığı ilaçlar, enfeksiyon bulguları, idrar/dışkı rengi (doktorun gözlemide olmalıdır), kusma, ishal, kabızlık, ve bebeğin aktivitesi sorgulanmalıdır. Akraba evliliğinin sık karşılaşıldığı ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklar açısından soygeçmiş değerlendirilmelidir. Aile birelerinde benzer durumlar sorgulanmalıdır. Klinik belirtiler sarılık, akolik dışkı ve kanamalar şeklinde olabilir. Fizik muayene tüm sistemleri kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Antropometrik ölçümler alınmalı, dismorfik bulgular varsa kaydedilmelidir. Genel görünüm (majör malformasyonlar ve sendromlar), deri muayenesi (döküntü, peteşi, hemanjiom) intrauterin enfeksiyonlar ve bazı sendromlar hakkında bilgi verebilir. Göz muayenesinde korioretinit (intrauterin enfeksiyon), katarakt (galaktozemi), makülada kırmızı leke (lipit depo hastalığı) gibi ipuçları verebilir. Kardiyovasküler muayenede alınacak patolojik kalp sesleri Alagille sendromu ya da biliyer atrezide olabilecek bazı kalp hastalıklarını gösterebilir. Anormal bir solunum muayenesi bulgusu kistik fibröz veya intrauterin enfeksiyon bulgusu olabilir. Batın muayenesinde assit, hepatosplenomegali ve situs inversus bulunabilir. Ekstremitte muayenesinde klinodaktili, ödem, asimetri, eklem hareketlerinde kısıtlılık bulunabilir. Nörolojik muayenede ise hipotoni, gelişim

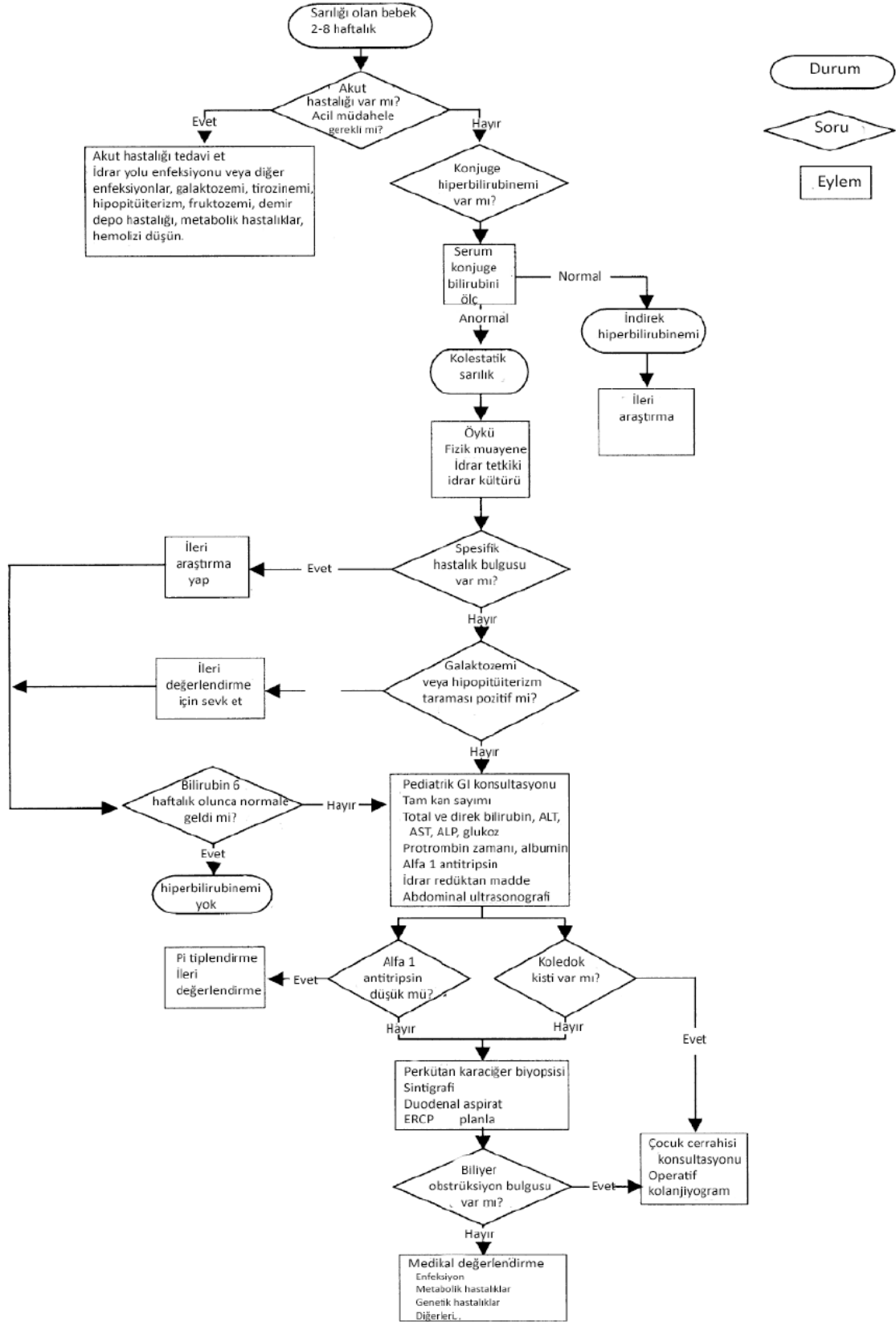
bozukluklarına dikkat edilmelidir [23]. NASPGHAN tarafından önerilmiş olan kolestazın klinik değerlendirme algoritması Şekil 2'de verilmiştir [75].

2.6.2. Laboratuvar değerlendirme

Lökopeni, anemi ve trombositopeniyi gösterebilecek tam kan sayımı, biyokimyada transaminazlar, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin düzeyleri, total protein, albumin düzeyleri bakılmalı. Protirombin ve parsiyel tromboplastin zamanı çalışılmalıdır. İdrar ve diğer kültürler (kan, göbek vb), ayrıca idrar tetkiki ve idrarda redükten madde, idrar/kan amino asitleri çalışılmalıdır. Hastaların triod fonksiyon testleri de istenmelidir. Yapısal anomali, kolelitiasis, safra çamuru, safra kanallarına dıştan bası ve situs inversusu gösterebileceğinden hepatobiliyer USG'si yapılmalıdır. Hepatobiliyer sintigrafi biliyer atreziyi destekleyen bulgular varsa yapılabilir. Bunlar dışında tanı ve ayırıcı tanıya götürebilecek viral serolojiler, alfa 1 antitripsin düzeyi, idrar organik asitleri, terde klor düzeyi, kan karnitin, açıl karnitin düzeyleri, serum safra asiti düzeyleri, serum ferritin ve transferritin düzeyleri bakılabilir. Ayrıca bazı seçilmiş olgularda safra kanallarının durumunu görmek amacıyla ERCP veya MRCP yapılabilir. Eğer biliyer atrezi varlığı mevcut ise eksploatif laparotomi ile intraoperatif kolanjiyografide yapılabilmektedir [23]. Karciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olmasına karşın kolestatik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır. Biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada en güvenilir test olduğu gösterilmiştir [22].

2.7. Kolestazlı hastanın Tedavisi

Kolestazlı hastanın tedavisi spesifik tedavi, cerrahi tedavi ve kolestaza yönelik tedaviler başlığı altında toplayabiliriz. Galaktozemi, tirozinemi ve hipotiroidi gibi hastalıkların tedavisi spesifik tedavileri oluştururken, biliyer atrezi ya da koledok kisti gibi anatomik durumların tedavileri ise cerrahi tedaviler başlığını oluşturmaktadır. Kolestaza yönelik tedaviler ise; safra akışını güçlendirici tedaviler, ilerleyici ve tedaviye dirençli kaşıntının kontrolü, yağda eriyen vitaminlerin replasmanı, yağ malabsorbsiyonu ile hastalığa bağlı beslenme bozukluğunun ve büyüme geriliğinin kontrolü ve tedavisini içermektedir [76].



Şekil-2: NASPGHAN tarafından önerilmiş olan kolestazın klinik değerlendirme algoritması

2.7.1. Medikal tedavi

Kolestazın medikal tedavisi destekleyici olup, hastalığın doğal seyrini değiştirmemektedir. Amaç kolestazın kaşıntı, malabsorbsiyon ve portal hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlarının tedavisi yapılmaktadır [1].

2.7.1.1. Ursadeoksikolik Asit

UDKA siyah ayıların ana safra asitidir ve yüzyıllarca Çin ve Japon tıbbında safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında kullanılmaya gelmiştir. İnsan safra asiti havuzunda %3'ün altında bulunan ve primer safra asiti olan kenodeoksikolik asitten kolondaki bakterilerin etkisiyle oluşmaktadır. Hidroksil grubunun α pozisyonundan β pozisyonuna geçmesi ile hidrofobik olan safra asitinin hidrofilik hale dönüşmesine ve daha az toksik olmasına neden olmaktadır. Son çalışmalarda UDKA'nın kanaliküler ve bazolateral zardaki BSEP ve MRP3 taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak işlev gördüğü yönündedir [1, 76].

UDKA'nın etki mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır;

1. Oral alınan UDKA terminal ileumda hidrofobik endojen safra asitlerinin emilimini engeller. Safra asiti havuzundaki oranı %2-3'lerden %40'lara ulaşır.
2. Hepatosit içinde nontoksik hidrofobik safra asitlerinin birikimi ile hasarı azaltır ve membran stabilizasyonunu sağlar ki bu hepatoprotektif etki olarak bilinir.
3. Mitekondriyel oksidatif fosforilasyonu düzeltir.
4. Hücre ölümünün ilk basamağındaki mitokondriyel permeabilite değişikliğini engeller.
5. Biliyer epitelden hızlı emilir, ince barsaktan karaciğere geri döner ve koleretik etki olarak bilinen hiperkolerezise neden olur.
6. Biliyer epitelden Cl^- salgılanmasını sağlar ve HCO_3^- 'den zengin safra akımına neden olur.
7. Karaciğerde reseptöre bağlı LDL alımını artırır, kolesterolün safraya geçişi azalır ve barsaktan kolesterol emilimi azalır. Sonuç olarak kolesterol düşürücü bir etki oluşmuş olur.
8. Koleretik etkisi ve safra havuzunu değiştirmesi nedeniyle kaşıntıyı önleyici etki.
9. İmmünomodülatör etki. Normalde sağlıklı hepatositlerde HLA klas 1 ve 2 antijenleri eksprese edilmez, ancak kolestaz varlığında HLA klas 1 antijen ekspresyonu ve bunu takiben sitetoksik T hücre bağımlı hepatosit hasarı gerçekleşmektedir. UDKA'nın in vitro çalışmalarda göstermiş olduğu etkisi HLA klas 1 antijen ekspresyonunu azalttığı

ve buna bağlı olarak hasarlanmayı en aza indirdiğidir [76]. UDKA'nın tedavisinde kullanıldığı hastalıklar Tablo 6'da gösterilmiştir [77].

UDKA erişkinde öncelikle primer biliyer sirozda, çocukta ise hereditier safra asiti bozukluklarında kullanılmaktadır. Kaşıntının azaltılması, aminotransferazlar, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerinin düşmesi, fibrosizin azalması gibi klinik, biyokimyasal ve histopatolojik yararlar sahiptir. Çocuklarda 15-30 mg/kg/gün ve iki dozda kullanımı önerilmektedir [76]. İlaç etkileşiminden dolayı kolestramin, kolestipol ve aleminyum hidroksit ile birlikte alınmamalıdır. Eğer bu ilaçlarla birlikte kullanmak gerekiyorsa iki saatlik bir periyot bırakılmalıdır [77]. Yan etki az görülmekle beraber en sık diyare gözlenir ve bu etki doz azaltılarak önlenebilmektedir [1].

Tablo-6 : Tedavisinde UDKA'nın yer aldığı hastalıklar

Kolestazla birlikte seyreden hastalıklar
Primer biliyer siroz
Primer sklerozan kolanjit
Gebeliğin intrahepatik kolestazi
Karaciğerde graft versus host hastalığı
Total parenteral nutrisyon nedenli karaciğer hastalığı
İlaç ilişkili kolestaz
Kistik fibrozis
Biliyer atrezi
Alagille sendromu
Caroli hastalığı
Progresif ailesel intrahepatik kolestaz
Bening rekürren intrahepatik kolestaz

Kolestaz olmadan görülen hastalıklar
Karaciğer tansplantasyonu ve akut rejeksiyonu
Kronik viral hepatit
Alkol dışı karaciğer yağlanması
Alkolik karaciğer hastalığı
Duodenogastrik reflii safra taşının çözülmesi

2.7.1.2. Rifampisin

Safra asitlerinin hidroksilasyonunda görev alan CYP3A'nın ekspresyonunu uyararak hidrofobik safra asitlerinin hidroksilasyonunu sağlar. Sonuç olarak oluşturacakları hücresel hasarı önlerler. Rifampisin ve UDKA farklı mekanizmalar üzerinden olsada sonuçta deoksikolik asit ile bilirubin serumda, litokolik asit ve deoksikolik asitin safradaki düzeylerini azaltmış olurlar. Ayrıca barsaktan safra asitleri ile emilim için yarışır. 5-10 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Hepatotoksisite en sık yan etkisidir ve etki açısından dikkatli kullanılmalıdır [1, 23].

2.7.1.3. Fenobarbital

Bir çok kolestatik karaciğer hastalığında koleretik ve antipruritik etkisinden dolayı kullanım alanı bulunmaktadır. Safra asitlerinden bağımsız safra akımını uyarır, safra asit sentezini artırır, hepatik mikrozomal enzimleri indükler ve Na-K ATPaz aktivitesi üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. 3-10 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Mikrozomal enzim indüksiyonu ile vitamin D metabolizmasını etkilemesi, emosyonel ve depresif değişikliklere neden olması nedeniyle eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Yenidoğan döneminde hepatik maturasyonun geçiktiği uzamış indirek hiperbilirubinemi vakalarında tercih edilmektedir [1, 76].

2.7.1.4. Kolestramin

Kolestramin bir iyon değiştirici reçine olup barsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak enterohepatik dolaşımı engeller ve safra asitlerinin atılımını artırır. Ayrıca karaciğere olan negatif geri besleme döngüsünü de azaltarak koleretik özellik taşıyan safra asitlerinin kolesterolden oluşumlarını artırır. Kolestaz ve hiperkolesteroleminin uzun dönemdeki tedavilerinde kullanılmaktadır. Kullanım dozu 0.25-0.5 mg/kg/gün şeklindedir. En sık gözlenen yan etkileri metabolik asidoz ve steatoredir [1].

2.7.1.5. Opiat antagonistleri

Kolestaza bağlı kaşıntıda artmış santral opioid tonusunun sorumlu tutulması ve naloksan ile yapılan çalışmalarda kaşıntının anlamlı düzelmenin sağlanması ile naloksan ve nalmefen kolestazdaki kaşıntı tedavisinde kullanılmaktadır. Aşırı kaşıntısı olan dirençli hastalarda etkilidir. Ancak naloksanın yarı ömrünün kısa olması, parenteral olarak devamlı olarak verilmesi gerektiğinden ve geri çekilme belirtilerinin ağır olması kullanımını sınırlamıştır. Nalmefen ise naloksandan daha uzun etkili ve parenteral verilme zorunluluğu yoktur [76, 78].

2.7.1.6. Diğer

Tegretol, fototerapi, plazmaferesis, terfenadin, androjenler, prednizolon, ondansentron, azathiopirin diğer tedavi seçenekleridir [76].

2.7.2. Beslenme

Kronik kolestatik karaciğer hastalığında malnutrisyon neredeyse kaçınılmazdır. Nutrisyon değerlendirilmesi hasta ilk görüldüğünde başlanılmalı ve boy, ağırlık, boya göre ağırlık, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy değerleri alınmalı, takip edilmelidir. Kolestatlı hastalarda uzun zincirli yağ asitlerinin absorpsiyonu bozulacağından, yağ malabsorpsiyonu ile yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri ortaya çıkar. Akut malabsorpsiyonu değerlendirmek açısından ağırlık; hiperaldesteronizm ve intravasküler onkotik basınç düşüklüğü ile artmış interstisyel sıvı sekestrasyonu, organomegali, asit nedeni ile iyi bir kriter olmayacaktır. Vücut yağ deposu triseps deri kalınlığı, protein durumu ise orta kol çevresi ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Ancak bu veriler yaygın ödem nedeniyle doğru sonuç vermeyebilmektedir. Ayrıca beslenmenin albumin, transferrin ve prealbumin gibi proteinler ile değerlendirilmesi karaciğer sentez kusuru nedeniyle doğru sonuç vermeyecektir. Bu durumda retinol bağlayıcı protein yardımcı olabilir [1, 76].

Hastaların enerji ihtiyaçları ideal ağırlıklarına (50 persantil boya göre karşılık gelen ağırlık) göre önerilenin %125'i kadar olmalıdır. İlk 12 ayda bu değer %150'sine kadar verilebilir ve başlangıç için kalori ihtiyacı 120-150 kkal/kg verilebilir. Kolestatik bebeklerde protein alımı uygun kalori alırken 2-3 g/kg/gün olmalıdır. Ancak hepatik ensefalopati durumunda protein alımı 0,5-1 g/kg/gün değerlerine kadar düşürülmelidir. Hastalarda öncelikle oral yol tercih edilmelidir. Amaç hastayı dengeli ve gerektiği kadar beslemektir. Kolestatik süreçte kısmen suda eriyebilen 12-18 karbonlu yağ asitlerinden oluşan orta zincirli trigliseritler seçilmelidir. Orta zincirli yağ asitleri suda kısmen daha iyi çözündüklerinden miçel oluşturmadan emilebilirler ve portal ven aracılığıyla direkt karaciğere ulaşarak enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Böylece steatore azalırken, enerji dengesi düzelir ve büyümenin devamlılığı sağlanmış olur. Ancak orta zincirli yağ asitleri yağda çözünen vitaminlerin alımına yardımcı olmaz ve esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linoleik asitin yerine geçmez. Sonuçta büyüme geriliği, mental bozukluk, deride kuruma, trombositopeni ve immün sistem inhibisyonu gibi pek çok sistemi ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkar. Bu nedenle kolestatik bebekte diyetin %50-60'ı orta zincirli yağ asitlerinden oluşturulurken, geri kalanı uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmalıdır. Yani hastanın tolere edebileceği ölçüde uzun zincirli yağ asitleri verilmelidir [23, 76, 78].

Yağda eriyen vitaminler olan A,D,E,K vitaminlerinin emilimi için safra asitlerine gereksinim vardır. Eğer bu hastalara bu vitaminlerin replasmanı sağlanamazsa 4-12 ay içinde bu vitaminlerin eksikliklerinin belirtileri ortaya çıkmaya başlayacaktır. Kolestatik hastada bu

vitaminler içinden %50-75 ile en sık E vitamini görülmektedir. Bunu sırayla %60 sıklıkta D vitamini, %35-70 oranda A vitamini ve en az oranda da (%25) K vitamini izlemektedir [76].

A vitamini (retinol) ve deriveleri olan retinaldehit, retinoik asit, retinil ester karaciğer, böbrek, yumurta süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunmaktadır. Provitamin A (beta karoten) ise yeşil ve sarı sebzelerde yoğun olarak bulunmaktadır. Vitamin A görmede, glikoprotein sentezinde, hücre diferansiyasyonunda ve epitelyal bütünlük üzerine fonksiyonları bulunmaktadır. Eksikliğinde keratomalazi, gece körlüğü, retinopati ve körlüğe varabilen irreverzibl kornea hasarına varabilen durumlar ortaya çıkmaktadır. %80'i karaciğerde depo olarak bulunduğu normal serum düzeylerinde bile hastalarda eksiklik olabilir. Günlük gereksinimi retinol eşdeğeri olarak; ilk yaşta 375 µg, 1-3 yaş arasında 400 µg, 4-6 yaş arası 500 µg ve daha büyük çocuk ve erişkinde 700-1000 µg'dır (1 µg retinol eşdeğeri= 3.3 IU vitamin A). Kronik kolestazda günlük olarak 5.000-25.000 IU dozlarda önerilmektedir. Hepatotoksik etkili olduğu akılda tutulmalıdır [76, 78].

D vitamini, diyetle D2 formunda alınırken, deride güneş altında D3 formu sentezlenir. Her iki formda karaciğerde 25 hidroksilasyona uğrar. Kolestazda D2 formun emilimi bozulurken, 25 hidroksilasyon bozulmaz. Ancak hidroksilasyon sonrası taşınmayı sağlayan D vitamin bağlayıcı protein düzeyi karaciğer sentez kusuru nedeni ile yetersizdir. Sonuçta kolestatik hastalar için doğal kaynak D3 formu olur. Ancak hastaların kronik hastalık ve hastane süreçleri ve fenobarbital tedavileri bu formunda yetersizliğe neden olur. Kolestatik çocukların %30 kadarında radyografik olarak rikets saptanır, %80'ninde ise kemik mineral dansitesi yetersizdir. Bu hastalarda D vitamini 3-10 katı dozlarda, 1500-5000 IU/gün olarak verilmelidir. Takipte ise idrar kalsiyum (Ca⁺⁺)/kreatinin oranı, serum Ca, fosfor (P) ve 25 hidroksi vitamin D düzeyleri bakılmalıdır.

Bir antioksidan olan E vitamini yağda eriyen vitaminler içinde emilimini için en fazla safra asitlerine ihtiyaç duyan vitamindir. Bu nedenle eksikliği en sık görülenidir. Soya hariç tüm yağlı tohumlarda ve bitkilerde bulunur. Sinir, kas ve iskelet sisteminin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün devamında önemli rol üstlenir. Eksikliğinde hiporefleksi, ataksi, denge, koordinasyon ve derin duyu bozukluğu, oftalmopleji, retinal disfonksiyon gibi dejeneratif ve progresif bozukluklar oluşur. Kronik kolestatlı süt çocuklarında 50-100 IU/gün olarak vitamin E desteği gerekmektedir. Eksikliği durumunda doz 25-50 IU/kg/gün olacak şekilde arttırılabilir.

Pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X, protein C ve S sentezinde rol oynayan vitamin K, soya yağı, lifli sebzeler, meyveler, inek sütü ve tohumlarda bulunur. Vitamin K'nın hepatotoksik olabileceği unutulmamalıdır. Eksikliği protrombin zamanında uzamayla anlaşılır. Üç günlük 1 mg/kg/gün dozda i.m. ya da i.v. olarak uygulaması ile protrombin zamanında düzelme, karaciğer rezervinin henüz iyi olduğunu gösterir. Son dönem hastalarda ise vitamin K desteğine rağmen protrombin zamanı düzelmez ve bu duruma APTZ'de uzamada eklenir. Kronik kolestazlı bebeklerde oral vitamin K 2.5-5 mg dozlarında, hastanın durumuna göre haftada 2-7 kez verilebilir [76].

Kolestazda gelişen yağ malabsorbsiyonu sonucu barsak lümenindeki yağların Ca ve P ile sabunlaşması, sonuçta rikets ve osteopeni gelişimine neden olur. Bu hastalara 25-100 mg/kg/gün kalsiyum, 25-50 mg/kg/gün fosfor verilmesi gerekmektedir. Magnezyumda (Mg) diğer etkilenen mineraldir ve eksikliğinde 0.3-0.5 mEq/kg dozda i.v. verilebilir. Bunlar dışında çinko (Zn), demir (Fe) ve manganez (Mn) gibi elementlerin eksiklikleride görülebilmektedir.

2.7.3. Cerrahi tedavi

2.7.3.1. Kasai Portoenterostomisi

Cerrahi prosedür ilk kez Kasai tarafından 1955 yılında 75 günlük biliyer atrezili bir bebeğe uygulanmıştır [79]. O zamandan bu yana halen biliyer atrezinin tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Cerrahi prosedür ekstrahepatik safra yolları çıkarılarak, jejunal bir Roux-en-Y segmentinin porta hepatisine ağızlaştırılması ile yapılır. Amaç bir portoenterostomi ile safra akışının sağlanması, sarılığın ve dışkı renginin düzelmesidir.

Cerrahi doğumdan sonraki en kısa sürede gerçekleştirilmelidir. İlk iki ayda yapılan cerrahiler ile %80'lere varan başarı oranları varken 4 aydan sonra gelişebilen siroz nedeniyle çok düşüktür. Cerrahinin en sık kolanjit olmak üzere safra stazı, portal hipertansiyon ve siroz gelişebilecek komplikasyonlarıdır [80].

2.7.3.2. Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon

İlk kez 1988 yılında Whittington tarafından PFIC'li hastalarda kaşıntının kontrol edilmesi amacıyla uygulanmıştır [81]. Parsiyel eksternal biliyer diversiyon safra yollarının önce barsağa, sonra cilde ağızlaştırılmasıyla safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Cerrahi yöntem PFIC ve Alagille sendromlu hastalarda kaşıntının önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır [82, 83]. Dışarıya alınan safra ağırlıklı olarak kolik asit ve konjugatlarından oluşmaktadır. Bu durum kolat sentezinin uyarılmasına ve safra

havuzu birleşiminin değişmesine yol açar [84]. PFIC hastalarında parsiyel eksternal biliyer diversiyonun cerrahisinin defektif safra oluşumunu ortadan kaldırdığı ve bunun sonucu olarak hastalarda kaşıntıyla beraber karaciğer fonksiyon testlerinin ve histolojisinin de düzeldiği bildirilmiştir [85].

2.7.3.3. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalıklarına ilerlemiş hastalarda tek tedavi seçeneğidir [86]. Pediatrik karaciğer transplantasyonu endikasyonları kolestatik karaciğer hastalıkları, sirozla beraber olan metabolik karaciğer hastalıkları, siroz olmayan metabolik karaciğer hastalıkları, akut karaciğer yetmezliği, akut ve kronik hepatitler ve karaciğer tümörleri yer almaktadır. Pediatrik karaciğer transplantasyonu endikasyonları içinde yaklaşık olarak %40'ını biliyer atrezi oluşturur [87]. Kasai portoenterostomi yapılan başarısız olan veya medikal tedaviye dirençli hastalarda karaciğer nakline yönlendirilmelidir. PFIC ve Alagille sendromunda ise dekompanse siroz, portal hipertansiyon, medikal tedaviye ve/veya parsiyel eksternal biliyer diversiyona dirençli kaşıntı, büyüme gelişme geriliğinde karaciğer transplantasyonu yapılmalıdır [80].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesinde Ocak 2009 ile Aralık 2014 yılları arasında neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş olan 40 kız, 54 erkek toplam 94 yenidoğan hasta dahil edilmiştir. Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL altındayken konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken konjuge bilirubin totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edilmiştir. Bu hastaların yakınmaları, öyküleri, prenatal özellikleri, postnatal eşlik eden hastalık durumu, fizik muayene bulguları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları, etiyolojileri, tanıları ve prognozları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine ulaşılırken İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi hastane bilgisayar veri sistemi (ENLİL, Can Eroğlu Bilgi Sistemleri İnş. San. Ve Tic. Ltd. Şti.) kullanılmıştır.

Hastaların dosya verileri incelenirken cinsiyet, başvuru anındaki yaş, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı, doğum şekli, memleketi, yakınmaları (sarılık, akolik gaita, karın şişliği, kusma, kanama, beslenememe, nöbet v.b.), yakınmalarının başlama zamanı, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı, kardeş kaybı olup olmadığı, gestasyonel diyabetes mellitus, eklampsi/preklampsi, kolestatik hastalık, idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü, kronik hastalıkların varlığı gibi varsa prenatal risk faktörleri, respiratuar distress sendromu (RDS), pnömoni, nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD), evre 3-4 intraventricüler kanama

(İVK), evre 2 ve üstü prematür retinopatisi (ROP), pnömotoraks, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA), metabolik hastalık, anomali, konjenital hastalık ve sepsis gibi varsa postnatal eşlik eden hastalığın olup olmadığı, hastaların koleztaz etiyolojisine yönelik total paranteral nutrisyon durumları, sepsis, Rh hemolitik hastalığı, konjenital kalp hastalıkları, perinatal hipoksi, nonimün hidrops, biliyer atrezi, umblikal kateter takılması, kromozomal anomaliler ve "nedeni bilineyenler" olarak taranarak kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, asit, ödem, kalpte üfürüm, atipik yüz bulguları (örn. Alagille sendromu), ekstremitte bulguları (örn. artrogripozis) ve göz bulguları kaydedildi.

Hastaların tam kan sayımlarından beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları, biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz (AST), ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, total protein ve albümin değerleri kaydedildi. AST değeri <60 U/L normal, ALT değeri <55 U/L normal, ALP değeri <449 U/L normal, GGT değeri < 100 U/L normal olarak değerlendirildi [88]. Biyokimyasal parametreler için hastaların izlem sürecindeki en yüksek değerler kaydedildi. Total protein ve albüminde ise en düşük değerler kaydedildi. Hastaların koagülasyon parametrelerinden INR (İnternational normalized ratio = uluslararası düzeltme oranı) >1.2 yüksek kabul edilerek kaydedildi. Hastalarda tiroit fonksiyon testi (TFT) değerleri değerlendirilerek anormal TFT değeri olanlar kaydedildi.

Hastalarda etiyoloji açısından yapılmış olan ter testi, serum-idrar amino asit kağıt kromatografisi, idrarda redükten madde ve TORCH serolojileri kaydedildi. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda kan ve idrar kültürü, idrar organik asit analizi, göz muayenesi veya spesifik hastalığa yönelik enzim analizi gibi yapılan ileri değerlendirmeler varsa kaydedildi.

AFP için 0,5-28 ng/mL arasındaki değerler normal kabul edilerek kaydedildi. AAT değerleri 0,9 - 2 g/L arası normal kabul edilerek kaydedildi [88].

Karaciğer biyopsisi 14-16 G numaralı Menghini biyopsi iğnesi ile veya laparotomi yapılan hastalarda operasyon sırasında karaciğer "wedge" biyopsisi olarak alındı. Karaciğer dokusundan elde edilen materyal, %10'luk formalin eriyiği içinde tespit edildikten sonra parafin içine yerleştirilip elde edilen bloklardan 4-6 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin, trikrom, gümüşleme, demir, rodanin ve PAS boyaları ile hazırlanan preparatlar ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, iltihabi hücre infiltrasyonu, dev hücre formasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, safra kanalı proliferasyonu, portoportal köprüleşme, nodül oluşumu, pseudoglandüler

transformasyon, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı hipoplazisi ve yağlanma varlığı kaydedildi.

Hastaların hastanemiz Radyoloji Ana Biliminde yapılmış olan abdominal ve hepatobiliyer sistem ultrasonografi sonuçları kaydedildi.

Hastalar prognostik açıdan incelendiğinde şifa, halen hasta ve exitus olup olmadıklarına göre değerlendirildi. Exitus olan hastaların, exitus günü kayıt altına alındı. Spesifik tanı alan hastaların tanıları kaydedildi.

Yenidoğan yoğunbakım ünitemize 32 hafta altı tüm bebeklerin yatış endikasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle çalışma gruplarımızı 32 hafta altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayırdık. Hastaların 32 hafta altı olanlar Grup 1, 32 hafta ve üstü olanlar Grup 2 olarak isimlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların laboratuvar verileri kolestazın ekstrahepatik, intrahepatik ve metabolik nedenli olmasına göre karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler medyan (min-maks), ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Bağımsız örneklerde t testi, Pearson ki-kare testi, Yatesin düzeltmeli ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Kruskal Wallis testi ve Tek Yönlü Varyans analizi testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans analizi testi için Tukey, Kruskal Wallis testi için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 94 hasta dahil edildi. Hastaların 40'ı kız (%42,6), 54'ü erkek (%57,4) olup, kız/erkek oranı 0,74 idi. Grup 1'deki hastaların 14'ü kız (%41), 20'si erkek (%59), Grup 2'deki hastaların ise 26'sı kız (43), 34'ü erkekti (%57) (Tablo-7). İki grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-7: Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Cinsiyet	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)
Kız, n (%)	14 (41)	26 (43)	40 (42,5)
Erkek, n (%)	20 (59)	34 (57)	54 (57,5)
Toplam, n (%)	34 (36,2)	60 (63,8)	94 (100)

$p>0,05$

Hastaların başvuru anındaki yaşları ilk 24 saat ile 33. gün (ortanca bir gün) arasında değişmekteydi. Hastalar en sık ilk 24 saat içinde başvurmuşlardı ($n=48$, %51,1). Grup 1'de ortalama başvuru günü ortanca 1 (1-6) gün, Grup 2'de ortanca 4 (1-33) gündü ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hastaların ortalama gestasyonel yaşları $34,71\pm 5,02$ haftaydı. Grup 1'de ortalama gestasyonel yaş $28,91\pm 2,08$ hafta, Grup 2'de $38\pm 2,64$ haftaydı.

Hastaların ortalama doğum ağırlığı 1.680±470 g idi, Grup 1'de 1.117±379,87 g, Grup 2'de 2.559,4±663,69 g olup, iki grup arasında doğum ağırlıkları yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Hastaların ortalama tanı günleri 13,41±11,98 gündü, Grup 1'de ortalama tanı günü 19,94±15,19 gün, Grup 2'de 9,71±7,65 gün olup, Grup 2'de ki hastalar daha erken tanı almakta idiler ($p=0,001$).

Doğum şekilleri incelendiğinde 30 (%31,9) hasta normal vajinal yol, geri kalan 64 (%68,1) hasta ise sezaryen ile doğmuştu. Anne yaşları incelendiğinde Grup 1'de ortalama anne yaşı 29,38±6,76 yıl, Grup 2'de ortalama anne yaşı 28,98±5,52 yıl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların 67 (%71,3)'ü Malatya ve ilçelerinden başvururken, 27 (%28,7)'si Malatya dışından başvurmuştu. Başvuru yerine göre iki grup karşılaştırıldığında Grup 2'de daha fazla dışardan başvuru olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$) (Tablo-8).

Tablo-8: Başvuru yerine göre grupların dağılımı

Başvuru yeri	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)
Malatya ili, n (%)	32 (94,1)	35 (58,3)	67 (71,3)
Malatya ili dışı, n (%)	2 (5,9)	25 (41,7)	27 (28,7)
Toplam, n (%)	34 (36,2)	60 (63,8)	94 (100)

$p=0,001$

Hastaların 23'ünde (%24,5) birince derece, 7'sinde (%7,4) ikinci derece, 2'sinde (%2,1) uzak akrabalık varken, 62 (%66) hastada akrabalık yoktu. Hastaların gruplara göre dağılımı tablo 9'da verilmiştir. Grup 2'de daha fazla sayıda birinci derece akrabalık olduğu görüldü ve iki grup birinci derece akrabalık yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,004$).

Tablo-9: Akrabalık açısından grupların dağılımı

Akrabalık	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)	<i>p</i>
Birinci derece, n (%)	1 (2,9)	22 (36,7)	23 (24,5)	0,001
İkinci derece, n (%)	3 (8,8)	4 (6,7)	7 (7,4)	0,702
Uzak akrabalık, n (%)	1 (2,9)	1 (1,7)	2 (2,1)	0,681
Akrabalık yok, n (%)	29 (85,3)	33 (55)	62 (66)	-
Toplam, n (%)	34 (36,2)	60 (63,8)	94 (100)	-

Ailede benzer hastalık öyküsü incelendiğinde 5 (%5,3) hastada pozitif öykü varken (Grup 1'de 1, Grup 2'de 4 hasta), geri kalan 89 (%94,7) hastada ise ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. İki grup arasında benzer hastalık yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastalardan 8 (% 85)'nin kardeş kaybı öyküsü mevcuttu (Grup 1'de 2, Grup 2'de 6 hasta), 73 (%77,7) hastada kardeş kaybı öyküsü yoktu, 13 (%13,8) hastada ise abort olmuş kardeş öyküsü (Grup 1'de 7, Grup 2'de 6 hasta) vardı. İki grup arasında kardeş kaybı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

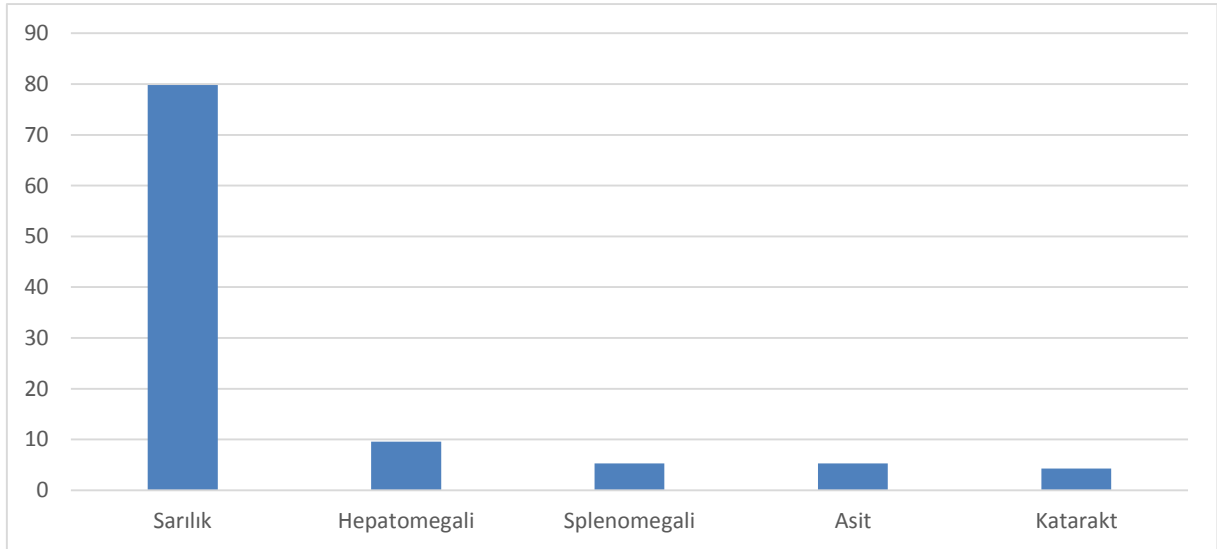
Hastaların annelerinin prenatal özellikleri incelendiğinde ortalama anne yaşı 29,13±5,97 yıl idi. 7 (%7,4) annede gestasyonel diabetes mellitus, 16 (%17) annede eklampsi/preeklampsi, 7 (%7,4) annede erken membran rüptürü, 6 (%6,4) annede idrar yolu enfeksiyonu, 6 (%6,4) annede kronik hastalık tespit edilmişken, hiç bir annede kolestaz ya da koriyoamniyonite rastlanmamıştır. İki grup arasında gestasyonel diabetes mellitus, erken membran rüptürü, idrar yolu enfeksiyonu, kronik hastalık yönünden istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak anne eklampsi/preeklampsi yönünden Grup 1 (n=11) ve Grup 2 (n=5) arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p=0,007$).

Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde en sık sarılık (n=52, %55,3) şikayeti gözlendi. Sarılığı sırasıyla beslenememe (n=31, %33), kusma (n=24, %25,5), karın şişliği (n=14, %14,9), hipoglisemi (n=13, %13,8), nöbet (n=12, %12,8), akolik gaita (n=7, %12,8) ve kanama (n=4, %4,3) izledi. Bir hastada (%1,1) idrarda renk değişikliği varken, hiçbir hastada ishal şikayeti yoktu. Başvuru yakınmaları iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, sarılık, kusma ve akolik gaita yönünden Grup 2 lehine anlamlı farklılık bulundu. Diğer yakınmalar yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hastaların başvuru yakınmaları ve gruplara göre dağılımı hasta sayıları ile yüzdeleri, gruplar arası karşılaştırmaları ve *p* değerleri Tablo 10'da özetlendi.

Tablo-10: Hastaların başvuru yakınmaları ve gruplara göre dağılımı

Yakınma	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Toplam, n (%)	<i>p</i>
Sarılık, n (%)	9 (17,3)	43 (82,7)	52 (55,3)	0,000
Beslenememe, n (%)	10 (32,3)	21 (67,7)	31 (33)	0,745
Kusma, n (%)	14 (58,3)	10 (41,7)	24 (25,5)	0,018
Karın şişliği, n (%)	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (14,9)	0,793
Hipoglisemi, n (%)	3 (23,1)	10 (76,9)	13 (13,8)	0,364
Nöbet, n (%)	2 (16,7)	10 (83,3)	12 (12,8)	0,200
Akolik gaita, n (%)	0	7 (100)	7 (12,8)	0,046
Kanama, n (%)	3 (75)	1 (25)	4 (4,3)	0,133
İdrar renk değişikliği, n (%)	1 (100)	0	1 (1,1)	0,362

Hastaların tespit edilen pozitif fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık sarılık (n=75, %79,8) gözlenmiş olup, bunu sırasıyla hepatosplenomegali (n=9, %9,6), splenomegali (n=5, %5,3), asit (n=5, %5,3) ve göz bulguları (n=4, %4,3) tespit edilmiştir (Grafik-2).



Grafik-2: Hastaların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Grup 2'de sarılık ve hepatomegalinin daha yüksek görüldüğü bulundu. Diğer fizik muayene bulguları yönünden gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu (Tablo-11).

Tablo-11: Fizik muayene bulgularının gruplara göre dağılımı

Bulgular	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Sarılık, n (%)	22 (29,3)	53 (70,7)	0,013
Hepatomegali, n (%)	0	9 (100)	0,024
Splenomegali, n (%)	0	5 (100)	0,155
Asit, n (%)	2 (40)	3 (60)	1
Katarakt, n (%)	0	4 (100)	0,293

Hastalar eşlik eden hastalıklar yönünden incelendiğinde en sık SGA (%50) gözlemlendi. SGA'yı sırasıyla multi organ yetmezlik sendromu (MODS) (%35,1), NEC (%29,8), RDS (%25,5), PDA (%24,3), İVK (%13,8), ROP (%10,6), metabolik hastalık (%10,6), pnömoni (%8,5), BPD (%8,5), konjenital hastalık (%7,4) ve pnömotoraks (%2,1) izlemiştir. İki grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada NEC, RDS, PDA, ROP, pnömoni ve BPD yönünden Grup 1 lehine olacak şekilde anlamlı istatistiksel farklılık bulundu (Tablo-12).

Tablo-12: Eşlik eden hastalıkların gruplara göre dağılımı

Eşlik eden hastalık	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)	<i>P</i>
SGA, n (%)	19 (40,4)	28 (59,6)	47 (50)	0,520
MODS, n (%)	16 (48,5)	17 (51,5)	33 (35,1)	0,109
NEC, n (%)	23 (82,1)	5 (17,9)	28 (29,8)	0,000
RDS, n (%)	21 (87,5)	3 (12,5)	24 (25,5)	0,000
PDA, n (%)	13 (61,9)	8 (38,1)	20 (24,3)	0,007
İVK, n (%)	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (13,8)	0,061
ROP, n (%)	10 (100)	0	10 (10,6)	0,000
Metabolik hastalık, n (%)	1 (10)	9 (90)	10 (10,6)	0,088
Pnömoni, n (%)	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (8,5)	0,003
BPD, n (%)	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (8,5)	0,003
Konjenital hastalık, n (%)	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (7,4)	0,416
Pnömotoraks, n (%)	0	2 (100)	2 (2,1)	0,533

SGA: gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı **MODS:** multi organ yetmezlik sendromu **NEC:** nekrotizan entero kolit **RDS:** respiratuvar distress sendromu **PDA:** patent duktus arteriyosus **İKK:** intrakraniyal kanama **ROP:** prematür retinopatisi **BPD:** bronko pulmoner displazi

Hastalar kolestaz etiyolojileri açısından değerlendirildiğinde özellikle Grup 1'de belirgin olmak üzere en sık parenteral beslenme ilişkili kolestaz (n=21, %22,3) görüldü. Bunu sepsis (n=14, %14,9), nedeni bilinmeyenler (n=13, %13,8), galaktozemi (n=8, %8,5), Rh hemolitik hastalığı (n=7, %7,4) ve BA (n=5, %5,3) izledi. İki grup arasında etiyolojik nedenlerin istatistiksel karşılaştırılması sonucunda TPN ve sepsisin Grup 1'de, galaktozemi ve Rh hemolitik hastalığın Grup 2'de fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Diğer etiyolojik faktörlerin istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-13).

Tablo-13: Etiyolojik faktörlerin gruplara göre dağılımı

Etiyoloji	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)	P
TPN ilişkili, n (%)	16 (17)	5 (5,3)	21 (22,3)	0,000
Sepsis, n (%)	10 (10,6)	4 (4,3)	14 (14,9)	0,002
Galaktozemi, n (%)	0	8 (8,5)	8 (8,5)	0,047
Rh hemolitik hastalığı, n (%)	0	7 (7,4)	7 (7,4)	0,046
Biliyer atrezi, n (%)	0	5 (5,3)	5 (5,3)	0,155
KKH, n (%)	0	4 (4,3)	4 (4,3)	0,706
Perinatal hipoksi, n (%)	0	3 (3,1)	3 (3,2)	0,551
Hemokromatosis, n (%)	0	2 (2,1)	2 (2,1)	0,533
CMV, n (%)	2 (2,1)	0	2 (2,1)	0,128
PFIC 1, n (%)	0	2 (2,1)	2 (2,1)	0,533
PFIC 3, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Down sendromu, n (%)	0	3 (3,1)	3 (3,2)	0,533
Non immün hidrops, n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (2,1)	1
KAH, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Hipotroidi, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Tirozinemi, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Portal ven trombozu, n (%)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0,362
ARC sendromu, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Yağ asidi oksidasyon defekti, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Mitekodriyel hastalık, n (%)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Nedeni bilinmeyen, n (%)	4 (4,3)	9 (9,5)	13 (13,7)	0,320
Toplam, n (%)	34 (36,2)	60 (63,8)	94 (100)	-

TPN: Total parenteral nutrisyon **KKH:** Konjenital kalp hastalığı **CMV:** Sitomegalovirüs **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz **KAH:** Konjenital adrenal hiperplazi **ARC sendromu:** Artrogripozis-renal disfonksiyon- kolestaz sendromu

Hastalar etiyolojik nedenleri göz önüne alınarak en sık başvuru yakınmaları ve fizik muayene bulguları yönünden incelenmiştir (Tablo-14).

Tablo-14: Etiyolojik nedenlere göre en sık başvuru yakınması ve fizik muayene bulguları

Etiyoloji	En sık başvuru yakınması, n (%)	En sık fizik muayene bulgusu, n (%)
TPN ilişkili	Beslenememe, 7 (33,3) Kusma, 7 (33,3)	Sarılık, 12 (57,1)
Sepsis	Sarılık, 4 (28,6) Beslenememe, 4 (28,6) Kusma, 4 (28,6)	Sarılık, 8 (57,1)
Galaktozemi	Sarılık, 8 (100)	Sarılık, 8 (100)
Rh hemolitik hastalığı	Sarılık, 7 (100)	Sarılık, 7 (100)
Biliyer atrezi	Akolik gaita, 5 (100) Sarılık, 4 (80)	Sarılık, 5 (50) Akolik gaita, 5 (50)
KKH	Hipoglisemi, 4 (100) Sarılık, 3 (75)	Sarılık, 3 (75)
Perinatal hipoksi	Nöbet, 2 (66,7)	Sarılık, 1 (33,3)
Hemokromatosis	Sarılık, 2 (100)	Sarılık, 2 (100)
CMV	Beslenememe, 1 (50) Kusma, 1 (50)	Sarılık, 2 (100)
PFIC 1	Sarılık, 2 (50) Beslenememe, 2 (50)	Sarılık, 2 (100)
PFIC 3	Sarılık, 1 (100)	Sarılık, 1 (100)
Down sendromu	Sarılık, 3 (100)	Sarılık, 3 (100)
Non immün hidrops	Sarılık, 2 (100)	Sarılık, 1 (50) Asit, 1 (50)
KAH	Sarılık, 1 (50) Kusma, 1 (50)	Sarılık, 1 (100)
Hipotroidi	Sarılık, 1 (100)	Sarılık, 1 (100)
Tirozinemi	Sarılık, 1 (100)	Sarılık, 1 (100)
Portal ven trombozu	Sarılık, 1 (100)	Sarılık, 1 (100)
ARC sendromu	Sarılık, 1 (100)	Sarılık, 1 (100)
Yağ asidi oksidasyon defekt	Kusma, 1 (50) Karın şişliği, 1 (50)	Sarılık, 1 (100)
Mitekodriyel hastalık	Beslenememe, 1 (50) Nöbet, 1 (50)	Sarılık, 1 (100)
Nedeni bilinmeyen	Sarılık, 7 (70)	Sarılık, 13 (100)

Laboratuvar bulguları gruplar arası karşılaştırıldığında beyaz küre, Hb, Htc, INR, total bilirubin, total protein ve albumin değerlerinde Grup 2'de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Diğer değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-15).

Tablo-15: Hastaların gruplara göre tam kan sayımı, biyokimyasal laboratuvar değerleri ve gruplar arası karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	Grup 1 Ortalama±SD Ortanca (min-max)	Grup 2 Ortalama±SD Ortanca (min-max)	Toplam Ortalama±SD Ortanca (min-max)	P
WBC (K/mm³)	12200±11537 8950 (1300-50200)	18143±18949 (3500-108.000) /12.550	1599±1683 1.550 (1300-108000)	0,006
Hb (g/dL)	11,31±2,75 10,5 (7,1-15,7)	12,98±3,16 12,25 (5,7-20,5)	12,37±3,11 11,7 (5,7-20,5)	0,009
Hct (%)	33,01±8,20 31,3 (21,4-48,7)	38,75±9,94 35,1 (16-72,7)	36,67±9,71 34,65 (16-72,7)	0,004
Plt (K/mm³)	173882±152553 124.000 (8000-491000)	185767±152769 131500 (13000-678000)	181460±151980 126000 (8000-678000)	0,550
INR	1,18±0,16 1,15 (1-1-5)	2,42±2,15 1,5 (1-8,9)	2,28±2,15 1,3 (1-8,9)	0,038
AST (U/L)	373,21±381,53 179,5 (48-1.364)	766,5±2248 192 (26-16.163)	624,24±1815,19 192 (26-16.163)	0,903
ALT (U/L)	140,70±154,94 114 (10-735)	291,62±894,79 97 (10-6.817)	237,03±722,34 99,5 (10-6.817)	0,677
GGT (U/L)	255±242,87 156 (54-1.143)	314,43±364,61 188,5 (22-1.885)	292,94±325,72 171 (22-1.885)	0,768
ALP (U/L)	531,79±330,66 396 (102-1.313)	475,02±366,59 391 (60-1.823)	495,55±353,28 396 (60-1.823)	0,283
T. Bil. (mg/dL)	9,60±3,52 9,44 (3,1-20,09)	20,92±9,18 19,35 (4,54-44,69)	16,83±9,37 14 (3,1-44,69)	0,000
D.Bil. (mg/dL)	5,43±2,62 4,76 (2,1-13,42)	8,89±7,42 6 (2-33,73)	7,64±6,34 5,52 (2-33,73)	0,059
T.prot. (g/dL)	3,85±0,66 3,85 (2,8-5,2)	4,38±0,85 4,45 (2-5,9)	4,19±0,82 4,15 (2-5,9)	0,002
Albumin (g/dL)	1,72±0,59 1,7 (0,4-3,3)	2,08±0,53 2,1 (1-3,5)	1,95±0,58 2 (0,4-3,5)	0,004
Amonyak (µg/dL)	175,33±49,89 156 (138-232)	320,00±296,77 194 (94-1338)	329,35±290,99 188 (94-1338)	0,411

T. Bil.: Total bilirubin D.Bil.: Direkt bilirubin T.prot.: Total protein

Hastaların laboratuvar verileri etyolojik nedenlere göre (ekstrahepatik, intrahepatik ve metabolik) karşılaştığımızda INR ve total bilirubin değerleri tüm gruplar arasında anlamlı farklı olduğu ve her iki parametrenin de metabolik hastalık grubunda en yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Trombosit ve total protein değerleri intrahepatik ve metabolik nedenler arasında fark oluşturmazken ekstrahepatik nedenli kolestaz grupta her iki değer de yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Albumin değerinde ise ekstrahepatik grupta intrahepatik gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo-16).

Çalışmaya alınan 94 hastanın 7'sinde CMV IgM pozitif olduğu görüldü. Bu hastaların 6'sında CMV DNA pozitif bulundu. CMV enfeksiyonu olan hastalardan 3'ü BA tanısı, bir hasta trozinemi tanısı aldı. Geriye kalan 2 hasta tüm kolestaz etiyolojileri dışlandıktan sonra, kolestaz nedeni olarak CMV enfeksiyonuna yaklaşıldı. İki grup arasında CMV yönünden anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ter testi 11 hastada (%11,7) bakıldı ve hepsinde normal gözlendi.

AAT düzeyi 6 hastada (%6,4) çalışıldı ve hepsinde normaldi.

Hastaların 18'ine (%19) AFP düzeyi bakılmış ve yüksek bulunmuştur. Bu hastalardan 3'ü (%16,7) galaktozemi, 2'si (%11,1) hemokromatoz, 2'si (%11,1) Down sendromu, 1'i (%1,1) mitekondriyel hastalık, 1'i (%1,1) PFIC tip 3, 1'i (%1,1) tirozinemi, 1'i (%1,1) ARC sendromu, 1'i (%1,1) biliyer atrezi tanısı almıştır.

Kan kültüründe üreme gözlenen 18 (%19,1) hastanın, 10'u (%55,6) Grup 1'de, 8'i (%44,4) Grup 2'de yer aldı. İki grup arasında kan kültürü pozitifliği açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). İdrar kültüründe 16 hastada üreme gözlendi. Grup 1'de 3 (%18,8) hasta, Grup 2'de 13 (%81,2) hastada idrar kültüründe üreme vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$). Kan ve idrar kültüründe üremesi olan tüm vakalara uygun antibiyotik ile tedavi verildi. 14 hastada etiyolojide sepsis tanımlanmış olup, üreyen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Escherichia coli* (n=4), *Staphylococcus spp* (n=3), *Streptococcus spp* (n=1) ve *Enterococcus spp* (n=1) olarak kaydedildi.

Tablo-16: İntrahepatik, ekstrahepatik ve metabolik nedenlere göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	İntrahepatik nedenler	Ekstrahepatik nedenler	Metabolik nedenler
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)
WBC (K/mm³)	12276±7832 9100 (3500-26400)	12220±4620 10.900 (8700-20300)	12000±8.972 10750 (3500-23000)
Hb (g/dL)	11,69±3,58 11,3 (5,7-18,1)	13,42±3,25 12,5 (9,3-17,7)	10,47±1,44 10,75 (8,7-11,7)
Hct (%)	34,78±10,55 32,4 (16-52,9)	41,28±9,84 38,7 (28,4-54,9)	31,92±3,73 31,1 (26,5-35)
Plt (K/mm³)	135385±106779 ^a 89000 (21000-354000)	323600±107539 294000 (198000-466000)	176000±82781 ^c 169500 (104000-261000)
INR	1,61±0,81 ^a 1,3 (1-3,5)	1,44±0,43 ^b 1,5 (1-2,1)	6,20±2,48 ^c 6,2 (3,5-8,9)
AST (U/L)	693,38±1004,45 397 (84-3854)	807,6±1033,88 266 (189-2613)	510±327,38 494,5 (147-904)
ALT (U/L)	259,38±216,99 171 (40-757)	254,8±225,8 148 (78-601)	121,75±46,44 123,5 (67-173)
GGT (U/L)	325,92±313,52 206 (64-1143)	938±600,25 903 (318-1885)	92,5±104,51 50 (22-248)
ALP (U/L)	606,61±416,92 558 (154-1313)	849,2±672,76 715 (194-1823)	784,5±517,42 578 (428-1553)
T. Bil. (mg/dL)	20,56±11,92 ^a 14,05 (8,91-44,69)	11,77±5,62 ^b 13,5 (4,54-18,94)	21,52±7,02 ^c 21,6 (12,88-30,02)
D.Bil. (mg/dL)	13,23±9,82 9,02 (4,15-31,09)	8,17±4,22 9,65 (2,97-13,4)	7±4,39 5,64 (3,7-13,02)
T.prot. (g/dL)	4,11±0,78 ^a 3,9 (2,9-5,3)	4,22±0,77 3,8 (3,6-5,2)	2,95±1,1 ^c 2,75 (2-4,3)
Albumin (g/dL)	1,98±0,47 ^a 2 (1,1-2,8)	2,06±0,64 1,8 (1,4-2,8)	1,57±0,61 1,55 (1-2,2)
Amonyak (µg/dL)	198,54±96,86 188 (94-418)	191,4±59,88 177 (149-295)	512,5±227,43 584 (186-695)

T. Bil.: Total bilirubin D.Bil.: Direkt bilirubin T.prot.: Total protein ^a= İntrahepatik ve ekstrahepatik nedenler arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) ^b= İntrahepatik ve metabolik nedenler arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) ^c= Ekstrahepatik ve metabolik nedenler arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$)

İdrarda redükten madde 11 (%11,7) hastada pozitif bulundu. Grup 1'de 1 (%9,1), Grup 2'de 10 (%90,9) hasta olacak şekilde dağılım gösteriyordu. İki grup arasında idrarda redükten

madde yönünden istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Bu hastalardan 8 hasta galaktozemi tanısı aldı ve laktozsuz diyet verildi. Diğer 3 hastanın kontrolünde idrarda redüktan madde negatif olduğu gözlemlendi.

Tüm hastalara TFT bakıldı ve Grup 1'de 16 (%50), Grup 2'de 16 (%50) olmak üzere toplam 32 (%34) hastada anormal TFT sonucu bulundu. Anormal TFT sonucu olan 21 (%65,6) hastaya hipotroidi tanısıyla tedavi verilmiştir (Grup 1'de 12, Grup 2'de 9 hasta). Gruplar arasında anormal TFT sonucu yönünden farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm hastalardan 62 (%65,9) hastaya batin USG yapılmıştır. Anormal USG bulgusu olan 21 hastadan (%43,9); 4'ü biliyer atrezi, 4'ü galaktozemi, 3'ü PFIC, 2'si KKH, 2'si hemokromatozis, biri ARC sendromu, biri tirozinemi, biri sepsis, biri Rh hemolitik hastalığı ve biri nedeni bilinmeyen olarak dağılım göstermiştir. USG bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo-17'de USG bulguları ve gruplara göre dağılımları verilmiştir.

Tablo-17: USG bulgularının gruplar arası dağılımı

USG bulgusu	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)
Normal, n (%)	15 (24,2)	26 (41,9)	41 (66,1)
Hepatomegali, n (%)	0	2 (3,2)	2 (3,2)
Hepatosplenomegali, n (%)	0	6 (9,7)	6 (9,7)
Kontrakte safra kesesi, n (%)	1 (1,6)	5 (8,1)	6 (9,7)
Safra kesesi izlenmedi, n (%)	0	2 (3,2)	2 (3,2)
Karaciğer parankim eko artışı, n (%)	0	2 (3,2)	2 (3,2)
Hepatosplenomegli+Karaciğer parankim eko artışı, n (%)	0	1 (1,6)	1 (1,6)
Portal ven trombozu, n (%)	1 (1,6)	0	1 (1,6)
Karaciğerde kalsifikasyon ve nefrokalsinosiz, n (%)	0	1 (1,6)	1 (1,6)
Toplam, n (%)	17 (27,4)	45 (72,6)	62 (100)

$p>0,05$

Toplam 14 hastaya hepatobiliyer sintigrafi yapılmıştır. 4 hastada BA ile uyumlu, 1 hastada ise şüpheli olarak yorumlanmıştır. Bu 5 hastanın hepsi BA tanısı almıştır. İki grup

karşılaştırıldığında sintigrafi bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Hastaların hepatobiliyer sintigrafi bulguları Tablo-18'de gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-18: Hepatobiliyer sintigrafi bulgularının gruplara göre dağılımı

Sintigrafi Bulgusu	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)
BA ile uyumlu, n (%)	0	4 (28,6)	4 (28,6)
Normal, n (%)	1 (7,1)	8 (57,1)	9 (64,3)
Şüpheli, n (%)	0	1 (7,1)	1 (7,1)
Toplam, n (%)	1 (7,1)	13 (92,9)	14 (100)

$p>0,05$

Karaciğer biyopsisi toplam 14 hastaya yapılmıştır. Bu 14 hastanın hepsi Grup 2'de yer almıştır. Tablo-19'da biyopsi sonuçları grup 2'yi kapsayacak şekilde gösterilmiştir.

Tablo-19: Karaciğer biyopsi sonuçlarının Grup 2'deki dağılımı

Biyopsi bulgusu	Grup 2
Biliyer atrezi, n (%)	3 (21,4)
Biliyer atrezi+ siroz, n (%)	1 (7,1)
Hemokromatosis, n (%)	2 (14,3)
PFIC, n (%)	3 (21,4)
Neonatal hepatit, n (%)	5 (35,7)
Toplam, n (%)	14 (100)

Çalışmaya aldığımız 94 hastanın 25'i (%26,6) iyileşerek karaciğer fonksiyonları normale döndü (Grup1'de 10 , Grup 2'de 15 hasta). Şifa ile sonuçlanan hastaların ortalama izlem süreleri 63,12 gündü (7-455 gün). Grup 1'de 16, Grup 2'de 17 olmak üzere toplam 33 (%35) hasta izlemde kaybedildi. Hastalardan 9'u sepsis, 7'si respiratuar distres sendromu, 7'si nekrotizan enterokolit, 4'ü konjenital kalp hastalığı, 3'ü metabolik hastalık, bir hasta akut böbrek yetmezliği, bir hasta biliyer atrezi nedeniyle karaciğer transplantasyonu sonrası ve bir hastada etiyojisi açıklanamadan eksitus olmuştur. Kaybedilen hastaların ortalama izlem süresi 15 gündü (4-547 gün). Takibi devam ederek çeşitli sebeplerden dolayı Grup 1'de 1, Grup 2'de 4 olmak üzere toplam 5 (%5,3) hasta takipten çıkmıştır. Geri kalan 31 (%33,1) hastanın

ise takip ve tedavisine devam edilmektedir. Takibe devam edilen hastalarda ortalama izlem süresi 368 ± 24 gündü. Her iki grup şifa ve ex olma yönünden karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-20).

Tablo-20: Hastaların son durumları ve gruplar arası karşılaştırılması

Son durum	Grup 1	Grup 2	Toplam, n (%)
Şifa, n (%)	10 (40)*	15 (60)*	25 (26,6)
Exitus, n (%)	16 (48,5)#	17 (51,5)#	33 (35)
Takibe devam edilen, n (%)	7 (22,6)	24 (77,4)	31 (33,1)
Takipden çıkan, n (%)	1 (20)	4 (80)	5 (5,3)
Toplam, n (%)	34 (36,2)	60 (63,8)	94 (100)

* ve # = $p > 0,05$

Hastalara medikal tedavi olarak orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyetin yanında kolestaz protokolü olan A,D,E,K vitaminleri ve UDKA başlandı. CMV enfeksiyonu olan 6 hastaya gansiklovir tedavisi verildi. Galoktozemi tanısı alan 8 hastaya laktozsuz diyet verildi. KAH tanısı alan 1 hastaya steroid tedavisi başlandı. Hipotroidi saptanan 21 hastaya tiroid replasman tedavisi verildi. Biliyer atrezi tanısı alan 5 hastanın 2'sine kasaipuertoenterostomisi, 3 hastaya ise karaciğer transplantasyonu uygulandı.

5.TARTIŞMA

Yenidoğan kolestazı konjuge bilirubin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile krakterize klinik bir tablodur. Kanaliküler safra akımında bozulma ile kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikmektedir. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimleri karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya erişemediklerinden safra oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındırlar. Yenidoğan döneminde vakaların önemli bir kısmında kolestaz nedeni galaktozemi, tirozinemi, koledok kisti, biliyer atrezi gibi tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir hastalıklardır. Ancak prematür ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) bebeklerde gelişen kolestaz parenteral beslenme, sepsis, perinatal hipoksi ve ilaç toksisitesi gibi faktörlerin sık olması nedeniyle etiyoloji ve sonuçlar yönünden diğer yenidoğan kolestaz nedenlerinden farklılık gösterir [67].

Preterm infantlarda kolestaz gelişimi multifaktöriyeldir. İmmatür olan biliyer salgılanmayı perinatal hipoksi, zayıf enteral beslenme, TPN, ilaç toksisitesi ve sepsis gibi durumlar kolestaza yatkın hale getirirler [89]. Tipik olarak parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz tanısı en az 2 hafta süreyle parenteral nutrisyon almış ve konjuge bilirubinemisi 2 mg/dl'nin üstünde ise konulur. Mekanizması tam olarak bilinmese de sepsis, NEC, major abdominal cerrahi, enteral beslenmenin gecikmesi, uzun süren TPN ve prematüritenin derecesi gibi risk faktörlerini içermektedir [90]. Bu nedenle preterm bebeklerde biliyer atrezi riski çok düşük olup, kolestaz nedenine yönelik akış şeması term bebekten farklılık gösterir. Başlangıçta metabolik hastalık ve diğer nedenler dışlanmalıdır [1]. Gottesman ve ark.'nın [91] 17 çalışmayı dahil ettikleri ve 1692 hastayı içeren sistematik derlemede neonatal kolestazın etiyojisini sıralamış ve en sık %26 ile neonatal hepatiti, ikinci sırada %25,9 ile BA'yı, sonrasında %11,47

ile enfeksiyonu ve %6,44 ile TPN ilişkili kolestazi ve diğer nedenleri sıralamışlardır. Robinson ve ark.'nın [92] gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olan toplam 231 hastanın, 79'unda kolestaz tespit etmişler ve TPN alımının bu hasta grubunda kolestaz gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, etiyolojik dağılımı en sık TPN ilişkili kolestaz (%41.5) oluştururken, %31,7 ile sepsis ikinci sırada bildirilmiştir [67]. Çalışmamızda en sık kolestaz nedeni olarak %22,3 ile TPN ilişkili kolestazi saptadık. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmada 32 hafta altında gestasyonel yaşa sahip olan Grup 1'de anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Bu durum literatür bilgisiyle uyuşmaktaydı.

Çalışmamızda en sık sepsis etkeni olarak 5 hasta ile *Klebsiella pneumoniae*, 4 hasta ile *Escherichia coli* tespit ettik. Sepsiste hepatik enfeksiyon ve belirgin transaminaz yüksekliği olmadan safra akımında azalma olduğu bilinmektedir. Hepatik dolaşımdaki bu değişikliğin bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin yol açtığı mediatörler ile geliştiği düşünülmektedir [93]. Takçı ve ark.'nın [67] çalışmalarında sepsis en sık ikinci etiyolojik neden olarak bulunmuş ve sepsise neden olan en sık etken ise *Escherichia coli* olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Tiker ve ark.'ı [94] sepsisi en sık etiyolojik neden olarak bulmuşlardır. En sık üreyen etkeni ise *Escherichia coli* olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda grupları karşılaştırdığımızda 32 hafta altındaki bebeklerde sepsis oranını anlamlı olarak yüksek bulduk. Gottesman ve ark.'nın [91] çalışmalarında sepsis enfeksiyon nedeni konjuge hiperbilirubinemiler içinde ikinci en sık nedendi ve *Pseudomonas auriginosa*, *Staphilococcus spp*, *Klebsiella spp* ve *Escherichia coli* etkenler olarak verilmişti. Gupta ve ark.'nın [95] prematüre infantlarda TPN ilişkili kolestaz çalışmalarında benzer gestasyonel yaşları olan gruplarında sepsis oranını %57 bulmuşlar ve gruplar arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir. Özlü ve ark.'nın [96] TPN ilişkili kolestazda farklı iki parenteral uygulamayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, kolestaz gelişen hastalarda sepsis oranını %95,4 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır ve bu durumu kolestaz gelişmemiş hastalar ile kıyasladıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemişlerdir. Sepsis, gelişmekte olan ülkelerde başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir [93]. Bachtiar ve ark.'nın [97] sepsis ilişkili kolestazlı yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında sepsisi olmayan infantlara göre mortalite için rölatif riski 2.25 olarak bulmuşlardır.

Galaktozemi konjuge hiperbilirubinemi ve karaciğer yetmezliği yapabilecek ve hatta ölüme neden olabilecek bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Ayrıca yenidoğan döneminde katarakt nedenleri arasındadır. Öyleki yenidoğan döneminde katarakt tespit edilen

hastalarda ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir. Hastalığa erken tanı koymak geri döndürülemez sonuçların ve mortalitenin engellenmesi açısından çok önemlidir. Çoğu gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programı arasında yer almaktadır [98]. Ancak ülkemizde halen yenidoğan taraması içerisinde yer almamaktadır. Poddar ve ark.'nın [38] 2009 yılında Hindistanda yaptıkları çalışmalarında neonatal kolestaz etiyojisi içinde galaktozemi oranını %11 bulmuşlar ve yenidoğan tarama programı içine hem ülkelerinde hem de gelişmekte olan ülkelerde dahil edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Lee ve ark.'nın [99] Malezya'da yaptıkları neonatal kolestaz etiyojisi ve sonuçları isimli 146 hastayı içeren çalışmalarında, galaktozemi oranını etiyojistik dağılım içinde %0,7 olarak bulmuşlardır. Sökücü ve ark.'nın [100] ülkemizde yaptıkları 40 vakayı içeren süt çocukluğu döneminde kolestaz hastalarının etiyojistik dağılımını amaçlayan çalışmalarında bu oranı %5 olarak vermişlerdir. Ceyhan ve ark.'nın [101] neonetal kolestazlı olguları retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında ise galaktozemi oranını 53 olgu içinde %3,8 olarak vermişlerdir. İnfantlarda konjuge hiperbilirubinemi etiyojisini araştıran toplam 1692 vakayı içeren sistematik derlemede 74 hasta (%4,37) metabolik hastalık olarak bulunmuş ve bu hastalıkların ilk sırasını 27 hasta (%36,5) ile galaktozemi almıştır [91]. Biz de çalışmamızda 8 (%8,5) hastada galaktozemi tanısı koyduk ve hastaların tamamı 32 hafta üstündeki grupta yer almakta idi ($p=0,047$).

Rh izoimmünizasyonuna bağlı hemolizde genellikle indirekt bilirubinemi beklenir. Ancak vakaların %3 ile 13'ünde direkt bilirubinemi olabilir [67]. Çalışmamızda 7 (%7,4) vakada ve hepsi grup 2'de olmak üzere Rh izoimmünizasyonuna rastladık. Yang ve ark.'nın [102] TPN ilişkili kolestaz ile MDR3 gen defekti arasındaki korelasyona baktıkları çalışmalarında toplam 97 hastadan çalışma grubunda 6, kontrol grubunda ise 7 hastada hemoliz tespit etmişlerdir. Ayrıca Gottesman ve ark.'nın [91] sistemik derlemelerinde %1,42 oranında hemoliz, kolestaz nedeni olarak verilmiştir.

Çalışmamızda etiyojistik nedenler açısından iki grup arasında BA, KKH, perinatal hipoksi, hemokromatosiz, CMV enfeksiyonu, PFIC tip 1 ve 3, Down sendromu, Tirozinemi, KAH, Non immün hidrops, Hipotroidi, portal ven trombozu, ARC sendromu, yağ asidi oksidasyon defekti, mitokondriyel hastalık ve nedeni bilinmeyenler açısından fark saptamadık ($p>0,05$). Çalışmamızda dikkati çeken BA oranının düşüklüğüydü. Ancak bu durum çalışma hastalarımızda prematür hastaların ağırlıkta olması ve bu durumun literatür bilgisiyle uyuşması ile açıklanmaktadır. Bilindiği üzere BA özellikle prematür hastalar arasında daha az oranda görülmektedir.

Çalışmamıza aldığımız 94 hastanın hem grup içlerinde hem de genel dağılımda çoğunluğunu (%57,4) erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Gruplarımız arasında cinsiyet yönünden farklılık yoktu. Sarı ve ark. [3] yapmış oldukları çalışmalarında, 190 hastanın 106'sının erkek cinsiyette olduğunu bulmuşlardır. Yang ve ark.'nın [102] preterm infantlarda parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz, MDR 3 gen mutasyonu arasındaki ilişkiye baktıkları ve çalışmamıza benzer gestasyonel haftaları içeren çalışmalarında, gruplar arasında cinsiyet yönünden farklılık olmadığını bulmuşlardı.

Çalışmaya alınan 94 hastanın çoğunda başvuru yaşının ilk 24 saat olduğu ve başvuru yaşının 1 ile 33 gün arasında değiştiği görüldü. Literatürdeki çalışmaların çoğunda çok daha geç başvuru günleri bulunmaktadır [91]. Özellikle ekstrahepatik kolestaz nedenleri için önemli olan bu sürenin çalışmamızda aşılmadığını görmekteyiz. Tiker ve ark. [94] yapmış oldukları çalışmalarında ortalama başvuru gününü çalışmamıza benzer şekilde 10 gün (1-29 gün) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda grup karşılaştırması yapıldığında iki grup arasında başvuru günü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk. Grup 1'de ortalama değer 1 gün iken, Grup 2'de 4 gündü. Özellikle Grup 1'deki hastaların çoğu hastanemizde dünyaya gelmişti. Bu durum ise başvuru süresindeki anlamlılığı açıklamaktadır. Çalışmamızda hastaların ortalama tanı alma günü $13,41 \pm 11,98$ gündü. Ancak gruplar karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastaların daha erken tanı aldıklarını gördük. Grupların tanı alma günleri Grup 1'de $19,94 \pm 15,19$ gün, Grup 2'de $9,71 \pm 7,65$ gündü. Kolestaz prematür bebeklerde, SGA'lı bebeklerde, cerrahi geçiren bebeklerde ve 2 haftadan uzun süre TPN alan bebeklerde daha sık görülmektedir [103]. Ayrıca prematüre ve özellikle SGA'lı bebeklerde gelişen kolestaz TPN, sepsis, perinatal hipoksi ve ilaç toksisitesi gibi faktörlerin sıklığı nedeniyle daha fazla görülmektedir [67]. Gestasyon haftası düşüğe karaciğerin matüritesinin daha az olması, parenteral beslenme ihtiyacının daha fazla olması ve TPN'ye bağlı kolestaz için iki haftalık bir süre gerekmesi nedenleriyle Grup 1'de tanı gününün daha geç olduğunu görmekteyiz.

Hastaların ortalama doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında, Grup 1'de hastaların daha düşük doğum ağırlığında olduğunu gördük. Bu farklılık grupların gestasyonel yaşlarına göre uygun bir durumdu. Ek olarak hastalarımızda %50 oranında SGA mevcuttu. Mevcut bulgularımızın hastaların gestasyonel yaşlarına ve literatürdeki verilere uygun olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızdaki 94 hastanın 67 (%71,3)'si (Grup 1 n=32, Grup 2 n=35) Malatya içinden, geri kalan 27 (%28,7) hasta (Grup 1 n=2, Grup 2 n=25) ise Malatya ili dışından başvurmuştu

ve dışardan başvuran hastaların Grup 2'de çoğunlukta olduğunu gördük. Hastanemize dışardan yapılan sevklerde daha büyük gestasyonel yaş oranları olduğunu saptadık. Bu durum muhtemelen çevre illerde özellikle pediatrik gastroenteroloji bölümü olmaması ve hastanemizde yenidoğan ve pediatrik gastroenteroloji bölümünün olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Türkyılmaz ve ark.'nın [104] Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Yenidoğan ünitesindeki yaptıkları, yenidoğan bebeklerde transport isimli çalışmalarında ünitelerine sevk edilen toplam 53 hastadan il dışından sevk edilen hasta sayısını 19 (%36) olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada hastaların sevk nedenleri arasında hem il içi hem de il dışı olmak üzere en sık sevk nedeninin sarılık olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada sevk edilen hastalar gestasyonel haftaya ayrılmamışlar ancak hastaların %42'sinin preterm, %58'nin term iken %43'nün 2500 g altında doğum ağırlığına ve %11 hasta 1500 g'ın altında bir doğum ağırlığı oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Akraba evliliği ülkemizde yaklaşık %25 oranında, sık görülen bir durumdur [105]. Neonatal kolestazın yaklaşık %10-20'si kalıtsaldır [90]. Bu durum ülkemiz gibi akraba evliliği oranının fazla olduğu ülkelerde önem arz etmektedir. Kolestatik 190 olgunun retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada anne baba arasındaki akrabalık %44,5, ailede benzer hastalık %10 ve kardeş kaybı öyküsünü %16,2 olarak tespit etmişler ve hepatoselüler ile kanaliküler kolestaz grupları arasında hepatoselüler nedenler lehine anlamlı farklılık bulmuşlardır [3]. Sökücü ve ark.'nın [99] kolestazlı hastalardaki etiyolojik dağılım çalışmasında anne baba akrabalığını %30, ailede benzer hastalık öyküsünü %12,5 olarak bulmuşlardır. Kuloğlu ve ark.'nın [22] 50 kolestazlı yenidoğanı incelediği çalışmalarında, anne baba akrabalığını %24 olarak bulmuşlardır. Fischler ve ark.'nın [106] 85 hastayı içeren etiyoloji çalışmasında, BA grubunda akrabalık öyküsü bulamazken, BA dışı grupta %18 oranında anne baba akrabalığı saptanmıştır. Ağın ve ark.'nın [107] BA'li 61 hastada yaptıkları çalışmalarında anne baba akrabalık oranını %37 olarak bulmuşlar ancak hiç bir hastada kardeş kaybı ya da ailede benzer hastalık öyküsü tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda 32 hastada (%34) anne baba akrabalığı tespit ettik. Akrabalığın en sık şekli 23 hasta (%23) ile birinci derece akrabalık olduğunu gördük. Ayrıca birinci derece akrabalık Grup 2'deki hastalarda belirgin olarak fazlaydı. Ailede benzer hastalık 5 (%5,3) hastada mevcutken, kardeş kaybı öyküsünü 8 (%8,5) hastada tespit ettik.

Kolestazlı bir bebek değerlendirilirken maternal özellikler önem arz edebilmektedir. Annede gebelikte geçirilmiş TORCH ya da HBV gibi bir enfeksiyon, kromozomal hastalıklar açısından risk yaratabilmektedir. Anne yaşı, PFIC için bir risk oluşturabilirken, gebelik

kolestazı, bebekte hemolize neden olabilecek bir ABO/Rh uygunsuzluğu, erken membran rüptürü sonucu oluşabilecek bir neonatal enfeksiyon ya da sepsis sonucu neonatal kolestaz gelişebilir [23, 108]. Ayrıca preeklampitik anne bebeklerinde; prematürite, fetal büyüme geriliği, asfiksi ve ölüme kadar değişebilen klinik durumlar görülebilir [109]. Kim ve ark.'nın [110] yaptığı düşük doğum ağırlıklı infantlarda parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz başlıklı çalışmalarında, annede gebeliğin indüklediği hipertansiyon, DM, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımını kolestatik ve kolestazı olmayan infantlarda karşılaştırmışlar ancak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Gupta ve ark.'nın [95] prematüre infantlarda yaptıkları parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz çalışmalarında parenteral nutrisyon ilişkili kolestazı olan infantlarda maternal DM, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, koryoamniyonit, maternal ilaç kullanımı ve antenatal steroid kullanımını kontrol grubu ile karşılaştırmış ve kontrol grubunda daha yüksek sayıda koryoamniyonit tespit etmişlerdir. Roberts ve ark.'nın [111] yaptıkları çalışmalarında preeklampsinin fetus üzerine etkileri prematürite, fetal büyüme geriliği, asfiksi ve ölüme kadar değişebilen klinik bulgular şeklinde bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda maternal risk faktörleri olarak anne yaşı, annede DM, eklampsi/preeklampsi, erken membran rüptürü, annede idrar yolu enfeksiyonu, annenin sahip olduğu kronik hastalıklar, gebelik kolestazı ve koryoamniyoniti içerecek şekilde taradık. Gebelik kolestazı ve koryoamniyonit hariç yukarıda sayılan tüm hastalıklara rastladık. Gruplar arasındaki karşılaştırmada ise bu durumlar arasından sadece eklampsi/preeklampsi yönünden anlamlı farklılık bulduk ve bu durumun kolestazdan ziyade gruplarımızı oluşturduğumuz gestasyonel yaşa bağımlı olduğunu düşünmekteyiz.

Neonatal hepatitin en sık rastlanan bulguları uzamış sarılık, akolik dışkı, koyu renkli idrar yapmadır. Ekstrahepatik olgularda akolik dışkı genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve süreklilik gösterir. On günden uzun süren akolik dışkılama ekstrahepatik nedenler lehine yorumlanmalıdır. İntrahepatik kolestazda ise ara sıra renkli dışkı gözlenebilmektedir [1, 112]. Sarı ve ark.'nın [3] yaptıkları çalışmalarında başvuru anında sarılığı %64,7, akolik dışkılamayı %34,7 (sürekli ya da aralıklı), kusmayı %16,8, kilo alımında geriliği %15,8, ishali %14,7, karın şişliğini %9,5, kanama şikayetini %4,2 (mukoza ya da kafa içi), büyüme geriliğini %5,8, nöbeti %4,2, huzursuzluk şikayetini %3,7, öksürük şikayetini %3,7, gelişme geriliğini %3,2, sık enfeksiyonu %2,1, göz kapaklarında şişliği %2,1 ve başka sebeplerle başvurup kolestaz tanısı alan hasta oranını da %14,2 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada fizik muayene bulguları olarak sarılığı %64,7, hepatomegaliyi %56,3, splenomegaliyi %42,6, sürekli akolik dışkılamayı %19,3, üfürümü %7,3, asiti %6,8, akciğer dinleme bulgularını %6,3, pretibial ve periorbital

ödemi %5,2, zihinsel motor geriliği %5,2, venöz kolleteral %4,7, hipotpnii %4,7, dismorfik bulguları %3,7, kataraktı %1,6 ve çomak parmağı %1 olarak saptamışlardır. Çalışmalarında hastaları kanaliküler ve hepatoselüler kolestaz grupları olacak şekilde iki gruba ayırmışlar ve akolik dışkılama ile sistemik belirtiler yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulmuşlardır. Kuloğlu ve ark.'nın [22] çalışmalarında ise başvuru şikayetleri arasında en sık %100 ile sarılık, %44 ile akolik dışkılama, %2 oranında ise kaşıntı olduğunu bildirmişlerdir. Fizik muayene bulgusu olarak ise %100 oranında sarılık, %76 hastada hepatomegali, %54 hastada splenomegali ve %14 hastada ise asit saptamışlardır. Hastaları karaciğer içi ve dışı kolestaz gruplarına ayırmış ve akolik dışkılamanın başlama zamanını karaciğer içi kolestaz grubunda anlamlı olarak farklı bulmuşlardır. Karnameedi ve ark.'nın [113] yaptıkları çalışmalarında, sarılığı BA'li hastalarda %74, neonatal hepatitli hastalarda %47, akolik dışkı oranlarını sırasıyla %74,3 ve %46,6, koyu renkli idrarı %71,4 ile %56,9 oranında tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda başvuru yakınmaları arasında en sık sarılık (%55,3) ile karşılaştık. Diğer bulgular sırasıyla beslenememe (%33), kusma (%25,5), karın şişliği (%14,9), hipoglisemi (%13,8), nöbet (%12,8), akolik gaita (%12,8) ve kanama (%4,3), idrarda renk değişikliği (%1,1) saptadık. Grup karşılaştırmasında ise sarılık, kusma ve akolik gaita yakınmalarını istatistiksel olarak farklı bulduk. Fizik muayene bulguları arasında yine en sık karşılaştığımız bulgu %79,8 ile sarılık yer almaktaydı. Sarılığı %9,6 ile hepatomegali, %5,3 ile splenomegali, %5,3 ile asit ve %4,3 ile katarakt takip etti. Gruplar arası karşılaştırmada sarılık ve hepatomegalinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Grup 2'de fazla olduğunu gördük.

Neonatal kolestazın gelişimi ile ilgili faktörler için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sepsis, enteral beslenmenin olmaması, parenteral nutrisyon, NEC, major barsak cerrahisi ve prematüreliliğin derecesi özellikle parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz için risk faktörlerini oluşturmuştur. Ayrıca prematüreliliğin getirdiği sorunlar da söz konusudur. Kolestaza eşlik eden RDS, PDA, BPD, sepsis ve NEC gibi morbitide ve mortalite nedenleri mevcuttur [89]. Takçı ve ark.'nın [67] çok düşük doğum ağırlıklık bebeklerde yaptıkları kolestaz çalışmalarında kolestaza eşlik eden morbitide nedenlerini RDS (%46,3), pnomoni (%24,4), NEC (%17), PDA (%31,7), BPD (%17), İVK (%12,2) ve ROP (%10) olarak bildirmişlerdir. Moyses ve ark.'nın [114] yaptığı metaanalizde kronik akciğer hastalığı, NEC ve İVK'nın term bebeklerde mortalite ya da morbitide üzerine artırıcı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Ancak gözlemsel çalışmalar sonucu TPN ilişkili NEC riskinde küçük ama anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Champion ve ark.'nın [103] kolestazlı 207 hastada yaptıkları çalışmalarında asfiksi, NEC, sekonder sepsis, hemodinamik yetmezlik ve BPD gibi ciddi neonatal durumları kolestaz ile

ilşkili bulmuşlardır. İki yıldan uzun bir sürede tamamlanan geniş bir retrospektif çalışmada Wrigth ve ark.'ı [115] düşük doğum ağırlıklı, NEC'li, sepsisli, uzamış mekanik ventilasyonu olan, hemodinamik destek gereken ve uzun süre TPN alan prematürelere kolestaz için yüksek risk taşıdıklarını bulmuşlardır. Bizde çalışmaya aldığımız %50'inde SGA, %35,1'inde MODS, %29,8'inde NEC, %15,5'inde RDS, %13,8'inde İVK, %10,6'inde ROP, %10,6'sında metabolik hastalık, %8,5'inde pnömoni, %7,4'ünde BPD ve %2,1'inde pnomotoraks olduğunu saptadık. Bu hastalıklardan SGA, NEC, RDS, PDA, İVK, ROP, BPD ve enfeksiyon prematüreliliğin sık görülen sorunlarından [116]. Gruplar arası yaptığımız karşılaştırmada her iki grup arasında NEC, RDS, PDA, ROP, BPD ve pnömoni açısından Grup 1'de anlamlı olarak farklı olduğunu gördük. İVK yönünden farklılık olmamasına rağmen grup 1'de sayısal olarak daha fazlaydı. Bu durumların Grup 1'deki hastaların daha prematür olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ancak SGA açısından farklılık yoktu ve sayısal üstünlük Grup 2'de oluşmuştu.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri arasında WBC, Hb, Hct, INR, total bilirubin, total protein ve albumin düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulduk. Gruplar arası karşılaştırmada ise bu değerlerden WBC, Hb, Hct, Total protein ve albumin düzeyleri Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti ve bu durum hastaların gestasyonel yaşlarının daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Hastaların INR düzeyleri Grup 1'deki hastalarda normal sınırlarda iken Grup 2'deki hastalarda uzamış değerler içermekteydi. Bu durumun da Grup 2'deki hastaların başvuru zamanlarının ve tanı konulma zamanlarının daha geç olmasına bağlı karaciğer hasarının fazla olmasından veya geçikmeye bağlı K vitamini eksikliğinden olduğunu düşünmekteyiz. Öncelikle pıhtılaşma faktörleri düzeylerinin yenidoğan döneminde oldukça düşük düzeyde oldukları ve erişkin seviyesine 6. aydan önce ulaşmadığı saptanmıştır. Yenidoğanlarda hemostaz dengesinin iyi bir şekilde kurulu olmasına rağmen dış kaynaklı streslere son derece duyarlı olduğunu vurgulamak gerekir. Asfiksi ve enfeksiyon gibi sık rastlanan olaylar kolayca koagülasyonu kamçılayabilir ve hemostaz dengesini bozabilir [117,118]. Mitsiakos ve ark.'nın [119] SGA'lı infantlar ile sağlıklı term infantları karşılaştırdıkları çalışmalarında INR düzeyini SGA'lı infantlarda daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Reverdiau-Moalic ve ark.'nın [120] çalışmasında ise sağlıklı term bebeklerde ortalama INR düzeyini 1,7 olarak bulmuşlardır. Ayrıca total bilirubin düzeyi Grup 2'yi oluşturan 32 hafta üzeri kolestazlı bebeklerde anlamlı olarak daha yüksekti. Tufano ve ark.'nın [33] çalışmalarında total bilirubin yüksekliğinin kötü prognoz işareti olabileceği söylenmiştir. Ancak diğer bir çalışmada ise prognozu kötü olan bebeklerde bu değer daha yüksek olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığı kanıtlanamamıştır [67]. Klein ve ark.'nın

[121] TPN ilişkili kolestazi olan bebeklerde yaptıkları çalışmalarında aynı hastalardan farklı zamanlardaki ölçümlerinde total bilirubin düzeyinin zamanla arttığı görülmüştür.

Ayrıca laboratuvar değerlerini etyolojik nedenleri göz önüne alarak ekstrahepatik, intrahepatik ve metabolik nedenler olarak üç farklı gruba ayırıp karşılaştırdık. Sonuç olarak INR ve total bilirubin değerleri tüm gruplar arasında anlamlı farklı iken, trombosit ve total protein değerleri intrahepatik ve ekstrahepatik nedenler ile ekstrahepatik ve metabolik nedenler arasında anlamlı farklıydı. Albumin değerinde ise intrahepatik ve ekstrahepatik nedenler arasında anlamlı farklılık saptandı. Sarı ve ark.'nın [3] çalışmasında hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz nedenleri karşılaştırılmış AST,ALT, GGT, total ve direkt bilirubin, INR ve trombosit değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasada ekstrahepatik nedenlerin sahip olduğu değeri intrahepatik ve metabolik nedenlere göre yüksek olduğunu ve bu durumun klinik ile örtüştüğünü düşünmekteyiz. GGT yüksekliğinin ekstrahepatik nedenli kolestazda yüksek olduğu literatür ile uyumaktadır.

Abdominal USG kolestazın tanısında en sık başvuru başlangıç tetkiklerinden biridir. USG karaciğer ve safra kesesinin büyüklük ve görünüşünü göstermesi ile birlikte safra taşları, koledok kisti ve çamurlaşma gibi bozuklukların varlığını da saptayabilir. Safra kesesinin yokluğu veya olması gerenden küçük tespit edilmesi ve özellikle kese duvarı düzensiz ise BA'yı düşündürür. USG incelemesinde safra kesesi normal ise BA olası değildir. Ancak, bu bulgunun doğruluğu sınırlıdır ve BA'yı kesin olarak dışlamaz. Safra kanallarında genişleme BA'nın bir özelliği değildir. Bazı merkezlerin “triangular cord sign” (porta hepatiste ekojenik alan) bulgusunun BA için spesifik olduğunu bildirmelerine rağmen, diğer bazı merkezlerde ise bu bulgunun BA'lı olguların çok küçük bir bölümünde görüldüğünü ileri sürmüşlerdir [1, 90]. Çalışmamızda 94 hastanın 62' sine USG yapılmış bunlardan 41'i normal değerlendirilmiştir. Kontrakte safra kesesi olan ve safra kesesi izlenmeyen 8 hastadan 5'i BA olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki BA'li hastalarda “triangular cord sign” bulgusu raporlanmamıştır. Portal ven trombozu tanısı alan bir hastada batın USG ile portal vende tromboz gösterilmiştir. Ayrıca ARC sendromu tanısı alan bir hastamızda ise batın USG'de karaciğerde kalsifikasyon ve nefrokalsinosiz tespit edilmiştir.

Teknesyum ile işaretli iminodiasetik asit derivelerinin kullanıldığı hepatobiliyer sintigrafi, BA'nın diğer kolestaz nedenlerinden ayırımında kullanılır. En iyi rezolüsyon, çekimden en az üç gün önce fenobarbitalin (5 mg/kg/gün) kullanılmasıyla elde edilir. BA'lı olguları saptama duyarlılığı %83-100 iken, spesifitesi %33-80 civarındadır. BA'da hepatik

tutulmuş iken, atılım gecikmiş veya yoktur. Neonatal hepatitte ise hepatosit içine alım gecikmiş, atılım ise normaldir. Sintigrafide bağırsaklara geçiş saptanırsa biliyer atrezi dışlanır [90]. Çalışmamızda toplam 14 hastaya sintigrafi uygulanmıştır. Hastalardan 4'ünde sintigrafi sonucu BA ile uyumlu iken, 1 hastada şüpheli olarak yorumlanmıştır. Ancak bu 5 hastanın hepsi BA tanısı almıştır. Geri kalan 9 hastada ise sintigrafide geçiş gözlenerek normal olarak değerlendirilmiştir.

Biyopsi; neonatal kolestazın tanısında en iyi tanımlayıcı testdir. BA'da tipik bulgular safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçları, portal ödem ve fibrozistir. Deneyimli ellerde BA için tanısal doğruluk oranı %90'ın üzerindedir. Neonatal hepatitte lobüler düzensizlik, dev hücre proliferasyonu ve fokal hücre nekrozu görülür. Karaciğer biyopsisinde saptanan mikroveziküler yağlanma gibi bazı nonspesifik bulgular bizi metabolik hastalıklara yönlendirebilir [1, 90]. Çalışmamızda 14 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların hepsi Grup 2'de yer aldı. Biyopsi sonuçlarında 3 hastada BA, 1 hastada ise BA ve siroz birlikte görüldü. Diğer sonuçlar içinde ise 2 hastada hemokromatosiz, 3 hastada PFIC ve 5 hastada ise neonatal hepatit yorumu yapıldı.

Kolestazlı bebeklerin kolestazı olmayan bebeklere göre prognozlarının daha kötü olduğu bilinmektedir [67]. Literatürde çok sayıda prognoza etki eden faktörler ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Tufano ve ark.'nın [33] çalışmasında kolestaz tanısı alma zamanı, serum total ve direkt bilirubin ve ALT düzeyleri prognozda etkili olan faktörler olarak verilmiştir. Liu ve ark.'nın [122] çalışmalarında ise serum total bilirubin, direkt bilirubin, safra asitleri, AST ve ALT düzeyleri ile kolestaz süresi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki bebeklerin %35'i eksitus oldu. Tam iyileşen bebeklerin oranı ise %26,6 idi. Lee ve ark.'nın [99] çalışmalarında hastaların mortalite yüzdesi %26, tam iyileşme ise %66 olarak verilmiştir. Ancak prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin tam iyileşme oranları daha düşükken mortalite oranlarının ise daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda hastaların başvuru sürelerinin literatürdeki diğer çoğu yayınların aksine daha erken olduğunu gördük. Bu sevindirici bir durumdu. Özellikle erken tanı gerektiren ve tedavi imkanı olan hastalıklar açısından erken başvuru çok önemli olmaktadır. Ayrıca etiyolojik zemin araştırılırken gestasyonel yaşın ve doğum ağırlığının önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Prematür ya da SGA'lı bir hastada kolestaz etiyolojisi araştırılırken metabolik hastalıkların, sepsisin ve TPN ilişkili kolestazın göz önünde daha fazla bulundurulması gerektiğini gördük. Ancak bu durumda prematür ya da SGA'lı hastaların etiyolojisinde daha az yer alsa da, ekstrahepatik nedenler asla unutulmamalıdır. Tüm bu durumların yanında prematür hastalarda

morbidite ve mortalite nedeni olabilecek NEC, ROP, SGA, enfeksiyon, PDA, İVK, BPD gibi durumların da daha sıklıkla eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak neonatal kolestazlı vakalarda erken tanının önemli olduğunu, etiyolojik nedene gidilirken hastanın gestasyonel yaşı, doğum kilosu gibi özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ve ekstrahepatik nedenler söz konusu ise cerrahi tedavide geç kalınmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca neonatal kolestazın etiyolojik nedenlerinin saptanmasının genellikle uzun zaman ve yüksek maliyet gerektirdiği için akolik gaita varlığında öncelikle biliyer atrezi düşünmenin yine çok yüksek INR ve bilirubin tespit edildiği durumlarda da metabolik nedenli kolestaz etiyolojilerini öncelikle akla getirmenin doğru olacağını düşünmekteyiz.



6.KAYNAKLAR

1. Kul, M., Tunç, T., Neonatal kolestaz. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*, 2009. **18**(2): p. 105-16.
2. Çokuğraş, F.Ç., Başer, Ö.F., Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz. *Turk Pediatri Ars*, 2012. **47**(1): p. 1-7.
3. Sarı, S., Eğritaş, Ö., Barış, Z., Ünlüsoy, A., Bükülmez, A., Dalgıç, B., Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars*, 2012. **47**(3): p. 167-73.
4. Hoerning, A., Raub, S., Dechene, A., Brosch, M. N., Kathemann, S., Hoyer, P. F., Gerner, P., Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr*, 2014. **2**: p. 65.
5. Braslavsky, D., Keselman, A., Galoppo, M., Lezama, C., Chiesa, A., Galoppo, C. et.al., Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011. **55**(8): p. 622-7.
6. Boamah, L.M., Balisteri, W.F., ed. *Nelson Pediatri*. 19 ed. Karaciğer ve biliyer sistem morfogenezi, ed. Akçay.T.(çev). 2015, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul. 1374-88.
7. Suchy, F.J., Neonatal cholestasis. *Pediatrics in Review*, 2004. **25**(11): p. 388-96.
8. Koopen, N.R., Muller, M., Vonk, R. J., Zimniak, P., Kuipers, F., Molecular mechanisms of cholestasis: causes and consequences of impaired bile formation. *Biochim Biophys Acta*, 1998. **1408**(1): p. 1-17.
9. Arrese, M., Trauner, M., Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends Mol Med*, 2003. **9**(12): p. 558-64.
10. Hall, J.E. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 12 ed. Sindirim kanalının salgı işlevleri, ed. Alican.İ.(çev.). 2013, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul. 773-88.
11. Önür, N.D., Beyler, A.R., Safra asiti metabolizması. *Ankara Üni Tıp Fak Mecmua*, 2001. **54**(1): p. 65-76.
12. Jansen, P.L., Foreword: from classic bile physiology to cloned transporters. *Semin Liver Dis*, 2000. **20**(3): p. 245-50.
13. Trauner, M., Wagner, M., Fickert, P., Zollner, G., Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(4 Suppl 2): p. S111-24.
14. Ceydilek, B., Beyler, A.R., Safra oluşumunda rol oynayan transport proteinleri. *Ankara Üni Tıp Fak Mecmua*, 2005. **58**(1): p. 68-2.
15. Baghdasaryan, A., Chiba, P., Trauner, M., Clinical application of transcriptional activators of bile salt transporters. *Mol Aspects Med*, 2014. **37**: p. 57-76.
16. Wagner, M., Zollner, G., Trauner, M., New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol*, 2009. **51**(3): p. 565-80.
17. Pauli-Magnus, C., Meier, P. J., Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(4 Suppl 2): p. S103-10.
18. Shaffer, E.A., Cholestasis: the ABCs of cellular mechanisms for impaired bile secretion-transporters and genes. *Can J Gastroenterol*, 2002. **16**(6): p. 380-9.
19. Li, M.K., Crawford, J. M., The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis*, 2004. **24**(1): p. 21-42.
20. Benchimol, E.I., Walsh, C. M., Ling, S. C., Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: test at 2 weeks. *Can Fam Physician*, 2009. **55**(12): p. 1184-92.
21. Young, S., Azzam, R.K. , ed. *Texbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. İnfantil cholestasis: Approach and diagnostic algorithm. Guandalini, S.,

- Dhawan, A., Branski, D. Vol. 55. 2016, Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. 625-33.
22. Kuloğlu, Z., Ödek, Ç., Kırsaçlıoğlu, L.T., Kansu, A., Erden, E., Girgin, N., Yenidoğan kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*, 2008. **51**(3): p. 140-6.
 23. Gürakan, F., ed. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. 3 ed. Kolestaz, H. Özen, Yüce, A., Gürakan, F., Saltık Temizel, İ.N., Denir, H. 2016, Akademi Yayınevi: İstanbul. 221-36.
 24. Balistreri, W.F., Bezerra, J. A., Jansen, P., Karpen, S. J., Shneider, B. L., Suchy, F. J., Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*, 2005. **42**(1): p. 222-35.
 25. Zani-Ruttenstock, E., Davenport, M., *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Biliary atresia and choledochal malformations, ed. Guandalini, S., Dhawan, A., Branski, D. Vol. 56. 2016, Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. 633-45.
 26. Nizery, L., Chardot, C., Sissaoui, S., Capito, C., Henrion-Caude, A., Debray, D. et.al., Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016. **40**(3): p. 281-7.
 27. Chardot, C., Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. **1**: p. 28.
 28. Hanquinet, S., Courvoisier, D. S., Rougemont, A. L., Wildhaber, B. E., Merlini, L., McLin, V. A. et.al., Acoustic radiation force impulse sonography in assessing children with biliary atresia for liver transplantation. *Pediatr Radiol*, 2016. **46**(7): p. 1011-6.
 29. Turnpenny, P.D., Ellard, S., Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2012. **20**(3): p. 251-7.
 30. Piccoli, D.A., Spinner, N. B., Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis*, 2001. **21**(4): p. 525-34.
 31. Girard, M., Franchi-Abella, S., Lacaille, F., Debray, D., Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012. **36**(6): p. 530-5.
 32. Suchy, F.J., *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. Cystic diseases of the biliary tract and liver, ed. Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St Geme, J.W., Schor, N.F. Vol. 365. 2016, Elsevier: Philadelphia. 1968-70.
 33. Tufano, M., Nicastro, E., Giliberti, P., Vegnente, A., Raimondi, F., Iorio, R., Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr*, 2009. **98**(11): p. 1756-61.
 34. Kutlu, T., Neonatal kolestaz tanımı ve etyopatogenezi. *J Curr Pediatr*, 2006. **4**(1): p. 119-21.
 35. Wang, J.S., Tan, N., Dhawan, A., Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. *Eur J Pediatr*, 2006. **165**(11): p. 795-801.
 36. Maggiore, G., Bernard, O., Hadchouel, M., Lemonnier, A., Alagille, D., Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1991. **12**(1): p. 21-6.
 37. Torbenson, M., Hart, J., Westerhoff, M., Azzam, R. K., Elgendi, A., Mziray-Andrew, H. C., Kim, G. E. et.al., Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(10): p. 1498-503.
 38. Poddar, U., Thapa, B. R., Das, A., Bhattacharya, A., Rao, K. L., Singh, K., Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr*, 2009. **98**(8): p. 1260-4.
 39. Mews, C., Sinatra, F. R., Cholestasis in infancy. *Pediatr Rev*, 1994. **15**(6): p. 233-40; quiz 240.

40. Jonas, M.M., *Rudolph's Pediatrics*. The liver and bile ducts, ed. Rudolph, A.M., Rudolph, C.D., Hostetter, M.K., Lister, G., Siegel, N.J. Vol. 18. 2003, McGraw-Hill: New York. 1470-518.
41. Rosenthal, P., *Liver Disease in Children*. 4 ed. Neonatal hepatitis and congenital infections, ed. F.J. Suchy, Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 10. 2014, Cambridge University Press: New York. 140-55.
42. Lehmann, G.L., Carreras, F. I., Soria, L. R., Gradilone, S. A., Marinelli, R. A., LPS induces the TNF-alpha-mediated downregulation of rat liver aquaporin-8: role in sepsis-associated cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008. **294**(2): p. G567-75.
43. Çayır, H.A., B., Ertan, Ü., Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik biliyer hastalık ve hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısı:37 olgunun prospektif analizi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 1998. **7**(4): p. 175-81.
44. Aykut, A., Çakır, M., Onay, H., Nart, D., Arıkan, Ç., Özgenç, F. et. al., Analysis of the ATP8B1 in progressive familial intrahepatic cholestasis patients: a preliminary report. *J Pediatr Res*, 2014. **1**(3): p. 138-41.
45. Suchy, F.J., Sundaram, S.S., Shneider, B.L., *Liver Disease in Children*. 4 ed. Familial hepatocellular cholestasis, ed. F.J. Suchy, Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 13. 2014, Cambridge University Press: New York. 199-15.
46. Grammatikopoulos, T., Thompson, R.J., *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, in Familial intrahepatic cholestasis, Guandalini, S., Dhawan, A., Branski, D., Editor. 2016, Springer: Cham, Heildelberg, New York, Dordrecht, London. p. 566-70.
47. Uçar, S., Demirçeken, F., Arda, N., , Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3. *Türkiye Çocuk Hast Derg*, 2010. **4**(1): p. 42-7.
48. Heubi, J.E., Setchell, K. D., Bove, K. E., Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis*, 2007. **27**(3): p. 282-94.
49. Setchell, K.D.R., *Liver Disease in Children*. 4 ed. Disorder of bile acid synthesis and metabolism, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 33. 2014, Cambridge University Press: New York. 567-86.
50. Okada, H., Kusaka, T., Fuke, N., Kunikata, J., Kondo, S., Iwase, T. et.al., Neonatal Dubin-Johnson syndrome: novel compound heterozygous mutation in the ABCG2 gene. *Pediatr Int*, 2014. **56**(5): p. e62-4.
51. Perlmutter, D.P. *Liver Disease in Children*. 4 ed. α 1-antitrypsin deficiency, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B.,. Vol. 25. 2014, Cambridge University Press: New York. 567-86.
52. Sathe, M., Feranchak, A.P. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Cystic fibrosis liver disease, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B., . Vol. 26. 2014, Cambridge University Press: New York. 419-34.
53. Kelly, T., Buxbaum, J., Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci*, 2015. **60**(7): p. 1903-13.
54. Ledder, O., Haller, W., Couper, R. T., Lewindon, P., Oliver, M., Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **29**(12): p. 1954-62.
55. Feldman, A.G., Whittington, P. F., Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*, 2013. **3**(4): p. 313-20.
56. Uluca, Ü., Sivaslı, E., Erkan, M.E., Kervancıoğlu, S., Karakök, M., Tan, İ., Nadir bir karaciğer yetmezliği nedeni: neonatal hemokomatozis. *Konuralp Tıp Derg*, 2013. **5**(3): p. 44-7.

57. Rezvani, I., Ficiioğlu, C.H. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. Defects in metabolism of amino acids, ed. Kliegman, R.M., B.F., St Geme, J.W., Schor, N.F. 2016, Elsevier: Philadelphia.
58. Campbell, K.M. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Systemic disease and the liver, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 40. 2014, Cambridge University Press: New York. 694-09.
59. Burrow, T.A., Grabowski, G.A. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Lysosomal storage disorders, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B.,. Vol. 32, Cambridge University Press: New York. 546-66.
60. Stanley, C.A., Bennett, M.J. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. Defects in Metabolism of Lipids, ed. Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St Geme, J.W., Schor, N.F. Vol. 86. 2016, Elsevier: Philadelphia. 678-14.
61. Lemonde, H., Champion, A. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, in İnhered metabolik disorder and the liver, Guandalini, S., Dhawan, A., Branski, D. Editor. 2016, Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. p. 721-42.
62. Kishnani, P.S., Chen, Y.T. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. Defects in metabolism of carbonhydrates, ed. Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St Geme, J.W., Schor, N.F. Vol. 87. 2016, Elsevier: Philadelphia. 715-36.
63. Wong, D., Cederbaum, S. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Urea cycle disorders, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B.,. Vol. 38. 2014, Cambridge University Press: New York. 664-72.
64. Ammoury, R.F., Ghishan, F.K. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Inborn errors of carbohydrate metabolism, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B.,. Vol. 27. 2014, Cambridge University Press: New York. 435-64.
65. Fellman, V., Kotarsky, H., Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011. **16**(4): p. 222-8.
66. Temizel, İ.N. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. 3 ed. Sistemik hastalıklarda karaciğer etkilenmesi, ed. Özen, H., Yüce, A., Gürakan, F., Saltık Temizel, İ.N., Denir, H. Vol. 24. 2016, Akademi Yayınevi: İstanbul. 309-24.
67. Takcı, Ş., Günbey, C., Yurdakök, M., Korkmaz, A., Yiğit, Ş., Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*, 2013. **56**(4): p. 175-80.
68. Padda, M.S., Sanchez, M., Akhtar, A. J., Boyer, J. L., Drug-induced cholestasis. *Hepatology*, 2011. **53**(4): p. 1377-87.
69. Eren, M. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. 3 ed. İlaça bağlı hepatotoksisite, ed. Özen, H., Yüce, A., Gürakan, F., Saltık Temizel, İ.N., Denir, H. Vol. 26. 2016, Akademi Yayınevi: İstanbul. 339-50.
70. Şahan, C., Atmaca, M.H., İlaça bağlı kolestaz. *J Exp Clin Med*, 2001. **18**(3): p. 310-6.
71. Sokol, R.J. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Copper metabolism and copper storage disorders, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 28. 2014, Cambridge University Press: New York. 465-92.
72. Gürakan, F. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. 3 ed. Karaciğerin genetik metabolik hastalıkları, ed. Özen, H., Yüce, A., Gürakan, F., Saltık Temizel, İ.N., Denir, H. Vol. 22. 2016, Akademi Yayınevi: İstanbul. 281-00.
73. Yang, J.G., Ma, D.Q., Peng, Y., Song, L., Li, C.L., Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging*, 2009. **33**(6): p. 439-46.
74. Gürakan, F., Neonatal Kolestaz: Tanısal Yaklaşım. *J Curr Pediatr*, 2006. **4**(1): p. 122-24.

75. Moyer, V., Freese, D.K., Whittington, P.F., Olson, A.D., Brewer, F., Colletti, R.B. 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**(2): p. 115-28.
76. Aydoğdu, S., Kolestazda medikal tedavi. *J Curr Pediatr*, 2006. **4**(1): p. 125-31.
77. Sözen, M., Türkay, C., Ursodeoksikolik asit için tıbbi endikasyonlar ve etki mekanizmaları. *Güncel Gastroenteroloji*, 2011. **15**(4): p. 245-53.
78. Feranchak, A.P., Suchy, F.J., Sokol, R.J. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 9. 2014, Cambridge University Press: New York. 111-39.
79. Ramachandran, P., Safwan, M., Srinivas, S., Shanmugam, N., Vij, M., Rela, M., The extended Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A preliminary report. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2016. **21**(2): p. 66-71.
80. Balistreri, W.F., Bezerra, J.A., Ryckman, F.C. *Liver Disease in Children*. 4 ed. Biliary atresia and other disorders of the extra hepatic bile ducts, ed. Suchy, F.J., Ronald, J.S., William, F.B. Vol. 11. 2014, Cambridge University Press: New York. 155-76.
81. Whittington, P.F., Whittington, G. L., Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988. **95**(1): p. 130-6.
82. Yang, H., Porte, R.J., Verkade, H.J., De Langen, Z.J., Hulscher, J.B., Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. **49**(2): p. 216-21.
83. Srivastava, A., Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*, 2014. **4**(1): p. 25-36.
84. Ekinci, S., Karnak, I., Gurakan, F., Yuce, A., Senocak, M.E., Cahit Tanyel, F. et.al., Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today*, 2008. **38**(8): p. 726-30.
85. Schukfeh, N., Metzelder, M.L., Petersen, C., Reismann, M., Pfister, E.D., Ure, B.M. et.al., Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*, 2012. **47**(3): p. 501-5.
86. Buckel, E., Uribe, M., Brahm, J., Silva, G., Ferrario, M., Godoy, J., et al., Outcomes of orthotopic liver transplantation in Chile. *Transplant Proc*, 2003. **35**(7): p. 2509-10.
87. Hackl, C., Schlitt, H.J., Melter, M., Knoppke, B., Loss, M., Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*, 2015. **7**(11): p. 1509-20.
88. Hasanoğlu, E., düşünsel, R., Bideci, A., ed. *Temel Pediatri. çocukluk çağında laboratuvar referans değerleri*, ed. a.a. Pınar. Vol. 33. 2010, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. 1755-83.
89. Dani, C., Pratesi, S., Raimondi, F., Romagnoli, C., Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*, 2015. **41**: p. 69.
90. Salvador, A., Janeczko, M., Porat, R., Sekhon, R., Moewes, A., Schutzman, D., Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2012. **161**(2): p. 229-33 e1.
91. Gottesman, L.E., Del Vecchio, M. T., Aronoff, S. C., Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*, 2015. **15**: p. 192.
92. Robinson, D.T., Ehrenkranz, R. A., Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr*, 2008. **152**(1): p. 59-62.

93. Oswari, H., Widjaja, R. K., Rohsiswatmo, R., Cleghorn, G., Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Paediatr Child Health*, 2013. **49**(1): p. E6-11.
94. Tiker, F., Tarcan, A., Kilicdag, H., Gurakan, B., Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr*, 2006. **73**(5): p. 409-12.
95. Gupta, K., Wang, H., Amin, S. B., Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016. **40**(3): p. 335-41.
96. Ozlu, F., Yapicioglu, P. H., Mer, K., Satar, M., Narli, N., Sertdemir, Y., The effect of two different parenteral nutrition regimens on parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013. **26**(7): p. 724-7.
97. Bachtiar, K.S., Oswari, H., Batubara, J.R., Latief, A., Amir, I., Firman, K., Cholestasis sepsis at neonatology ward and neonatal intensive care unit Cipto Mangunkusumo Hospital 2007: incidence, mortality rate and associated risk factors. *Med J Indones*, 2008. **17**(2): p. 107-13.
98. Baştürk, A., Artan, R., Yılmaz, A., Galaktozemi: asit ve karaciğer yetmezliği ile başvuran bir olgu. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, 2014. **40**(3): p. 165-7.
99. Lee, W.S., Chai, P. F., Boey, C. M., Looi, L. M., Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J*, 2010. **51**(5): p. 434-9.
100. Sökücü, S., saner, G., Dindar, A., Güleçyüz, M., Süt çocukluğu dönemi kolestazlı hastalarımızda etiyolojik dağılım. *T Klin Gastroenterohepatoloji*, 1991. **2**(2): p. 130-4.
101. Ceyhan, İ., Besli, E.B., Yükselgüngör, H., Özçay, S., Kliniğimizde izlenen noenatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars*, 2002. **37**: p. 219-23.
102. Yang, X.F., G.S. Liu, and B. Yi, Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants. *Exp Ther Med*, 2014. **8**(5): p. 1655-1659.
103. Champion, V., Carbajal, R., Lozar, J., Girard, I., Mitanchez, D., Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. **55**(5): p. 592-8.
104. Türkyılmaz, C., Koç, E., Atalay, Y., Yenidoğan Bebeklerde Transport. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 1997. **6**(1): p. 24-8.
105. Uskun, E., Akraha Evlilikleri. *STED*, 2001. **10**(2).
106. Fischler, B., Papadogiannakis, N., Nemeth, A., Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr*, 2001. **90**(1): p. 88-92.
107. Agin, M., Tumgor, G., Alkan, M., Ozden, O., Satar, M., Tuncer, R., Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis. *Turk J Gastroenterol*, 2016. **27**(1): p. 37-41.
108. Moyer, V., Freese, D. K., Whittington, P. F., Olson, A. D., Brewer, F., Colletti, R. B. et.al. and M.B. Heyman, 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**(2): p. 115-28.
109. Güran, Ö., Uslu, S., Bülbül, A., Çelik, M., Kıray Baş, E., Arslan, S. ve ark. and A. Nuhuğlu, Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preeklampitik Anne Bebeklerinin Erken Dönem Sonuçları. *JAREM*, 2012. **2**(2): p. 64-7.
110. Kim, A.Y., et al., Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2016. **19**(1): p. 61-70.

111. Roberts, C.L., Algert, C. S., Morris, J. M., Ford, J. B., Henderson-Smart, D. J., Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust*, 2005. **182**(7): p. 332-5.
112. Bhatia, V., Bavdekar, A., Matthai, J., Waikar, Y., Sibal, A., Management of neonatal cholestasis: consensus statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr*, 2014. **51**(3): p. 203-10.
113. Karnameedi, S., Lim, C. T., Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. *Med J Malaysia*, 1997. **52**(4): p. 342-7.
114. Moyses, H.E., Johnson, M. J., Leaf, A. A., Cornelius, V. R., Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2013. **97**(4): p. 816-26.
115. Wright, K., Ernst, K. D., Gaylord, M. S., Dawson, J. P., Burnette, T. M., Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol*, 2003. **23**(6): p. 444-50.
116. Stoll, B.J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh, M. C. et. al., et al., Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2010. **126**(3): p. 443-56.
117. Salonvaara, M., Riikonen, P., Vahtera, E., Mahlamaki, E., Heinonen, K., Kekomaki, R., Development of selected coagulation factors and anticoagulants in preterm infants by the age of six months. *Thromb Haemost*, 2004. **92**(4): p. 688-96.
118. Kavaklı, K., Yenidoğanda hemostaz ve sorunlar, İ.B. Kursu, Editor. 2007, *THD*: Ankara. p. 16-20.
119. Mitsiakos, G., Papaioannou, G., Papadakis, E., Chatziioannidis, E., Giougi, E., Karagianni, P. et. al., et al., Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res*, 2009. **124**(3): p. 288-91.
120. Reverdiau-Moalic, P., Delahousse, B., Body, G., Bardos, P., Leroy, J., Gruel, Y., Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood*, 1996. **88**(3): p. 900-6.
121. Klein, C.J., Havranek, T. G., Revenis, M. E., Hassanali, Z., Scavo, L. M., Plasma fatty acids in premature infants with hyperbilirubinemia: before-and-after nutrition support with fish oil emulsion. *Nutr Clin Pract*, 2013. **28**(1): p. 87-94.
122. Liu, P., Guo, L., Huang, L., Zhao, D., Zhen, R., Hu, X. et.al. and X. Yuan, Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *Int J Clin Exp Med*, 2015. **8**(5): p. 8005-9.