

**T.C**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**

**İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**

**GENEL SEKRETERLİĞİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ SAPTANAN  
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ.DR. ÖZLEM BEKEM SOYLU**

**DR.TUBA IRK**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR -2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım çok değerli Doç. Dr. Özlem Bekem Soylu'ya; Hastanemiz başhekimi Sayın Doç. Dr. Hurşit APA'ya; Uzmanlık süresince eğitimimde emeği geçen Sayın Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Sayın Uzm. Dr. Aysel ÖZTÜRK'e, Sayın Doç. Dr. Demet CAN'a, Sayın Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Sayın Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Timur MEŞE'ye, Sayın Doç. Dr. Aycan ÜNALP'e, Sayın Doç. Dr. Hasan AĞIN'a, , Sayın Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Sayın Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Canan Vergin'e, Sayın Doç. Dr. Murat Muhtar YILMAZER'e, Sayın Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT'e, Sayın Doç. Dr. Süleyman Nuri BAYRAM'a, Sayın Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Sayın Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, Sayın Uzm. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Sayın Uzm. Dr. Cahit Barış ERDUR'a, Sayın Uzm. Dr. Sevim ÇAKAR'a, Sayın Uzm. Dr. Pamir GÜLEZ'e, Sayın Doç. Dr. İlker GÜNAY'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm yan dal asistanlarına;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Hastanemizin tüm hemşire ve personeline;

Tüm hayatım boyunca fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan babam İsmayil DAĞ'a, annem Asuman DAĞ'a kardeşlerim Hasan DAĞ ve Bekir DAĞ'a;

Asistanlık eğitimim sırasında tanıştığım, zorlu çalışma dönemimde bana destek olan eşim Orhan IRK ve hayatımıza yeni giren güç kaynağımız Mert IRK'a

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLERİ DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Neonatal Kolestaz Tanımı ve Epidemiyoloji	
2.2. Safra Oluşumu ve Kolestaz Mekanizması	
2.3. Kolestaz Etiyolojisi ve Sınıflaması	
2.4. Neonatal Kolestazın Obstrüktif Nedenleri	
2.4.1. Biliyer atrezi	
2.4.2 Koledok Kistleri	
2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi	
2.5. Neonatal Kolestazın Hepatoselüler Nedenleri	
2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit	
2.5.2. Enfeksiyon İle İlişkili Kolestaz	
2.5.3. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları	
2.5.4. Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz	
2.5.5. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği	
2.5.6. Parenteral Beslenme İle İlişkili Kolestaz (PBİK)	
2.6. Neonatal Kolestaza Genel Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı	
2.7. Neonatal Kolestazda Tedavi	

2.7.1. Spesifik Hastalığa Yönelik Medikal Tedaviler

2.7.2. Kolestaza Yönelik Genel Tedaviler

2.7.2.1. Ursodeoksikolik asit

2.7.2.2. Fenobarbital

2.7.2.3. Glukokortikoidler

2.7.2.4. Kolestramin

2.7.3. Kaşıntı Tedavisi

2.7.4. Neonatal Kolestazda Beslenme ve Destek Tedavileri

2.7.5. Kaşıntı ve Kolestazın Cerrahi Tedavisi

2.7.5.1. Kasai Portoenterostomisi

2.7.5.2. Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon

2.7.5.3. Karaciğer Transplantasyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

AFP: Alfafetoprotein

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

GGT: Gamaglutamil transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

ARC: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz

BRIC: Benign Rekürren İntrahepatikKolestaz

BSEP: "Bile salt excretory pump"

CMV: Sitomegalovirüs

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

FIC1: "Familial intrahepatik cholestasis 1"

GALT: Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz

GGT: Gamaglutamil transferaz

HIDA: Hepatobiliyer imino-di-asetik asit

INR: "International normalized ratio"

MCT: Orta zincirli trigliserid

MDR1: "Multidrug resistance 1"

MDR3: "Multidrug resistance 3"

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatograf

MRP2: "Multidrug associated protein 2"

NASPGHAN: "North American Society Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition"

PFIC: Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz

SD: Standart sapma

SGA: "Small for gestasyonel age"

TORCH: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs

TPB: Total parenteral beslenme

UDKA: Ursodeoksikolik asit

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 2.1.** Hepatoselüler transport sistemindeki moleküler değişiklikler ve neden olduğu kolestatik hastalıklar

**Tablo 2.2.** Neonatal kolestaz sınıflaması

**Tablo 2.3.** Progresif ailesel intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları

**Tablo 2.4.** Direkt bilirubinemisi olan hastaların ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene bulguları

**Tablo 4.1.** Hastaların başvuru yakınmaları

**Tablo 4.2.** Hastaların fizik muayene bulguları dağılımı

**Tablo 4.3.** Hastaların bazı biyokimyasal değerleri

**Tablo 4.4.** Hastaların etiyolojiye göre dağılımı

**Tablo 4.5.** İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.6.** Sepsise bağlı kolestaz olguları ile diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularının karşılaştırılması

**Tablo 4.7.** Enteral beslenmeye geçişte beslenme türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.8.** Antibiyotik tedavisi alan ve almayan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki transport mekanizmaları

Şekil 2.2. Neonatal kolestazın klinik algoritması

Şekil 4.1. Hastaların başvuru tanılarına göre dağılımı

Şekil 4.2. Kilo persantil aralığına göre hasta sayısı dağılımı

Şekil 4.3. Boy persantil aralığına göre hasta sayısı dağılımı



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal kolestatik hastalıklar genellikle yenidoğan döneminde başlayan, safra üretiminde ya da akımında bozulma sonucu direkt hiperbilirubinemi ve sarılıkla seyreden bir grup hepatobiliyer hastalıktır. Karaciğer içi ve dışı bozukluklara bağlı olarak başlayan neonatal kolestazda safra ile atılması gerekli olan maddelerin birikmesi sonucu karaciğer hasarı oluşmaktadır.

Metabolik, enfeksiyöz, genetik, anatomik, idiyopatik çok sayıda nedeni olan kolestazın yenidoğan döneminde bulgularının nonspesifik olması nedeni ile bu hastalık grubuna tanı konulması güç olabilmektedir. Sarılığın erken dönemde fark edilmesiyle tanı konulması, etkin spesifik tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır.

Sarılık yakınması ile gelen olgulardan ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, kanama, kilo alamama, aile hikâyesi varlığı sorgulanmalı; fizik muayenede ikter, hepatomegali, ekimoz, peteşi, gelişme geriliği, hipotoni, dismorfik bulgular, karaciğer hastalığını düşündürebilecek bulgular aranmalıdır. Sarılık sadece serum total bilirubin değeri ile değil direkt bilirubin değeri ile birlikte değerlendirilmelidir. Yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir. Direkt hiperbilirubinemi saptandığında gerektiğinde hayat kurtarıcı tedavi gerektiren hastalıkların tespitini geciktirmeden acil sistemik yaklaşımla uygun tanı konulmalıdır.

Bu çalışmada İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan ve Premature kliniklerinde 2013-2016 yılları arasında direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan hastaların demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve etiyolojik açıdan araştırılması planlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

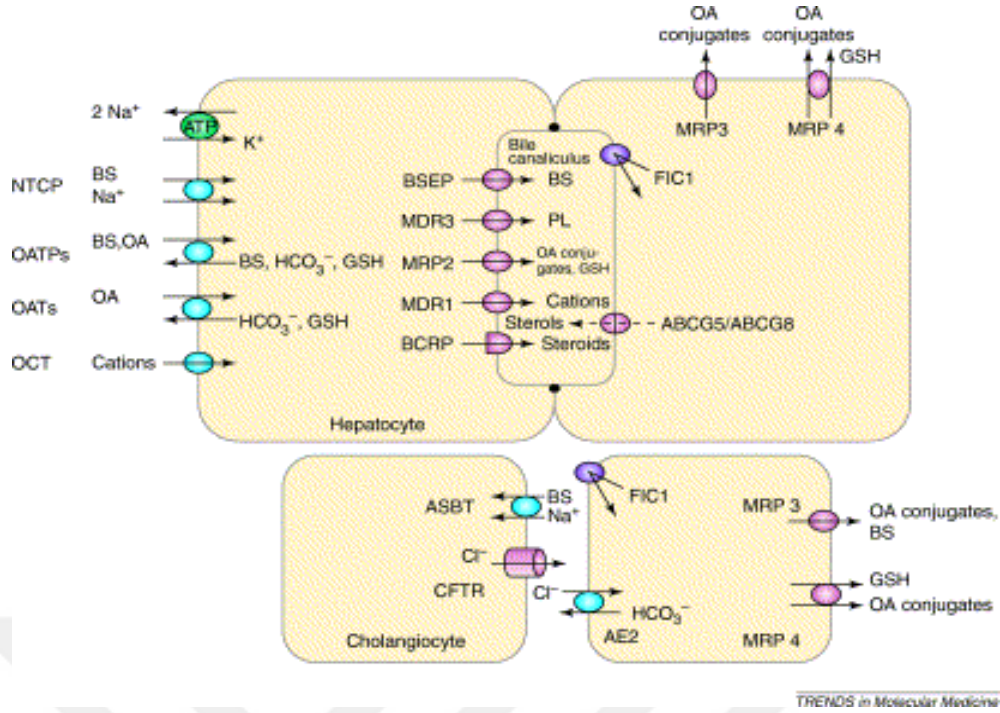
### 2.1. Neonatal Kolestaz Tanımı ve Epidemiyolojisi

Serum direkt bilirubin düzeyinin 1mg/dl'nin üzerinde olması veya serum direkt bilirubin düzeyinin serum total bilirubin düzeyinin %20'sinden fazla olması direkt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. Yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubineminin saptanması ile belirlenen neonatal kolestaz her zaman patolojiktir ve altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir. Kanaliküler safra akışında bozulma sonucu kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikimi gerçekleşir [1].

Sarılık yaşamın özellikle ilk iki haftasında ortaya çıkan, yenidoğanların %2,4-15'inde rastlanabilen oldukça sık bir bulgu olup, bu bebeklerin çoğunda indirekt hiperbilirubinemi mevcuttur [2]. Kolestatik sarılık ise yaklaşık olarak her 2500 canlı doğumda bir görülür [3]. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimlerini karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya ulaşmadıklarından safra oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındırlar. Yenidoğan döneminde vakaların önemli bir kısmında kolestaz nedeni idiyopatik neonatal hepatit, biliyer atrezi, enfeksiyonla ilişkili kolestaz, galaktozemi, tirozinemi, koledok kisti, biliyer atrezi gibi tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir hastalıklardır [4].

### 2.2. Safra Oluşumu ve Kolestaz Mekanizması

Safra yapımı ve ekskresyonu karaciğerin en temel fonksiyonlarından biridir. Safra içerik olarak safra tuzları (%41), konjuge (direkt) bilirubin (%1), kolesterol (%3), fosfolipidler (%17), proteinler (%7), su ve elektrolitlerden (%31) oluşur. Safra yağların bağırsaklarda emilmesini, kolesterol, bilirubin gibi birçok endojen bileşiğin ve metabolitin ekskresyonunu, toksinler ve ilaçlar gibi eksojen maddelerin eliminasyonunu sağlamaktadır. Kolik ve kenodeoksikolik asit primer safra asitleri olarak adlandırılır. Mikrozoal, sitozolik ve perokzizomal süreçler sonunda sentezlenen yağda eriyebilir primer safra asitleri, taurin ve ağırlıklı glisinle konjuge edilerek suda eriyebilir hale gelirler [5]. Safra asıl olarak safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol ve diğer organik anyonların safra kanaliküllerine ATP bağımlı taşıyıcılar ile taşınmasıyla oluşur [6]. Hepatositlerin sinüzoidal ve kanaliküler yüzeylerinde yer alan bu transport sistemleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir [7].



**Şekil 2.1.** Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki transport mekanizmaları.

[Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. Trends in Molecular Medicine 2003; 9: 558-564]

Hepatositler bazolateral membrandan aktif transport mekanizmaları ile safra tuzlarını alır. Bazolateral membrandaki iki önemli transport mekanizmasından ilki Na-K-ATP az sistemidir [9]. NTCP (“Na-taurocholate cotransporting polypeptide”) olarak adlandırılan bu sistem ile H<sup>+</sup> hücre dışına atılırken, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> hücre içine alınır ve bu sayede oluşan kimyasal ve elektriksel potansiyel ile konjuge safra asitlerinin hücre içine Na<sup>+</sup> bağımlı transportu gerçekleşir [10]. Organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATP/SLC10) bazolateral membranda bulunan bir diğer transport sistemidir. Konjuge olmayan safra tuzları, organik anyonlar ve albumine bağlı birçok lipofilik bileşik plazmadan hepatositler içine bu sistem ile taşınmaktadır [11].

Konjuge safra tuzları (Na<sup>+</sup> bağılı safra asitleri) kanalikuler membrandan ATP bağımlı BSEP (“bile salt excretory pump”, “sister of P-glycoprotein”, SPPG) taşıyıcı sistemi ile safra kanalına geçerler. Bu süreçte, tümü ATP bağımlı olmak üzere, fosfolipidler MDR3 (“multidrug resistance 3”), konjuge bilirubin MRP2 (“multidrug resistance associated protein”), katyonik organik bileşikler MDR1 (“multidrug resistance 1”), anyonik organik bileşikler MOAT taşıyıcı sistemleri ile safraya geçerler [12]. Yine hepatositlerin apikal ve kanaliküler membranlarında, kolanjiyositlerde ve enterositlerde eksprese edilen FIC1

proteininin de enterohepatik safra havuzunun regülasyonu ve enterohepatik dolaşımdan hidrofobik safra asitlerinin eliminasyonunda görev aldığı düşünülmektedir [13]. Böylece oluşan safra kanaliküllerden büyük safra kanallarına ve buradan proksimal ince bağırsağa geçer. Duodenumda bulunan bakteriyel peptidazların etkisi ile primer safra tuzları sekonder safra asitlerine dönüşür, %95'i enterohepatik dolaşım ile portal ven üzerinden hepatosite geri dönerler ve safra asit sentez düzeyini belirlerler. Enterohepatik dolaşıma girmeyen safra tuzlarının çok küçük bir kısmı sistemik dolaşıma geçerken büyük bir kısmı dışkı ile atılır. Hepatoselüler transport proteinlerinin ekspresyonunun kısmi veya tam yokluğu farklı klinik durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kolestatik hastalıklar Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** Hepatoselüler transport sistemindeki moleküler değişiklikler ve neden olduğu kolestatik hastalıklar

Gen	Protein	Fonksiyon	Hastalık
ATP81B	FIC 1	ATPaz, kanaliküler membranın iç zarıyla dış zarı arasında aminofosfolipid translokaz olarak görev yapar	PFIC 1, BRIC
ABCB11	BSEP	Kanaliküler protein, kanaliküler yüzeyde safra asit taşıyıcı pompası olarak görev yapar	PFIC 2
ABCB 4	MDR 3	Kanaliküler protein, kanaliküler membranda fosfolipid flippaz olarak görev yapar	PFIC 3, gebelik kolestazı, kolelitiazis
CFTR	CFTR	Klor kanalı	Kistik fibrozis

Kolestaz üç temel mekanizma ile gelişir. Birincisi atılmayan safranın birikimi, ikincisi hepatositte artan safranın seruma geçişi, üçüncüsü ise bağırsağa safra akışının azalmasıdır. Kolestazda hepatositte bilirubin konjugasyonu devam etmesine rağmen atılımı azalmıştır [14]. Hepatositler safra kanalikülleri tarafında 'tight junction' yani sıkı bağlantılarla bağlıdır. Böylece safra bileşenleri ve bilirubin presinüzoidal disse aralığına geçemez.

Herhangi bir hepatoselüler hasar safra atılımının selüler fazında bozukluk oluşturur, bu sıkı bağlantılar çöker. Bu durum safra bileşenlerinin seruma geçebilmesiyle kolestazın klinik ve laboratuvar bulgularına yol açar.

Safra kanalikülünün distalinde meydana gelen oluşumlar safra atılımının duktal fazını etkiler. İnterlobüler safra kanalları arteriyol ve venlerle birlikte seyrederek. Bunlar sağ ve sol hepatik safra kanalını oluştururlar. Bu kanallar birleştikten sonra ortak safra kanalı adını alır ve safra kanalının ekstrahepatik kısmının başlangıcını oluşturur. Safra kesesi ve koledok diğer ekstrahepatik komponentlerdir. Ekstrahepatik safra yollarını etkileyen birçok hastalık segmental veya diffüz tıkanıklığa sebep olur [15].

### **2.3. Kolestaz Etiyolojisi ve Sınıflaması**

Kolestaz hepatoselüler ve obstruktif olarak iki ana gruba ayrılır. Bu başlıklar altında anatomik, metabolik, vasküler, infeksiyöz, endokrin, otoimmün, kromozomal, mitokondriyal, toksik ve fulminan zeminde gelişen pek çok hastalık yer almaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Neonatal kolestaz sınıflaması

<b>Obstrüktif kolestaz</b>	
<b>I.</b> Biliyer atrezi	<b>V.</b> Koledokopankreatikoduktal bileşim anomalisi
<b>II.</b> Koledok kistleri	<b>VI.</b> Koyulaşmış safra
<b>III.</b> Safra kanal darlığı	<b>VII.</b> Biliyer sisteme bası yapan kitle
<b>IV.</b> Safra kanal hipoplazisi	<b>VIII.</b> Neonatal sklerozan kolanjit
• Sendromik: Alagille sendromu	<b>IX.</b> Kistik Fibrozis
• Non-sendromik	

<b>Hepatoselüler kolestaz</b>	
<b>I.</b> İdiyopatik neonatal hepatit	• Safra asit transport bozuklukları:
<b>II.</b> Enfeksiyonla ilişkili kolestaz	<i>Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu</i>
Viral enfeksiyonlar: <i>CMV, rubella, HSV, toksoplazma</i>	• Mitokondriyal hepatopatiler
Bakteriyal enfeksiyonlar: <i>Sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, sifiliz, listeriozis</i>	• Progresif familial intrahepatik kolestaz
<b>III.</b> Metabolik- endokrin nedenler	• Diğer metabolik-endokrin hastalıklar: <i>α1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, panhipopitiüiterizm, hipotiroidi, yenidoğan bakır depo hastalığı, hemofagositik lenfohistiyositoz</i>
• Amino asit metabolizması bozuklukları: <i>Tirozinemi</i>	<b>IV.</b> Toksik
• Lipid metabolizması bozuklukları: <i>Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı</i>	• Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz
• Karbonhidrat metabolizması bozuklukları: <i>Galaktozemi, fruktozemi, glikojen depo hastalığı IV</i>	• İlaça bağlı kolestaz
• Safra asit metabolizması bozuklukları: <i>Safra asit biyosentez defektleri (3β-hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği, Δ4-3-oksosteroid 5βredüktaz eksikliği, oksisterol 7ahidroksilaz eksikliği)</i>	<b>V.</b> Kromozomal nedenler
	• Trizomi 18, Trizomi 21
	<b>VI.</b> Sistemik
	• Şok, kalp yetmezliği
	<b>VII.</b> Diğer
	• Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu

Safra oluşum mekanizmalarının herhangi bir nedenle bozulması sonucu hepatoselüler kolestaz ortaya çıkar. Hepatositler içerisinde histopatolojik incelemede safra vardır ve safra kanalik llerinde tıkaçlar görülür. Klinik formların çoğunda moleküler mekanizmalar bilinmemektedir. Bu grup hastalar idiyopatik neonatal hepatit olarak adlandırılır. Eski serilerde en sık rastlanan tanı olan idiyopatik neonatal hepatit sıklığı 1/4800 ile 1/9000 canlı doğum arasında bildirilmiştir. Tanı tetkiklerinin gelişmesiyle kolestazın spesifik nedenleri anlaşıldıkça idiyopatik neonatal hastalık sıklığı azalmaktadır [16].

Obstrüktif tip kolestazda safra akımında yavaşlama ve safrayla atılması gerekli maddelerde tutulum olur [2]. Biliyer sistemde anatomik ya da işlevsel bir tıkanma vardır. Bu tıkanıklık daha küçük safra yollarında ise intrahepatik tip, sağ ve sol safra kanalının birleştiği ana safra kanalından itibaren olursa eksrahepatik tip olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak safra tıkaçları görülür, safra kanallarında dilatasyon ve proliferasyon mevcuttur.

Neonatal kolestazın etiyolojik olarak en sık kısmını biliyer atrezi (%25) oluşurmaktadır. Sonrasında genetik (%25) ve metabolik nedenler (%20) ikinci ve üçüncü sırada yer alır. Premature doğan bebeklerde parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz ön plana çıkar [17].

## **2.4. Neonatal Kolestazın Obstrüktif Nedenleri**

### **2.4.1. Biliyer atrezi**

Biliyer atrezi doğumdan sonra birkaç ay içerisinde enflamatuar, toksik, enfeksiyöz veya immunolojik bir nedenle safra kanallarının tıkanmasıyla sonuçlanan ilerleyici fibrotik bir kolanjiyopatidir. Tedavi edilmezse primer biliyer siroz ve ölümle sonuçlanabilir. Yaşamın ilk 60 gününde tedavi edilmesi gerektiğinden neoanatal kolestazın en önemli ayırıcı tanı kısmını oluşurmaktadır. Biliyer atrezi çocuklarda en sık karaciğer transplantasyonu endikasyonu olup, çocukluk çağındaki karaciğer transplantasyonlarının %50'sinden sorumludur [18]. Sıklığı 6000 ile 8000 canlı doğumda bir olarak değişir. Doğumsal (%20) ya da edinsel (%80) olarak iki ana gruba ayrılır. Doğumsal nedenlerde doğumda polispleni, kalp, damar ve bağırsak patolojileri gibi eşlik eden bir anomali mevcuttur. Günümüzde biliyer atrezinin daha çok edinsel kaynaklı olduğu düşünülmektedir [19].

Safra yolları atrezisinde klinik olarak sarılık ve karaciğer büyüklüğü vardır. Sarılık yaşamın ilk günlerinden itibaren olabileceği gibi yaşamın 2.-3. haftasında da ortaya çıkabilir. Genellikle zamanında doğan bebeklerde görülür, karaciğer giderek sert bir kıvam alır, dışkı beyaz renklidir, idrar bezi boyayacak tarzda koyu renktedir. Splenomegalinin de görülmesi hastalığın ilerlediğinin ve portal fibrozis gelişmesinin bir bulgusudur. Nadiren K vitamini eksikliğine bağlı kanama ile başvurabilirler. Bu bulguların haricinde, bebekler sağlıklı görünürler [19].

Laboratuvar tetkiklerinde konjuge bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transferaz (GGT) yükseklikleri beklenen bulgular olup, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hafif yüksek olabilir. Tanı için yapılması gereken incelemeler arasında abdominal ultrasonografi, hepatobiliyer sintigrafi ve karaciğer biyopsisi yer alır. Ultrasonografide açlığa rağmen kontrakte safra kesesi ve karaciğer hilusunda safra kanalı artıklarına ait üçgen veya tübüler şekilli “triangular cord sign” görülebilir [20]. Safra yolu HIDA sintigrafisinde radyoaktif madde, bağırsağa karaciğer içi kolestazlarda da geçiş veremeyeceği için geçiş olmadığında bir anlamı yoktur, ancak geçiş varsa biliyer atrezi değildir denebilir [19]. Akolik gaitası devam eden olgulara karaciğer biyopsisi yapılabilir. Karaciğer biyopsisinde en sık görülen bulgular portal alanlarda fibrozis, intralobüler safra kanallarının artışı ve safra kanaliküllerinde proliferasyondur. İntrahepatik kolestaz ve portal inflamasyon görülebilir. Portal alanlarda başlayan fibrozis siroza kadar ilerleyebilir [21]. Karaciğer biyopsisinin alınma zamanı biyopsi bulgularını etkilemektedir, çok erken dönemde alınan biyopsilerde safra kanalı hiperplazisi görülmeyebilir, geç alınan biyopsilerde ise ağır karaciğer hasarı kesin tanı konmasını engelleyebilir [22].

Biliyer atrezi, 1950 yılında ilk defa Kasai tarafından uygulanan hepatoportoenterostomi ile cerrahi olarak tedavi edilir. Halen en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle ekstrahepatik safra yollarının atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir “Roux-en-Y” segmentinin karaciğer hilusuna anastomozu gerçekleştirilir [23]. Başarılı bir operasyon sonrasında safra akışı sağlanır, sarılık düzelir ve dışkı rengi akolikten koliğe döner [24]. Operasyon yapıldığı sıradaki hastanın yaşı cerrahi başarısını etkileyen önemli bir prognostik faktördür. Cerrahin ve operasyonun yapıldığı merkezin deneyimi ise başarılı bir hepatoportoenterostomi için en önemli prognostik faktördür [25]. Ayrıca operasyon sırasında karaciğer fibrozisi ağırsa ve safra kanallarının histolojik olarak obliterasyonu daha fazlaysa

prognoz kötü olarak etkilenmektedir [47]. Fransa ve İngiltere’de sırasıyla 271 ve 148 biliyer atrezi vakasının incelendiği iki büyük çalışmada portoenterostomi sonrası kendi karaciğeri ile 4 yıllık sağ kalım %43-51, karaciğer transplantasyonu sonrası 4 yıllık sağ kalım %89-90, genel olarak 4 yıllık sağ kalım %87-89 olarak bildirilmiştir [23, 27]. Biliyer atrezide en iyi tedavi şekli karaciğer transplantasyonudur. Erken dönemde yapılan Kasai portoenterostomisi ve sonrasında veya operasyonun başarısız olduğu durumda yapılacak olan karaciğer transplantasyonu ile hastaların 10 yıllık sağ kalımları %86’ya ulaşmaktadır [28].

#### **2.4.2 Koledok Kistleri**

Yenidoğan kolestazlarının %2’sini oluşturur. Bu dönemde klinik olarak aralıklı ağrı olası değildir. Koledok kistlerinin %18’i bir yaşın altında belirti verir. Hepatomegali, akolik dışkı, direkt hiperbilirubinemi oluşur. Bu nedenle biliyer atrezi ile karışabilir. Tanısı ve biliyer atrezi ile ayrımı ultrasonografi (USG) ile yapılır [29]. Erişkinde asemptomatik olup rastlantısal olarak da saptanabilir. Tedavide kist eksizyonu ve hepatikoenterostomi önerilmektedir [30,31]

#### **2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi**

Safra kanal sayısındaki azalma histolojik olarak tanımlanabilen bir durumdur. Safra kanallarının portal alanlara oranı 0,9’dan küçükse safra kanalı azlığından söz edilebilir (normal oran: 0,9-1,8) [32]. Safra kanalı hipoplazisi bebeklik döneminde metabolik, enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik birçok nedene bağlı gelişebilir. 1969’da Alagille ve ark. [33] intrahepatik safra kanal azlığı olan bazı hastaların benzer klinik bulguları olduğunu gösterdikten sonra, sendromik safra kanal azlığı Alagille sendromu olarak anılmaya başlanmıştır.

Alagille sendromu interlobuler safra kanallarının sayısında belirgin azalma ve kolestaz ile birlikte kardiyovasküler, iskelet, oküler, fasiyal, renal, pankreatik ve nörogelişimsel anomalilerin eşlik ettiği bir sendromdur [34]. Prevalansı 100,000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir [35]. Safra kanalı azlığı Alagille sendromunun en temel bulgusu olsa da geniş serilerde hastaların ancak %89’unda safra kanal azlığı bulunduğu belirtilmektedir [36]. 1997’de Jagged1 genindeki mutasyonların Alagille sendromuna neden olduğu gösterilmiştir [37]. Karaciğer bulguları hafiften ağıra kadar değişen derecelerde kolestaz olarak ortaya çıkar

ve genellikle hastaların büyük çoğunluğu hayatlarının ilk yılı içinde semptomatiktir. Hepatomegali sık görülür, splenomegali de buna eşlik edebilir. Kaşıntı çok ağırdır ve genellikle 3-5. aylardan önce görülmez. Kardiyak bulgular arasında en sık görülenler Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, VSD, ASD, pulmoner stenoz ve aort koarktasyonudur [38]. Karakteristik yüz görünümü; belirgin alın, derin yerleşimli gözler, hafif hipertelorizm, semer burun, belirgin kulaklar ve yüzün üçgen şekilde görülmesidir. “Alagille yüzü” olarak adlandırılan bu görünüm bebeklikte fark edilebilirse de yaş ilerledikçe daha belirgin hale gelir. İskelet anomalileri içinde en sık görüleni kelebek şekilli vertebradır [33]. Tam kolestaz varlığında klinik fenotipin görülmesi ile konur. Biyokimyasal, sintigrafik ve radyolojik değerlendirmeler ile Alagille sendromu ve biliyer atrezi kolaylıkla karışabilir. Safra kanal azlığının gösterilebilmesi için biyopsi yapılmalıdır. Kardiyak, hepatik ve santral sinir sistemi bulguları, Alagille sendromunun morbidite ve mortalitesini belirler [36]. Silberbach ve ark. [38] 92 hastalık bir seride 20 yıllık sağ kalımı %75 olarak bulmuş ancak intrakardiyak anomali varlığında sağ kalımın 7 yılda %40’a düştüğünü göstermişlerdir. Tedavi kaşıntının engellenmesi ve kronik kolestazlı hastaların genel tedavi prensipleri doğrultusunda destek verilmesi şeklindedir. Ciddi kaşıntı için parsiyel eksternal biliyer diversiyon da denenmiş tedaviler arasındadır [39].

## **2.5. Neonatal Kolestazın Hepatoselüler Nedenleri**

### **2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit**

İdiyopatik neonatal hepatit üç ayın altındaki bebeklerde değişik nedenlerle oluşan ancak karaciğerde benzer morfolojik değişikliklere yol açan bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılan bir deyimdir. Eski serilerde kolestazın en sık rastlanılan nedeni olan idiyopatik neonatal hepatitin sıklığı 1/4800 ile 1/9000 canlı doğum arasında bildirilmiştir. Spesifik tanı yöntemlerinin artması ve kolestazın moleküler patogenezinin aydınlatılmasıyla sıklığı giderek azalmış ve %35-40 düzeylerinden %15'e gerilemiştir. İdiyopatik neonatal hepatit uzamış neonatal kolestaz varlığında, hepatoselüler hastalığa neden olabilecek bilinen enfeksiyöz veya metabolik nedenler dışlandıktan sonra biyopside tanımlanmış histolojik değişiklikler varlığında düşünülmelidir [40].

Yenidoğan bebekler hepatobiliyer metabolik yollar ve taşıma sistemlerinin immatüritesi nedeniyle hasarlanmaya yatkındır. Bu durum kolestaz oluşmasını

kolaylaştırmaktadır [41]. Hayatın ilk birkaç haftası içinde sarılık şikayeti ile başvurular. Akolik gaita sadece çok ilerlemiş geç tanı alan hastalarda görülür. Hepatomegali ya da splenomegali bulgular arasındadır. Aminotransferazlar ve bilirubin yükselmiştir, ALP ve GGT değerleri ise genellikle minimal artar, normal de bulunabilir [42]. İdiyopatik neonatal hepatit bir dışlama tanısıdır [43]. Ultrasonografide safra kesesinin görüntülenmesi ve kistik oluşum olmaması obstruktif nedenlerin bir kısmını dışlama için yardımcı olabilir. Neonatal hepatiti biliyer atreziden ayıran en kesin tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Biyopside portal zonlarda enflamatuvar infiltrasyonla birlikte dev hücre formasyonu görülmesi ve safra kanallarında proliferasyon izlenmemesi ile kesin tanı konur [44].

Spesifik bir etken olmaması nedeni ile tedavi genellikle destekleyici tedavidir. Hastaların çoğunun ilk bir yıl içerisinde iyileşme göstermesi nedeniyle prognoz iyidir. Kötü prognostik faktörler olarak altı aydan uzun süren sarılık, akolik dışkı, persistan hepatomegali ve biyopside ciddi inflamasyonun olması gösterilmektedir [45].

## **2.5.2. Enfeksiyon İle İlişkili Kolestaz**

### **TORCH enfeksiyonları (Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks)**

Konjenital enfeksiyonlar genellikle karaciğer-dalak büyümesi, sarılık, peteşiyal veya purpurik döküntü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi benzer klinik tablolarda görülür [46].

Sitomegalovirüs (CMV) konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen olup, yenidoğanların %12'sini etkiler ve bunların %10-15'i doğumda semptomatiktir [47, 48]. Hastaların %60-80'inde peteşiyal döküntü, hepatosplenomegali ve sarılık görülür [49]. Çocuklarda genellikle CMV hepatiti hafiftir ve tamamen düzelir ancak santral sinir sistemi tutulumunda görülen nörogelişimsel anomaliler kalıcı olabilir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit görülmekte olup, yenidoğanlarda CMV'ye ait klasik inklüzyon cisimcikleri nadiren saptanır [43]. Neonatal hepatiti olan hastaların biyopsileri ile yapılmış bir çalışmada 50 yenidoğanın 23'ünde biyopside polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV DNA gösterilmiştir [50]. Serolojik çalışmalar tanıya yardımcı olsa da konjenital enfeksiyonun tanısında altın standart hayatın ilk 2-3 haftasında idrar veya tükürükte virüs izolasyonudur [51].

Konjenital toksoplazmozis nadir görülür, genellikle 3. trimesterde maternal enfeksiyon sonucu gelişir. Santral sinir sistemi tutulumu, koriyoretinit, hidrosefali ve intrakranial enfeksiyonların yanı sıra neonatal hepatit de beklenen bir bulgudur. Rubella virüsüne bağlı konjenital enfeksiyonda da genellikle hepatosplenomegali ve konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir [46].

### **Sepsis ile İlişkili Kolestaz**

Kolestaz, ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Sepsiste kolestaz oluşumunun mekanizması multifaktöriyeldir. Hemolize bağlı artmış bilirubin yükü, Kupfer hücrelerinden salınan IL-6, TNF gibi inflamatuvar mediyatörler ya da bakteriyel proteolitik eksotoksinlerin direkt etkisi, konjuge bilirubin atılımının duktal veya hepatoselüler fazına etki edebilir [15,52]. Aerobik, anaerobik, gram pozitif bakteriler sepsis etkenleri arasında olmakla birlikte mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gram negatif bakteriler oluşturur [15]. Uzamış hipoksi ve iskeminin bir sonucu olarak da hepatoselüler hasar oluşabilir. Reperfüzyon hasarında ise serbest oksijen radikalleri ilk santral bölgede oluşacağı için, histolojik olarak sentrolobüler nekroz görülür [53].

Klinik bulgular genellikle sepsis başlangıcından sonraki birkaç gün içerisinde ortaya çıkar. Hepatomegali görülebilir, kaşıntı daha geç bulgudur. İdrar yolu enfeksiyonu sonrası gelişen sepsislerde huzursuzluk spesifik olmamakla birlikte belirgin bir bulgudur. Direkt bilirubin seviyesi genellikle 2-10 mg/dl arasında değişir. Serum alkalin fosfataz düzeyi normalin 2-3 katına çıkabilmekle birlikte aminotransferazlar orta derecede yükselir. Histolojik olarak safra asitleri birikimi hepatositler içinde ve kanaliküllerde görülür. Kupffer hücreleri hiperplaziktir. Fokal hepatoselüler nekroz ve dev hücre formasyonu izlenebilir [53].

Bu hastalarda etkene yönelik araştırma için kan, idrar, varsa intravasküler- üreteral kateter kültürleri alınmalı, akciğer grafisi çekilmelidir. Karaciğer absesi, safra çamuru, kolanjit mevcudiyeti araştırmak için batın ultrasonu yapılabilir [54].

Hastalara olası etkenler düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi acilen başlanmalıdır. Enfeksiyon potansiyeli olan kateterler çıkarılmalıdır. Başlangıç tedavisi hipotansiyon mevcutsa mutlaka agresif sıvı replasmanı yaparak organ perfüzyonu sağlayabilecek kan basıncını oluşturmaktır, gerekirse inotropik ajanlar tedaviye eklenir.

Hastaya minimal enteral beslenme başlanması kolestatik kolesterolün çözülmesine yardımcı olur. UDKA ve N-asetilsistein (NAC) tedaviye eklenebilir [55]. Nitrik oksit (NO)'in de hepatoselüler hasarda hepatoprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir [56].

### 2.5.3. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları

Safra asit biyosentezindeki bozukluklar intrahepatik kolestatik kolesterolün önemli bir nedeni olarak tanınmaya başlanmıştır. Safra asit biyosentezinde yer alan enzimlerin eksikliği, safra akışını sağlamakta önemli rolü olan primer safra asitlerinin sentezinin azalmasına ve atipik safra asitlerinin oluşmasına neden olarak karaciğer hasarına yol açmaktadır [57].

Kolesterolden primer safra asitlerinin sentezine kadar olan süreçte yer alan bazı enzimlerin eksikliklerinin kolestatik hepatite neden olduğu gösterilmiştir. Bu enzimlerden 3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği en sık ve ilk tanımlanmış safra asit biyosentez bozukluğudur [58]. Yenidoğan ya da çocukluk döneminde başlayan sarılık, hepatomegali, büyüme geriliği ve yağ malabsorpsiyonu ile ortaya çıkar. Hastalarda normal GGT ve yüksek ALT, AST ve direkt hiperbilirubinemi görülür [57].  $\Delta^4$ -3- oksosteroid 5 $\beta$ -redüktaz eksikliği daha nadir görülen safra asit biyosentez defekti olup, klinik olarak 3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz eksikliğine benzer ancak GGT genellikle yüksektir [59]. Bu hastalarda karaciğer hasarı daha ağır ve siroza gidiş daha hızlıdır [57]. Oksisterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz eksikliği yeni tanımlanmış bir hastalık olup, bildirilen vakalarda ağır neonatal kolestatik hepatit ve bebeklik çağında fatal siroz görüldüğü belirtilmiştir [60,61].

Safra asit biyosentez bozukluklarında tanı eksik olan enzimin öncesinde oluşan metabolitlerin ve ara ürünlerin saptanması ile konur [62]. Tedavide ekzojen safra asiti verilerek yeterli safra asit havuzunun sağlanması ve toksik ara metabolitlerin sentezinin inhibisyonu amaçlanır [63]. Bu amaçla kullanılan UDKA ve kolik asit ile özellikle 3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz eksikliğinde çok iyi sonuçlar alındığı belirtilmektedir. Erken tedavi edilip siroza gidiş önlenemediği için safra asit biyosentez bozukluklarının tanınması önem taşımaktadır [63].

#### **2.5.4. Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz**

Progresif ailesel intrahepatik kolestaz kanaliküler safra taşıyıcı sistemlerle ilgili genlerde otozomal resesif mutasyon oluşması nedeniyle ilerleyici kolestazla sonuçlanan bir grup hastalıktır [64].

#### **Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz-1 (PFIC-1)**

PFIC-1 ya da FIC-1 eksikliği diğer adıyla Byler hastalığı intrahepatik kolestazın şiddetli bir formudur. 18q22 kromozomundaki FIC-1 genindeki defekten (ATP8B1) kaynaklanır. FIC-1 aminofosfolipid flippaz olarak işlev görerek fosfotidilserin ve fosfotidiletanolaminin selüler membranının dış yaprakçığından iç yaprakçığına transferini kolaylaştıran bir adenosin trifosfatazdır (ATPaz). Bu gen defektinden kaynaklanan diğer hastalık ise benign nüks eden intrahepatik kolestaz tip-1 (BRIC-1) dir [64].

Hayatın ilk iki ayı içinde başlayan sarılık, kaşıntı, kronik ishal ve büyüme geriliği ile karakterizedir [65]. Başlangıç bulgusu genellikle sarılıktır ve kaşıntı sık görülen bir bulgu olmakla birlikte genellikle 8-10. aylardan sonra görülür. Kaşıntı sarılık derecesine bağlı olmadan artıp azalabilir. Dirençli ve uzun süreli ishal atakları, malabsorpsiyon görülebilir. Hastalığın çeşitli dönemlerinde pankreatit, işitme kaybı ve ter testi yüksekliği bildirilmiştir [65]. Hastalık ilerleyici bir seyir göstermekte olup, hastalarda hepatomegali, splenomegali gelişir. Genellikle siroz ve karaciğer yetmezliğine gidiş vardır. K vitamini eksikliğine bağlı kanama diyatezi ve E vitamini eksikliğine bağlı nöromusküler semptomlar gibi yağda eriyen vitamin eksikliklerine ait bulgular hastalığın başlangıcında görülebilir [66].

Serum GGT aktivitesi ve kolesterol düzeyleri diğer kolestaz tiplerinden farklı olarak normal sınırlardadır. Serum safra asit konsantrasyonları ve ALP yüksektir. Serum AST ve ALT düzeyleri başlangıçta normalken hastalığın ilerleyen dönemlerinde on katına kadar bile yükselebilir [67]. Karaciğer biyopsisinde intrakanaliküler kolestaz, portal alanlarda fibrozis ve kanaliküler proliferasyon bulunabilir. Elektron mikroskopi ile incelendiğinde kaba partiküllü granüler safra görülmesi ayırt edici bir histolojik bulgudur [68].

Tedavi genel olarak destek tedavisini içermekle birlikte son yıllarda parsiyel eksternal biliyer diversiyon ile klinik yarar sağlandığı gösterilmiştir [69]. Karaciğer transplantasyonu siroz gelişen hastalarda endikedir. Ancak transplantasyon sonrasında ishal ve boy kısalığı gibi ekstrahepatik bulguların gerilemediği ve zamanla karaciğerde steatoz geliştiği bildirilmiştir [70].

BRIC ise tekrarlayan kaşıntı ve sarılık atakları ile seyreden bir hastalıktır. PFIC 1 hastalığı ile aynı mutasyona sahip olmasına rağmen farklı klinik bulgular göstermesi, hastalığın ortaya çıkmasında çevresel bir etken veya genetik heterojenite olduğu düşüncesini desteklemektedir [65]. Hastalığın başlangıç yaşı değişken olabilir, kaşıntı ve sarılık ataklarına halsizlik, iştahsızlık, anoreksi ve steatore eşlik edebilir. Bu ataklar genellikle haftalar-aylar sürer ve sonrasında spontan bir düzelme görülür. Kolestatik epizodların tedavisi ve rekürrenslerin önlenmesi için kesin bir tedavi henüz bildirilmemiştir [71].

### **Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz-2 (PFIC-2)**

Safra tuzu atılım pompası (BSEP) kanaliküler membranda bulunur ve 2q24 kromozomundaki ABCB11 geni tarafından kodlanır. Bu gende meydana gelen defekt sonucu PFIC-2 hastalığı oluşur. Safra asitlerinin hepatositler içinde birikmesiyle hepatoselüler hasar oluşmaktadır. PFIC-1 ile benzer klinik bulgular mevcut olmakla birlikte semptomlar daha ağır seyretmektedir. Laboratuvar bulguları da iki hastalık arasında benzerdir. Karaciğer biyopsisinde karaciğer yapısı bozulmuştur, dev hücreli hepatit, kronik inflamasyon ve fibrozis saptanır ve PFIC 1'deki kaba granüler safra birikimi yerine elektron mikroskopisinde filamentöz amorf bir safra görülür. PFIC-1'in aksine bu hastalar karaciğer transplantasyonundan fayda görmektedir [72].

### **Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz-3 (PFIC-3)**

7q21'de yer alan, MDR3 proteinini kodlayan MDR3 genindeki hasar kanaliküllere fosfolipid transportunun bozulmasına neden olmakta, fosfolipidler safra içeriğine katılmadığından safra asitlerinin deterjan etkisi ile safra kanalı hasarı meydana gelmektedir [73].

PFIC 3 klinik olarak PFIC 1 ve 2'ye benzemekle birlikte GGT'nin yüksek oluşu ile bu iki hastalıktan ayrılır. Sarılık bir ay-20 yaş arasında başlar, açık renkli dışkı, kaşıntı,

hepatomegali ve splenomegali eşlik eder. Portal hipertansiyona sekonder gastrointestinal kanama ve siroz görülebilir. GGT, ALT, AST ve ALP düzeyleri yüksek bulunur. Karaciğer biyopsisinde hastalığın erken dönemlerinde kanaliküler proliferasyon ve inflamatuvar infiltrasyon görülürken, hastalık ilerlediğinde yaygın portal fibrozis ve siroz gelişmektedir [74].

**Tablo 2.3.** Progresif ailesel intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları [Suchy FJ. Neonatal cholestasis. Pediatr rev 2004; 25: 388-96]

	<b>PFIC 1</b>	<b>PFIC 2</b>	<b>PFIC 3</b>
<b>Genetik</b>	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal resesif
<b>Serum GGT</b>	Normal	Normal	Yüksek
<b>Gen</b>	FIC 1	BSEP	MDR 3
<b>Klinik</b>	Neonatal başlangıçlı, değişken	Neonatal başlangıçlı, hızlı ilerleme	Neonatal veya geç başlangıçlı, değişken
<b>Kaşıntı</b>	++++	++++	+/-
<b>İshal</b>	+	±	-
<b>Pankreatit</b>	+	-	-
<b>Histoloji</b>	Kanaliküler kolestaz, EM'de kaba granüllü safra	Dev hücre formasyonu, EM'de filamentöz amorf safra	Kanaliküler proliferasyon, portal fibrozis

### 2.5.5. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin eksikliği yenidoğan döneminde kolestazla başlayabilen ve progresif karaciğer hastalığı şeklinde sirozla sonuçlanabilen metabolik bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılır. Geni 14q32.1'de yer alan bu hastalık 1/1600-1/1800 sıklıkta görülür. Hastalığın en

ağır tipi PiZZ fenotipine sahip olanlarda görülür. Bu mutasyonla endoplazmik retikulumda patolojik polimerize olmuş  $\alpha$ -1 antitripsin molekülü birikerek progresif hepatoselüler hasara neden olur [75].

$\alpha$ -1 antitripsin eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı çocuklarda neonatal kolestatik hepatit olarak görülebilir. Abdominal distansiyon, kaşıntı, büyüme geriliği, hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Sarılık sıklıkla kendiliğinden kaybolur. Ancak ocukluk ve adölesan dönemde klinik gidiş karaciğer testlerinin düzelmesi ile transplantasyon gerektiren siroz arasında oldukça geniş bir spektruma sahiptir [75]. Prospektif alışmalar neonatal kolestaz ile başvuran PiZZ hastalarının %80'inin 18 yaşına ulaştığında kronik hastalıkları olmadığını göstermiştir [76]. Karaciğer histopatolojik bulguları değişken olup, dev hücre formasyonu, lobuler hepatit, yağlanma, fibrozis, hepatoselüler nekroz, safra kanal azlığı veya proliferasyonu görülebilir. Periodik-asit-Schiff (PAS) boyası ile hepatositler içinde anormal  $\alpha$ -1 antitripsin proteinini temsil eden PAS pozitif diastaz dirençli inklüzyonlar saptanır [77].  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği için spesifik bir tedavi yoktur. Yapılan bir çalışmada PiZZ olan hastaların %78'inde karaciğer testlerinin normale geldiği veya belirgin düzeldiği gösterilmiştir [78].

### **2.5.6. Parenteral Beslenme İle İlişkili Kolestaz (PBİK)**

Ondört günden uzun total parenteral beslenme (TPB) alan yenidoğanların %18-67'sinde kolestaz gelişir [79]. PBİK sıklığı doğum kilosu ile ters, TPB alma süresi ile doğru orantılıdır. İntestinal bakteriyel kolonizasyon, sepsis ve intestinal yetmezliği olan yenidoğanların PBİK geliştirme riski yüksektir. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Potansiyel neden epitelyal bariyer fonksiyonunun kaybolması sonucu enterik organizmaların hepatik sirkülasyona girmesi ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasıdır [80]. Soya bazlı lipid emülsiyonları da bir etken olarak düşünülmektedir. Bu nedenle PBİK gelişen hastalara tedavi amaçlı lipid kısıtlaması (1-1.5gr/kg/gün) kesinlikle önerilmektedir [81].

Total parenteral beslenen yenidoğanlara safra akışını hızlandırmak, barsak motilitesini ve safra kesesi kasılmalarını sağlamak için mutlaka olabilecek en erken dönemde trofik beslenme başlanmalıdır. PBİK tedavisinde etkinliğine dair kanıt olmamakla birlikte ursodeoksikolikasit de hastalara verilebilir. TPB alan prematürelerde yüksek doz oral

eritromisin kullanımının direkt bilirubin düzeylerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [82].

## **2.6. Neonatal Kolestaza Genel Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı**

Yenidoğan bir çocukta kolestazla seyreden çok sayıda hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları birbirine benzer. Nedeni ne olursa olsun yenidoğanda görülen karaciğer hastalıkları çoğunlukla safra atılımında bozukluk ve direkt hiperbilirubinemi ile seyreder. Bu nedenle yenidoğanın karaciğerini tutan hastalıklarının en erken ve en sık belirtisi sarılıktır. Açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, hepatomegali, splenomegali, kanama, ekimoz, peteşi, büyüme geriliği neonatal kolestazın diğer klinik bulgularıdır [19].

“North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition” (NASPGHAN) 2004 yılında yenidoğanlarda kolestatik sarılığın değerlendirilmesi konusunda önerilerini yayınlamıştır [83].

NASPGHAN sarılık süresi iki haftayı geçen hastaların kolestaza yönelik değerlendirilmesini ve serumda total ve direkt bilirubin ölçümlerinin yapılmasını önermektedir. Anne sütü ile beslenen, başka yakınma ya da fizik muayene bulgusu olmayan olguların değerlendirilmesi için üç haftayı doldurması da beklenebilir. Öncelikle acil tanı gerektiren tedavisi de efektif olabilecek hastalıklar ekarte edilmelidir. Ekstrahepatik biliyer atrezi, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, galaktozemi, tirozinemi, hipotiroidi bu hastalıklar arasında sayılabilir. Öykü ve muayenede dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo 2.4.’te gösterilmiştir [83].

**Tablo 2.4.** Direkt hiperbilirubinemi olan hastaların ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene bulguları [84].

	Soru	Yorum
Öykü	Ailede benzer hastalık öyküsü	Ailenin diğer üyelerinde benzer hastalık olması ve kardeş öyküsü genetik hastalıkları düşündürür; örn: $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği, PFIC, Alagille sendromu
	Akrabalık	Otozomal resesif hastalıklar için risk faktörü
	Maternal enfeksiyon	TORCH enfeksiyonları
	Gebelikte kolestaz	PFIC'de görülebilir
	Fetal ultrasonografi	Koledok kistleri ve safra yollarına bası yapan kitleler
	ABO veya Rh uyumsuzluğu	Hemoliz
	Doğum ağırlığı	Düşük doğum ağırlığı prenatal etkilenmeyi gösterir, biliyer atrezi aleyhinedir.
	Neonatal enfeksiyon, İYE, sepsis	Sıklıkla konjuge hiperbilirubinemi ile ilişkilidir
	Kusma, dışkı düzeni	Kusma - metabolik hatalıklar, ilk dışkının gecikmesi - KF, hipotiroidi, ishal - enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar
	Beslenme	Anne sütü veya mama alıp almadığı, mamanın içeriği özellikle galaktozemi açısından sorgulanmalıdır.
	Genel durum	Huzursuz olması bazı metabolik hastalıklarla, letarjik olması hipotiroidi ile ilişkili olabilir.
	İdrar rengi	Koyu renkli idrar - konjuge hiperbilirubinemi
	Dışkı rengi (mümkünse bakılmalıdır)	Açık sarı veya kireç rengi- biliyer atrezi
	Aşırı kanama	Koagülopati, K vitamini eksikliği
Fizik Muayene	Vital bulgular, vücut ağırlığı, boy, boya göre vücut ağırlığı	
	Genel sağlık durumunun ve beslenmesinin değerlendirilmesi	
	Baş-boyun	İntrauterin enfeksiyonlar için fundoskopi, dismorfik bulgular, ikterik sklera
	Akciğer/kalp	Pnömoni- neonatal enfeksiyon, kalp yetmezliği: konjestif hepatopati, üfürüm: Alagille sendromu, kardiyak bulgular
	Karın	Distansiyon, asit, karaciğer büyüklüğü, kıvamı, dalak büyüklüğü ve kıvamı, kitleler, umbilikal herni
	Deri	Peteşi, döküntü, ekimoz
	Nörolojik	Mental ve motor değerlendirme

PFIC: Progresif ailevi intrahepatik kolestaz

TORCH: Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes simplex konjenital enfeksiyonları

KF: Kistik fibrozis

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Direkt hiperbilirubinemi saptanan yenidoğana detaylı öykü ve fizik muayeneden sonra ileri tetkikler yapılmalıdır. İlk aşamada aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR), albumin, kolesterol değerlerine bakılmalı, gerekli durumlarda kan ve idrar kültürleri alınmalıdır [84]. GGT gama glutamil grubunun gama glutamil peptidlerden diğer peptidlere veya L aminoasitlere transferini katalize eden bir sialoglikoproteindir. Ekstrahepatik obstrüktif hastalıklarda daha belirgin olmak üzere hepatoselüler hastalıklarda da yükselebilir. Ancak ailesel PFIC-1 ve tip-2'de normal ya da düşük bulunabilir. PFIC-3'de ise yüksek seyreder. İdrarda redükten madde özellikle neonatal kolestatik hastalıklarda en sık görülen metabolik hastalık olan galaktozemi taraması için, serum serbest T4 ve TSH düzeyleri hipotiroidi için, serum  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyi  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği için bakılmalıdır [85].

Bu kan tetkiklerinin yanı sıra özellik gösteren hastalarda TORCHS konjenital enfeksiyonları, viral hepatitler için viral seroloji, idrar organik asitleri, terde klor düzeyi, kan amonyak düzeyi, serum safra asit konsantrasyonu, serum ferritin ve transferin düzeyleri de bakılabilir. Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi kolestatik süreçlerde anlamlı yüksek olabilir, metabolik hastalıklardan ise öncelikle tirozinemi akla gelmelidir. Fulminan hepatitte rejenerasyon kriteri olarak yüksek düzeylerde bulunur. Bu yüksekliğe serum fosfor düşüklüğünün eşlik etmesi iyi prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir [19].

Ultrasonografi başlangıç görüntüleme yöntemidir. Karaciğerin ve dalağın yapısı, büyüklüğü, ekojenitesi, safra kesesi varlığı, büyüklüğü, duvar ödemi, safra taşları, safra çamuru, koledok kisti, intrahepatik yollarda genişleme, asit varlığı ve miktarı hakkında bilgi verir. "Triangular cord sign" (portal ven ayırımında üçgen şekilli fibrotik kitle) bulgusunun biliyer atrezi tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Situs inversus saptanması da biliyer atrezi ile birliktelik açısından değerli bir bulgudur [86].

Karaciğer biyopsisi kolestatik yenidoğan ya da süt çocuğunun değerlendirilmesinde en önemli tanısal test olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin ekstrahepatik biliyer atreziyi diğer kolestatik hastalıklardan ayırmada duyarlılığı %89-99, özgüllüğü %83-98 olarak bildirilmiştir [83]. Kanaliküler proliferasyon, küçük safra kanalları içinde safra tıkaçları ve portal alanlarda fibrozis biliyer atreziyi düşündüren bulgulardandır [20]. Ayrıca biyopsi ile safra kanal azlığı, metabolik hastalıklar, depo hastalıkları, PFIC, enfeksiyon ve dev hücreli

hepatit gibi hastalıklar da tanınabilir. Biyopsinin pediatrik karaciğer hastalıkları konusunda deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildiğinde duyarlılığının artacağı düşünülmektedir [87]. NASPGHAN tanısı konulamamış kolestatik hastalara deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmek üzere karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir. Ayrıca biliyer atrezide tanı amaçlı bir cerrahi girişim yapılmadan önce perkutan karaciğer biyopsisi yapılması da öneriler arasındadır [83].

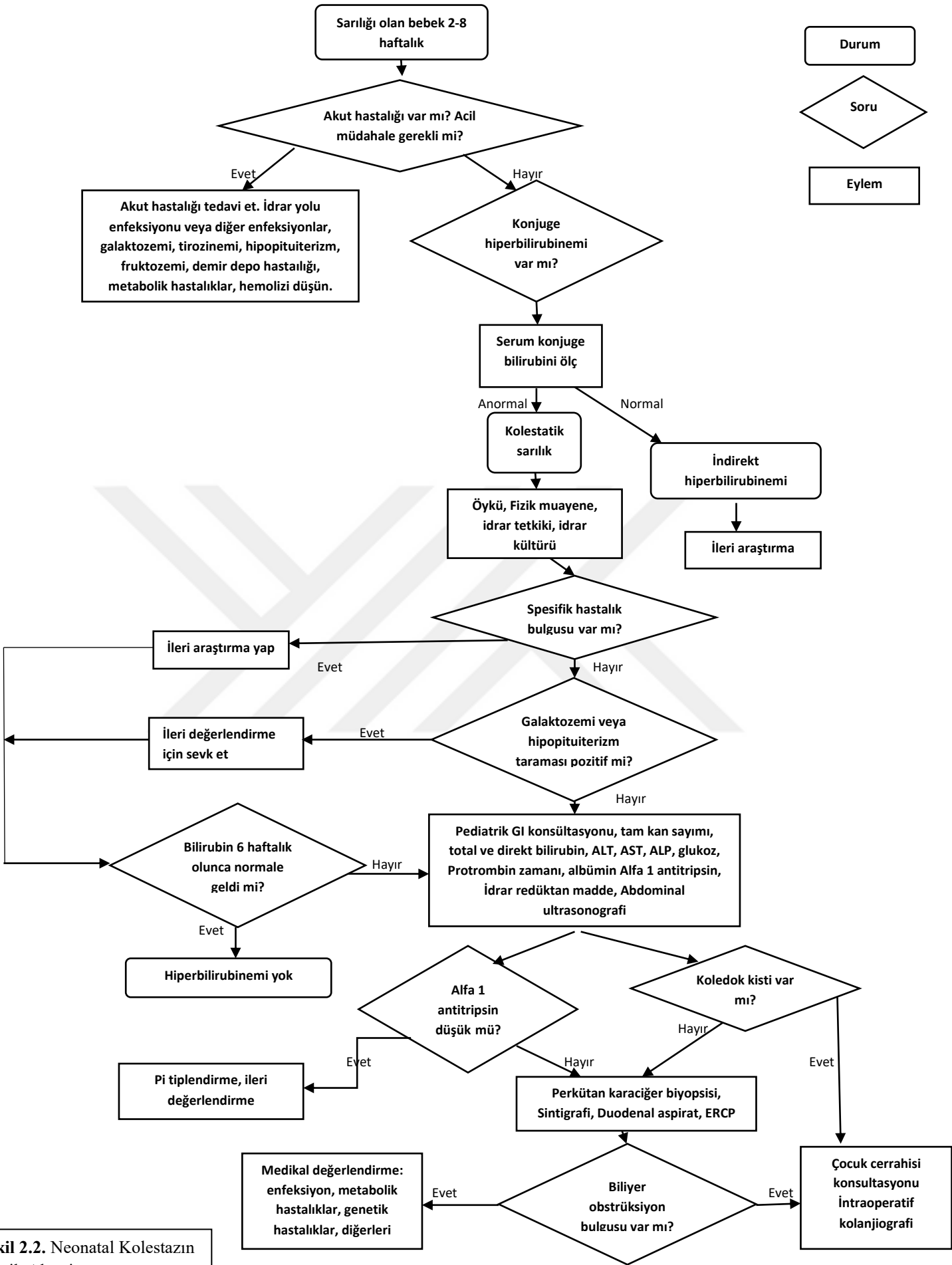
HİDA sintigrafisi ekstrahepatik kolestazla intrahepatik kolestaz ayırımı için yardımcı olabilir. Radyoaktif madde olan teknesyum-99m iminodiasetikasit intravenöz verilir. Hepatositlerden alınması ve barsağa 24 saat süre içerisinde geçmesi beklenir. Duyarlılığı çok yüksek olmakla birlikte özgülüğü düşük bir testtir. Yani obstrüksiyon olmadan da radyoaktif madde bağırsağa geçmeyebilir [88].

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP)'nin biliyer atrezide kesin olarak gösterdiğine yönelik sonuçlar mevcuttur. Ancak her merkezde bulunmaması ve tetkik sırasında hastalara genel anestezi gerekmesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir [89].

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)'nin yenidoğan ve süt çocuğunun kolestatik hastalıklarında tanısal fayda sağlayabileceği ve güvenle kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur ancak pahalı ve invazif olması ve teknik beceriye dayanması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir [90].

Biliyer atrezi, koledok taşı veya koledok kisti düşünülen infantta tanı amaçlı biliyer anatomi ve lezyon seviyesini görmek için mini bir laparoskopik girişim olan intraoperatif kolanjiografi yapılabilir. İntraoperatif kolanjiografide kontrast maddenin bağırsağa geçişi biliyer atrezi tanısını kesinlikle dışlar ve PFIC, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi hastalıklar gündeme gelir. Eğer geçiş saptanmazsa tanı biliyer atrezidir ve aynı seansta Kasai operasyonuna geçilir [91].

NASPGHAN tarafından hazırlanan neonatal kolestaza yaklaşım algoritması şekil 2.2. de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Neonatal Kolestatın Klinik Algoritması. [Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants. NASPGHAN 2004 ].

## **2.7. Neonatal Kolestazda Tedavi**

Kolestazla giden karaciğer hastalıkları, diyetsel, medikal ve/veya cerrahi tedavi şansı olabilen, tanı gecikmesinde sekonder biliyer siroz gibi geri dönülmez bir hasara yol açabilen ve her yaş grubunda yüksek morbidite ve mortalite gösteren hastalıklardır. Kolestatik hastalıkların tedavisinde ilk ve en önemli basamak doğru tanının olabildiğince erken, hastalık ilerlemeden ve malnütrisyon oluşmadan konmasıdır [92].

### **2.7.1. Spesifik Hastalığa Yönelik Medikal Tedaviler**

Sepsis, İYE vb. bakteriyel enfeksiyonlarda uygun antibiyoterapi; galaktozemi, tirozinemi vb. metabolik süreçlerde uygun diyet tedavisi; konjenital hipotiroidide L-tiroksin tedavisi; Wilson hastalığında şelasyon tedavisi gibi altta yatan hastalığın tedavisiyle kolestatik sürecin de gerileyeceği hastalıklarda acil tedavi başlanmalıdır [93].

### **2.7.2. Kolestaza Yönelik Genel Tedaviler**

Bu grupta safra akışını arttırıcı (koleretik) tedaviler, ilerleyici ve tedaviye dirençli kaşıntının kontrol edilmesi, yağda eriyen vitaminlerin desteği, yağ malabsorpsiyonu ve kronik kolestatik hastalığa bağlı beslenme bozukluğunun, büyüme geriliğinin kontrol edilmesi gibi genel tedavi yöntemleri bulunmaktadır [92].

#### **2.7.2.1. Ursodeoksikolik asit**

Safra akışını arttırıcı (koleretik) tedavilerden en önemlisi ve en sık kullanılanı UDKA'dır. İnsan safra asit havuzunda %3'den daha düşük bir oranda bulunan UDKA primer safra asiti kenodeoksikolik asitten kolon bakterilerinin etkisiyle oluşmaktadır. Diğer safra asitlerine göre daha hidrofilik ve non-toksik özelliğindedir [94].

#### **UDKA'nın Etki Mekanizmaları**

1. Oral alınan UDKA terminal ileumda hidrofobik endojen safra asitlerinin emilimini engeller. Safra asit havuzundaki oranı %2-3'lerden %40'lara ulaştır .
2. Hepatosit içinde non-toksik hidrofilik safra asidinin birikimi hasarı azaltır, membran bütünlüğünü sağlar (Hepatoprotektif etki).

3. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu düzeltir, kanaliküler transport moleküllerinin sentezini artırarak (kolehepatik dolaşım), hiperkolerezise neden olur (Koleretik etki).
4. Hücre ölümünün ilk basamağı olan mitokondriyal permeabilite değişikliğini engeller (antiapoptotik etki).
5. Biliyer epitelden hızlı emilir ve karaciğere geri döner.
6. Biliyer epitelden Cl<sup>-</sup> salgılatır ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'dan zengin safra akımına neden olur.
7. Karaciğerin reseptöre bağlı LDL alımını artırır, kolesterolün safraya geçişini ve bağırsaktan kolesterol emilimini azaltır. Sonuçta kolesterol düşürücü bir etki oluşturur.
8. Koleretik etkisi ve safra asit havuzunu değiştirmesi nedeni ile antipruritik etkilidir.
9. İmmunmodulatuvar bir ajandır. Sağlıklı hepatositler HLA klâs 1 ve 2 antijenleri eksprese etmezler. Kolestaz varlığında HLA klâs 1 antijen ekspresyonu ve ardından sitotoksik T hücre bağımlı hepatosit yıkımı gerçekleşir. İn-vitro çalışmalar UDKA'nın HLA klâs 1 antijen ekspresyonunu inhibe ederek hasarı minimuma indirdiğini ortaya koymaktadır [95,96,97].

Primer biliyer siroz UDKA tedavisi açısından model hastalık olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı çalışmaların meta analizinde UDKA'nın 13-15 mg/kg dozda uygulandığında primer biliyer siroz hastalarında biyokimyasal olarak düzelmeye sağladığı ve karaciğer transplantasyonuna gidiş süresini uzattığı gösterilmiştir [98]. Benzer şekilde primer sklerozan kolanjit, gebeliğin intrahepatik kolestazi, kistik fibrozise bağlı karaciğer hastalığı, kronik graft-versus-host hastalığı, ilaç ve total parenteral nutrisyon (TPN) ilişkili kolestatik hastalıklarda da UDKA'nın klinik ve biyokimyasal olarak iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir [99]. Jacquemin ve ark.'nın [100] yaptığı bir çalışmada PFIC nedeniyle 20-30 mg/kg/gün dozunda UDKA ile tedavi edilen hastaların %40'ında karaciğer fonksiyon testleri normale dönmüş, %20-30'unda iyileşme sağlanmıştır. Başarılı portoenterostomi yapılmış biliyer atrezi hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada hastalara post operatif dönemde UDKA verilmiş, klinik ve biyokimyasal olarak stabil seyreden hastaların tedavileri kesildikten sonra karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğu görülmüştür. Bu hastalara UDKA yeniden başlanınca, testlerin yeniden normal düzeylere gerilediği saptanmıştır [98]. Ayrıca UDKA kronik kolestazlı hastalarda kaşıntıyı önlemek amacıyla da kullanılmış ve

yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bugün birçok merkezde sitoprotektif etkilerinden dolayı çocukluk çağı kronik kolestatik hastalıklarında 30 mg/kg/gün dozda UDKA tedavisi kullanılmaktadır [101]. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada da intrahepatik kolestazı olan 24 hastada UDKA tedavisi kullanılmış, tüm hastalarda kaşıntının azaldığı, %16,7'sinde tamamen kaybolduğu, serum ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında tekrarlanan karaciğer biyopsisinde kolestazda belirgin düzelme görülürken fibroziste değişiklik olmamıştır [99].

#### **2.7.2.2. Fenobarbital**

Pek çok kolestatik karaciğer hastalığında koleretik ve antipruritik etkisi nedeni ile kullanım alanı bulmaktadır. Safra asit bağımlı safra akışı, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu, hepatik Na+K+ ATPaz aktivitesi üzerine olumlu etkileri vardır. Serum bilirubin ve safra asit düzeylerini düşürür. Mikrozomal enzim indüksiyonu ile vitamin D metabolizmasını etkilemesi, emosyonel ve depressif değişikliklere yol açması olumsuz yönleridir. Günümüzde eskiye göre daha az sıklıkta kullanılmaktadır [101].

#### **2.7.2.3. Glukokortikoidler**

Yüksek doz intravenöz metil prednisolon safra akımını stimüle eder. Asya ülkelerinde Kasai operasyonu sonrası tüm biliyer atrezililerde rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımı anlamlı bir yarar sağlamamaktadır [92].

#### **2.7.2.4. Kolestramin**

Anyon bağlayıcı bir reçine olarak safra asitlerini, kolesterolü, çeşitli ilaçları ve bağırsak lümenindeki toksik bazı ajanları bağlama özelliğindedir. Enterohepatik safra asit dolaşımını bozması nedeni ile de özellikle intrahepatik kolestazın uzun dönem tedavisinde önerilmektedir. İntraluminal safra asitlerinin bağlanması ve dışkı ile atılımının artması, negatif "feedback" etki ile karaciğerde kolesterolden safra asit sentezini artırır ve LDL kolesterol klirensini hızlandırır. Bu tedavi ile çoğu kolestazlı hastada safra asit düzeyleri anlamlı olarak geriler [92].

#### **2.7.3. Kaşıntı Tedavisi**

Kaşıntı kronik kolestazlı hastalarda ciddi bir morbiditeye neden olur ve genellikle tedavisi zor bir durumdur. Kolestatik hastalardaki kaşıntının mekanizması tam olarak

bilinmemektedir. Kaşıntısı olan ve olmayan hastalarda deri ve serum safra asit konsantrasyonlarının anlamlı derecede farklılık göstermediği bildirilmiştir [102]. Kolestaz ilişkili kaşıntıda endojen opiyatların ve serotonin nörotransmitter sisteminin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Koleretik bir ajan olan fenobarbital kaşıntı tedavisinde 5-10 mg/kg dozunda kullanılmıştır ancak intrahepatik kolestazda kaşıntıyı gidermedeki etkinliği kesin değildir. Bu nedenle kaşıntı için kullanımı oldukça azalmıştır. Rifampisin mikrozomal enzim uyarıcısıdır ve safra asitlerinin karaciğere alınımını engeller. Kaşıntı için kullanıldığında olumlu sonuçlar alınmıştır. Kullanımı sırasında rifampisin ilişkili hepatit açısından dikkatli olmak gerekir. UDKA da kaşıntı için kullanılan diğer bir koleretik ajandır [103].

#### **2.7.4. Neonatal Kolestazda Beslenme ve Destek Tedavileri**

Akut, geçici sorunlar dışında kronik kolestatik hastalıklar malabsorptif, hiperkinetik ve zorunlu izlem gerektiren süreçlerdir. Her hasta beslenme programı ve destek tedaviler açısından ayrıntılı olarak ele alınmalı ve temel çerçeve içinde bireysel tedavi programları ile izlenmelidir [92].

Kolestazı olan bebeklerin günlük kalori gereksinimleri %30 daha fazladır. Yağ malabsorpsiyonu kronik kolestazlı hastaların en önemli ve en acil ele alınması gereken sorunlarından birisidir. Bağırsağa safra asit geçişinin azalması uzun zincirli trigliseridlerin lipolizini ve emilimini bozar. Orta zincirli trigliseridler (MCT) uzun zincirliye göre suda daha çok çözünür, taşınma ve absorpsiyonu için safra miçellerine gerek olmadığından safra asitlerinin yokluğunda bile bağırsak yüzeyinden emilebilir. Bu nedenle kolestazı olan bebeklerin beslenmesinde MCT içeren mamalar tercih edilmelidir. Tek başına MCT yağı verilmesi, esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliğine neden olabileceği için önerilmez. EYA içeren uzun zincirli trigliseridler de diyetle eklenmelidir [104].

Optimal enerji kullanımı için yeterli protein alımı gereklidir. Bu nedenle kolestazlı hastalara tolere edebildikleri kadar protein verilmelidir (2-3 gr/kg/gün). Teorik olarak hesaplanmış proteinin tamamının emildiği düşünülmemelidir. Çünkü malabsorpsiyon süreci ve gelişen malnütrisyonun neden olduğu villöz atrofi sürekli kayıplara yol açmaktadır. Pediatri pratiğinde en sık yapılan hatalardan biri, karaciğer hastasında mutlak protein kısıtlamasına gidilmesi ve adeta hastanın açlığa terk edilmesidir [104].

Yağlar gibi yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) de emilimi için safra asitleri gereklidir. Kolestatik varlığında genellikle günlük önerilen miktarların 2-4 katı dozlarda vitamin desteği yapılması gerekir [84]. Kronik E vitamini eksikliği ilerleyici nöromuskuler bulgular ile seyredebilir. Hastanın vitamin E durumunun en iyi göstergesi serum E vitamini düzeyinin serum total lipidlerine oranıdır. Bebeklerde ve çocuklarda oranın 0,6 mg/g'ın üzerinde olması E vitamini eksikliğini gösterir [105]. A ve D vitaminlerinin de serum düzeylerinin ölçülmesi verilen destek tedavisinin yeterliliğini göstermede faydalıdır. Koagülasyon parametreleri de yakından takip edilmeli ve INR uzaması saptanan hastalara düzenli olarak K vitamini desteği sağlanmalıdır. K vitamini eksikliğine bağlı intrakranial kanamanın kolestatik hastalarda nadir olmadığı akılda tutulmalıdır. Vitamin desteğine rağmen kolestatik olan çocukların büyük bir kısmında osteopeni ve patolojik kırıklar görülebilir. Bu nedenle D vitamini ek olarak kalsiyum ve magnezyum tedavileri önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi de bu hastalarda sık görüldüğünden tedaviye demir desteği de eklenmelidir [106].

### **2.7.5. Kaşıntı ve Kolestatik Cerrahi Tedavisi**

Biliyer atrezi, koledok kisti, safra yollarına dışarıdan bası gibi anatomik nedenlerle oluşan neonatal kolestatik cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca tıbbi tedaviye yanıt vermeyen kaşıntı da bir cerrahi endikasyondur [69].

#### **2.7.5.1. Kasai Portoenterostomisi**

Biliyer atrezi düşünülen hastalara hızlı bir şekilde eksploratif laparotomi yapılmalı ve tanının kesin olduğu durumda işlem sonrasında Kasai portoenterostomisine geçilmelidir. Bu yöntem Kasai tarafından 1950'li yıllarda uygulanmaya başlanmış, 1968 yılında literatüre geçmiştir. Ekstrahepatik safra yolları atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir "Roux-en Y" segmenti karaciğer hilusuna anastomoz edilir, safra akışının sağlanarak sarılığın ve dışkı renginin düzelmesi amaçlanır. Bu ameliyatın başarısı ameliyat esnasında hastanın yaşına ve anastomoz yapılan karaciğer hilusundaki safra kanallarının çapının büyüklüğüne bağlıdır [107].

### **2.7.5.2. Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon**

İlk kez PFIC'in cerrahi tedavisi olarak 1988'de Whittington tarafından kaşıntının kontrol edilmesi amacıyla uygulanmıştır. Parsiyel eksternal biliyer diversiyon safra yollarının önce bağırsağa, sonra cilde ağızlaştırılmasıyla safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayan bir işlemdir. Dışarı alınan safra ağırlıklı olarak kolik asit ve konjugatlarından oluşmaktadır. Bu durum kolat sentezinin uyarılmasına yol açar ve safra asit havuzu bileşiminin değişmesine neden olur [108]. PFIC hastalarında parsiyel eksternal biliyer diversiyonun defektif safra oluşumunu ortadan kaldırdığı ve bu hastaların bir kısmında kaşıntının yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinin ve histolojisinin de düzeldiği bildirilmiştir [69].

### **2.7.5.3. Karaciğer Transplantasyonu**

İki yaşın altında yapılan karaciğer transplantasyonlarının %75'ini, 2-15 yaş arasındaki transplantasyonların da %43'ünü kronik kolestatik karaciğer hastalığına bağlı son dönem karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır [109]. Bu grubun büyük bir kısmı da biliyer atrezi hastalarıdır. Alagille Sendromu ve PFIC gibi intrahepatik kolestatik hastalıklarda siroz gelişiminden sonra karaciğer transplantasyonu endikasyonu oluşur. Bu hastalarda tıbbi tedaviye yanıtızsızlık, portal hipertansiyon, büyüme ve gelişme geriliği, inatçı kaşıntı, tekrarlayan kolanjit atakları, spontan bakteriyel peritonit gelişmesi karaciğer transplantasyonunun diğer endikasyonlarıdır [110].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 2013-2016 yılları arasında postpartum ilk 30 gün içinde başvurmakla birlikte yatışı sırasında direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan 23 kız, 29 erkek toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındayken direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dL üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken direkt bilirubin totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edilmiş olup, hayatın ilk 30 gününde başvuru direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan hastalar çalışmaya alındı. Dosya kayıtlarından yeterli veriye ulaşılamayanlar, kendi istekleriyle takipten çıkan olgular çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların tanıları, demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, fizik bulguları, laboratuvar ve radyoloji tetkik sonuçları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Hasta bilgilerine hasta dosya arşivi ve hastanemizin veri tabanından ulaşıldı.

Hastaların başvuru anında tanı, yaş, cinsiyet, başvuru yakınması (sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, karın şişliği, kilo alamama, kusma, emmede azalma, ateş yüksekliği, kanama), doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, antenatal-perinatal hastalık varlığı, izlem sırasında başka tanı konmuş hastalık varlığı, anne-baba arasında akrabalık, ailede metabolik-genetik hastalık, küçük yaşta ölen kardeş öyküsü; fizik muayenede boy, kilo, boy ve kilo persantilleri, sarılık, cilt kuruluğu, ekimoz, peteşi, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, kalpte üfürüm, atipik yüz bulguları, hipotoni, ek anomali varlığı olgu rapor formuna kaydedildi.

Başvuru anındaki ve izlemde en yüksek ölçülen total ve direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP değerleri, direkt bilirubin yükseldiği yaş, direkt bilirubin yüksek kaldığı süre, INR düzeyi, başvuru anındaki ve direkt bilirubin en yüksek düzeydeyken saptanan serum albumini, ft4 , TSH değerleri, TORCH serolojisi sonuçları her hasta için kaydedildi. Hastalarımızın kaydedildiği 2013-2016 yılları arasında AST, ALT, GGT, ALP tetkikleri kinetik yöntemlerle; total ve direkt bilirubin diazo yöntemi ile Abbott Architect cihazında çalışılmıştı. AST yüksekliği >40 U/L, ALT yüksekliği >40 U/L, ALP yüksekliği >449 U/L, GGT yüksekliği >100 U/L kabul edildi. INR clotting yöntemiyle çalışılmış olup >1,2 yüksek kabul edildi. Özellik gösteren hastalardan çalışılmış olan idrarda redüktan madde, amonyak,

serum  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyi, serum amino asit kağıt kromatografisi, idrar organik asitleri, galaktozemi paneli, serum safra asit düzeyi, alfafetoprotein, lizozomal asit lipaz aktivitesi, adrenolökodistrofiler açısından serum uzun zincirli yağ asit düzeyi (VLCFA), Niemann-Pick gen analizi sonuçları kaydedildi. Alfafetoprotein (AFP) “kemoluminisans” yöntemiyle ölçülmüş olup, yaşa göre normal referans değerleri olarak Blohm ve ark. [111]’nin çalışmasındaki değerler kullanıldı.

Radyolojik inceleme yöntemi olarak tüm hastalara yapılmış olan hepatobiliyer ultrasonografi ve özellikle obstrüktif tip kolestaz düşünülen hastalara yapılan manyetik rezonans kolanjiopankreatografi sonuçları not edildi.

Hastaların direkt bilirubin yüksekliği sırasında sepsis varlığı, nekrozitan enterokolit gelişimi, TPB alımı ve süresi, enteral beslenmeye geçiş zamanı ve bu süreçte anne sütü ya da mama alımı, antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanıldıysa türü ve ne kadar süre ile kullanıldığı, UDKA kullanımı varlığı, ne kadar süre ile kullanıldığı ve tedaviye cevap olup olmaması kaydedildi. Metabolik hastalık bulguları düşünülen olgulara bu hastalıkların göz bulguları açısından yapılan göz dibi bakısı kaydedildi. Nihai tanı olarak hastalar intrahepatik nedenli kolestaz olanlar ve ekstrahepatik nedenli kolestaz olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler “Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 20.0, International Business Machines (IBM)” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuc ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve dağılım olarak verilirken, nominal değerler yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve t testi; ikiden fazla grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında One Way Anova testi, gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 2013-2016 yılları arasında neonatal kolestaz tanısı ile izlenen toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 23'ü kız (%44,2) 29'u erkek (%55,8) olup kız/erkek oranı 0,79 idi. Başvuru yaşının ortalama  $6,7 \pm 7,2$  gün (dağılım: 1-28 gün, ortanca: üç gün) olduğu görüldü.

Hastalar başvuru tanılarına göre altı gruba ayrıldı (Şekil 4.1);

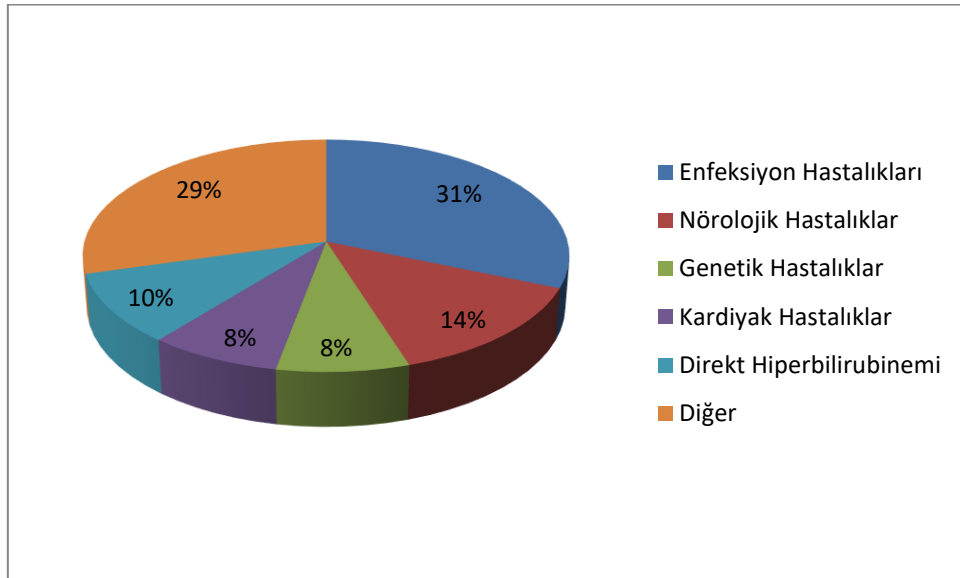
1. Enfeksiyöz Hastalıklar: İdrar yolu enfeksiyonu, sepsis, bronkopnömoni gibi tanılarla başvuran 17 hasta bu grupta toplandı.

2. Nörolojik Hastalıklar: Konvulziyon ya da asfiksi nedeniyle yatışı yapılan yedi hasta bu grubu oluşturdu.

3. Direkt hiperbilirubinemi: Dış merkezde sarılık nedeni ile tetkik edilirken direkt bilirubin yüksekliği görülen beş hasta bulunmaktadır.

4-5. Kardiyak ve genetik hastalıklar: Dörder hasta bu grupta yer almaktadır.

6. Diğer: Respiratuar distres sendromu, polisitemi, epidermolizis bülloza, mekonyum aspirasyon sendromu gibi tanılarla hastane yatışı yapılan 15 hasta ise bu grubu oluşturdu.



**Şekil 4.1.** Hastaların başvuru tanılarına göre dağılımı  
Çalışmamızda yer alan 52 hastanın yakınmaları Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların başvuru yakınmaları

YAKINMA	n (%)
Sarılık	13 (%25)
Solunum sıkıntısı	10 (%19,2)
Emmede azalma	6 (%11,5)
Nöbet geçirme	3 (%5,8)
Ateş yüksekliği	3 (%5,8)
Göbekte akıntı	2 (%3,8)
Karın şişliği	2 (%3,8)
İshal	1 (%1,9)
Koyu renkli idrar	1 (%1,9)
Uykuya meyil	1 (%1,9)
Döküntü	1 (%1,9)
Kilo alamama	1 (%1,9)
Karın şişliği	1 (%1,9)
Kusma	1 (%1,9)
Yok	9 (%17,3)

Hastaların prenatal, natal ve demografik özelliklerine bakıldığında 52 hastanın ortalama gestasyon haftasının  $37,5 \pm 3,3$  hafta (25-41 hafta), 10 (%19,5) olgunun prematüre ve doğum kilolarının ortalama  $2811,9 \pm 851,5$  gr olduğu, 16'sının (%30,8) normal spontan vajinal yolla, 36'sının (%69,2) sezeryan ile doğduğu öğrenildi. Beş (%9,6) hastanın diyabetik anne bebeği, iki (%3,8) hastanın hipotiroidik anne bebeği olduğu, üç (%5,8) hastanın annesinin ise gebelik sırasında idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği kaydedildi. Doğum sırasında yaşanan problemler sorgulandığında dört (%7,7) hastada kordon dolanması, iki (%3,8) hastada erken membran rüptürü, üç (%5,8) hastada mekonyum boyalı doğum, bir (%1,9) hastada zor doğum öyküsü olduğu görüldü.

Hastaların soygeçmişine bakıldığında anne-baba arasında dokuz (%17,3) hastada ikinci derece, üç (%5,8) hastada üçüncü derece akrabalık olduğu görüldü. Geriye kalan 40 (%76,9) hastada ise akrabalık yoktu. Hastaların hiçbirinde erken yaşta ölen kardeş öyküsü yoktu. Ailede karaciğer hastalığı açısından bir (%1,9) hastanın babasında ara ara enfeksiyon ve stresle tetiklenen sarılık geliştiği ancak net tanısının olmadığı bilgisine ulaşıldı.

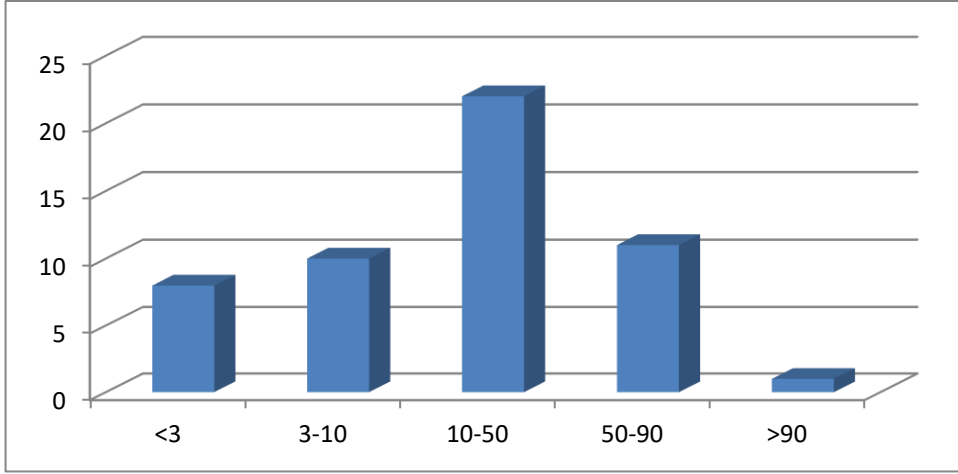
Hastaların başvuru sırasında değerlendirilen fizik muayene bulguları Tablo 4.2. de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların fizik muayene bulguları dağılımı

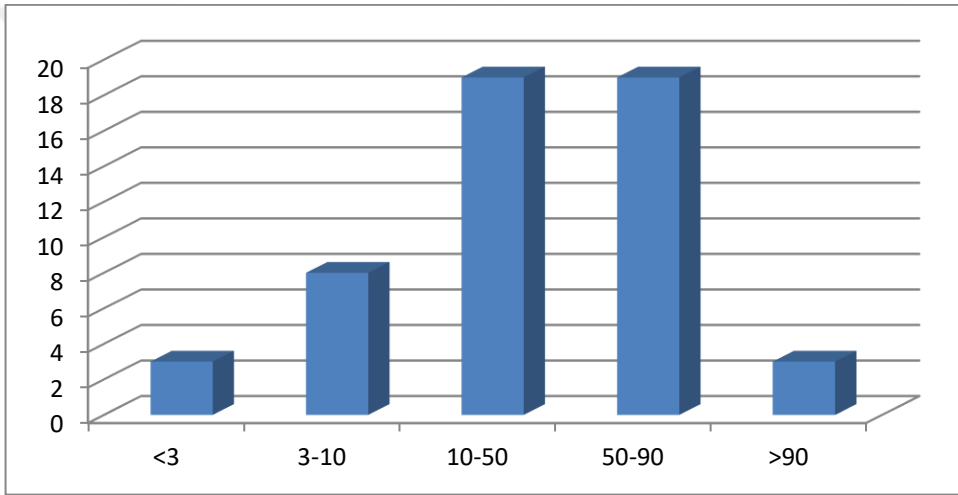
<b>BULGU</b>	<b>n (%)</b>
Cilt kuruluğu	21 (%40,4)
Sarılık	19 (%36,5)
Üfürüm	13 (%25)
Hipotoni	10 (%19,2)
Fasiyal Anomali	7 (%13,5)
Solunum Sıkıntısı	4 (%7,7)
Hepatomegali	4 (%7,7)

Fasiyal anomali saptanan hastaların biri Down Sendromu, biri Apert Sendromu; hepatomegali saptanan dört hastanın ikisi galaktozemi, kalan ikisi ise sepsise bağlı kolestaz tanılarını aldı. Üfürüm hastaların dörtte birinde mevcuttu ve bu hastaların ikisi Down sendromu, biri Zellweger sendromu, biri Apert sendromu, biri galaktozemiye bağlı kolestaz olan olgular idi. Birer (%1,9) hastada döküntü ve bradikardi mevcuttu. Dokuz (%17,3) hastada SGA olduğu görüldü.

Başvuru anında vücut ağırlığı ortanca 2835gr (920-4580gr), boy ortalama  $48 \pm 4,1$ cm (35-54cm) olarak ölçüldü. Sekiz (%15,4) hastanın kilosu üç persantilin altında, 10 (%19,2) hasta 3-10 persantil, bir (%1,9) hasta ise 90 persantil üzerinde olarak değerlendirildi. Boy persantillerine bakıldığında üç (%5,8) hastanın üç persantilin altında, sekiz (%15,4) hastanın 3-10 persantil, üç (%5,8) hastanın 90 persantilin üzerinde olduğu görüldü. Hastaların kilo ve boy persantil dağılımları sırasıyla Şekil 4.2 ve 4.3’de verildi.



**Şekil 4.2.** Kilo persantil aralığına göre hasta sayısı dağılımı



**Şekil 4.3.** Boy persantil aralığına göre hasta sayısı dağılımı

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde başvuru anında bakılan AST değerleri 32 (%59,6) hastada, ALT 10 (%19,2) hastada, GGT 33 (%63) hastada, ALP altı (%11,5) hastada yüksek saptandı. Plazma albumin düzeyi başvuru anında 13 (%25) hastada, direkt bilirubin en yüksek olduğunda eş zamanlı bakıldığında 22 (%42,3) hastada düşük bulundu. Yine başvuru anında bakılan INR düzeyi 21 (%40,3) hastada yüksek saptandı. İki hastanın TSH değeri yüksek olmakla birlikte, hastaların hiçbirinde FT4 değerleri düşük değildi. TORCH grubu enfeksiyonlara yönelik bakılan serolojik testler negatif saptandı. Tüm hastaların ortanca dokuzuncu gününde direkt bilirubin yükseldiği, ortanca 20 gün süre ile yüksek kaldığı görüldü. Ayrıntılı laboratuvar değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların bazı biyokimyasal değerleri

	<b>Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	<b>Dağılım</b>
<b>Başvuru total bilirubin (mg/dL)</b>	9,8 $\pm$ 8,8	2,4-43,8
<b>Başvuru direkt bilirubin (mg/dL)</b>	1,2 $\pm$ 1,5	0,3-9,8
<b>En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)</b>	2,4 $\pm$ 2,2	1,0-12,0
<b>Başvuru AST (U/L)</b>	87,1 $\pm$ 159,0	18,0-1053,0
<b>Başvuru ALT (U/L)</b>	32,5 $\pm$ 38,2	6,0-182,0
<b>Başvuru GGT (U/L)</b>	214,2 $\pm$ 136,4	16,0-551,0
<b>Başvuru ALP (U/L)</b>	252,4 $\pm$ 202,4	82,0-1154,0
<b>En yüksek AST (U/L)</b>	147,8 $\pm$ 198,9	26,0-1053,0
<b>En yüksek ALT (U/L)</b>	72,1 $\pm$ 81,4	10,0-493,0
<b>En yüksek GGT (U/L)</b>	346,8 $\pm$ 302,6	44,0-1965,0
<b>En yüksek ALP (U/L)</b>	397,0 $\pm$ 262,5	82,0-1567,0
<b>Başvuru albumin (g/dL)</b>	3,2 $\pm$ 0,4	2,3-4,0
<b>D.bil en yüksek iken albumin (g/dL)</b>	3,0 $\pm$ 0,5	1,1-4,0
<b>INR</b>	1,4 $\pm$ 0,9	0,8-6,2
<b>TSH</b>	4,5 $\pm$ 4,8	1,1-15,0
<b>FT4</b>	1,3 $\pm$ 0,3	0,9-1,6

Hastaların 49'una idrarda redüktan madde bakıldığı, pozitif bulunan dokuz hastanın üçünün galaktozemi tanısı aldığı görüldü. Galaktozemi tanısı alan dördüncü hastanın idrarda redüktan madde bakışı negatifti. İdrarda redüktan madde pozitif saptanıp galaktozemi tanısı almayan diğer altı hastanın üçü sepsise bağlı kolestaz, ikisi safra çamuru ve tıkaçına bağlı kolestaz, bir hasta karaciğerde hemanjiom basısına bağlı kolestaz tanılarını aldı. Alfafetoprotein düzeyi bakılan 10 hastanın yedisinde anlamlı yükseklik saptandı. Anlamlı yükseklik saptanan hastaların beşinin sepsise bağlı kolestaz olduğu, birinde safra çamuru ve diğerinde ise karaciğerde hemanjiom olduğu görüldü. Alfa-1 antitripsin düzeyi bakılan yedi hastada düzeylerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. İdrar organik asitleri bakılan 19 hastanın birinde idrarda laktat yüksekliği bulunması sonucunda hasta ileri araştırma ile pirüvat karboksilaz eksikliği tanısı aldı. Yedi hastada bakılan lizozomal asit lipaz aktivitesi normal sınırlarda saptandı. Çok uzun zincirli yağ asit düzeyi (VLCFA) yedi hastanın birinde yüksek bulundu. Bu hasta Zellweger sendromu tanısı aldı. Galaktozemi paneli bakılan 22 hastanın dördünde sonuç galaktozemi ile uyumlu değerlendirildi. Bu dört hastaya galaktozemi tanısı konuldu. Nieman-pick sendromu açısından altı hastada bakılan NPC-1, NPC-2 gen analizleri negatif saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar karaciğer ve safra yolları açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastalardan 45'inin (%86,5) hepatobiliyer ultrasonografisi normal idi. Safra çamuru dört (%7,7) hastada görüldü. Birer (%1,9) hastada karaciğerde hemanjiom, koledokta safra tıkaçı, siroz ile uyumlu bulgular saptandı. Siroz ile uyumlu bulgular saptanan hastanın sonrasında yapılan ileri tetkiklerle PFIC-3 olduğu anlaşıldı. Obstrüktif tip kolestaz düşünülen altı (%11,5) hastaya çekilen manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ile sadece bir (%1,9) hastada safra kesesi görüntülenemedi ancak bu hasta için yapılan tekrarlayan ultrasonlarda safra kesesinin olduğu görüldü.

Direkt hiperbilirubinemi sırasında sepsis, nekrotizan enterokolit, TPB, antibiyotik alımı ve tedavide UDKA kullanımı sorgulandı. Sepsis 41 (%78,8), nekrotizan enterokolit beş (%9,6) hastada mevcuttu. Hastalardan 30'u (%57,7) 14 günden uzun süreli TPB almış; 46'sı (%88,4) tek ya da çoklu antibiyotik kullanmıştı. Hastaların toplam TPB aldığı gün sayısı ortanca 14 gün (4-42 gün), total parenteral beslenenlerde enteral beslenmeye geçişin ortanca 5 gün (2-19 gün) olduğu görüldü. Enteral beslenmeye geçişte sadece anne sütü alan 21 hasta (%72,4), sadece mama alan üç hasta (%10,3), anne sütü ve mama alan beş (%17,2) hasta mevcuttu. Tüm hastaların 24'ünde (%46,7) tedavide UDKA kullanıldı. UDKA

kullanılanlardan ise sadece iki hastada (%8,3) yanıt alınmadı. Bu hastalardan bir tanesi ağır sepsise bağı kolestaz nedeni ile kaybedildi. Diğer hasta PFIC-3 eksikliği tanısı alan hasta idi.

Tüm bu klinik gözlem ve ileri araştırmalar ile hastaların kolestaz etiyolojisini ortaya koyan nihai tanıları belirlendi. Hastaların %53,8 ile büyük kısmını sepsise bağı kolestaz olanlar oluşturdu. Hastaların nihai tanı dağılımları tablo 4.2’de görülmektedir.

**Tablo 4.4.** Hastaların etiyolojiye göre dağılımı

<b>Tanı</b>	<b>Hasta Sayısı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Sepsise bağı kolestaz</b>	28	53,6
<b>Safra tıkaçı ve çamuru</b>	5	9,6
<b>Galaktozemi</b>	4	7,7
<b>Down Sendromu</b>	3	5,8
<b>İskemik kolestaz</b>	3	5,8
<b>TPB ilişkili kolestaz</b>	2	3,8
<b>İlaca bağı kolestaz</b>	2	3,8
<b>Pirüvat Karboksilaz Eksikliği</b>	1	1,9
<b>PFIC-3</b>	1	1,9
<b>Zellweger Sendromu</b>	1	1,9
<b>Apert Sendromu</b>	1	1,9
<b>Karaciğerde Hemanjiom</b>	1	1,9
<b>Toplam</b>	52	100,0

Hastalar etiyolojik tanılarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalardan 46 tanesi (%88,5) intrahepatik grupta, altı tanesi (%11,5) ekstrahepatik grupta yer aldı. Cinsiyet dağılımları incelendiğinde intrahepatik nedenli kolestaz hastalarının 20'si (%43,5) kız, 26'sı (%56,5) erkek iken ekstrahepatik nedenli kolestaz hastalarının üçü (%50) kız, kalan üçü (%50) erkekti (p=0,762).

**Tablo 4.5.** İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	İntrahepatik kolestazlı olgular (n=46)	Ekstrahepatik kolestazlı olgular (n=6)	p değeri
Başvuru anındaki yaş ortalaması (gün)	6,1 (± 6,8)	11,3 (± 9,3)	0,100
Başvuru kilosu (gr)	2794,3 (± 778,4)	2623,3 (± 532,3)	0,605
Başvuru boyu (cm)	48,0 (± 4,2)	47,6 (± 2,8)	0,816
Doğum kilosu (gr)	2868,2 (± 848,5)	2380,0 (± 815,0)	0,189
Gestasyon Haftası	37,6 (± 3,2)	37,0 (± 3,2)	0,649
Başvuru total bilirubin (mg/dL)	9,9 (±8,6)	8,7 (±5,1)	0,748
Başvuru direkt bilirubin (mg/dL)	1,6 (± 2,7)	1,6 (± 1,0)	0,990
En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)	3,5 (± 4,2)	2,1 (± 1,4)	0,625
Başvuru AST (U/L)	84,0 (± 152,0)	102,0 (±65,0)	0,744
Başvuru ALT (U/L)	29,5 (±36,1)	49,8 (± 38,3)	0,204
Başvuru GGT (U/L)	194,4 (±138,3)	179,5 (± 153,8)	0,806
Başvuru ALP (U/L)	252,5 (± 208,0)	236,3 (±109,1)	0,854
En yüksek AST (U/L)	142,0 (± 204,0)	161,5 (± 126,7)	0,822
En yüksek ALT (U/L)	70,7 (± 82,7)	76 (± 61,6)	0,881
En yüksek GGT (U/L)	341,4 (± 316,8)	292,3 (± 154,6)	0,712
En yüksek ALP	400,5 (± 272,3)	331,0 (± 91,7)	0,541

İntrahepatik nedenli kolestaz olgularının 13'ü (%28,3) normal spontan vajinal yolla, 33'ü (%71,7) sezeryan ile doğum yaparken; ekstrahepatik nedenli kolestaz hastalarının üçü (%50) normal spontan vajinal yolla, kalan üçü (%50) sezeryan ile doğum yapmıştı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,274$ ). İntrahepatik nedenli kolestaz olgularında anne-baba arasında akrabalık 12 hastada (%26) mevcutken, ekstrahepatik nedenli kolestaz olgularında anne-baba arasında akrabalık yoktu. İntrahepatik nedenli kolestaz olgularının direkt bilirubinlerinin yükseldiği gün ortalama  $12,4 \pm 11,9$  iken ekstrahepatik nedenli kolestaz olgularının direkt bilirubinlerinin ortalama  $10,6 \pm 5,5$ 'inci günde yükseldiği görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,724$ ).

İntrahepatik nedenli kolestaz olguları, ekstrahepatik nedenli kolestaz olgularıyla SGA oranları açısından karşılaştırıldı. İntrahepatik nedenli kolestaz olgularının yedisinde (%15,2) SGA mevcutken, ekstrahepatik nedenli kolestaz olgularının ikisinde (%33,3) SGA vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,270$ ).

Hastalarımızda neonatal kolestazın etiyolojik dağılımında en sık sepsis olması nedeniyle sepsise bağlı neonatal kolestazlı 28 olgu (%53,8), diğer nedenlerle oluşan neonatal kolestazlı 24 olgu (%46,2) ile karşılaştırıldı. Sepsisli olgularda kız erkek oranı eşit iken diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularının dokuzu (%37,5) kız, 15'i (%62,5) erkekti ( $p=0,366$ ). Sepsise bağlı kolestaz olgularının sekizi (%28,6) normal spontan vajinal yolla, 20'si (%71,4) sezeryan ile doğmuş iken diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularının sekizi (33,3) normal spontan vajinal yolla, 16'sı (%66,7) sezeryanla doğmuştu ( $p>0,05$ ).

Sepsis grubunda ortalama 16 gün (5-42gün) TPB alımı mevcut iken diğer grupta ortalama 11 gün (4-32gün) TPB alındığı, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p=0,147$ ). Sepsis grubunda enteral beslenmeye geçiş süresi ortalama 5 gün (3-18 gün), diğer grupta ortalama 5 gün (2-19) bulundu ( $p=0,453$ ). Antibiyotik kullanma süreleri karşılaştırıldığında sepsis grubunda ortalama 11 gün (7-34 gün), diğer grupta sepsis dışı enfeksiyonlar nedeni ile ortalama 13 gün (7-21 gün) antibiyotik kullanıldığı görüldü ( $p=0,264$ ). Sepsis grubundaki olguların ortalama 11 günde (5-38 gün), diğer grupta ise ortalama 13 günde (7-86gün) UDKA tedavisine başladığı, sepsis grubunda bu tedavinin ortalama 37 gün (20-101), diğer grubunda ortalama 20 gün (3-96) sürdüğü gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,067$ ).

**Tablo 4.6.** Sepsise bağı kolestaz olguları ile diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularının karşılaştırılması

Özellikler	Sepsise bağı kolestazlı olgular (n=28)	Diğer nedenlerle oluşan kolestazlı olgular (n=24)	p değeri
Başvuru anındaki yaş ortalaması (gün)	5,1 (± 4,7)	8,5 (±9,2)	0,9
Başvuru kilosu (gr)	2585,3 (±806,9)	2995,3 (±628,6)	<b>0,049</b>
Başvuru boyu (cm)	47,1 (±4,7)	49,0 (±2,9)	0,089
Doğum kilosu (gr)	2747,1 (±908,0)	2887,5 (±793,0)	0,55
Gestasyon Haftası	37,2 (±3,7)	38,0 (±2,5)	0,391
Başvuru total bilirubin (mg/dL)	9,4 (± 9,6)	9,8 (±7,3)	0,29
Başvuru direkt bilirubin (mg/dL)	1,3 (±1,9)	1,0 (±0,7)	0,87
En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)	2,1 (± 2,3)	2,8 (±2,2)	0,054
Direkt bilirubin yükseldiği yaş (gün)	11,0 (± 8,9)	14,2 (±15,5)	0,173
Başvuru AST (U/L)	62,3 (±49,3)	114,0 (±204,0)	0,119
Başvuru ALT (U/L)	26,0 (±30,5)	38,7 (±42,2)	0,236
Başvuru GGT (U/L)	201,1 (±130,0)	183,0 (±150,1)	0,468
Başvuru ALP (U/L)	198,5 (±115,3)	311,4 (±255,1)	0,057
En yüksek AST (U/L)	111,6 (±173,8)	182,4 (±216,2)	<b>0,010</b>
En yüksek ALT (U/L)	59,6 (±92,5)	85,0 (±61,8)	<b>0,009</b>
En yüksek GGT (U/L)	304,0 (±190,5)	372,8 (±396,0)	0,905
En yüksek ALP (U/L)	371,6 (±285,3)	416,8 (±226,4)	0,171
INR	1,3(±0,7)	1,5 (±1,1)	0,538
Albumin (g/dL)	3,1 (±0,5)	3,2 (±0,3)	0,862

Hastalar enteral beslenmeye geçişte aldıkları beslenme türü açısından anne sütü alanlar ve karışık beslenenler olarak iki gruba ayrıldı. Karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7.** Enteral beslenmeye geçişte beslenme türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Anne sütü (21)	Karışık beslenme (8)	p değeri
En yüksek AST (U/L)	155,8 ± 209,9	246,3 ± 336,5	0,390
En yüksek ALT (U/L)	81,5 ± 108,5	97,9 ± 78,5	0,701
En yüksek GGT (U/L)	356,1 ± 423,7	343,0 ± 145,6	0,933
En yüksek alp (U/L)	438,1 ± 226,9	341,0 ± 121,6	0,264
En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)	4,1 ± 4,6	3,8 ± 3,3	0,867

Antibiyotik tedavisi alan 46 hasta (%88,4) ve almayan altı hastanın (%11,6) karaciğer fonksiyonları testleri karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,005$ ).

**Tablo 4.8.** Antibiyotik tedavisi alan ve almayan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

	Antibiyotik alan olgular (n=46)	Antibiyotik almayan olgular (n=6)	p değeri
En yüksek AST (U/L)	141,5 (±204,0)	166,0 (±125,7)	0,776
En yüksek ALT (U/L)	70,7 (±82,7)	76,2 (±61,8)	0,887
En yüksek GGT (U/L)	331,0 (±316,0)	372,2 (±171,2)	0,757
En yüksek ALP (U/L)	399,5 (±268,2)	338,8 (±170,9)	0,594
En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)	3,5 (±4,2)	2,2 (±1,5)	0,460

SGA olan 43 hasta (%82,7) ile SGA olmayan dokuz hasta (%17,3) iki gruba ayrılıp karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı. En yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri SGA olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.9.** SGA olan ve olmayan olguların karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırılması.

	<b>SGA olan olgular (n=9)</b>	<b>SGA olmayan olgular (n=43)</b>	<b>p değeri</b>
En yüksek AST (U/L)	338,9 ( $\pm$ 381,5)	103,6 ( $\pm$ 95,1)	<b>0,001</b>
En yüksek ALT (U/L)	156,2 ( $\pm$ 143,3)	53,6 ( $\pm$ 44,9)	<b>&lt;0,001</b>
En yüksek GGT (U/L)	259,1 ( $\pm$ 130,5)	351,8 ( $\pm$ 325,5)	0,408
En yüksek ALP (U/L)	412,1 ( $\pm$ 179,8)	388,4 ( $\pm$ 273,5)	0,805
En yüksek direkt bilirubin (mg/dL)	5,3 ( $\pm$ 5,3)	2,9 ( $\pm$ 3,5)	0,102

## 5. TARTIŞMA

Kolestaz karaciğeri etkileyen birçok hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Yenidoğan döneminde safra oluşum ve akımını sağlayan moleküler sistemdeki immatürite nedeni ile kolestaz daha kolay gelişebilmektedir [80]. İdiyopatik neonatal hepatit, metabolik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, hipotiroidi gibi intrahepatik kolestaz oluşturan hastalıklarının yanı sıra biliyer atrezi, koledok kisti, safra kanal azlığı sendromları, koyulaşmış safra sendromu gibi ekstrahepatik kolestaz oluşturan hastalıklar neonatal kolestazın etiyolojisini oluşturmaktadır [44]. Sarılığı 14 günden uzun süren her yenidoğan öncelikle direkt hiperbilirubinemi varlığı açısından araştırılmalı, direkt hiperbilirubinemi saptanması halinde ileri incelemelerle etiyolojisi saptanmalıdır [83]. Biz de çalışmamızda hastanemizde neonatal kolestaz tanısı alan hastaların klinik özellikleri ve etiyolojik dağılımlarını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda yer alan 52 hastanın %55,8'inin erkek, %44,2'sinin kız olduğu saptandı. Neonatal kolestazın etiyolojik ve demografik özelliklerinin araştırıldığı benzer çalışmalarda da erkek oranının daha yüksek olduğu görülmektedir [43,84,113]. Başvuru yaşı ortalama 6,7 gündü. Bir çalışmada başvuru yaşı ortalama  $45 \pm 24$  gün bulunmuştur [114]. Literatürde de ortalama bu çalışmaya benzer sonuçlar bulunmaktadır [84,113]. Bizim çalışmamızda başvuru yaşının erken olmasının nedeni hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerinde sadece ilk 30 günde hastanemize başvuran hastaların alınması olabilir.

Hastalarımızın hastaneye başvurularındaki tanı dağılımları incelendiğinde en sık enfeksiyöz hastalıklarla başvurdukları görülmektedir. Direkt hiperbilirubinemi tanısı ile başvuranlar %10 gibi düşük bir oranda iken, %90'lık kısmını enfeksiyöz, nörolojik, genetik, kardiyak hastalıklar oluşturmaktadır. Bu sonuç, karaciğer ve safra metabolizmasının çok farklı hastalık gruplarından etkilenebileceği, bu hastalıklarla hastaneye başvuran olgularda da neonatal kolestazın gelişebileceği olasılığını akılda tutmayı gerektirmektedir. Literatürde neonatal kolestazlı hastaların hastaneye başvuru sırasındaki tanı dağılımları ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda olguların başvuru yakınmalarına bakıldığında literatüre benzer şekilde ilk sırayı sarılık yakınmasının aldığı ancak sarılık şikayeti ile başvuru oranının benzer çalışmalardan düşük olduğu görülmektedir [113,114]. Başvuru anındaki sarılık oranlarımızın düşük olması, hastalarımızda direkt hiperbilirubinemi dışındaki hastalıklarla başvuru oranının

yüksek olması ve bu hastaların izlemi sırasında sarılık gelişmesi ile ilişkilendirilebilir. Neonatal kolestazda literatürde hastaneye başvuru nedenlerine bakıldığında ikinci sıklıkla akolik dışkılama, sonrasında kusma ve kaşıntı yer almaktadır [35,44,113]. Çalışmamızda akolik dışkılama yakınması ile başvuran hasta yoktu ancak yatışı sırasında yedi hastada ara ara düzelen akolik gaita görüldü. Bu durum obstrüksiyona bağlı kolestaz hastalarımızın az olmasına bağlandı. Kusma yakınması bir hastamızda başvuru sırasında vardı.

Hastalarımızın özgeçmiş özellikleri sorgulandığında ortalama gestasyon haftasının 37,5 hafta, 10 (%19,5) hastanın prematüre ve ortalama doğum kilosunun  $2811,9 \pm 851,5$ gr olduğu görüldü. Kuloğlu ve ark.'nın [113] yaptığı çalışmada benzer şekilde prematüre doğum oranı %18,5, ortalama doğum kilosu ise  $2975 \pm 731$ gr bulunmuştu. Sezeryan ile doğan bebekler tüm hastalarımızın %69,2'sini oluşturdu. Literatürde neonatal kolestazda doğum şekli ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Hastaların %23,1'inde anne-babası arasında akrabalık mevcuttu. Neonatal kolestazla ilgili çalışmalarda akrabalık oranları çalışmalar arasında çok farklılık göstermektedir [84,113,115]. Bu farklılık, çalışma yapılan bölgelerdeki akraba evliliği oranlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Ailede karaciğer hastalığı olan tek hastamız (%1,9) PFIC-3 tanısı almıştır. Sarı ve ark.'nın [115] yaptığı 190 olguluk çalışmada ailede benzer hastalık öyküsü %10 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda düşük olmasının sebebi hasta sayısının az olmasının yanında sepsise bağlı kolestaz oranının yüksek olması olabilir.

Kolestazlı olguların değerlendirildiği bir çalışmada fizik muayene bulguları arasında %88,5 oranı ile ilk sırada sarılık, %82,8 oranı ile ikinci sırada hepatomegali yer almaktadır [116]. Çalışmamızda ilk sırada cilt kuruluğu (%40,4) yer alırken, sarılık ikinci sırada (%36,5) bulunmuştur. Hastalarımızın en sık enfeksiyöz hastalıklarla başvurmuş olmaları, bu olguların enfeksiyona bağlı emmede azalma ve artmış sıvı ihtiyacı nedeni ile fizik muayene bulguları arasında ilk sırayı cilt kuruluğunun alması beklenebilir. Üfürüm hastaların dörtte birinde mevcuttu ve bu hastaların ikisi Down sendromu, biri Zellweger sendromu, biri Apert sendromu, biri galaktozemiye bağlı kolestaz tanılarını aldılar. Hepatomegali saptanan dört hastadan ikisi galaktozemi, fasial anomali düşünülen bir hasta Down Sendromu, bir hasta Apert sendromu idi. Fizik muayene bulguları neonatal kolestaz ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.

Hastalarımızın laboratuvar değerlendirmelerine bakıldığında karaciğer fonksiyon testlerinin dağılımının çok geniş olduğu görüldü. Karaciğer fonksiyon testlerinin etkilenmesinin hastalık etiyojisine göre değişebilmesinin yanı sıra her hastada farklılık gösterebilmesi ile ilişkilendirildi.

Yenidoğanlarda, 14 günden uzun TPB alma neonatal kolestaz gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür [79]. İnsidansı %7-57 arasında değişmektedir [117,118]. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Total parenteral beslenen yenidoğanlara safra akışını hızlandırmak, barsak motilitesini ve safra kesesi kasılmalarını sağlamak için mutlaka olabilecek en erken dönemde trofik beslenme başlanmalıdır [119]. Çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık yarısı TPB almakla birlikte sadece iki hastada kolestazın tek nedeni TPB ile ilişkili kabul edildi. Diğer TPB alan olgularda eş zamanlı sepsis atağı, ilaca bağlı kolestaz gibi farklı etkenlerin ön plana çıktığı görüldü. Bu faktörlerden hangisinin kolestazın esas nedeninin olduğunu kanıtlayacak bir tetkik bulunmamaktadır. Parenteral beslenme ilişkili kolestaz tedavisinde etkinliğine dair kanıt olmamakla birlikte ursodeoksikolik asit de hastalara verilebilir [120]. Tüm hastalarımızın 24'ünde tedavide UDKA kullanıldı. UDKA kullanılanlardan ise sadece iki hastada yanıt alınmadı. Bu hastalardan bir tanesi ağır sepsise bağlı kolestaz idi ve izlemi exitus ile sonlandı. Diğer hasta PFIC-3 eksikliği tanısı alan hasta idi.

Klasik olarak neonatal kolestaza yol açan hastalıkların etiyojik dağılımına bakıldığında ilk sırada idiyopatik neonatal hepatitinin (%30-35), ikinci sırada ise biliyer atrezinin (%25-45) yer aldığını görmekteyiz. Tanı yöntemlerinin gelişmesi ile son çalışmalarda idiyopatik neonatal hepatit sıklığı %15-20 oranına gerilemektedir [49]. Çalışmamızda ilk sırada sepsise bağlı kolestaz (%53,6) ikinci sırada ise safra çamuru ve tıkcına bağlı kolestaz (%9,6) yer aldı. İdiyopatik neonatal hepatit tanısı alan hastamız olmadı. Sepsise bağlı kolestazın ilk sırada yer almasının nedeni gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda neonatal sepsis insidansının %0.48-1.9 arasında değişirken, ülkemizde hala bu oranın %4-5 düzeyinde olması olabilir [121,122,123]. Diğer farklılıklar popülasyon farklılığı, hastanemizin transplantasyon merkezi olmaması gibi nedenlerle ilişkili olabilir.

Tüm hastaların %7,7'sini galaktozemi tanısı alan olgular oluşturdu. Bu oran ülkemizde %3,8-4,2 arasında değişirken, yurt dışında yapılan bir çalışmada %1,9 olarak bildirilmiştir [115,124,125]. Klasik galaktozemi galaktoz-1-fosfat uridil transferaz enziminin eksikliği

sonucu gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Doğduktan sonra beslenen bebeklerde beslenme bozukluğu ve kusma en sık görülen yakınmalar olup, letarji, hipotoni, sarılık, hepatomegali, koagülopati ve katarakt diğer klinik bulgulardır [126]. Galaktozemi tanısı alan dört hastamız da sarılık yakınması ile hastanemize başvurmuştu. Başvuru sırasındaki fizik muayenelerinde sarılık yanında hepatomegali iki hastada, hipotoni ise bir hastada görüldü.

Ailesel ilerleyici intrahepatik kolestaz bir (%1,9) hastamızda saptandı, bu oran literatürde %10-15 olarak bildirilmektedir [127]. Bu hasta bize 23 günlükken sarılık yakınması ile başvurduğunda serum direkt bilirubin düzeyi 3,3mg/dl, serum GGT düzeyi 396 U/L saptanmıştı. Serum GGT düzeyi diğer PFIC tiplerinden farklı olarak PFIC-3 de yüksek seyretmektedir. Hastamızda da uyumlu bulgular mevcuttu.

Neonatal kolestazda intrahepatik nedenler genel olarak ekstrahepatik nedenlerden daha yüksektir. Literatürde bu oran %66-85 arasında değişmektedir [84,113,116]. Çalışmamızda intrahepatik nedenler (%88,5), ekstrahepatik nedenlerden (%11,5) literatüre benzer şekilde daha sık bulundu. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı hastalarımız klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldığında başvuru anındaki yaş ortalaması, başvuru anındaki kilosu, başvuru anındaki boyu, gestasyon haftası, SGA varlığı, anne-baba arasında akrabalık, başvuru sırasında ve en yüksek ölçülen direkt bilirubin düzeyi, direkt bilirubinlerinin yükseldiği gün, AST, ALT, GGT, ALP değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Literatürde laboratuvar değerlerinin, intrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı olgularda karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada AST, ALT, GGT, direkt bilirubin değerleri ekstrahepatik nedenli kolestaz olgularında intrahepatik nedenli kolestaz olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ALP düzeyi iki grup arasında anlamlı farklı saptanmamıştır [115]. Başka bir çalışmada ise ALP dahil karaciğer fonksiyon testleri ekstrahepatik nedenli kolestaz hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [113]. Aynı çalışmada iki grup arasında akrabalık ekstrahepatik kolestazda anlamlı düşük, doğum ağırlığı ise intrahepatik grupta anlamlı düşük saptanmış. Literatürde doğum ağırlığı biliyer atrezi hastalarında doğum ağırlığı normal sınırlarda bulunmaktadır [27,29,129]. Çalışmamızda iki grup arasında klinik ve laboratuvar bulgular açısından anlamlı fark bulunmamasının nedeni ekstrahepatik kolestaz olgularının sayıca az olmasının yanında biliyer atrezi tanısı alan hastamızın olmaması olabilir.

Hastalarımızda neonatal kolestazın etiyolojik dağılımında en sık sepsis olması nedeniyle sepsise bağlı neonatal kolestazlı olgularla diğer nedenlerle oluşan neonatal kolestazlı olgular karşılaştırıldı. İki grup arasında doğum şekli, TPB gün sayısı, enteral beslenmeye geçiş süresi, antibiyotik ile tedavi süresi, UDKA tedavisi süresi, başvuru anındaki yaş ortalaması, başvuru boyu, doğum kilosu, gestasyon haftası, direkt bilirubin yükseldiği gün, başvuru sırasında ve en yüksek ölçülen direkt bilirubin, INR, albümin düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Başvuru sırasında ölçülen kiloları, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri sepsise bağlı kolestaz olgularında anlamlı olarak düşük bulundu. Bu değerlerin sepsis dışında metabolik, genetik, toksik ve ekstrahepatik nedenlere bağlı kolestaz olgularında hastalıkların özellikleri nedeni ile daha yüksek olduğu düşünüldü. Başvuru sırasında ölçülen kilolarının anlamlı düşük olması ise bu hastalarda gelişen emmede azalmanın yanı sıra artmış sıvı ihtiyacı ile ilişkilendirildi. Literatürde neonatal kolestazda sepsise bağlı kolestazlı olgularla diğer nedenli kolestazlı olguların karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Hastalar enteral beslenmeye geçişte aldıkları beslenme türü açısından anne sütü alanlar ve karışık beslenenler olarak iki gruba ayrıldı. Karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Beslenme şeklinin karaciğer fonksiyon testlerinin düzeyi üzerine etkili olmadığı düşünüldü.

Antibiyotik alan 46 hasta ve almayan altı hasta iki gruba ayrılıp karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Antibiyotik almayan hasta sayımızın az olması anlamlı farklılık saptanmamasında bir neden olabilir. Antibiyotik alan hastalarımızdan ikisi ilaca bağlı kolestaz tanısı aldı. Bunlardan bir tanesi dış merkezde üç gün seftriakson tedavisi alan, diğeri ise sepsis tanısı ile vankomisin-meropenem kombinasyonu ile tedavi edilen hastamızdı. Hindistan'da bildirilen 24 yaşında bir olguda üç gün seftriakson tedavisi sonrası kolestaz bildirilmiştir [130]. Meropenemle kolestaz gelişen erişkin olgular bulunmakla birlikte çocuklarda seftriakson, meropenem ya da vankomisin tedavisi ile kolestaz bildirilmemiştir [131].

Karaciğer fonksiyon testleri açısından SGA olan 43 hasta ile SGA olmayan dokuz hasta karşılaştırıldığında, SGA olanlarda en yüksek AST ve en yüksek ALT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. En yüksek GGT, ALP, direkt bilirubin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde SGA'nın neonatal kolestaz gelişimi

üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptayan çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, SGA'nın aminotransferazlar üzerine etkisini gösteren veri bulunmamaktadır [40,80,119,122].

Sonuç olarak intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz ayırımında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları ayırt edici bulunmamıştır. Fizik muayene bulguları ise ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir. Yenidoğanlarda birden fazla etken nedeniyle kolestaz oluşabilir. Bunları kesin etiyoloji için birbirinden ayırmak bazen mümkün olmamaktadır. Hastalarımızda bu etiyolojik dağılımda ilk sırayı sepsise bağlı nedenler oluşturmaktadır. Aminotransferaz değerlerindeki daha ılımlı yükseklikler sepsisi destekleyebilir. Daha belirgin yüksekliklerde ise sepsis dışı nedenler ön planda düşünülebilir. Çalışmamızda UDKA tedavisinin kolestaz tedavisinde etkili olabileceği görüldü. Bu çalışma göstermiştir ki direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan her hasta kolestazın tüm ayırıcı tanıları düşünülerek değerlendirilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 23'ü (%44,2) kız, 29'u (%55,8) erkekti.
2. Hastaneye başvuru yaşı ortalama  $6,7 \pm 7,2$  gün saptandı.
3. Olguların başvuru sırasında aldıkları tanı dağılımlarına bakıldığında %31 oranı ile ilk sırada enfeksiyöz hastalıklar yer aldı. Sonrasında sırası ile %14 nörolojik hastalıklar, %10 direkt hiperbilirubinemi, %8 genetik hastalıklar, %8 kardiyak hastalıklar, %29 oranında ise diğer grupta yer alan hastalıklar bulundu.
4. Başvuru yakınmaları arasında en çok 13 (%25) olguda görülen sarılık yakınması mevcuttu.
5. Hastalarımızın ortalama gestasyon haftasının  $37,5 \pm 3,3$  hafta, 10 (%19,5) olgunun prematüre doğum olduğu görüldü.
6. Olgularımızın doğum kilolarının ortalama  $2811,9 \pm 851,5$ gr olduğu, 16'sının (%30,8) normal spontan vajinal yolla, 36'sının (%69,2) sezeryan ile doğduğu öğrenildi.
7. Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde en sık bulguyu 21 (%40,4) hastada var olan cilt kuruluğu oluşturmaktaydı.
8. Tüm hastalarımızın en yüksek direkt bilirubin ortalaması  $2,4 \pm 2,2$  mg/dl, en yüksek AST ortalaması  $147,8 \pm 198,9$  U/L, en yüksek ALT ortalaması  $72,1 \pm 81,4$  U/L,, en yüksek GGT ortalaması  $346,8 \pm 302,6$  U/L,, en yüksek ALP ortalaması  $397,0 \pm 262,5$  U/L, saptandı.
9. Olgularımızın 30'u (%57,7) 14 günden uzun süreli TPB almış; 46'sı (%88,4) tek ya da çoklu antibiyotik kullanmıştı.
10. UDKA tedavisi verilen 24 hastanın ikisinde yanıt alınamadı. Bu hastalardan bir tanesi ağır sepsise bağlı kolestaz idi ve izlemi exitus ile sonlandı. Diğer hasta PFIC-3 eksikliği tanısı alan hasta idi.
11. Tüm klinik gözlem ve ileri araştırmalar ile hastaların kolestaz etiyolojisini ortaya koyan nihai tanıları belirlendi. Hastaların %53,8 ile büyük kısmını sepsise bağlı kolestaz olanlar oluşturdu. İkinci sırada ise safra çamuru ve tıkaçına bağlı kolestaz (%9,6) yer aldı. Hastaların dördü galaktozemi, üçü Down sendromu, üçü iskemik kolestaz, ikisi TBP ilişkili kolestaz,

birer olgu da pirüvat karboksilaz eksikliği, PFIC-3, Apert sendromu, Zellweger sendromu ve karaciğerde hemanjiom tanılarını aldılar.

12. Hastalar etiyolojik tanılarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalardan 46 tanesi (%88,5) intrahepatik grupta, altı tanesi (%11,5) ekstrahepatik grupta yer aldı.

13. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı hastalarımız klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldığında başvuru anındaki yaş ortalaması, başvuru anındaki kilosu, başvuru anındaki boyu, gestasyon haftası, SGA varlığı, anne-baba arasında akrabalık, başvuru sırasında ve en yüksek ölçülen direkt bilirubin düzeyi, direkt bilirubinlerinin yükseldiği gün, AST, ALT, GGT, ALP değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

14. Sepsise bağlı neonatal kolestazlı olgularla diğer nedenlerle oluşan neonatal kolestazlı olgular karşılaştırıldığında iki grup arasında doğum şekli, TPB gün sayısı, enteral beslenmeye geçiş süresi, antibiyotik ile tedavi süresi, UDKA tedavisi süresi, başvuru anındaki yaş ortalaması, başvuru boyu, doğum kilosu, gestasyon haftası, direkt bilirubin yükseldiği gün, başvuru sırasında ve en yüksek ölçülen direkt bilirubin, INR, albümin düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

15. Sepsise bağlı kolestaz olgularında diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularına göre başvuru sırasında ölçülen kiloları, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

16. Karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, enteral beslenmeye geçişte anne sütü alan 21 olgu ve karışık beslenen 8 olgu arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

17. Antibiyotik alan 46 hasta ile almayan 6 hasta karşılaştırıldığında iki grup arasında karaciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

18. SGA olan 43 hasta ile SGA olmayan dokuz hasta iki gruba ayrılıp karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri SGA olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ*. 1995; 310(6988):1172–1173. [PubMed: 7767152]
2. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J* 2010; 51: 434-439
3. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-184.
4. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 175-180
5. Karpen SJ. Molecular Mechanisms of Bile Formation and Cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver Disease In Children*. 3rd ed. 2007, Cambridge University Press: New York, 2007: 28-35.
6. 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: S111-124.
7. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
8. Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends in Molecular Medicine* 2003; 9: 558-564
9. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 1-26, v.
10. Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch* 2004; 447: 566-570. 86
11. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004; 447: 653-665.

12. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-671.
13. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S103-110.
14. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 322-342.
15. Kaplan M, Wong JR, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. *Fanarof*. 100; 1658-1668
16. Whittington PF. Chronic cholestasis in infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1-26
17. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis*. 2006; 10(1): 27–53. v. [PubMed: 163767
18. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. Dani et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41:69
19. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis. *Neoreviews* . NIH Public Access 2013; 14(2): . doi:10.1542/neo.14-2-e63.
20. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 28.
21. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 720-729.
22. Landing BH, Wells TR, Ramicone E. Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 309-319.
23. Kasai M, Suzuki S. A new operation for "non-correctible" biliary atresia, hepatic portoenterostomy. *Shujutsu* 1959; 13: 733-739.
24. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348-353; discussion 353-345.

25. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606
26. Schweizer P, Schweizer M, Schellinger K, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Prognosis of extrahepatic bile-duct atresia after hepatoportoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 351-355.
27. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; 363: 1354-1357.
28. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, et al. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 1193-1200.
29. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007; 244(3): 845-51.
30. Sato M, Ishida H, Konno K, et al. Choledochal cyst due to anomalouspancreatobiliary junction in the adult: Sonographic findings. *Abdom Imaging* 2001; 26: 395-400.
31. Chijiwa K, Koga A. Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts. *Am J Surg* 1993; 165: 238-242
32. Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology* 1989; 10: 21-23.
33. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63-71.
34. Piccoli D. Disorders of the Intrahepatic Ducts. In: Walker WA (Ed). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. BC Decker: New York, 2004:1094-1121. 91
35. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977; 52: 360-367.

36. Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 525-534.
37. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16: 243-251.
38. Silberbach M, Lashley D, Reller MD, et al. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994; 127: 695-699.
39. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822-829.
40. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr rev* 2004; 25: 388-96
41. Tufano M, Nicasastro PG, Vegnente A. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1756-1761
42. 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: 21-26. 92
43. Roberts EA. The Jaundiced Baby. In: Kelly DA. (Ed) *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Blackwell Publishing: Oxford, 2004: 35-73.
44. Mews C, Sinistra FR. Cholestasis in infancy. *Pediatr in rev* 1994;15: 233-240
45. Montgomery CK, Ruebner BH. Neonatal hepatocellular giant cell transformation: a review. *Perspect Pediatr Pathol* 1976; 3: 85-101.
46. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol*. 2015 Mar; 42(1):77-103
47. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 881-894.

48. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-99.
49. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003; 8: 357-374.
50. Chang MH, Huang HH, Huang ES, et al. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1022-1025
51. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008; 41: 192-197.
52. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45: 230-41.
53. Brandorg L, Goldman I. Bacterial and miscellaneous infections of the liver. In: *Hepatology, A Textbook of the Liver*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1990: 1086-109
54. Oswari H, Widjaja K, Rohsiswatmo R, Cleghorn G. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2013 Jan;49(1):E6-11.
55. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabed M, Buurman WA, Vincent JL. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. *Am J Physiol* 1994; **266**: H1746–H1754.
56. Brown KM, Brems JJ, Moazzam FN, Hartman GG, Gamelli RL, Ding JW. The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia. *J Am Coll Surg* 2003;**197**: 261–269.
57. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 282-94. 80. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/ isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-84.
58. Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J Clin Invest* 1988; 82: 2148-57.

59. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 $\alpha$ hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998; 102: 1690-703.
60. Ueki I, Kimura A, Nishiyori A, et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7  $\alpha$ hydroxylase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 465-9.
61. Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: A comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 315-34.
62. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology* 2005; 42: 222-35.
63. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al. Molecular genetics of 3 beta hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1833-1841.
64. Nelson Textbook of Pediatrics. Neonatal cholestasis. 2014; 348:1381-1388
65. Harris MJ, Le Couteur DG, Arias IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 807-817.
66. Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 535-544.
67. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 134-141.
68. Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK, Whittington PF. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 128-133.

69. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 152-156.
70. Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: Comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 307-311.
71. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 546-551.
72. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, et al. Hepatocanicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1370-1379.
73. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006; 10: 27-53, v.
74. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448-1458.
75. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, et al. Prognosis of alpha-1 antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 986-992.
76. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995; 22: 514-517.
77. Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 274-281.
78. Lykavieris P, Ducot B, Lachaux A, et al. Liver disease associated with ZZ alpha1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 623-629.

79. Javid PJ, Malone FR, Dick AA, et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(10):1913–1917.
80. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2010;156:575–9.
81. Cober MP, Killu G, Brattain A, Welch KB, Kunisaki SM, Teitelbaum DH. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr*. 2012;160:421–7.
82. Ng PC, Lee CH, Wong SP, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1726–1739.
83. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-128.
84. Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
85. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds) *Liver Diseases in Children*. 3rd ed. Cambridge University Press: New York, 2007: 179-190.
86. Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1555-9.
87. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; 10: 7939

88. Gilmour SM, Herskop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997; 38: 1279-1282
89. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; 212: 249-56.
90. Linuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopicretrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 545-9
91. Peterson C, Mejer PN, Schneider A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol* 2009; 51:1055-1060
92. Aydogdu S. Kolestazda medikal tedavi. *Güncel Pediatri*. 2006; 4: 125-131
93. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(1): 1-26.
94. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-96. 119. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204: 1-15.
95. Marteau P, Chazouilleres O, Myara A, et al. Effect of chronicadministration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption ofendogenous bile acids in man. *Hepatology* 1990; 12: 1206-8.
96. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid therapy of chroniccholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 1-15.
97. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998; 4: 165-78. 123
98. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11:12-5.

99. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
100. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997; 25: 519-23.
101. McLin VA, Balistreri WF. Approach to Neonatal Cholestasis. In: Walker WA (Ed) *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. BC Decker: New York, 2004: 1079-1093.
102. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125-30.
103. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1013-6
104. Feranchak AP, Ramirez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds), *Liver Disease in Children*, Lippincott Williams & Wilins, Philadelphia, 2001:195-238.
105. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, Bove KE, Balistreri WF. Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1209-12.
106. Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993; 91: 1151-4.
107. Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver* 2001; 21: 175-182.
108. Ekinci S, Karnak I, Gurakan 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: 726-30.
109. Primary indications of liver transplantation in pediatric patients; *Chinese Medical Journal*, 2008, Vol. 121 No.20 : 2001-3

110. Kelly DA. Liver Transplant. In: Walker WA. (ed). Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th edition. Philadelphia Lippincott, Williams&Wilkins; 2004. 1532-50.
111. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 135-142.
112. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr.* 1982; 138:331-337.
113. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. Yenidoğan kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51(3): 140-6.
114. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. Mushtaq I, Logan S, Morris M **et al.** *BMJ.* 1999 Aug 21;319(7208):471-7.
115. Sarı S, Eğritaş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. *Türk Ped Arfl* 2012; 47: 167-73
116. Urgancı N, Çetinkaya F, Kalyoncu D, Papatya Çakır E, Yılmaz B. İnfantlarda kolestaz: Tanı, tedavi ve prognoz. *Marmara Medical Journal* 2012;25:83-6
117. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. 1989;13:586-9. 4.
118. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. 2002;22:188-211
119. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk faktors for developing transient neonatal cholestasis. *JPGN* 2012; volume 55, Number 5, 592-598
120. Çetin H, Akdeniz S, Olgar Ş, Öktem F, Dündar B, Ayata A. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde total parenteral beslenme ilişkili kolestaz ve ursodeoksikolik asit tedavisinin etkinliği. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006;13(4)/7-11
121. Vera AZ, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2015 Feb; 61(1): 1–13
122. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr.* 2016 Nov 8;5(4):358-364

123. Parlak E, Kahveci H, Alay H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki Hastane Enfeksiyonları Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit. *Güncel Pediatri* 2014;1:1-8
124. Gottesman E, Michael T, Stephen C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. Gottesman et al. *BMC Pediatrics* 2015; 15:192-200
125. Ceyhan İ, Besli EB, Yükselgüngör H, Özçay S. Kliniğimizde izlenen neonatal kolestatik olguların retrospektif değerlendirmesi. *Türk Ped Arş* 2002; 37(4): 219-23.
126. McKiernan P. The Acutely Ill Baby. In: Kelly DA (Ed) *Diseases of The Liver and Biliary System in Children*. Blackwell Publishing: Oxford, 2004: 74-91.
127. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1.
128. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic syndromes of infancy. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. July 2008; 11: 1764-1767
129. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005; 57: 87-94.
130. Kaur I, Singh J. Cholestatic hepatitis with intravenous ceftriaxone. *Indian J Pharmacol*. 2011 Jul;43(4):474-5
131. Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome. *Pharmacotherapy*. 2010 Sep;30(9):953.

## ÖZET

### YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Neonatal kolestatik hastalıklar genellikle yenidoğan döneminde başlayan, safra üretiminde ya da akımında bozulma sonucu direkt hiperbilirubinemi ve sarılıkla seyreden bir grup hepatobiliyer hastalıktır. Klinik ve histopatolojik bulguların genellikle özgül olmaması nedeniyle tedavi ve prognoz açısından farklılıklar gösteren bu hastalıklara tanı konulması güç olabilmektedir. Çalışmamızda yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi saptanan olguların, demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar özellikleri ve etiyolojik dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamıza İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan ve Prematüre kliniklerinde 2013-2016 yılları arasında direkt hiperbilirubinemi saptanan 52 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları, laboratuvar ve radyoloji tetkik sonuçları, etiyolojik dağılımları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Hastalar intrahepatik nedenli kolestaz olanlar ve ekstrahepatik nedenli kolestaz olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı. Olgularımızın çoğunu sepsise bağlı kolestaz olgularının oluşturması nedeni ile sepsise bağlı kolestaz olguları ile diğer nedenlerle oluşan kolestaz olguları klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Hastalarımızın 23'ü (%44,2) kız, 29'u (%55,8) erkekti. Hastalar başvuru tanılarına göre altı gruba ayrıldığında; 17 hasta enfeksiyöz hastalık, yedi hasta nörolojik hastalık, beş hasta direkt hiperbilirubinemi, dört hasta kardiyak hastalık, dört hasta metabolik hastalık, 15 hasta ise diğer hastalıklar grubunda yer aldı. Tüm klinik gözlem ve ileri araştırmalar ile hastaların kolestaz etiyolojisini ortaya koyan nihai tanıları belirlendi. Hastaların %53,8 oranı ile büyük kısmını sepsise bağlı kolestaz olanlar oluşturdu. İkinci sırada (%9,6) safra tıkaçı ve çamuruna bağlı kolestaz olguları mevcuttu. Dört hasta galaktozemi, üç hasta Down sendromu, üç hasta iskemik kolestaz, iki hasta TBP ilişkili kolestaz, iki hasta ilaca bağlı kolestaz, birer hasta pirüvat karboksilaz eksikliği, PFIC-3, Zellweger sendromu, Apert sendromu ve karaciğerde hemanjiom tanımlarını aldılar. Hastalar etiyolojik tanılarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup

arasında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sepsise bağlı kolestaz olguları ve diğer nedenlerle oluşan kolestaz olgularında ise doğum ağırlığı, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri sepsise bağlı kolestaz olgularında anlamlı olarak düşük bulundu. SGA varlığının karaciğer fonksiyon testlerine etkisi araştırıldığında ise SGA olan olgularımızın en yüksek AST ve en yüksek ALT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

**SONUÇ:** Çalışmamızda intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz ayırımında demografik özellikler ve laboratuvar verilerinin ayırt edici özelliği bulunmamıştır. Etiyolojik araştırmada tanı spektrumunun geniş olduğu, bunlardan ilk sırayı sepsise bağlı kolestazın aldığı görüldü. Aminotransferaz değerlerindeki daha ılımlı yükseklikler sepsisi desteklerken daha belirgin yüksekliklerde sepsis dışı nedenler daha muhtemel olabilmektedir. Sonuç olarak direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan her hasta kolestazın tüm ayırıcı tanılarını düşünülerek değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal kolestaz, karaciğer fonksiyon testleri, etiyoloji

## SUMMARY

### EVALUATION OF PATIENTS WITH CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA IN NEONATAL PERIOD

**INTRODUCTION AND AIM:** Neonatal cholestatic diseases are a group of hepatobiliary diseases that usually begins in neonatal period and presents with conjugated hyperbilirubinemia and jaundice as a result of impaired production or flow of bile. Because clinical and histopathological findings are not specific generally, it may not be easy to diagnose these diseases that vary in management and prognosis. In our study, we aimed to evaluate the demographic, anthropometric, clinical, laboratory features and etiological distribution in newborns with conjugated hyperbilirubinemia.

**MATERIALS AND METHODS:** Fifty two patients with conjugated hyperbilirubinemia which had admitted to Newborn and Prematurity Units of Izmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital between years 2013-2016 were enrolled. Demographic features, initial complaints, physical examination findings, laboratory and radiology results, etiological distribution, treatment and response to the treatment of these patients were evaluated. Patients were divided into two groups as intrahepatic cholestasis and extrahepatic cholestasis. These two groups are compared with regard to clinical and laboratory features. As most of the cases were cholestasis due to sepsis, cases with cholestasis due to sepsis and due to other reasons were compared with regard to clinical and laboratory features.

**RESULTS:** Of our patients, 23 (44.2%) were girls and 29 (55.8%) were boys. When patients were divided into six groups of admission diagnosis; 17 were in infectious diseases, seven in neurological disorders, five in conjugated hyperbilirubinemia, four in heart diseases, four in metabolic diseases and 15 in other diseases group. Final diagnosis of cholestasis etiology was determined with clinical observation and further investigations. Cholestasis due to sepsis consisted the major part of patients with 53.8%. Cholestasis due to biliary plug and sludge (9.6%) was in second rank. Four patients were diagnosed as galactosemia, three as Down syndrome, three as ischemic cholestasis, two as TPN associated cholestasis, and two as drug induced cholestasis, one each as pyruvate carboxylase deficiency, PFIC-3, Zellweger syndrome, Apert's syndrome and liver hemangioma. Patients were divided into two groups as

intrahepatic and extrahepatic cholestasis with regard to final diagnosis. No significant difference was present in demographic and laboratory findings between these two groups. When groups with cholestasis due to sepsis and cholestasis due to other reasons were compared, birth weight, highest AST and ALT levels were significantly lower in cases with cholestasis due to sepsis. When the effect of SGA presence on liver function tests were evaluated, it was seen that highest AST and ALT levels were significantly higher in cases with SGA.

**CONCLUSION:** Demographic and laboratory data were not found discriminative between intrahepatic and extrahepatic cholestasis in our study. In evaluation of etiology, it was seen that diagnosis distribution was wide and most frequent was cholestasis due to sepsis. While mild elevation in aminotransferase levels supports sepsis, in more prominent rises reasons other than sepsis may be more probable. In conclusion, every patient with conjugated hyperbilirubinemia should be evaluated taking in concern all possible differential diagnosis.

**Key words:** Neonatal cholestasis, liver function tests, etiology