



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ÇOCUK
SAğLIğI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ ONKOLOJİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**HASTANEMİZDE İZLENEN NEONATAL KOLESTAZ
OLGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA YASİR AKYILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2019



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ÇOCUK
SAğLIğI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ ONKOLOJİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**HASTANEMİZDE İZLENEN NEONATAL KOLESTAZ
OLGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA YASİR AKYILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIşMANI: DOÇ. DR. SEVİM NAL

ANKARA / 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve bilgisi ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Sevim ÜNAL'a,

Çalışmam süresince sorularıma cevap veren, önerilerinden faydalandığım yenidoğan yoğun bakım uzmanları Uzm. Dr. Betül SİYAH BİLGİN'e, Uzm. Dr. Deniz GÖNÜLAL'a, gastroenteroloji uzmanları Uzm. Dr. Arzu DEMİR'e, Uzm. Dr. Gülin HIZAL'a, metabolizma hastalıkları uzmanları Doç. Dr. Aynur KÜÇÜKCONGAR'a, Doç. Dr. Özlem ÜNAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tez yazım aşamasında kolaylıklar sağlayan başasistanlarıma,

Bilgisayar problemlerinde yardımcı olan Hakan Tezer'e

Uzmanlık eğitim aşamasında nöbet ertesilerinde her türlü cefamı çeken, her türlü derdime ortak olan, sırdaşım, hayat arkadaşım, kızımın yetişmesinde yardımcı olan sevgili eşim Ziyne Nur AKYILDIZ'a ve kızım Zeynep'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Yasir AKYILDIZ

Ankara / 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR	vii
ŞEKİLLER.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.2. Safra Asit Sentezi ve Kolestaz Mekanizması	2
2.3. Neonatal Kolestaz Sınıflaması ve Ayırıcı Tanısı	6
2.4. Obstruktif Kolestaz Nedenleri	7
2.4.1 Biliyer Atrezi	7
2.4.2. Koledok Kistleri.....	11
2.4.3. Neonatal Sklerozan Kolanjit	11
2.4.4. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis.....	11
2.5. Hepatosellüler Kolestaz Nedenleri.....	12
2.5.1. Enfeksiyon ilişkili Kolestaz	12
2.5.2. Metabolik Hastalıklar ve Diğer Nedenler	15
2.5.3. Konjenital Anomaliler ve Kromozomal Bozukluklar	24
2.5.4. Toksik Nedenler	25
2.5.5. İdiyopatik Neonatal Kolestaz.....	26
2.5.6. Diğer Nedenler	27
2.6. Kolestazlı Hastaların Değerlendirilmesi	28
2.6.1. Klinik değerlendirme	28
2.6.2. Laboratuvar ve yardımcı yöntemlerle değerlendirme	29
2.7. Kolestazlı Hastaların Tedavisi	30
2.7.1. Medikal Tedavi	30
2.7.2. Beslenme ve Destek Tedavileri.....	35

2.7.3. Cerrahi Tedaviler	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR.....	42
4.1 Obstruktif Kolestaz Ve Hepatosellüler Kolestaz Gruplarının Değerlendirilmesi	50
4.2 Hepatosellüler Hastalıkların Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	55
4.3 Metabolik Hastalıklar ve Diğer Hepatosellüler Hastalıkların Değerlendirilmesi	65
4.4. Gebelik Haftasına Göre Grupların Değerlendirilmesi	70
4.5. Total Parenteral Beslenme Sürelerine Göre Hastaların Değerlendirilmesi.....	75
4.6. Doğum Ağırlığına Göre Grupların Değerlendirilmesi.....	79
4.7 Eksitus Olan Ve Yaşayan Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi	83
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR.....	104
7. KAYNAKLAR	110
8. ÖZGEÇMİŞ	123

KISALTMALAR

AAT	:A-1 antitripsin
ABC	:ATP bağlayıcı kaset
AFP	:Alfafetoprotein
AGA	:Appropriate for Gestational Age
ALP	:Alkalen fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARC	:Artrogripozis-Renal Disfonksiyon-Kolestaz Sendromu
ASBT	:Sodyum bağımlı safra asidi transporter
ASD	:Atriyal Septal Defekt
AST	:Aspartat aminotransferaz
BA	:Biliyer Atrezi
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
BPD	:Bronkopulmoner Displazi
BRIC	:Bening Rekürren İntrahepatik Kolestaz.
BSEP	:Safra tuzu taşıma pompası
C/S	:Sezaryen
CDG	:Konjenital Glikolizasyon Defekti
CESD	:Kolesteril Ester Depo Hastalığında
CFTR	:Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CMV	:Sitomegalovirus
CTLN2	:Erişkin Başlangıçlı Tip II Sitrülinemi
ÇÇDDA	:Çok Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇDDA	:Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	:Düşük Doğum Ağırlıklı
DGUOK	:Deoksiguanozin kinaz
ĐİC	:Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EBV	:Epsteinbar virüs
EKO	:Ekokardiyografi
ERCP	:Retrograt Kolanjiopankreatografi
FAA	:Fumarilasetoasetat
FAH	:Fumaril Asetoasetat Hidrolaz
FIC1	:P-Tip ATPaz Proteinini
GALT	:Galaktoz-1-Fosfat Üridil Transferaz
GGT	:Gamaglutamil transferaz

HIV	:Human İmmün Yetmezlik Virüsü
HİE	:Hipoksik İskemik Ensefalopati
HLA	:Human lökosit antijen
HM	:Hepatomegali
HSM	:Hepatosplenomegali
HT-1	:Hereditör Tirozinemi
IL-1	:İnterlökin-1
INR	:İnternational Normalized Ratio
IUGR	:İntra Uterin Gelişme Geriliği
IVK	:İntraventriküler Kanama
İSPA	:İnek sütü protein alerjisi
KF	:Kisitk Fibrozis
KNS	: <i>Koagülaz Negatif Stafilokok</i>
LAL	:Lizozomal asit lipaz
LCT	:Uzun zincirli trigliseritler
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	:Large for Gestational Age
LPS	:Lipopolisakkarit
MAA	:Maleiloasetoasetat
MCT	:Orta zincirli trigliseritler
MDR1	:Multidrug resistance-associated protein-1
MDR3	:Multidrug resistance-associated protein-3
MEGDEL	:3-Metil Glutakonikasidüri, Sağırılık, Ensefalopati, Leigh-Like Sendrom
MRCP	:Magnetik Rezonans Kolanjiyopanreatografi
MRG	:Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRP2	:Multidrug rezistans protein 2
MSUD	:Maple Syrup Urine Disease
NASPGHAN	:North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NEC	:Nekrotizan enterokolit
NH	:Neonatal Hepatit
NICCD	:Sitrin Yetersizliğinin Neonatal İntrahepatik Kolestazı
NTCP	:Sodyum taurokolat kotransport polipeptit
NVY	:Normal vajinal yol
OATP	:Organik anyon taşıyıcı polipeptit
OR	:Otozomal resesif
OST	:Organik solüt taşıyıcı
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PDA	:Patent duktus arteriozus

PFIC	:Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz
PFO	:Patent foramen ovale
PNALD	:Parenteral n�trisy�n ile ilişkili karaciğer hastalığı
PSS	:Portosistemik şantlar
PT	:Protrombin zamanı
RDS	:Respiratuvar distress sendromu
ROP	:Premature retinopatisi
SA	:S�ksinilasetona
SAA	:S�ksinilasetoasetata
SGA	:Small for Gestational Age
SM	:Splenomegali
TIPS	:Transjuguler İntrahepatik Portosistemik şant
TNF	:Tümör nekrozis faktör
TORCH	:Toksoplasma,Rubella,Sitomegalovirus,Herpes, Diğer
TPN	:Total parenteral nutrisyon
TÜİK	:Türkiye İstatistik Kurumu
UDKA	:Ursadeoksikolik asit
USG	:Ultrasonografi
UVK	:Umbilikal ven kateterizasyonu
VSD	:Ventriküler Septal Defekt
WD	:Wolman Hastalığı
YYBÜ	:Yenidoğan Yoğun Bakım �nitesi

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Hepatosellüler transport sistemindeki proteinler ve ilişkili olduğu kolestatik hastalıklar.	5
Tablo 2.2 Neonatal kolestaz sınıflaması.	8
Tablo 2.3. PFIC tipleri ve özellikleri.	21
Tablo 2.4. Kolestaz hastalarının öykü ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.	32
Tablo 2.5. Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar testleri ve yardımcı yöntemler.	33
Tablo 2.6. Kolestaz hastalarında medikal destek tedavileri ve uygulama dozları.	35
Tablo 3.1. Neonatal kolestazlı hastaların laboratuvar bulgularının normal ve patolojik olarak değerlendirilmesi.	39
Tablo 4.1. Hastaların öykü, fizik muayene bulguları ve eşlik eden durumları.	44
Tablo 4.2. Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları.	45
Tablo 4.3. Karaciğer biyopsisi bulguları.	46
Tablo 4.4. Neonatal kolestazlı olgularda etyolojik nedenler.	47
Tablo 4.5. Neonatal kolestazlı olgularda etyolojik nedenlerin gruplarına göre karşılaştırılması.	48
Tablo 4.6. Neonatal kolestaz olgularının etyolojik gruplarına göre prognozları.	49
Tablo 4.7. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların öykülerine ve fizik muayenelerine göre karşılaştırılması.	51
Tablo 4.8 Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar.	52
Tablo 4.9. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	53
Tablo 4.10. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	54
Tablo 4.11. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda prognoz ve izlem süreleri.	54
Tablo 4.12. Hepatosellüler neonatal kolestazda etyolojik nedenler.	56
Tablo 4.13. Neonatal kolestazlı olgularda kan kültür üremeleri.	56
Tablo 4.14. Hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların özellikleri.	58
Tablo 4.15. Hepatosellüler neonatal kolestaz alt gruplarının öykü ve fizik muayene bulguları.	60

Tablo 4.16. Hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar.....	61
Tablo 4.17. Hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	61
Tablo 4.18. Hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulguları.	63
Tablo 4.19. Hepatosellüler neonatal kolestaz olgularında prognoz, başvuru günleri ve izlem süreleri.	64
Tablo 4.20. Metabolik ve diğer hepatosellüler hastalıklarda öykü ve fizik muayene bulguları.	66
Tablo 4.21. Metabolik hastalıklar ve diğer hepatosellüler hastalıklarda eşlik eden durumlar.	67
Tablo 4.22. Metabolik hastalıklar ve diğer hepatosellüler hastalıklarda başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.23. Metabolik ve diğer hepatosellüler hastalıklar laboratuvar bulguları.	68
Tablo 4.24. Metabolik ve diğer hepatosellüler hastalıklara bağlı neonatal kolestaz olanların prognoz ve izlem süreleri.	69
Tablo 4.25. Gebelik yaşına göre grupların öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.	71
Tablo 4.26. Gruplarda gebelik yaşına göre eşlik eden durumlar.	72
Tablo 4.27. Gruplarda gebelik yaşına göre başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.	73
Tablo 4.28. Gebelik haftasına göre hastaların laboratuvar bulguları.	73
Tablo 4.29. Gebelik haftasına göre grupların prognoz ve izlem süreleri.	74
Tablo 4.30. Parenteral beslenme süresi 15 günden uzun ve kısa olanların öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması	76
Tablo 4.31. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan gruplarda eşlik eden durumlar.....	77
Tablo 4.32. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan grupların laboratuvar bulguları.	78
Tablo 4.33. Parenteral beslenme süresi 15 günden uzun ve kısa olanlarda prognoz ve izlem süreleri.	78
Tablo 4.34. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarının öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.....	80

Tablo 4.35. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g gruplarında eşlik eden durumlar. .	81
Tablo 4.36. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g gruplarında laboratuvar bulguları.	82
Tablo 4.37. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g olan grupların prognoz ve izlem süreleri.....	82
Tablo 4.38. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarının öykü ve fizik muayenelerinin karşılaştırılması	84
Tablo 4.39. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında eşlik eden durumlar.....	85
Tablo 4.40. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	85
Tablo 4.41. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda laboratuvar bulguları	86
Tablo 4.42. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültürü üremeleri.	87
Tablo 4.43. Mortaliteyi predikte edebilecek parametrelerin lojistik regresyon analizi.	88

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hepatositlerin yüzeyindeki sinüzoidal ve kanaliküler taşıyıcı sistemler.	4
Şekil 2. Kolestazlı hastanın klinik algoritması.	34



ÖZET

AKYILDIZ, M.Y. Hastanemizde İzlenen Neonatal Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.

Amaç: Kolestatik hastalıklar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı ya da ilerleyici olabilecek klinik durumlar engellenebilir. Bu çalışmada neonatal kolestaz tanısı alan olguların, geriye yönelik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Hastaların etyolojik faktörleri, semptomları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, prognoza etki edebilecek faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde neonatal kolestaz tanısı alarak izlenen hastalar alınmıştır. Hastalar obstruktif ve hepatosellüler olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın 45'i kız (%45,5), 54'ü erkek (%54,5) kız/erkek oranı 0,8 idi. Başvuru sırasında hastaların ortalama yaşı 5 gün (0-62), gebelik yaşı 36 hafta (25-43) idi. Anne-baba arasında akrabalık %41,4, ailede benzer hastalık öyküsü %10,1, kardeş ölüm öyküsü %32,3 oranındaydı. Başka merkezlerden sevk edilen olgu oranı %84,8 (n: 84) idi. En sık başvuru şikayeti 50 hastada (%50,5) görülen solunum sıkıntısı idi. Bunu kusma (%29,3) ve sarılık (%25,3) izlemekteydi. Kolestaz etyolojisinde en sık sepsis (%24,2), sonra sırasıyla total parenteral nutrisyon (TPN) (%11,1), galaktozemi (%10), idiyopatik neonatal hepatit (%6) ve perinatal asfiksi (%6) belirlendi. Neonatal kolestazı olan hastalarda mortalite %32,3 oranındaydı. Bu hastalardan %50'sinde enfeksiyon nedeniyle kolestaz geliştiği gösterildi. Kaybedilen olgularda prematürite oranı daha fazla idi (p:0,014).

Sepsis, respiratuvar distress sendromu (RDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), nöbet geçirme, kanama olması, umbilikal ven kateterizasyonu (UVK) uygulaması ve intraventriküler kanama (IVK) oranı eksitus olanlarda, yaşayan

gruba göre belirgin olarak yüksek saptandı. Sepsis, RDS, nekrotizan enterokolit (NEC), UVK uygulaması, IVK gibi eşlik eden durumların istatistiksel olarak anlamlı farklı olması, gruptaki prematüre hasta oranının fazla olmasıyla ilişkili bulundu. Sepsis, RDS, NEC, UVK uygulaması ve IVK doğum ağırlığı <2000 g olanlarda, ≥ 2000 g olanlardan daha yüksek idi (sırası ile p: <0,001 / 0,033 / <0,001 / 0,006 / 0,007). Çalışmamızda NEC sıklığı, TPN süresi 15 günden uzun olanlarda daha fazla idi (p: 0,002). Metabolik hastalık grubunda katarakt (%31,8), hepatosellüler gruba (%1,4) göre daha yüksek bulundu (p<0,001). Başvuruda kolestazı olan hastalar idiyopatik kolestaz grubunda, toksik ve enfeksiyon gruplarına göre daha yüksek orandaydı (sırasıyla p: 0,009 / 0,013). Başvuru anında alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği metabolik hastalıklarda, enfeksiyon hastalıklarına göre daha yüksek saptandı (p:0,010). Başvuru sırasında kolestazı olan hasta sayısı yaşayan grupta daha fazlaydı (p:0,033). Eksitus olan hastalarda ise INR yüksekliği olanlar, yaşayanlara göre daha fazlaydı (p:0,008). Gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, ≥ 37 hafta olanlara göre enfeksiyon kaynaklı kolestaz sıklığı daha fazlaydı (p: 0,14). İzlemde neonatal kolestazlı hastalardan %49,4'ü iyileşti, %7,1'inde kısmen düzelme oldu. Sepsis nedeniyle kolestaz gelişen hastaların kan kültürlerinde en sık *Koagulaz negatif stafilokok spp.* (n:16, %66,7), ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (n:8, %33,3) üremesi oldu. *Serratia marcescens* ve *Klebsiella pneumonia* eksitus olan grupta daha fazla üredi (sırasıyla p: 0,045 / <0,001). Mortaliteyi predikte edici faktörler kan kültüründe *Klebsiella pneumonia* üremesi, INR'nin yüksek olması (>1,2) ve kolestaz etyolojisinin enfeksiyon kaynaklı olması idi.

Sonuç: Neonatal kolestazda erken tanı özellikle metabolik hastalıklar ve biliyer atrezi için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle sarılık şikayeti ile başvuran hastalarda direk hiperbilirubinemi açısından dikkatli olunmalıdır. Akolik gaita varlığı öncelikle biliyer atrezi düşündürmelidir. Özellikle prematüre yenidoğanlarda uzun süreli TPN uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Prematüre doğumların mümkünse önlenmesi, doğum sonrası ise enfeksiyonların önlenmesi açısından gerekli önlemlerin alınması, anne sütüyle beslenmenin hem NEC, hem de enfeksiyonları önlenmesi açısından gerekli olduğu unutulmamalıdır. Yenidoğan enfeksiyonları ve yüksek INR olmasının mortalite riskini artırdığı akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: konjuge hiperbilirubinemi, neonatal kolestaz, sarılık.

ABSTRACT

AKYILDIZ, M.Y. Evaluation of Neonatal Cholestasis Cases in Our Hospital, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Thesis, Ankara, 2019

Aim: Cholestatic diseases are the causes of serious mortality and morbidity in newborn and early childhood. Early diagnosis and treatment can prevent clinical conditions that may be destructive or progressive. The aim of this study was to investigate the neonatal cholestasis cases retrospectively. We planned to evaluate the etiological factors, symptoms, physical examination and laboratory findings, also follow-up and to investigate the factors that might affect the prognosis.

Materials and Methods: In this study, patients who were diagnosed with neonatal cholestasis in the neonatal intensive care unit (NICU) were included in the study between January 2015 and December 2017 in the Health Sciences University Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Research Hospital. The patients were divided as obstructive and hepatocellular groups and compared.

Results: Among 99 patients included in the study, 45 were female (45.5%), and 54 were male (54.5%) and female / male ratio was 0.8. The median age of the patients at the time on admission was 5 days (0-62), and the gestational age was 36 weeks (25-43). Among the parents, the ratio of consanguinity was 41.4%, family history of similar disease was 10.1%, and sibling death was 32.3%. The ratio of patients referred from other centers were 84.8% (n: 84). The most common complaints were respiratory distress in 50 patients (50.5%). This was followed by vomiting (29.3%) and jaundice (25.3%). Sepsis (24.2%) was the most common etiological factor in neonatal cholestasis, and followed by total parenteral nutrition (TPN) (11.1%), galactosemia (10%), idiopathic neonatal hepatitis (6%) and perinatal asphyxia (6%) respectively. The ratio of mortality was 32.3%. Fifty percent of the lost patients developed infection-induced cholestasis. Prematurity ratio was higher in lost cases (p: 0.014). Sepsis, respiratory distress syndrome (RDS), disseminated intravascular coagulation (DIC), seizure, bleeding, umbilical vein catheterization (UVC) and intraventricular hemorrhage (IVH) were significantly higher in patients who died. A statistically significant difference in comorbid conditions such as sepsis, RDS,

necrotizing enterocolitis (NEC), UVK, IVH was associated with the high ratio of premature infants. Sepsis, RDS, NEC, UVK application and IVK were found to be significantly higher in patients with birth weight <2000 g than those with ≥ 2000 g (p : <0.001 / 0.033 / <0.001 / 0.006 / 0.007, respectively). The rate of NEC in our study was higher in patients with TPN duration longer than 15 days (p : 0.002). We determined that cataract ratio was higher in the metabolic disease group (31.8%) than in the hepatocellular group (1.4%) (p <0.001). The patients with cholestasis on admission were higher in the idiopathic group than in the toxic group and the infection group (p : 0.009 / 0.013, respectively). The ratio of patients with high alanine aminotransferase (ALT) level on admission was high in the metabolic disease group than infectious and toxic groups (p : 0.010). The number of patients with cholestasis on admission was higher in the living group (p : 0.033). The percentage of patients with elevated INR was higher among the survivors (p : 0.008). The frequency of infection-induced cholestasis was higher in patients with gestational age <32 weeks than ≥ 37 weeks (p : 0.14). In the follow-up, 49.4% of the patients with neonatal cholestasis recovered and 7.1% of the patients improved. In the blood cultures of patients with infectious induced cholestasis, *coagulase negative staphylococcus* (n : 16, 66.7%) was the most common, whereas *Klebsiella pneumonia* (n : 8, 33.3%) was the second. *Serratia marcescens* and *Kebsiella pneumoniae* were higher in the patients who died (p : 0.045 / <0.001, respectively). The factors predicting mortality were *Klebsiella pneumonia* cultured in blood, high INR ($> 1,2$), and being the etiology of cholestasis infection-induced.

Conclusion: Early diagnosis of neonatal cholestasis is vital for metabolic diseases and biliary atresia (BA). Therefore, patients who come with jaundice complaints should be followed carefully for direct hyperbilirubinemia. For this purpose, the presence of the acholic stool should initially be considered for BA. Care should be taken when applying long-term TPN especially in premature neonates. It is necessary to take necessary precautions in order to prevent infections in the postpartum period, and if possible premature births should be prevented. Breast-feeding is important and necessary for the prevention of both NEC and infections. It should be kept in mind that neonatal infections and high INR increase the risk of mortality.

Key words: conjugated hyperbilirubinemia, jaundice, neonatal cholestasis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal kolestazis, genellikle doğumdan sonraki ilk bir ayda ortaya çıkan ve uzun süreli konjuge bilirubin yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Bakılan laboratuvar yöntemlerine göre de serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken konjuge bilirubinin totalin %20'sinden fazla olması neonatal kolestazis olarak düşünülmelidir. Bu durum hepatositler tarafından yetersiz safra oluşturulması, intrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarındaki herhangi bir tıkanıklık sonrasında gelişebilir.

Neonatal kolestaz insidansı 2500 canlı doğumda 1 olarak bildirilmektedir. İleri derecede prematüre bebeklerde ise bu rakam immaturite, enteral beslenmenin gecikmesi, uzun süreli total parenteral nütrisyon uygulanması ve sık geçirilen enfeksiyonlar gibi çeşitli risk faktörleri nedeniyle daha yüksektir.

Neonatal kolestaz hepatosellüler ve obstruktif olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Obstruktif grupta safra kanallarında yapısal ya da fonksiyonel tıkanıklık söz konusudur. Hepatosellüler grupta ise safra oluşum basamaklarındaki aksama söz konusudur. Kolestatik hastalıklar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı ya da ilerleyici olabilecek klinik durumlar engellenebilir.

Bu çalışmada Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip edilen ve neonatal kolestaz tanısı alan olguların, geriye yönelik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Hastaların etyolojik faktörleri, semptom ve fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve izlem sonuçlarının gruplara ayrılarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, prognoza etki edebilecek etkenlerin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kolestaz normalde karaciğerin safra kesesinde toplanıp, elimine edilmesi için ince bağırsak lümenine salgıladığı safra ürünlerinin birikmesi ile sonuçlanan azalmış safra oluşumu ve akımı olarak tanımlanır(1). Bakılan laboratuvar yöntemlerine göre de serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken, konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken konjuge bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması durumunda konjuge hiperbilirubinemi kolestaz olarak tanımlanabilir(2).

Yenidoğanda kolestaz insidansını belirlemek, sevk edilen hastaların olması ve hafif vakaların önemsenmemesinden dolayı zordur. Yaklaşık olarak 2500 canlı doğumda 1 görülür. İleri derece prematüre bebekler için bu rakam, immaturite, enteral beslenmenin gecikmesi, total parenteral nütrisyonun uzun süreli kullanımı ve sık sepsis atakları gibi çeşitli risk faktörlerinin yüksek olasılıkta olması nedeniyle daha yüksektir(3). Hastaların yaklaşık 1/3'ünü biliyer atrezi oluştururken, α 1-antitripsin eksikliği %5-15, kolestazın kalıtsal formları %10-20, konjenital metabolik hastalıklar ve enfeksiyonlar sırasıyla %20 ve %5'ni oluşturur. Preterm bebeklerde en sık neden parenteral beslenmeyle ilişkili kolestazdır(2).

2.2. Safra Asit Sentezi ve Kolestaz Mekanizması

Karaciğerin başlıca işlevlerinden biri safra üretimi ve sekresyonudur. Safranın fizyolojik rolü ise iki yönlüdür. Birincisi safraya salgılanan maddelerin atılması; ikincisi yağların sindirimine yardımcı olmak için enterik safra tuzlarının sağlanmasıdır(4). Safranın bileşimini en çok safra tuzları olmak üzere, lesitin, bilirubin, kolesterol, yağ asitleri ve elektrolitler (sodyum, bikarbonat ve klor) oluşturmaktadır(5).

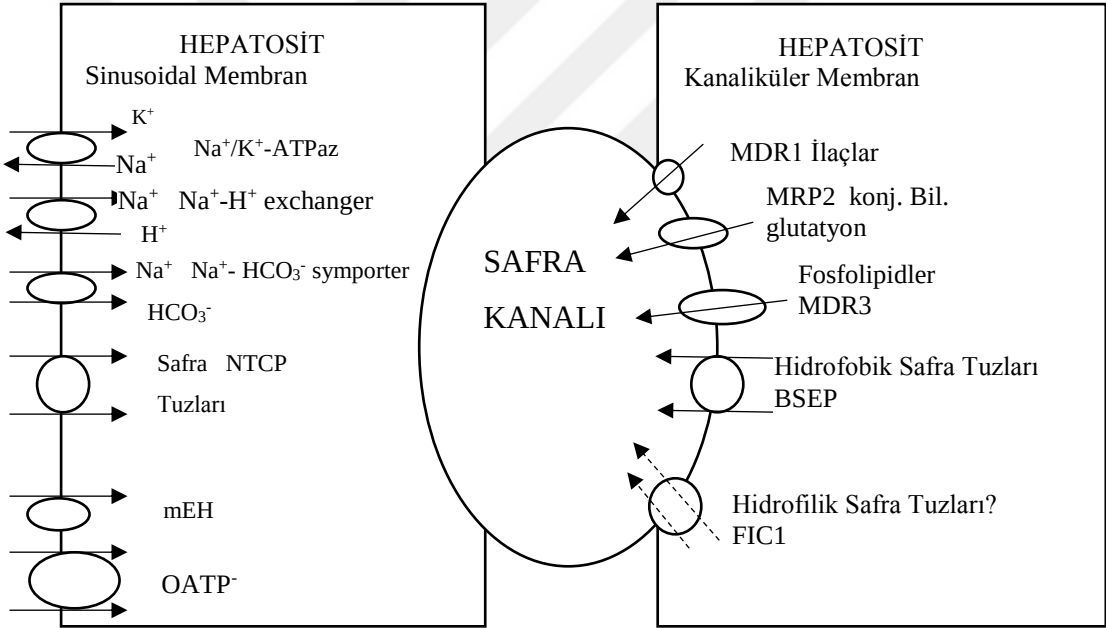
Hepatositlerde üretilen safra, safra kanalı ile safra kesesine oradan da bağırsağa geçer. Kolesterolün yıkımı ile oluşan primer safra asitleri, kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Safrada 2:1 oranında bulunurlar. Fizyolojik pH'da iyonize olabilmeleri için glisin ve taurin ile konjuge edilirler. Glisinin taurine oranı 3:1'dir. Primer safra asitleri, sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asite,

kolonda bulunan bakteriler tarafından 7 α - hidroksilaz enzimi ile dönüştürülürler. Safra tuzlarının 1/3'ü proksimalden difüzyonla, kalanı distalden aktif transport yolu ile olacak şekilde %90'ı terminal ileumdan geri emilir. Emildikten sonra portal sisteme tekrar giren safra tuzları, sinüzoidlerden hepatositlere alınınca enterohepatik sirkülasyona girmiş olur. Enterohepatik sirkülasyona geçme, günde 6 ile 10 kez arası tekrar eder(6,7). Dışkı ve idrar yoluyla günde 1 gr kadar safra asidi kaybedilirken; karaciğerde yeni sentezlenen safra asitleri ise safranın %3'ünü oluşturur(6). Safra esas olarak safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler ve diğer organik anyonların, safra kanaliküllerine adenozin trifosfat (ATP) bağımlı taşıyıcılar aracılığıyla taşınması ile oluşur(8). Hepatositlerin sinüzoidal ve kanaliküler yüzeylerinde bulunan bu taşıyıcı sistemler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hepatik taşıyıcılar, safra prekürsörlerini bazolateral membrandan hücre içine alırlar. Burada bulunan iki adet önemli transport sisteminden birincisi Na⁺-K⁺ ATPaz sistemi, fizyolojik intra-ekstraselüler iyon konsantrasyonunu düzenler (9). Bu sistem ile HCO₃⁻ hücre içine alınırken, H⁺ hücre dışına atılır ve oluşan elektriksel ve kimyasal potansiyel ile Na⁺ bağımlı olarak konjuge safra asitlerinin hücre içine transportu gerçekleşir. Bu transport sodyum taurokolat kotransport polipeptit (NTCP) ile gerçekleştirilir (10). Bu yol safra asitlerine bağımlı safra akımı olarak da adlandırılır. İkinci sistem ise, safra asitlerinden bağımsız safra akımı olan, konjuge olmayan safra tuzları, organik anyonlar ve albümine bağlı olarak birçok lipofilik bileşiklerin hepatositlerin içine taşındığı organik anyon taşıyıcı polipeptitlerdir (OATP/SLC10) (11).

Safra oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak kanaliküler membrandan solütlerin aktif transportudur (12). Kanaliküler membrandan safra asitlerinin ekskresyonunda safra tuzu taşıma pompası (BSEP), multidrug rezistans protein 2 (MRP2) ve fosfolipidlerin kanalcıklara geçişinde de MDR3 (multidrug resistance-associated protein-3) rol oynar (6,13). Hız kısıtlayıcı basamak ATP bağlayıcı kaset (ABC) grubunda yer alan bu transport pompaları ile gerçekleşir. Bunlardan ilki lipofilik katyonların yanı sıra, kalsiyum kanal blokörleri, siklosporin A gibi ilaçlar ve sitotoksinlerin ekskresyonunu sağlayan MDR1'in (multidrug resistance-associated protein-1) safra oluşumundaki görevi kesinlik kazanmamıştır ve böbrekler, ince bağırsaklar gibi diğer dokularda da eksprese olması ilaç etkinliği, emilimi ve dağılımı

üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir(14). Karaciğere özgül olan MDR3 kanaliküler membranın iç zarından dış zarına fosfatidilkolini taşıyan bir fosfolipid taşıyıcısıdır (15). MRP2 kanaliküler membrandan sülfat konjugatları, glutatyon sülfat konjugatları, glukuronidler gibi çok sayıda organik anyonun atılımını sağlar (16). ATP bağımlı taşıma sistemlerinden en belirgin olan BSEP, taurin veya glisinle konjuge edilmiş kenodeoksikolat, kolat ve deoksikolat gibi konjuge safra asitlerinin selüler ekskresyonunda görev alır (17). FIC1 proteini hepatositlerin apikal ve kanaliküler membranlarında, kolanjiositlerde, enterositlerde eksprese olur; safra havuzunun regülasyonu ve fosfolipidlerin enterohepatik dolaşımdan eliminasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (14).



Şekil 1. Hepatositlerin yüzeyindeki sinüzoidal ve kanaliküler taşıyıcı sistemler.

NTCP: Na⁺-taurokolat ko-transport polipeptit, **MRP2:** Multidrug resistance-associated protein 2, **MDR1:** Multidrug resistance-associated protein-1, **MDR3:** Multidrug resistance-associated protein-3, **OATP:** Organik anyon transport polipeptiti, **FIC1:** P-tip ATPaz proteini, **BSEP:** Safra tuzu eksport pompası.

Safra oluşumuna ATP bağımlı olmayan taşıyıcı sistemlerde katılmaktadır. Transsitotik ve subkanaliküler veziküllerin ekzositozu, safra kanaliküllerinin periyodik kasılması, peptidaz ve nükleotidaz aktiviteleri, kolanjiosit ve

hepatositlerdeki elektrolit taşıyıcıları ve iyon kanalları bu taşıyıcı sistemlerdendir. Aminoasitler ve glukoz safraya pasif yolla geçerken, safra kanallarında sekretin, gastrin gibi hormonların etkisiyle aminoasitler ve glukoz geri alınır, safraya bikarbonat ve su salgılanır. Safra, safra kesesinde yoğunlaştırılır, asidifiye edilir, depolanır ve salgılanır. Safra asidi transportu safra kanal düzeyinde bulunan apikal sodyum bağımlı safra asidi transporter (ASBT) ve bazolateral membranda bulunan organik solüt taşıyıcı (OST) α ve β taşıyıcılar ile gerçekleşmektedir. Bikarbonat, kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) kanallarından lümen içerisinde klor ile değiştirilerek kolanjiyositlerden salınır ve safranın son şekli oluşur. Safra kesesinde salgılanmayı bekleyen safra, 3-5 saatlik bir sürede yaklaşık olarak 10 kat yoğunlaştırılır(6,18,19).

Hepatosellüler transport sistemindeki proteinlerin ekspresyonundaki tam ya da kısmi yokluk, farklı klinik durumlara sebep olmaktadır. Bu durumlardan bazıları Tablo 2.1’de sunulmuştur(20).

Tablo 2.1 Hepatosellüler transport sistemindeki proteinler ve ilişkili olduğu kolestatik hastalıklar.

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

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

Hepatobiliyer hastalıkların en önemli bulgusu olan kolestaz, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde daha sık görülür(21). Yenidoğan kolestazının erken dönemde sebebinin ortaya çıkarılması, metabolik veya enfeksiyöz durumların tedavisi, safra yolu atrezisi gibi durumların erken cerrahi tedaviye verilmesi açısından önemlidir. Sarılık süresi iki haftayı geçen tüm yenidoğanlarda kolestaz nedenlerinin araştırılması gerekir. Yenidoğan ve süt çocuklarındaki kolestaza eğilim aşağıdaki nedenlerden dolayı vardır:

- Serum safra asit düzeyinin artması,
- Safra asitlerinin azalmış karaciğer alımı,
- Kanaliküler ve bazolateral membranlardaki safra asidi taşıma sisteminde farklılıklar,
- Safra asit döngüsünde lobüler gradient yokluğu,
- Safra asitlerinin konjugasyon, sülfasyon ve glukuronidasyonunun azalması,
- Kanaliküler safra atılımında azalma,
- Safra asit sentezindeki nitelik ve nicelik farklılıkları,
- İntralüminal safra asit yoğunluğunun düşüklüğü,
- İleumdaki safra asit aktif transportunun azalmış olması(22)

2.3. Neonatal Kolestaz Sınıflaması ve Ayırıcı Tanısı

Safra oluşumunda bir defekt ya da safra akımını engelleyen bir tıkanıklık sonucu kolestaz gelişir. Enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, metabolik, genetik, otoimmün hastalıklar da bu duruma yol açabilir. Bir kısım kolestaz nedenlerinin altında da membran transport proteinlerinin fonksiyon ve/veya ekspresyonunda değişiklikler olması yatar.

Neonatal kolestaz hepatosellüler ve obstruktif olarak iki ana başlıkta toplanabilir. Obstruktif grupta safra kanallarında yapısal ya da fonksiyonel tıkanıklık vardır. Histopatolojik olarak safra tıkaçlarının varlığı, safra yollarının dilatasyon ve proliferasyonu bulunur. Hepatositlerde şişme ve nekroz özellikle lobüler hücrelerdedir(23). Obstruktif nedenler arasında ilk sırada biliyer atrezi yer almaktadır(2). Hepatosellüler grupta ise safra oluşum basamaklarında aksama söz konusudur. Histopatolojisinde hepatositler içerisinde safra bulunmaktadır ve safra kanaliküllerinde tıkaç görülür(23,24).

Kolestazı olan bir yenidoğan genel olarak uzamış sarılık ile başvurur. Koyu renkli idrar, açık renkli gaita görülebilir. Neonatal kolestazlı birçok hasta sarılık dışında diğer açılardan sağlıklı görünürler. Etyolojiye göre başvuru şikayetleri, ortaya çıkma günleri ve fizik muayene bulguları farklılık gösterebilir. Metabolik hastalık kaynaklı kolestazda bebekler akut hasta görünümünde olabilirken, idiyopatik neonatal hepatitli olgular sarılık dışında sağlıklı görünebilir(25). Bu durum hekim için yanıltıcı olabilir ve kolestaza yönelik teşhiste gecikmelere sebep olabilir. Hastalar fizik muayene ve laboratuvar bulguları, dismorfik görünümeleri, aile öyküleri ile bütün olarak değerlendirilerek tanıya gitmeye çalışılmalıdır.

Neonatal kolestaz sınıflaması aşağıdaki şekilde yapılabilir (Tablo 2.2):

1-Obstruktif tip kolestaz: Biliyer sistemdeki yapısal ya da fonksiyonel olarak tıkanma olarak tanımlanır. Biliyer atrezi, safra çamuru, kolelitiazis, koledok kisti, safra kanallarında darlık, perforasyon, safra kanallarına bası yapan kitle, duktal bileşim anomalileri gibi nedenlerle oluşur.

2-Hepatosellüler tip kolestaz: Safra biyosentezi ya da atılım basamaklarının bozulması ile ortaya çıkar. Bening tekrarlayıcı intrahepatik kolestaz (BRIC), safra taşıyıcı mekanizmaları (PFIC tip 1-2-3), safra asit biyosentez bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar, konjenital glikolizasyon bozuklukları, enfeksiyonlar ve ilaçlar/parenteral beslenme toksik etkileri sonucunda gelişebilir (26).

2.4. Obstruktif Kolestaz Nedenleri

2.4.1 Biliyer Atrezi

John Thompson tarafından 1891 yılında ilk kez "konjenital biliyer tıkanıklık" şeklinde tanımlanan biliyer atrezi, intra ve ekstrahepatik safra kanallarının bir bölümünün ya da tamamının obliterasyonuna sebep olan progresif inflamatuvar bir kolanjiyopatidir(24,27). Neonatal kolestazın en sık nedenlerinden biri olup, obstruktif nedenlerin ise ilk sırasında yer alan biliyer atrezi, kızlarda daha sık görülürken, insidansı 1/17.000-18.000'dir. Çocukluk çağındaki en sık karaciğer nakli endikasyonuna yol açar ve %50'sinden sorumludur(28). Safra akımında bozulma sonucu oluşan kronik kolestaz, hepatosellüler hücre hasarı, fibrozis ve en sonunda siroz gelişimine neden olmaktadır(27).

Tablo 2.2 Neonatal kolestaz sınıflaması.

1. Obstruktif Kolestaz	
- Biliyer atrezi - Koledok kistleri - Safra kanal darlığı - Koledoko-pankreatiko-duktal bileşim anomalisi - Safra çamuru	- Biliyer sisteme bası yapan kitle - Neonatal sklerozan kolanjit - Koledokolitiazis - Safra kanal darlığı - Biliyer sisteme bası yapan kitle
2. Hepatosellüler Kolestaz	
a) Enfeksiyon ilişkili kolestaz	- Viral: CMV, Herpes, Varisella, Rubella, Enterovirüs, Adenovirüs, HIV, Parvovirüs B19, EBV, Hepatit B - C - Bakteriyel: Sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, sifiliz, Listeria, Tüberküloz - Paraziter: Sıtma, Toksoplazma, <i>Treponema pallidum</i> - Fungal
b) Metabolik hastalıklar	- Aminoasit metabolizması bozuklukları: Tirozinemi - Lipid metabolizması bozuklukları: Niemann-pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Wolman hastalığı - Karbohidrat metabolizması bozuklukları: Galaktozemi, hereditör früktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı IV - Safra asit biyosentez defektleri - Safra asit transport bozuklukları: Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu - Mitokondrial hastalıklar - Progresif familyal intrahepatik kolestaz - Diğer: α1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, panhipopituitarizm, hipotiroidi, yenidoğan bakır depo hastalığı, Neonatal hemakromatozis
c) Kromozomal anomaliler	- Trizomi 21 - Trizomi 18
d) Toksik	- Total parenteral beslenme ilişkili kolestaz - İlaç ilişkili kolestaz
e) İdiyopatik intrahepatik hastalıklar	- İdiyopatik neonatal hepatit - Alagille sendromu - İntrahepatik biliyer hipoplazi (non-sendromik) - Aagenes sendromu - Konjenital hepatik fibroz - Caroli hastalığı
f) Diğer	- Artrogripozis-renal disfonksiyon- kolestaz (ARC) sendromu - Konjenital glikolizasyon defekti (CDG) - Perinatal asfiksi - Konjestif kalp yetmezliği

CMV: Sitomegalovirus, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü, **EBV:** Epsteinbar virüs, **ARC:** Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz sendromu, **CDG:** Konjenital glikolizasyon defekti.

Biliyer atreziler, klinik olarak sendromik ve non-sendromik olarak iki gruba ayrılabilir:

a. Sendromik (embriyonik) tip: Kötü prognozlu olan ve %10 oranında görülen tiptir. Eşlik eden polispleni, aspleni, situs inversus, kardiyak anomaliler (atriyal septal defekt-ASD, ventriküler septal defekt-VSD), portal ven anomalileri, inferior vena kava yokluğu, intestinal malrotasyon gibi anomaliler bulunabilir. Çoğunlukla düşük doğum ağırlığı ile doğarlar ve sarılık daha erken başlangıçlıdır(29).

b. Non-sendromik (kazanılmış) tip: Sarılık daha geç başlangıçlı olup, anomalilerin eşlik etmediği, izole biliyer atrezinin gözleendiği tiptir ve daha sık görülmektedir(%80–90)(30).

Biliyer atrezinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, patogeneğinde bazı mekanizmalar: biliyer sistemin morfogeneğinde bozukluk, fetal-prenatal dolaşım bozukluğu, intrauterin veya perinatal viral enfeksiyonlar, genetik mutasyon, çevresel toksinlerle karşılaşma, immünolojik/inflamatuvar disregülasyon, duktal plağın anormal remodellingi şeklinde sıralanabilir(31).

Anatomik tutulum yerine bağı olarak üç gruba ayrılır. Tip 1'de proksimal kanallar sağlamken ana safra kanalları tutulmuştur. Tip 2'de hepatik safra kanalı bölümünde, Tip 3'de ise porta hepatisteki sağ ve sol hepatik safra kanalları etkilenmiştir(32).

Biliyer atrezinin klasik bulguları doğumdan sonra başlayan sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli idrar biliyer atrezinin klasik bulgularıdır. Bu bulgular dışında sağlıklı görünen hastalarda fizik muayenede sarılık, hepatomegali vardır. Splenomegalinin olması hastalığın ilerlediği, hepatik fibroz ve siroza gidişin başladığını gösterir. Sarılık doğumdan sonra ilk günlerinde başlayabileceği gibi, 2.-3. haftalarda da ortaya çıkabilir. Bu hastalarda yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda eriyen vitaminlerde eksiklik görülebileceği için, K vitamini eksikliğine bağı göbek bağı kanaması ya da intrakraniyal kanamalar (İKK) gibi kanamalar ile de başvurulabilirler(27). Laboratuvar bulgularında konjuge (direk) bilirubin, gamaglutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) yükseklikleri beklenirken, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hafif yüksek düzeyde saptanabilir. Tanı koymada abdominal

ultrasonografi (USG), hepatobiliyer sistem sintigrafisi ve karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. USG'de açlık durumuna rağmen kontrakte safra kesesi ve karaciğer hilusunda hipoplazik, oblitere safra kanal artıklarına ait üçgen ya da tubuler şekilli "triangular cord sing" izlenebilir(30). Batın USG aynı zamanda koledok kistini ayırmada ve sendromik tip atrezi için ek anomalileri saptamada değerlidir(27,30).Sintigrafi ise safra kanalları üzerinden radyoaktif maddenin barsağa geçişinin olup olmadığını göstermede yardımcı olur, ama intrahepatik kolestazda da radyoaktif madde geçişi olmayacağı için ayırıcı tanıda bu bulgu anlamlı değildir(33). Akolik gaitası devam eden hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Portal alanlarda fibrozis, intralobuler safra kanallarının artışı ve safra kanaliküllerinde proliferasyon histopatolojik olarak gösterilebilir. Fibrozis tablosu siroza ilerleyebilir. Ek olarak intrahepatik kolestaz ve portal inflamasyon görülebilir. Bu üç yöntemle %90'ın üzerinde tanıya ulaşılabilir. Tanısal amaçlı laparotominin yapılması gerekebilmektedir(27).

Diğer tanısal yöntemler arasında bulunan endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP), perkütan kolanjiyografi ve magnetik rezonans kolanjiyopancreatografi (MRCP) intrahepatik safra yollarının ve kesesinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. MRCP, 3 ayını tamamlamamış bebeklerde tanı için yetersizdir. Yenidoğan döneminde 6-10. günler arasında serumda konjuge bilirubin bakılması ve ailelere verilen dışkı rengi skalası ile akolik dışkının saptanması yöntemlerinden de biliyer atrezi taraması için olumlu sonuçlar alınmıştır(27,34).

Biliyer atrezi, tedavinin gecikmesi durumunda hastaların siroza gidişi nedeniyle, yaşamın ilk iki ayı içerisinde cerrahi girişim yapılması gerektiren bir hastalıktır. Cerrahi tedavide amaç safra akımının sağlanmasıdır ve bunun için Kasai portoenterostomisi kullanılır. Teknik olarak safra yolları atrezik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak, jujenal bir "Roux-en-Y" segmenti karaciğer hilusuna anastomoz edilir(22,27). Portoenterostomiden sonra en sık görülen komplikasyon kolanjit olarak karşımıza çıkar. İlk yılda riski %30-50 olarak bildirilmektedir(35,36). Ateş, lökositoz, hiperbilirubinemi ve safra akışının durması ile prezente olan kolanjitin patogenezinde intrahepatik safra kanallarının anastomoz bağırsak segmenti ile direk ilişkisi nedeniyle, asendan olarak bakteriyel kontaminasyonu rol alır(30). Portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, intrahepatik safra kistleri, bakteriyel

peritonit ve siroz postoperatif diğer komplikasyonlardandır(22,37). Sarılığın düzelmesinden sonra bile portoenterostomi yapılmış olan biliyer atrezi hastalarında, arteriyovenöz şantların oluşumu hepatopulmoner sendroma yol açabilmektedir(38).

Karaciğer nakli, biliyer atrezide halen en iyi tedavi şeklidir. Erken dönemde yapılan Kasai portoenterostomisi sonrasında veya başarısız operasyon durumunda yapılacak olan karaciğer nakli ile hastaların 10 yıllık sağ kalımları %86'ya ulaşmaktadır(39).

2.4.2. Koledok Kistleri

Yenidoğan kolestazlarının %2'sini oluşturan koledok kistleri, safra kanallarının çeşitli seviyelerindeki kistik dilatasyonu olarak tanımlanır ve ikinci en yaygın cerrahi nedenidir(40,41). Konjuge hiperbilirubinemi, hepatomegali, akolik dışkı ile karakterize olur. Kliniği benzediği için biliyer atrezi ile sık karışır. Tanısı abdominal USG ile konulurken, tedavisinde kist eksizyonu ve hepatikoenterostomi yapılır. Nadir olarak koledokolitiasis ve pankreatit gibi komplikasyonlar gelişebilirken, uzun dönem izleminde son derece iyi prognoza sahiptir(22,27).

2.4.3. Neonatal Sklerozan Kolanjit

Sekonder biliyer sirozun ve kronik kolestazın çocuklardaki nadir nedenlerinden birisi olan sklerozan kolanjit, ekstrahepatik ve/veya intrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve tıkaçıcı fibrozisi ile oluşur. Genellikle hayatın ilk iki haftasında sarılık ve akolik dışkı ortaya çıkarken, kolanjiyografideki tespih tanesi görünümü hastalığa özgüdür. Tedavide ursadeoksikolik asit (UDKA) kullanılır, ancak siroz gelişen vakalarda tedavi şekli karaciğer naklidir(42).

2.4.4. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis

Proksimal safra kanalı dilatasyonu ile birlikte safra çamuru, taş veya tıkaçların USG'de görülmesiyle tanı konur. Hepatobiliyer sintigrafide safra akışının olmaması ve akolik dışkı varlığında tam tıkanmadan söz edilir. Tedavide UDKA kullanılmasına rağmen akolik dışkılama ve biliyer tıkanma devam ediyorsa, perkütan ya da cerrahi olarak biliyer drenaj sağlanmalıdır(32).

2.5. Hepatosellüler Kolestaz Nedenleri

2.5.1. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz

Pre/peri/postnatal enfeksiyonlarla sonuçlanan çeşitli viral, bakteriyel veya fungal protozoal mikroorganizmalar neonatal kolestaza sebep olabilmektedir.

a. Bakteriyel enfeksiyonlar: Sistemik veya lokalize olmuş ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlar, bebeklerde konjuge hiperbilirubinemiye neden olmaktadır(43). Safra asidi biyosentezi ve taşınmasının moleküler mekanizmaları ve bunların nükleik faktörlerle düzenlenmesinde artan bilgiler sonucu, enfeksiyonların kolestaza neden olma mekanizması aydınlatılmaktadır. Aktive Kupffer hücrelerinin salgıladığı bakteriyel endotoksin ve enflamatuvar sitokinlerin, safra asitlerinin hem bazolateral hem de kanaliküler taşınmasını azalttığı gösterilmiştir(44). Bu etkilere hepatosit nükleer reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonundaki değişiklikler neden olur. Konjugasyon mekanizmalarının etkilenmemesine rağmen, unkonjuge bilirubinin hepatosite alımından ve konjuge bilirubinin atılmasından sorumlu taşıyıcılar da etkilenir. Yenidoğanın nispeten olgunlaşmamış safra asidi taşıma mekanizmaları, bu grubu sepsis atağı sırasında belirgin kolestaz geliştirmeye duyarlı hale getirebilir, bebek bu durumda klinik olarak çok hasta görünmeyebilir(45). Bu bebeklerde en yaygın enfeksiyon odağı idrar yoludur ve *Escherichia coli* en sık izole edilen mikroorganizmadır, diğer enfeksiyon odakları ve mikroorganizmalarda bildirilmiştir(43–46).

Neonatal kolestez incelemelerinde steril şartlarda alınan kan kültürü, idrar kültürü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinin önemli yeri vardır. Sepsis olduğundan şüphelenilen yenidoğana kültürler alındıktan sonra, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır(47). Hepatomegali ve sarılık, hepatik tutulumu olan neonatal sepsisin bulguları olabilir. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler izole edilebilirken en sık sorumlu etkenler gram negatiflerdir. Hepatotoksisitenin, bakteri hücre duvarındaki endotoksinlerin dolaşımında olmasına ve ikincil gelişen kolestaza bağlı olduğu düşünülür(48).

Perinatal tarama ve penisilin tedavisine rağmen, konjenital sifiliz perinatal enfeksiyon olarak ciddi bir problemdir ve yenidoğan kolestazının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır(49). *Treponema pallidum* spiroketlerinin fetusa

transplasental geçişi, fenotipik olarak hepatomegali, artmış aminotransferaz seviyeleri ve sarılığa ek olarak karakteristik yaygın döküntü, ateş, anemi ve aseptik menenjit içeren multisistemik bir hastalık olarak kendini gösterebilir(50). Ağır geçirilen enfeksiyonlarda prematürelilik, organomegali, apne, sarılık, hidrops, rinit, osteomyelit, osteokondrit, periostit, pseudoparalizi, mukozalar ve ciltte döküntüye sebep olabilir. Karaciğer biyopsisinde sentrolobüler mononükleer hücre infiltrasyonu ve intralobüler fibrozis bulunabilir. Gümüş boyama ile spiroketler gösterilebilirken tedavisi parenteral penisilindir(51).

Karaciğer tüberkülozu yenidoğanda nadir görülen bir enfeksiyondur. Annedeki milier tüberkülozdan transplasental yolla veya solunum yoluyla ya da kontamine amnion sıvının aspirasyonu ile bulaşır. Solunum sistemi belirti ön plandayken, karaciğerde kazeöz nekrozu çevreleyen dev hücreler ve tüberküloz basili ile birlikte epitelooid hücreler bulunur. Konjenital tüberküloz şüphesi durumunda monteux cilt testi, akciğer grafisi, lomber ponksiyon ve kültürler alınmalı, cilt testi sonucu ne olursa olsun (sıklıkla negatif olur); antitüberküloz tedavi başlanmalıdır(48).

b. Viral enfeksiyonlar: Yenidoğanların %1-2'sini etkileyen Sitomegalovirüs (CMV) konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen enfeksiyondur ve doğumda olguların %10-15'inde bulgu yoktur(52,53). Semptomatik hastaların %60-80'inde hepatosplenomegali, koryoretinit, mikrosefali, peteşiyel döküntü ve sarılık bulguları vardır(54). Prematürite, trombositopeni, anemi, gebelik yaşına göre küçüklük sıklıkla mevcuttur(55). CMV hepatiti hafif seyirlidir, hastalar sinir sistemi tutulumu sonucu gelişen nörolojik anomalilerin kalıcı olma ihtimali hariç tamamen düzelir. Karaciğer histolojisinde dev hücre transformasyonu ile yenidoğanlarda nadir görülen CMV klasik bulgusu olan inklüzyon cisimcikleri safra kanalı epiteli, hepatosit ve Kuppfer hücrelerinde görülür(56). Uzun dönem takiplerinde organomegalinin gerilemesine rağmen, portal hipertansiyon geliştiğı gösterilmiştir. Tedavide antiviral ajan olarak gansiklovir ve CMV immünglobulini kullanılırken, ilaç direnci durumunda foskarnet alternatif tedavi seçeneğidir(48).

Rubella genellikle hafif, sıklıkla okul çağındaki çocukları ve genç yetişkinleri etkileyen sublinik bir hastalık olmasına rağmen, konjenital rubella sendromu multiple anomalilerle ilişkilidir. Bu konjenital malformasyonlar oftalmolojik (katarakt,

retinopati, konjenital glokom), kardiyak (patent duktus arteriosus, periferik pulmoner arter stenozu), işitsel (sensörinöral işitme kaybı) ve nörolojik (davranışsal bozukluklar, meningoensefalit, mental retardasyon) bulguları içerir. Ek olarak büyüme geriliği, radyolusent kemik hastalığı, hepatosplenomegali, purpurik döküntüye neden olan trombositopeni ve ciltteki hematopoez bulgusu olan blueberry muffin “yaban mersinli çörek” lezyonları bulunur(47). Hastalığın insidansı aşılanın rutin olduğu bölgelerde azalmıştır. Hepatik tutulum yaygın bir bulgudur. Hepatomegali her zaman görülürken, splenomegali, sarılık, kolestaz (konjuge hiperbilirubinemi, ALP, AST ve ALT yüksekliği) da eşlik edebilir. Konjenital rubella tanısı serum veya sekresyonlarda rubella IgM antikorunun saptanması, viral izolasyon veya nazofarengeal swablarda, kanda veya vücut sıvısında PCR ile viral RNA'nın saptanması ile yapılır. Karaciğer histolojisi tipik olarak dev hücreli hepatit bulgularını içerir(47). Ekstramedüller hematopoez, intralobüler fibrozis ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Destekleyici tedavi ile hepatit genellikle gerilemektedir(48). Morbiditelerinin çoğu yapısal kalp hastalıkları ve nörolojik komplikasyonlarla ilgilidir(47).

c. Paraziter enfeksiyonlar: Konjenital toxoplasmozis, hamilelik sırasında az pişmiş et tüketimi veya kontamine hayvanların dışkısı ile (özellikle kediler) doğrudan temas yoluyla bulaşan maternal enfeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. IgM taraması, konjenital enfeksiyonun gelişmiş ülkelerde her 10.000 canlı doğumda 2 ila 8 arasında olduğunu göstermiştir(57). Bebeklerin çoğu yenidoğan döneminde asemptomatiktir, klinik belirti ve semptomlar sadece %10 ile %30'unda görülür. Konjenital toksoplazmozisin klasik üçlüsü olarak adlandırılan en karakteristik klinik bulgular koryoretinit, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve hidrosefalidir. Diğer belirti ve bulgular hepatosplenomegali, sarılık, makülopapüler döküntü, lenfadenopati ve trombositopenidir. Serum aminotransferaz düzeyleri yükselir ve asitin eşlik ettiği ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Karaciğer histopatoloji özellikleri parazitlenmiş sinüzoidal hücrelerle ilişkili fokal nekrozu olan, spesifik olmayan dev hücreli hepatiti içerir(47). Prenatal tanı, fetal kanda veya amniyon sıvısında parazit tespiti ile konulabilir. Postnatal, göbek kordon kanında veya periferik kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile parazit saptanabilir. Konjenital toksoplazmoz bulunursa, bebeğin sulfadiazin ve primetamin ile tedavisi, hematolojik yan etkileri önlemek için

folinik asit tedavisi ile birlikte önerilmektedir. Tedavi hastalığın ilerlemesini önleyebilse de, hücre içi organizmaları yok etmede veya önceden mevcut doku hasarının etkilerini iyileştirmede etkisiz olabilir(58).

d. Sepsis ilişkili kolestaz: Sepsis ilişkili kolestaz olgularının çoğunda enfeksiyon kaynağı biliyer enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonları veya batın içi apseleri içeren intraabdominal odaklardır. Bununla birlikte kolestazın pnömoni, menenjit ve bakteriyel endokardit ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Hem gram negatif, hem de gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar kolestaza sebep olabilir(59). Gram negatif neonatal sepsisin doğal seyri, enfeksiyonun ilk 3 gününde biyokimyasal değişikliklerin başlaması ve enfeksiyon kontrolünden 2-3 ay sonrasına kadar iyileşme sürecinin devam etmesi şeklindedir. Karaciğer histolojisinde safra stazı ve hepatosellüler nekroz gösterilmiştir(58). Kolestaz ya doğrudan bakteri ürünlerinin etkilemesi ya da enfeksiyona konakçı tepkisinin bir sonucu olarak veya sepsis kaynaklı hipotansiyon nedeniyle oluşan iskemiye bağlı ortaya çıkabilir. Ek olarak, karaciğere spesifik enfeksiyonlar, hepatik enfeksiyonla ilişkili karaciğer hasarına bağlı olarak kolestaza neden olabilir(59). Endotoksinler (lipopolisakkarit, LPS) ve LPS'nin indüklediği tümör nekroz faktör (TNF) α , interlökin-1 (IL-1) β , interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler esas olarak makrofajlar ve Kupffer hücreleri tarafından salgılanır, ancak kendi başına hepatositler de proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olabilir. Proinflamatuvar sitokinler, hepatobiliyer transport ve nükleer reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonunun güçlü inhibitörleridir. Organik anyonların hepatositlerin hem sinüzoidal, hem de kanaliküler membranında taşınması azalır ve hem safra asidine bağımlı hem de safra asidinden bağımsız safra asidi taşıma mekanizmaları etkilenir(13).

2.5.2. Metabolik Hastalıklar ve Diğer Nedenler

Hereditör Tirozinemi:

Fumaril asetoasetat hidrolaz (FAH) enzimi eksikliğine bağlı olarak tirozin seviyesinin yükselmesi ile ortaya çıkan otozomal resesif (OR) geçişli hereditör tirozinemi, karaciğer, böbrek ve periferik sinirlerin etkilendiği bir hastalıktır(60). Tirozinin katabolik yolağında enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan dört hastalık vardır: Alkaptonüri, Hereditör tirozinemi 1(HT-1), HT-2, HT-3. FAH eksikliği, daha

sonra toksik metabolitler olan süksinilasetoasetata (SAA) ve süksinilasetonu (SA) dönüştürülen fumarilasetoasetat (FAA) ve maleiloasetoasetat (MAA) birikimine yol açar. DNA'nın bütünlüğü ve hücresel onarım mekanizmaları üzerinde yüksek düzeydeki FAA ve SA'nın etkileri, HT-1 hastalarından izole edilen fibroblastlarda artan kromozomal kırılmanın yanı sıra, hepatosellüler karsinom riskinde artışa da sebep olabilir(61). Postnatal normal olan bebeklerde bulgular 2-6. aylarda ortaya çıkar, erken bulgular kötü prognoz göstergesidir. Hastalara ateş, irritabilite, kanama, kusma, organomegali, ikter, hipoglisemi, ALT - AST yüksekliği ve hipoglisemi eşlik edebilir. Haşlanmış lahana kokusu metionin metabolitlerinin artışına bağlı duyulabilir. İlerleyici karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanabileceği gibi, kendiliğinden remisyona da gidebilir. Ataklar arasında gelişme geriliği, hepatomegali ve pıhtılaşma bozuklukları genellikle devam eder. Alfafetoprotein (AFP) belirgin yüksekliği, kan ve idrarda süksinilaseton artışı, karaciğerde üretilen koagülasyon faktörlerinin azalması laboratuvar bulgularıdır. Ataklar esnasında AST-ALT sıklıkla yüksektir, atak dışı veya karaciğer yetmezliğinde normal değerlerde seyredebilir. Genellikle normal düzeyde olan bilirubinler, karaciğer yetmezliği durumunda yükselebilir. Etkin tedavi karaciğer naklidir. Tirozin yıkımını 4-hidroksifenilpürivat dehidrogenaz enzimi düzeyinde inhibe eden nitisinon kullanılabilir ve fenilalaninden, tirozinden fakir diyet uygulanır(60).

Wolman Hastalığı ve Kolesterol Ester Depo Hastalığı:

Wolman hastalığı (WD), lizozomal asit lipaz (LAL) aktivitesinin çok düşük olduğu veya olmadığı otozomal resesif bir depo hastalığıdır. Bu enzimin eksikliği, kolesterol esterlerin ve trigliseritlerin hücre içi birikimine yol açar. WD, LAL eksikliğinin, hastaların erken doğum döneminde steatore, kronik kusma, gelişememe, adrenal kalsifikasyon ve hepatosplenomegali ile ortaya çıktıkları ağır formudur. Etkilenen bireyler tedavi edilmezlerse genellikle yaşamın ilk yılında hayatını kaybeder. İlmli LAL eksikliği formu olan kolesterol ester depo hastalığında (CESD), WD'ye göre daha yüksek rezidüel LAL aktivitesi vardır. CESD'li hastalar hayatlarının ileri dönemlerine hepatomegali, hiperlipoproteinemi ve prematüre ateroskleroz ile birlikte devam ederler. Hem WD hem de CESD, fibroblast ve lenfositlerde bakılan enzim düzeyi ile tanı alır ve lipaz A, lizozomal asit, kolesterol esteraz (LIPA) geninin mutasyonel analizi ile doğrulanır. WD'de, hematopoetik kök hücre nakli, hepatik

yetmezliği ve ölümü önleyebilen tek tedavi seçeneğidir. Öte yandan, dislipidemi ve karaciğer yetmezliği tedavisi, CESD hastaları için temel tedavi yöntemidir. Daha etkili lipid düşürücü ajanlara, enzim replasmanı, gen tranplantasyonu ve tranplantasyon komplikasyonlarını azaltmaya yönelik yeni terapötik yaklaşımlar devam etmektedir(62).

Galaktozemi:

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki enzimlerin eksikliklerinden kaynaklanan konjenital bir hastalıktır. Galaktoz metabolizmasında; galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT), galaktokinaz ve epimeraz olarak 3 farklı enzim vardır. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) eksikliği klasik galaktozemiye sebep olur ve en sık görülen enzim eksikliğidir(63). İnsidansı 1/40.000-80.000 arasında değişir(64). Klasik galaktozemi otozomal resesif kalıtılır. Ciddi hastalıkla ilişkili Q188R ve K285N yanlış anlamlı mutasyonları, beyaz ırkın %70'inde bulunur(63). Hastalarda galaktoz-1-fosfat metabolize edilemediği için hepatik, renal, serebral, lens ve cilt gibi organlarda fibroblastlardaki birikim hasara neden olur. Yenidoğan döneminde galaktoz alımı sonrası görülen sarılık, hepatosplenomegali, hepatik yetmezlik, beslenememe, hipoglisemi, hipotoni, sepsis ve katarakt bulguları erken tedavi ile hızla geriler, ancak tanı gecikmesi erken ve uzun dönemde yaşamı olumsuz yönde etkileyecek sonuçlara neden olabilir(63,65,66). Tedavide galaktozun en büyük kaynağı olan laktozun diyetten çıkarılması ile beslenememe, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipotoni ve katarakt gibi bulgular gerilemekle birlikte, uzun dönemde diyet tedavisi altında mental fonksiyonlarda gerileme, nörolojik etkilenme, tremor, sözel apraksi ve kız çocuklarda hipergonadotropik hipogonadizm gelişebilmektedir(64). Bu bulguların doğum öncesi uzun süreli ekzojen galaktoz ile karşılaşmaya ve endojen galaktoz üretimine bağlı olduğu düşünölmektedir. Bu nedenlerden dolayı klasik galaktozemi tanısı alan olgular yakın izleme alınmalıdır(65–67).

Sitrölinemi:

Sitrin, üre, protein, nükleotit ve glukoneogenez sentezinde önemli fizyolojik rolö olan bir mitokondriyal membran aspartat-glutamat taşıyıcısıdır. Sitrin eksikliği, 7Q21.3 kromozomunda SLC25A13 genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal

resesif bir hastalıktır. İki ana fenotipi vardır: erişkin başlangıçlı tip II sitrulinemi (CTLN2) ve sitrin yetersizliğinin neden olduğu neonatal intrahepatik kolestaz (NICCD). CTLN2, hiperamonemi ve hipersitrulinemi ile ilişkili geç başlangıçlı tekrarlayan ensefalopati ile karakterizedir ve non-alkolik steatohepatit, hepatoma ve kronik pankreatit gibi çeşitli hepatopankreatik patolojilerle birlikte bulunur. NICCD, çoklu aminoasidemi (sitrülin, treonin, metiyonin, arginin, tirozin), hipergalaktozemi, hipoproteinemi, hipoglisemi, kolestaz ve yağlı karaciğer ile ilişkili neonatal / infantil başlangıçlı kolestatik hepatit sendromu ile karakterizedir(68). NICCD hastalarındaki semptomların çoğu 1 yaş içinde düzelir ve başka bir özel tedavi gerektirmez. Bununla birlikte, 20-30 yıl içinde bazı hastalarda CTLN2 gelişebilir(69).

Mitokondrial Hastalıklar:

Dirençli laktik asidoz, multiorgan tutulumu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan durumlarda mitokondrial hastalıklardan şüphelenilmelidir. Mitokondrial hastalıklar mitokondrial DNA (mtDNA) ve mitokondri hedefli nükleer DNA genlerini içeren mutasyonlar sonucu düzensiz oksidatif fosforilasyondan kaynaklanır. Tetkikler, multiorgan tutulumunun klinik değerlendirmesine, tipik MRG beyin değişikliklerine, kan/kastaki biyokimyasal ve genetik testlere yöneliktir.

Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde, nörolojik semptomlar, konjuge hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali olsun olmasın, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar mitokondriyal tükenme bozukluklarını düşündürmelidir. Büyüme geriliği, renal tübüler kaçak ve hipoglisemi de ortaya çıkabilir. DGUOK (deoksiguanozin kinaz), MPV17 geni, TRMU geni ve POLG (polimeraz gama) mutasyonları, hepatoserebral sendromla ilişkili mtDNA tükenmesinin nedenleridir. Tedavi öncelikle destekleyicidir. Karaciğere spesifik hastalığı olanlarda karaciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir, ancak tartışmalıdır(70).

Megdel Sendromu:

MEGDEL sendromu (3-metil glutakonikasidüri ile birlikte sağırılık, ensefalopati ve Leigh sendromu benzerliği)yenidoğanlarda hipoglisemi ve enfeksiyon kanıtı bulunamayan sepsis benzeri bir klinik tablo ile karakterizedir. Yaşamın ilk yıllarında beslenme sorunları, gelişememe ve/veya trunkal hipotoni belirginleşir. Birçok bebekte geçici hepatik tutulum, dalgalı transaminaz düzeylerinden uzun süreli

hiperbilirubinemiye ve ölümcül karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik görülür. İki yaşına gelince ilerleyici sağırılık, distoni ve spastisite bebeğin psikomotor gelişimini engeller ve/veya edinilmiş becerilerin kaybına neden olur. Etkilenen çocuklarda, konuşma yoktur ve tamamen bakıma muhtaçtırlar. MEGDEL sendromundan, karakteristik klinik bulgularla birlikte beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral bazal ganglionlardatutulum görüldüğünde şüphelenilir. MRG, Leigh sendromunu hatırlatan bazal ganglionlardaki lezyonların yanı sıra serebral ve serebellar atrofiyi gösterir. Tanı, idrarda yüksek konsantrasyonda 3-metilglutakonik asit (3-MGA) ve 3-metilglutarik asit (3-MGC) saptanması ve genetik incelemede SERAC1 geninde homozigot veya bileşik heterozigot patojenik varyantların bulunmasıyla doğrulanır(71).

Kistik Fibrozis:

Epitelyal elektrolit tansport bozukluğu, terde yükselmiş klor düzeyi, pankreatik yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan kistik fibrozis otozomal resesif geçişlidir. Membran kanal proteini olan CFTR genindeki mutasyonlar sonucu safra kanal epitelinde azalmış sekretuar fonksiyon, safra kanallarında yoğun eozinofilik materyal birikimi gözlenir ve bu durum fokal biliyer siroza kadar ilerleyebilir(72). Kistik fibrozlu hastalarda son dönemde daha iyi pulmoner bakım nedeniyle yaşam süresi uzamaya başladığı için, %5-7 arasında olan multilobüler siroz gelişme riski artmaktadır. Hastalarda neonatal kolestaz, fokal biliyer siroz, multilober siroz, büyük safra kanalı kolanjiti, kolelitiazis ve hepatosteatoz görülebilir(73). Bu hastalarda yaklaşık %35 oranında gelişen neonatal kolestaz, yaşamın ilk birkaç ayında gelişebilir ve hepatomegali birlikteliği görülebilir. Hastalarda konjuge bilirubin ve yüksek GGT düzeyleri vardır(72). UDKA tedavisine genellikle cevap verirler. Siroz gelişen vakalarda karaciğer nakli yararı ve etkinliği sınırlı olduğu için nadir uygulanır. Alternatif olarak splenektomi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yapılabilir(74).

α -1 Antitripsin Eksikliği:

α -1 antitripsin (AAT) serumda bulunan en önemli proteolitik enzim inhibitörüdür. AAT otozomal kodominant mutant Z aleli için homozigotluk PİZZ şeklinde isimlendirilir veklasik AAT eksikliğidir. Her 3000 canlı doğumda 1 görülür.

PİZZ varyantı sonucu oluşan mutant peptid endoplazmik retikulumda birikerek karaciğer hasarına neden olur. Karaciğer hastalığı neonatal kolestatik hepatit şeklinde görülebilir. Karaciğer tutulumu ilk 1-2 ayda fark edilebilir. Konjuge bilirubinemi mevcut olup serum aminotransferazları, ALP, GGT düzeyleri yükselmiştir(75).Büyüme geriliği, abdominal distansiyon, kaşıntı, hepatomegali ve splenomegali gelişebilir. Sarılık sıklıkla kendiliğinden kaybolabilirken, çocukluk ve adölesan dönemde klinik seyir, karaciğer testlerinin düzelmesi ile transplantasyon gerektiren siroz arasında değişkenlik gösterebilir(76). Karaciğer biyopsisinde hepatosellüler nekroz, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde periyodik-asit-schiff (PAS) boyası ile anormal AAT proteinini gösteren inklüzyonlar görülebilir. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte siroz gelişmiş vakalarda transplantasyon gereklidir(75).

Adrenal Bez ve Tiroid Hastalıkları:

Adrenokortikoid hormon üretimi ve salgılanmasındaki konjenital bozukluklar, yenidoğanlarda hafif kolestaza neden olabilir ve asemptomatik serum aminotransferaz seviyelerinde yükselme ile ilişkili olabilir.

Tiroid hormonları safra tuzundan bağımsız, safra akışını doğrudan etkilediği için hipertiroidi ve hipotiroidi, sarılık dahil olmak üzere karaciğer anormalliklerine sebep olabilir. Tiroid uyarıcı hormon seviyelerinde ortaya çıkan yükselmelerle birlikte, düşük tiroid hormon üretimi, hepatik safra asidi sentezini baskılayabilir ve kendini safra akışı ve kolestaz olarak gösterebilir. Hipertiroidizm ile ilişkili karaciğer hasarı, hepatosellüler ve/veya kolestatik bir patern ile ortaya çıkabilir, kolestaz tirotoksikozlu hastaların %17'sinde bulunur. Hepatosellüler fonksiyonlar ve kolestaz, altta yatan hastalığın tanınması ve tedavisinin ardından geriler. Hipotiroidizm, kolestaz ile azalmış safra asidi ve bilirubin atılımına sekonder olarak ilişkilendirilmiştir. Deneysel olarak, bilirubin atılımındaki azalma, azalmış UDP-glukuroniltransferaz aktivitesinden kaynaklanır. Hepatik bulgusu olan hipotiroidizimli çocuklarda sarılık, genellikle hem konjuge hem de konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile birlikte görülür(58).

Membran Transport Ve Sekresyon Bozuklukları:

-Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC)

PFIC otozomal resesif geçiş gösteren, hepatosellüler kolestaz ile seyreden bir grup genetik hastalığı tanımlar(32). İnsidansı 1/50.000-100.000'dir(77). Safra taşıyıcı ATP bağımlı sistemin bozukluğu ile giden hastalıklar grubudur. Toksik maddeler taşınmadığı için karaciğerde birikir ve hepatosit hasarına yol açar. Kolestaz genellikle hayatın ilk yılında gelişirken, siroz gelişmesi daha ileri yaşlarda olabilir (77).

Hastalık taşınma genindeki mutasyona göre üç gruba ayrılırken klinik olarak sarılık, kaşıntı, büyüme-gelişme geriliği, tekrarlayan burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı semptomlar görülebilir. Pankreas ve karaciğer yetersizliği geliştikçe zamanla sekonder komplikasyonlar ve belirtiler eklenir(33). Hastalıklar serum GGT düzeyi düşükse PFIC 1 ve 2, yüksek ise PFIC tip 3 olarak ayrılır(78).PFIC grubu hastalıklar ve özellikleri Tablo 2.3'te verilmiştir(79).

Tablo 2.3. PFIC tipleri ve özellikleri.

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

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

a) Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 1 (PFIC-1)

Byler hastalığı ve bening rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC) olarak da isimlendirilir (80). İlk bulunduğu PFIC-1 olarak adlandırılan, 18q21-22 üzerinde bulunan ATP8B1 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşan hastalıktır. Bu gen fosfolipidlerin hepatosit membranından içeri alınmasından sorumludur (77). Mutasyonlar sonucunda safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı ve kanaliküler ekskresyonu bozulur. Sonuçta intestinal safra asitlerinin artmış geri Emilimi ile belirgin hiperkolanemi ve azalmış safra asit sekresyonuna yol açar (80).

Ortalama başlangıç yaşı 2 ay olup, sarılık ve kaşıntı ile başlayan karaciğer yetmezliği siroza ilerleyebilirken, ek olarak büyüme-gelişme geriliği, sağırılık, diyare, pankreatit ve yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı semptomlar görülür. İlerleyici karaciğer hastalığına ikincil hepatosplenomegali gelişebilir. Ayrıca hastalarda rekürren pankreatit ve diyare atakları, nörosensoriyal işitme kaybı, ökrürük ve wheezing, kronik diyare sonucu malabsorbsiyon gelişebilmektedir (77,80).

Hastalarda tipik olarak normal/düşük serum GGT ve kolesterol düzeyleri bulunurken, safra asit düzeyleri ve ALP yüksektir. Karaciğer histopatolojisinde orta derecede hepatosellüler ve kanaliküler kolestaz, minimal dev hücre formasyonu ve hepatositlerde balonlaşma, intrahepatik kolestazın yanında portal alanda fibrosiz ve safra kanalikül proliferasyonu görülebilir. Hastalara genel destekleyici tedavi verilir. Ayrıca cerrahi olarak eksternal biliyer diversiyon ve internal parsiyel ileal eklüzyon uygulanabilmekte, siroza giden durumlarda karaciğer nakli yapılmaktadır. Nakil sonrasında çoğu hastada karaciğer dışı organ bulguları, rekürren pankreatit, diyare, büyüme geriliği devam etmekte ve hepatosteatoz gelişebilmektedir(80).

b) Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFIC-2)

BSEP eksikliği olarak adlandırılan, 2q24 kromozomu üzerinde bulunan ve kanaliküler BSEP'i kodlayan ABCB11 genindeki mutasyon sonucu oluşan PFIC-2 hastalarında hepatik kanaliküler safra asit ekskresyonunda azalma sonucu karaciğer hastalığı gelişir. Kliniği PFIC-1'e benzer semptom ve bulgular varken, hepatik bulgular daha ağır seyreder ve ekstrahepatik bulgular genellikle bulunmaz. Serum GGT ve kolesterol düzeyleri normal olan hastalarda yağda eriyen vitaminlerin

eksikliklerine ikincil bulgular görülebilir. PFIC-1'e göre karaciğer nakline gidiş daha hızlı seyirliken, nakilden daha fazla yarar görürler(80).

c) Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 3 (PFIC-3)

PFIC-3, 7q21 kromozomu üzerinde bulunan ve MDR3'ü kodlayan ABCB4 genindeki mutasyon sonucu oluşan, bazı klinik özellikleri ile PFIC-1 ve 2'ye benzeyen, onlardan GGT yüksekliği ile ayrılan bir hastalıktır. MDR3 kanaliküler membranda iç membrandan dış membrana fosfatidil kolini taşır. Mutasyon sonucu fosfolipid transportu bozulduğu için fosfolipidler safra içeriğine katılamaz ve safra asitlerinin deterjan etkisiyle safra kanalı hasarı oluşur. Histopatolojik olarak safra kanal proliferasyonu, portal fibrosiz ve intra-ekstra safra kanallarında inflamasyon gözlenir. Erişkin biliyer siroz, düşük fosfolipid ilişkili kolelitiasis sendromu, PFIC-3, geçici neonatal kolestaz, gebeliğin intrahepatik kolestazı ve ilaç ilişkili kolestaz olmak üzere farklı klinik tablolara ABCB4 genindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir(80,81).

Semptomların başlama yaşı 1 ay ile 20 yaş arasında değişir. Sarılık, akolik gaita, hepatosplenomegali ve kaşıntı görülebilir. Kaşıntı bu grupta daha nadirdir. Ayrıca bu hastalarda büyüme geriliği, biliyer siroza ilerleme, portal hipertansiyona ikincil özofagus varisleri görülebilir. Serum GGT değerleri PFIC-1 ve 2'nin aksine yüksektir ve bu yükseklik normalin 13 katına kadar olabilir. Ayrıca serum aminotransferazlarında normale göre 5 kat, konjuge bilirubinde 2 kat, ALP'de 2 kat artış olabilir. Kolesterol düzeyi genellikle normaldir. Serum safra asit düzeyleri ise normalin 25 katına kadar yüksek veya normal olabilir(80). Tedavide UDKA verilirken medikal tedaviye yanıtız hastalarda karaciğer nakli yapılabilir(81).

Safra Asit Biyosentez Bozuklukları:

PFIC-4 olarak da adlandırılan safra asit sentez bozuklukları, ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaza benzer klinik tabloya yol açarlar(33). Safra asiti biyosentezinde karaciğerde 17 basamakta enzim aktivitesi tanımlıdır. Bu enzimlerin eksiklikleri primer safra asidi sentezlerinin azalmasının yanında, atipik safra asitlerinin de oluşmasına sebep olduğu için karaciğer hasarına neden olmaktadır ve kolestatik hepatit gelişebilmektedir. Ek olarak nörolojik hastalıklar, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonları da görülmektedir. Tedavi edilmediklerinde progresif

karaciğer hastalığına ilerleyiş nedeniyle morbidite ve mortaliteye neden olabilirler(82,83).

Eksikliği en sık görülen 3β -hidroksi- Δ^5 -C27-steroid oksiredüktaz aynı zamanda ilk tanımlanan enzim eksikliğidir. Tanı ve başlangıç yaşı üç aylık ve erişkin yaşlar arası değişir. Sarılık, hepatomegali, büyüme geriliği, yağ malabsorbsiyonu, steatore ve kaşıntı mevcuttur. Hastalarda GGT düzeyleri normalken düzeyi artmış aminotransferazlar ile konjuge hiperbilirubinemi bulunmaktadır.

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

Δ^4 -3-oksosteroid 5β -redüktaz enzim eksikliği klinik olarak 3β -hidroksi- Δ^5 -C27-steroid oksiredüktaz enzim eksikliğine benzemektedir. Farklı olarak GGT düzeyleri yüksektir ve bu hastalarda karaciğerdeki hasar daha ağır ve siroza gidiş daha hızlıdır(82).

Tanı için enzimin katalizleyerek görev yaptığı basamaktan bir önceki reaksiyondaki metabolitin yüksekliği tespit edilir. Safra asiti verilerek yeterli safra asit havuzu sağlanması ve toksik olabilen ara metabolit birikiminin azaltılması için tedavide safra asiti verilir. Bu amaçla UDKA ve kolik asit kullanılmaktadır(82,83).

2.5.3. Konjenital Anomaliler ve Kromozomal Bozukluklar

Hem neonatal hepatit hem de biliyer atrezi, trizomi 17-18 sendromu (trisomi E) ve trizomi 21 (Down sendromu) ile ilişkilidir. Bu hastalarda intrahepatik kolestaz ve hepatosellüler, portal sistem tutulumu, dev hücre dönüşümü ve safra kanallarının fokal obliterasyonu gözlenmiştir. Bir grup Down sendromlu bebekte proliferatif duktüler elementleri ve rezidüel hepatositleri çevreleyen yaygın lobüler fibrozis gözlenmiştir. Bu hepatik lezyonlar için viral bir etyoloji olasılığı yeterince dışlanmamıştır. Bu nedenle kromozomal defektlerin hepatik fonksiyon bozukluğuna doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir(84). Down sendromunda kolestaz, konjenital hipotiroidizm de ile ilişkili olabilir(85).

Otozomal resesif geçişli, artrogriposis multipleks konjenita ve renal disfonksiyonla beraber şiddetli kolestaz gelişimi olan ARC sendromu, 15q26

kromozomu üzerindeki VPS33B genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir. Bu gen proteinlerin golgi aygıtından vakuollere taşınmasında görevlidir. Hastalarda nörojenik müsküler atrofi, hipotoni, beslenme yetersizliği, mikrosefali, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama bozukluğu bulunur, GGT düzeyleri normaldir. Histopatolojik olarak intrahepatik safra kanal azlığı ve dev hücre formasyonu görülür. Hastalarda nefrokalsinozis nedeniyle renal tübüler hücre hasarı da gelişebilir. Doğumda bulgu veren karaciğer hastalığı siroza ilerleyebilir(80).

2.5.4. Toksik Nedenler

Parenteral Nutrisyona Bağlı Karaciğer Hastalığı

Parenteral nutrisyon ile ilişkili karaciğer hastalığı (PNALD), yenidoğan döneminde kolestaz, hepatit ve karaciğer ile ilişkili morbiditenin önemli ve yaygın bir nedenidir. PNALD gelişimine katkıda bulunan çeşitli klinik risk faktörleri tanımlanmıştır ve bunlar arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, enteral beslenme eksikliği, sepsis, kısa bağırsak sendromu ve nekrotizan enterokolit bulunmaktadır(86,87). Yedi günden daha uzun süre parenteral beslenme alan prematüre bebekler %33-85 arasında PNALD geliştirir(88,89).İki haftadan daha kısa süre kullanılan total parenteral nutrisyon (TPN) sonrasında parenteral beslenme ilişkili karaciğer inflamasyonu genellikle tamamen geriler. Bununla birlikte, uzun süreli kullanım, sonuçta karaciğer fibrozu ve başarısızlığına neden olabilecek geri dönüşümsüz karaciğer hastalığı riskini artırır(90,91). PNALD tanısı, 2 mg/dl'den yüksek serum konjuge bilirubin düzeyi, normal üst sınırın 2 katından yüksek ALT ve yüksek GGT düzeyi varlığında düşünülmelidir.

PNALD gelişmesinin en aza indirilmesi için, enteral beslenmenin mümkün olduğunca erken başlatılması, intravenöz lipidlerin maksimum 1 g/kg/gün dozunda kullanılması ve enfeksiyonların önlenmesi gerekir. UDKA ilave edilerek safra akışını iyileştirmek için kullanılabilir. Soya bazlı lipid formlarından, omega-6 yağ asidi veya balık yağı bazlı formlarına geçilmesinin kolestazın giderilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. PNALD oluşmasının agresif önlenmesi ve gerekli olduğunda barsak rehabilitasyonu yapılması geri dönüşümsüz karaciğer hasarını önlemede kritik öneme sahiptir(92).

İlacı Bağlı Karaciğer Hasarı

İlacı bağli karaciğer hasarı, diğér nedenlerin dışlanması sonrası serum ALT, ALP veya bilirubin düzeylerinde en az iki kat yükselme ile tanımlanır. Bu yükselmelere karaciğerin ilacı adaptif yanıtı da sebep olabilir. İlacı bağli etkiler minör hasardan, karaciğer yetmezliğine, siroz ve karaciğer kanserine kadar değışkendir. Valproik aside bağli hepatoksisite ve aspirine bağli Reye sendromu dışında, ilacı bağli hasar çocuklarda erişkine göre daha az görölmektedir. İlacı bağli hasarın oluşması genetik özellikler, beslenme özellikleri, başka ilacı kullanımı, yaş, cinsiyet ve ek hastalık gibi birçok faktöre bağlidir. Hepatotoksisitenin %90'ı hepatosellöler nekroz şeklinde olurken kolestatiz, damar endotel hasarı ve 'stellate' hücre hasarı olarak da seyredebilir. Yaklaşık olarak %50'si kolestatik ve karışık tip (hepatosellöler nekroz ve kolestatiz) şeklinde olur(93,94). Sadece ALP yüksekliği ve asemptomatik seyirli olabilir. Kolestatiz neden olabilen ilaclar arasında eritromisin, siklosporin, anabolik steroidler, amoksisilin - klavulonik asit, azothiopirin, altın tuzları, anti-tiroid ilaclar ve fenotiazin sayılabilir(70). Tedavi ilacın kesilmesi ve semptomatik tedavi verilmesidir. Hastaların beslenmeleri düzenlenmelidir. Tedavi yağda eriyen vitaminlerle desteklenmelidir(94).

2.5.5. İdiyopatik Neonatal Kolestatiz

İdiyopatik neonatal hepatit, enfeksiyöz, metabolik ve genetik nedenleri dışladıktan sonra etyolojisi açıklanamayan konjuge hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. Karaciğer biyopsisinde karakteristik olarak çok çekirdekli dev hücreler bulunur. Safra kanalı proliferasyonunun olmadığı veya çok az bulunduğu lenfositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin oluşturduğu inflamasyon gözlenir. Bununla birlikte, bu bulgular AAT eksikliği ve PFIC gibi diğér durumlarda da görölür. Daha önce bu gruba dahil edilen spesifik hastalıkların (AAT, PFIC gibi) tanımlanmasıyla, idiyopatik neonatal hepatit insidansı azalmıştır(95). İdiyopatik neonatal hepatit, neonatal kolestatiz vakalarının %10'unu oluşturur(96,97).

Bu hastalarda prematürite daha sıktır ve intrauterin gelişme geriliğinden etkilenebilirler. Kolestatiz gelişimi genellikle doğumdan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve hepatomegali, transaminazlarda hafif artış ve normal veya düşük GGT saptanabilir. Akolik dışkı nadir görölür ve prognozu olumsuz yönde etkiler. Tedavi yaklaşımı

destekleyici olup vitamin takviyesi, beslenme desteği ve kolestaz komplikasyonlarının tedavisi şeklindedir. Prognozunda 1 yaşına kadar%90'ın üstünde olguda klinik ve biyokimyasal iyileşme beklenir. Ailesel olgularda kronikleşme riski vardır(2).

2.5.6. Diğer Nedenler

Akut veya kronik dolaşım sistemi bozukluğu olan çocuklarda karaciğer fonksiyon bozukluğu sıklıkla görülür. Hipoksik karaciğer hasarı, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal tamponad, hipovolemik veya septik şok, kardiyorespiratuvar arrest, asfiksi, uzun süreli nöbetler, sıcak çarpması veya kardiyopulmoner bypass ile birlikte ortaya çıkabilir. Nadiren, klinik tablo fulminan hepatik yetmezliği andıracak kadar şiddetlidir(98).

Klinik olarak iskemik hepatopati, ilk etkilenmeden sonraki 48 saat içinde belirgin ve hızlı bir serum aminotransferaz yükselmesi ile karakterizedir. Tanımlamalarda normalin üst sınırının en az 20 katı serum aminotransferaz yüksekliği belirtilmesine rağmen, iskemik hepatopati, bu sınırın çok altında enzim seviyesine sahip hastalarda histolojik olarak doğrulanmıştır(99). ALP seviyeleri genellikle normaldir. Serum kreatinin, laktat ve laktat dehidrojenaz seviyeleri sıklıkla artmaktadır. Hepatomegali, sarılık ve koagülopati mevcut olabilir(99). Altta yatan dolaşım bozukluğu giderilirse hipoksik karaciğer hasarı seyri kendi kendini sınırlar(100). Hipoksik karaciğer hasarı histolojisi, periportal zonun korunduğu sentrilobüler nekroz ile karakterizedir. Hipoksik karaciğer hasarının prognozu altta yatan hastalığa bağlıdır ve tedavi yeterli kan akışını ve oksijenasyonu geri kazanmaya yönelik olmalıdır(98).

Kronik karaciğer konjesyonu olan hastalar, perfüzyon tehlikeye girdiğinde hipoksik karaciğer hasarına özellikle duyarlıdır. Kronik hepatik konjesyondaki azalmış kardiyak output, tekrarlayan subklinik hipoksik hasara neden olabilir. Ek olarak aktive olmuş renin-anjiyotensin sistemi sonucu splanknik vazokonstriksiyonun hepatik arter kan akımını azaltması, artmış sinüzoidal basınç ve iskemik, konjesyonlu bağırsaktan kaynaklanan endotoksemi de karaciğer hasarına yol açabilir(99).

Çocuklarda kalp yetmezliğinin en yaygın nedenleri konjenital kalp hastalıklarıdır. Bunlar arasında pulmoner atrezi, ventriküler septal defekt ve büyük

arterlerin transpozisyonu gibi anomaliler, pulmoner hipertansiyon ve kronik pasif karaciğer konjesyonuna neden olabilir(98).

Konjenital portosistemik şantlar çocukluk döneminde nadiren görülür. Anatomik özelliklere bağlı olarak intrahepatik veya ekstrahepatik olabilirler. İntrahepatik portosistemik şantlar (PSS), portal ven ile hepatik ven veya vena cava inferior arasında gözlenir. Küçük şantlar 2 yaşından önce kendiliğinden kapanabilir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artışla birlikte, PSS tanısı kolaylaşmış ve vaka sayısında da artış rapor edilmiştir. Neonatal kolestaz sık görülen bir komplikasyonudur(101). Karaciğer perfüzyonunu azaltan PSS neonatal kolestaz riskini arttırabilir. PSS arayışı, yenidoğan kolestazlı bir çocuğun araştırmasının bir parçası olmalıdır, ancak PSS varlığı, diğer yenidoğan kolestaz nedenlerini araştırmayı engellememelidir. Bu tip anoksik ve iskemik kolestazlar iyi prognozlu olduğu için, şantın erken kapatılması gerekli değildir, ancak şantın spontan kapanmadığı durumlarda, klinik bulgularına göre kapama düşünülmelidir(102).

2.6. Kolestazlı Hastaların Değerlendirilmesi

2.6.1. Klinik değerlendirme

Yenidoğan kolestazı konjuge bilirubin yüksekliği ile saptanan, etyolojideki tüm hastalıkların ortak bulgusunun sarılık olduğu, yetersiz safra oluşumu, safra yollarında herhangi bir tıkanıklık ve karaciğeri etkileyen hücre hasarına neden olan durumlarda ortaya çıkan hepatobiliyer bir bozukluktur(20,103). Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kurumu'nun (NASPGHAN) 2017'de yayınladığı kılavuza göre, sarılıklı 2 haftalıktan büyük olan tüm yenidoğan bebeklerde total ve direk bilirubin düzeylerine bakılmalıdır(104). Sağlıklı, anne sütü ile beslenen, genel durumu ve büyüme gelişmesi iyi olan, koyu renkli idrar veya akolik dışkı bulgusu olmayan sağlıklı bebeklerde 3 haftalığa kadar ertelenebilir(105). Sarılıklı bir yenidoğanda ilk yapılması gereken intrahepatik ve ekstrahepatik kaynaklı etyolojilerin ayırt edilmesidir(106). Tanı önceliği ekstrahepatik biliyer atrezi (BA) ile neonatal hepatit ayrımı gibi, yaşamı tehdit eden ya da tedavi şansı olan hastalıkları tespit etmeye yönelik olmalıdır(105). Ekstrahepatik biliyer atrezide cerrahi tedavi 8. haftadan önce uygulandığında safra akımı %80 oranında sağlanırken, 12. haftadan

sonra bu oran %20'ye düştüğü için, erken tanı ve tedavi prognoz açısından önemlidir(107).

Kolestazlı bir bebeğin değerlendirilmesinde öykü ayrıntılı alınmalıdır ve prenatal ve natal öyküyü de içermelidir. Prenatal öyküde anne yaşı, gebelikteki hastalıkları, genital enfeksiyonları, gebelik sayısı, madde kullanımı, bilinen hastalıkları, erken membran rüptürü, gebelik haftası, doğum sonrası dönemde asfiksi, zorlu doğum, konjenital anomaliler, kullanılan ilaçlar, enfeksiyon bulguları, kusma, ishal, kabızlık, kilo alımı, aktivitesi, akraba evliliği, idrar/gaita rengi, parenteral beslenme, aile bireylerinde benzer hastalık öyküsü sorgulanmalıdır(103).

Fizik muayenede genel durumu değerlendirilmeli, cilt bulguları (peteşi, ekimoz, cutis, döküntü), göz muayenesi bulguları (katarakt, koriyoretinit, maküлада kırmızı leke), patolojik kalp sesleri, solunum sesleri, asit, hepatosplenomegali ve situs inversus, klinodaktili, ödem, asimetri, eklem hareketlerinde kısıtlılık, hipotoni gibi tüm bulgular kaydedilmelidir. Tüm sistemleri kapsayıcı muayene yapılmalı, dismorfik bulgular, konjenital anomaliler gözden kaçırılmamalı ve antropometrik ölçümler alınmalıdır(1). Öykü ve fizik muayene değerlendirilmesi Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

2.6.2. Laboratuvar ve yardımcı yöntemlerle değerlendirme

Tam kan sayımı (lökopeni, anemi ve trombositopeni), transaminazlar, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin düzeyleri, total protein, albumin düzeyi, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı (karaciğer fonksiyonları), idrar, kan ve diğer kültürler, C- reaktif protein (enfeksiyonlar), idrar tetkiki ve idrarda redüktan madde, idrar-kan aminoasitleri (metabolik hastalıklar), tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Abdominal USG yapısal anormali, kolelitiasis, safra çamuru, safra kanallarına bası ve situs inversusu gösterebileceğinden yapılmalıdır. Hepatobiliyer sintigrafi biliyer atrezinin kanıtlanması ve seçilmiş olgularda safra kanallarının durumunu görmek amacıyla ERCP veya MRCP yapılabilir. Ek olarak tanı ve ayırıcı tanıya götürebilecek viral serolojiler, AAT düzeyi, idrar organik asitleri, ter testi, kan karnitin, açıl karnitin düzeyleri, serum safra asiti düzeyleri, ferritin ve transferritin düzeyleri bakılabilir. Karaciğer biyopsisi kolestatik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır. Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar testleri ve yardımcı yöntemler Tablo 2.5'te

gösterilmiştir(22). Hastaların değerlendirmesi için klinik algoritma Şekil 2’de görülmektedir.

2.7. Kolestazlı Hastaların Tedavisi

Neonatal kolestazlı olgularda tedavi yönetimi 2 gruba ayırarak yapılabilir: Etyolojiye yönelik tedaviler ve kolestaza yönelik tedaviler. Bu tedaviler yanında emosyonel destek, beslenme planları ve aşılama programları ile bir bütün içerisinde hastaların malabsorbsiyon ve kronik hastalığa bağlı etkilerden yeteri kadar korunması sağlanmalıdır. Etyolojiye yönelik spesifik tedaviler sepsis, İYE vb. enfeksiyonlarda uygun antibiyoterapi, metabolik hastalılarda uygun diyet, hipotiroidide L- tiroksin, fulminan hepatitte yoğun bakım desteği, cerrahi tedaviler biliyer atrezide ilk 8 haftada Kasai operasyonu, karaciğer nakli gibi primer hastalığa yöneliktir. Kolestaza yönelik ise; safra akışını güçlendirici tedaviler, kaşıntının giderilmesi, yağda eriyen vitaminlerin desteği, yağ malabsorbsiyonu ile kronik hastalığa bağlı beslenme düzensizliği ve büyüme geriliğinin kontrolü ve tedavisini içermektedir(108).

2.7.1. Medikal Tedavi

Ursadeoksikolik Asit (UDKA):

Hidrofobik safra asidine etki ederek hidroksil grubunun α pozisyonundan β pozisyonuna geçmesi sonucu hidrofilik olması ile safra asidinin toksik etkisinin azalmasını sağlayan UDKA, aynı zamanda safra asiti havuzunun %1-3’ü oranında bulunan bir primer safra asididir. Kenodeoksikolik asitten kolondaki bakterilerin etkisiyle oluşmaktadır. Kanaliküler ve bazolateral zardaki BSEP ve MRP3 taşıyıcılarının ekspresyonunu artırdığı da çalışmalarda gösterilmiştir (32,108).

UDKA'nın etki mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır;

1. Hepatoprotektif etki: Oral alınan UDKA terminal ileumda hidrofobik endojen safra asitlerinin emilimini engeller. Toksik olmayan hidrofilik safra asitleri hepatositte birikir, hasar azalır ve membran stabilizasyonu sağlanır.

2. Mitokondriyel oksidatif fosforilasyonu düzenler, mitokondrial permeabilite değişikliği engellenir ve hücre ölümü azalır.

3. Koleretik etki: Biliyer epitelden hızla emildikten sonra ince bağırsaktan karaciğere geri döner, hiperkolerezise neden olur.

4. Koleretik etkisi ve safra havuzunu değiştirmesi nedeniyle kaşıntıyı önleyici etkisi oluşur.

5. Kolesterol düşürücü etki: Karaciğerde reseptöre bağlı LDL alımını artırarak, kolesterolün safraya geçişini azaltır ve bağırsaktan kolesterol Emilimi azalır.

6. İmmünmodülatör etki: Normalde olmayan, ancak kolestaz varlığında ortaya çıkan HLA klas 1 antijen ekspresyonu ve sitotoksik T hücre bağımlı hepatosit hasarı, UDKA'nın etkisi ile HLA klas 1 antijen ekspresyonu azaldığı için en aza iner(108).

Çocuklarda 15-30 mg/kg/gün ve iki dozda kullanımı önerilen UDKA, erişkinde öncelikle primer biliyer sirozda, çocukta ise hereditör safra asiti bozukluklarında kullanılmaktadır. Kaşıntının azaltılması, aminotransferazlar, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerinin düşmesi, fibrosizin azalması gibi klinik, biyokimyasal ve histopatolojik yararları sahiptir(108). En sık gözlenen yan etkisi ishaldir ve bu etki doz azaltılarak önlenmektedir(32).

UDKA, PNALD, ilaç ilişkili kolestaz, KF, BA, Alagille sendromu, PFIC, karaciğer transplantasyonu ve akut rejeksiyon, kronik viral hepatit, safra çamuru, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz tedavilerinde de kullanılmaktadır. Kolestaz hastalarında verilecek tedaviler Tablo 2.6'da gösterilmiştir(108).

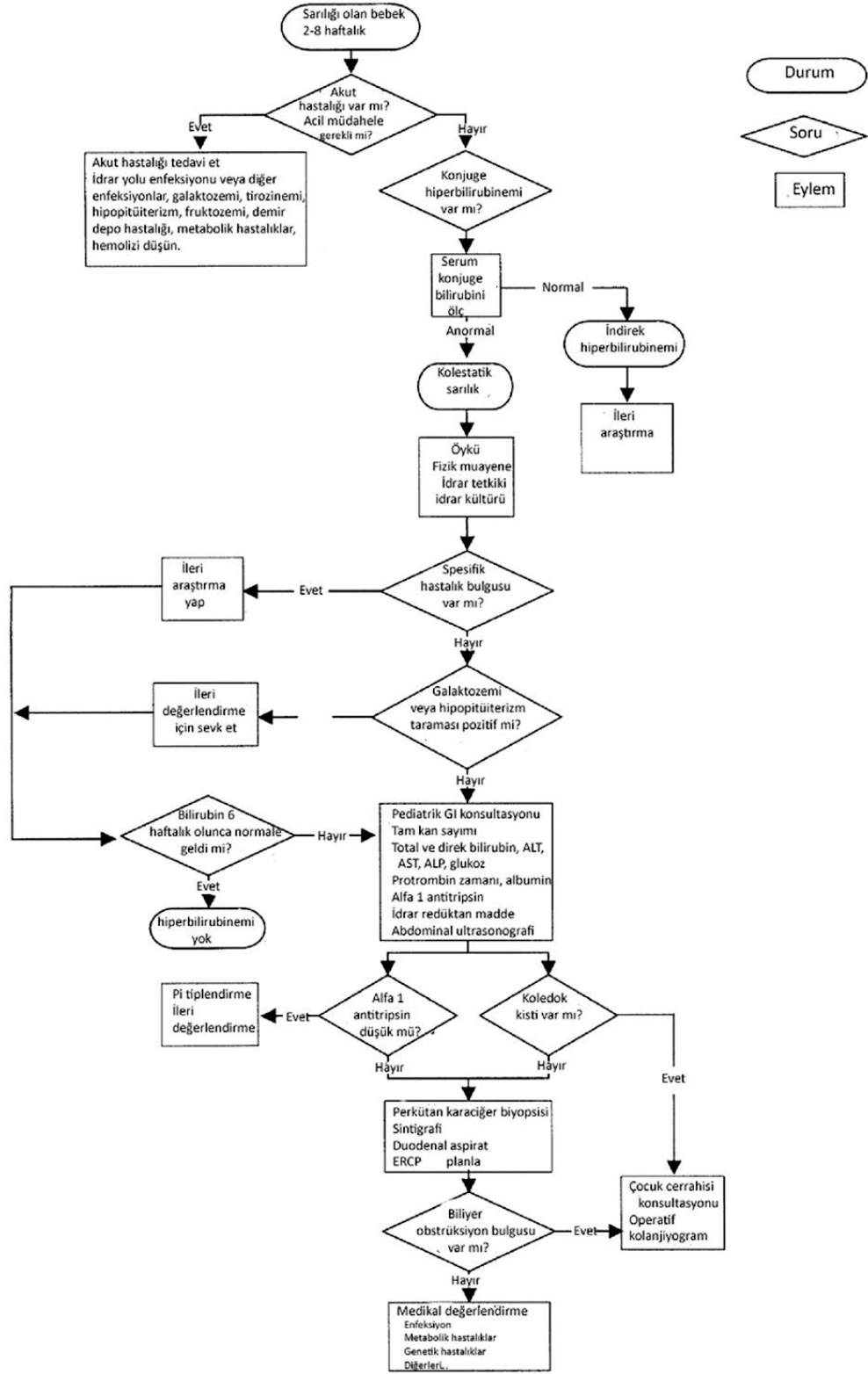
Tablo 2.4. Kolestaz hastalarının öykü ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.

	Bulgu	Yorum
Öykü	Ailede benzer hastalık öyküsü ve kardeş öyküsü	Akciğer hastalığı: Kistik fibrozis, Karaciğer ve akciğer hastalığı: AAT eksikliği, Konjenital kalp hastalığı: Alagille sendromu
	Akrabalık	Otozomal resesif hastalıklar için risk faktörü
	Maternal enfeksiyon	TORCH enfeksiyonları
	Gebelikte kolestaz	PFIC, mitokondrial hastalıklar
	Prenatal ultrasonografi	Koledok kisti ve safra yollarına bası yapan kitleler
	ABO / Rh uyumsuzluğu	Hemoliz
	Gestasyonel hafta	Prematürite
	SGA	Konjenital enfeksiyon ve kolestaz için artmış risk
	Doğum ağırlığı	Düşük doğum ağırlığı prenatal etkilenmeyi gösterir, biliyer atrezi aleyhinedir
	Neonatal enfeksiyon, İYE, sepsis	Sıklıkla konjuge hiperbilirubinemi ile ilişkilidir
	Yenidoğan taraması	Kistik fibroz, hipotiroidi
	Kusma, dışkı düzeni	Kusma - metabolik hatalıklar, İlk dışkının gecikmesi - KF, hipotiroidi, İshal - enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar
	Beslenme , parenteral beslenme	Galaktozemi, PNALD
	Genel durum	Huzursuz olması bazı metabolik hastalıklarla, letarjik olması hipotiroidi ile ilişkili olabilir.
	İdrar rengi, kokusu	Koyu renkli konjuge hiperbilirubinemi, metabolik hastalık
	Dışkı rengi	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	Hasta görünüm metabolik hastalık Sağlıklı biliyer atrezi
	Genel görünüm	Dismorfik bulgular: Alagille, trizomiler
	Baş-boyun / göz muayenesi / işitme	Konjenital enfeksiyonlar, depo hastalıkları, posterior embriotakson, katarakt, işitme: PFIC, mitokondrial
	Akciğer/kalp	Pnömoni- neonatal enfeksiyon, Kalp yetmezliği: konjestif hepatopati, Üfürüm: Alagille sendromu, kardiyak bulgular
	Karın	Distansiyon, asit, karaciğer büyüklüğü, kıvamı, dalak büyüklüğü, kıvamı, kitleler, umbilikal herni
	Deri	Peteşi, döküntü, ekimoz
	Nörolojik	Mental-motor değerlendirme, Niemann-Pick tip C Septo-optik displazi (hipopituitarizm)

İYE:İdrar yolu enfeksiyonu, **KF:**Kistik fibrozis, **PNALD:**Parenteral nütrisyon ile ilişkili karaciğer hastalığı, **TORCH:**Toksoplasma,rubella,sitomegalovirus,herpes,diger ,**PFIC:**Progresif familial intrahepatik kolestaz, **AAT:**Alfa 1 antitripsin, **SGA:**Gebelik haftasına göre küçük.

Tablo 2.5. Ayırıcı tanıya yönelik laboratuvar testleri ve yardımcı yöntemler.

Doğumsal ve doğum sonrası enfeksiyonlar		Glikojen depo tip IV	Karaciğer biyopsisi, enzim aktivitesi
Toksoplazma	IgM antikorlar	Niemann-Pick tip A	Kemik iliği depo hücreleri, sfingomiyelinaz aktivitesi
Rubella	IgM antikorlar	Niemann-Pick tip C	Kemik iliği depo hücreleri, sfingomiyelinaz aktivitesi
Sitomegalovirüs	Viral kültür için idrar, inklüzyon cismi IgM antikorlar, CMV DNA, kafa grafisi, beyin USG	Wollman	Karın grafisinde böbrek üstü bezlerinin görüntülenmesi
Sifiliz	VDRL, FTA-ABS, uzun kemik grafisi	Duktüler hipoplaziler	Karaciğer biyopsisinde 10 portal alandan altısında safra yolu yok
Hepatit B	HBs Ag, anti HBC IgM, HBV DNA	Sendromik duktüler hipoplazi	Ekokardiyografi, gözde posterior embriyotokson, kelebek vertebra, özgün yüz görünümü
Hepatit C	Anti HCV, HCV RNA	Alagille sendromu	
“Human Immundeficiency” virüs	Anti HIV virüsü, immünglobülinler, CD4	Sendromik olmayan duktüler hipoplazi	
Parvovirüs B19	IgM antikorları	Ailevi ilerleyici kolestazlar	
Enterik viral sepsis (Echo, Coxackie, adenovirüs)	Seroloji ve viral kültür	PFIC 1 (Byler)	GGT düşük, serum safra asiti artmış
Bakteriyel sepsis	Toksik granülasyon, CRP, kültür	PFIC 2	GGT düşük, serum safra asiti artmış
E.coli idrar yolu enfeksiyonu	İdrar kültürü	PFIC 3	GGT ve serum safra asiti artmış
Yapısal		Endokrin	
Safra yolu atrezisi	USG, sintigrafi, karaciğer biyopsisi, kolanjiyografi	Hipopitüitarizm	Düşük kortizol, TSH ve T4 düzeyi
Koledok kisti	USG	Hipotiroidi	Yüksek TSH, düşük T4, T3 düzeyi
Safra taşı,	USG	Genetik	
Metabolik		Trizomi 18, 21	Karyotip tayini
AAT eksikliği	Protein elektroforezi, alfa 1 antitripsin düzeyi, Fenotip tayini	İmmün	
Kistik fibroz	Ter testi, gen analizi	Yenidoğan lupusu	Anti Ro antikorları (annede ve çocukta)
Galaktozemi	Kan şekeri, galaktoz 1 fosfat üridiltransferaz	Yenidoğan hepatiti, otoimmün hemolitik anemi	Coombs testi, karaciğer biyopsisinde dev hücre
Tirozinemi	Aminoasit kromatografisi, tirozin, metiyonin, alfafetoprotein, idrar / kan süksinilaseton	İdiyopatik neonatal hepatit	Karaciğer biyopsisinde dev hücre
Früktozemi	Kan şekeri, früktoz 1 fosfat aldolaz		



Şekil 2. Kolestazlı hastanın klinik algoritması(1).

Tablo 2.6. Kolestaz hastalarında medikal destek tedavileri ve uygulama dozları.

Tedavi tipi	İlaç	Günlük doz
Koleretik ajanlar	UDKA	20 mg/kg
	Kolestramin	250-500 mg/kg
Antihistaminikler	Difenhidramin	5-10 mg/kg
	Hidroksizin	2-5 mg/kg
Yağda eriyen Vitaminler	A/ D	5.000 - 25.000 IU / 1.500 – 5.000 IU
	E / K (gerektiğinde)	50 -100 IU / 2,5 – 5 mg
Suda eriyen Vitaminler		Normalin 1-2 katı
Beslenme desteği	Kalori	140-150 kcal/kg
	Protein	1- 4 gr/kg
	Yağ	MCT(%50-60) + LCT
Mineraller	Kalsiyum	25-100 mg/kg
	Fosfor	25-50 mg/kg
	Çinko	1-2 mg/kg
Aşılama	Rutin aşı programı (HAV, HBV, MMR, HIB, Varicella,grip, pnömokok)	Serolojik kontrol ile izlenmelidir
KC nakil hazırlık (gerektiğinde)		Aile ve hastaya emosyonel destek ve bilgilendirme

LCT: Uzun zincirli trigliseritler, **MCT:** Orta zincirli trigliseritler.

2.7.2. Beslenme ve Destek Tedavileri

Kronik kolestazlı hastalarda malnutrisyon gelişebildiği için hastaların ilk görüldüğünde boy, ağırlık, boya göre ağırlık, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy değerleri alınmalı ve takip edilmelidir. Yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri de ortaya çıkar. Vücut yağ deposu triseps deri kalınlığı, protein durumu ise orta kol çevresi ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Ancak bu veriler yaygın ödem durumunda doğru sonuç vermeyebilir. Karaciğerin sentez fonksiyonunun bozuk olması nedeniyle beslenmenin albumin, transferrin ve prealbumin gibi proteinler ile değerlendirilmesi doğru sonuç vermeyecektir. Bu durumda retinol bağlayıcı protein yardımcı olabilir(32,108).

Beslenmede verilen enerji miktarı hastaların ideal ağırlıklarına (50 persentil boya göre karşılık gelen ağırlık) göre önerilenin %125'i kadar olmalıdır. Başlangıç için kalori ihtiyacı 120-150 kkal/kg olarak düşünülebilir. Verilen protein miktarı uygun kalori alırken 2-3 g/kg/gün olmalı, hepatik ensefalopati durumunda protein alımı azaltılarak 0,5-1 g/kg/gün olacak şekilde verilmelidir. Öncelikle oral yol tercih edilmelidir. Kolestazlı hastalarda kısmen suda çözünmediği için miçel oluşturmadan emilebilen orta zincirli trigliseritler (MCT) seçilmelidir. Steatore azalır, ancak yağda çözünen vitaminler ve esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linoleik asitin yerine geçmediği için büyüme geriliği, mental bozukluk, deride kuruma, trombositopeni ve

immün sistem inhibisyonu gibi pek çok sistemi ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu nedenle diyetin %50-60'ı MCT ile oluşturulurken, geri kalanı uzun zincirli yağ asitlerinden (LCT) oluşmalıdır(105,108,109).

Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emilimi için safra asitlerine ihtiyaç olduğundan, kolestaz durumunda hastalara bu vitaminlerin replasmanı sağlanamazsa 4-12 ay içinde vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler ortaya çıkmaya başlar (76). A vitamini eksikliğinde keratomalazi, gece körlüğü, retinopati ve körlüğe varabilen kalıcı kornea hasarı oluşabilir. Kronik kolestazda günlük retinol eşdeğeri olarak 5.000-25.000 IU dozlarda önerilmektedir. Hepatotoksik etkisi vardır(108,109). D vitamin bağlayıcı protein düzeyi karaciğer sentez kusuru nedeni ile yetersiz olduğu için, D vitamini eksikliğine bağlı hastaların %30 kadarında radyografik olarak rikets saptanır, %80'ninde ise kemik mineral dansitesi yetersizdir. D vitamini 3-10 katı dozlarda, 1500-5000 IU/gün olarak verilmelidir. İdrar kalsiyum (Ca^{+2})/kreatinin oranı, serum Ca, fosfor (P) ve 25 hidroksi vitamin D düzeyleri kontrollerde takip edilmelidir. E vitamini yağda eriyen vitaminler içerisinde, emiliminde en fazla safra asitlerine ihtiyaç duyan vitamin olduğu için eksikliği de en sık görülenidir. Eksikliğinde hiporefleksi, ataksi, denge, koordinasyon ve derin duyu bozukluğu, oftalmopleji, retinal disfonksiyon gibi dejeneratif ve progresif bozukluklar oluşur. Hastalarda idame olarak 50-100 IU/gün verilmeli, eksikliğinde doz 25-50 IU/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır (46). Pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X, protein C ve S sentezinde rol oynayan vitamin K'nın eksikliği, protrombin zamanında (PT) uzamayla anlaşılır. Karaciğer rezervi normalken üç günlük 1 mg/kg/gün dozda i.m. ya da i.v. olarak uygulanması ile protrombin zamanında düzelme sağlanır. Son dönem hastalarda ise PT uzamasına aPTT'de uzama da eklenir. Kronik hastalıkta hastanın kliniğine göre haftada 2-7 kez oral vitamin K 2,5-5 mg dozda verilebilir(108).

Yağ malabsorbsiyonu sonucu barsak lümeninde yağların Ca ve P ile sabunlaşması rikets ve osteopeni gelişimine neden olur. Bu hastalara fosfor 25-50 mg/kg/gün, kalsiyum 25-100 mg/kg/gün verilmelidir(108).

2.7.3. Cerrahi Tedaviler

Kasai Portoenterostomisi: Biliyer atrezinin tedavisinde ilk kez 1950’li yıllarda Kasai tarafından uygulanan yöntem, halen en sık kullanılan cerrahi işlemdir. Kasai portoenterostomisi ile safra akışının sağlanması, sarılığın ve dışkı renginin düzelmesi amaçlanır. Yeterli biliyer drenaj sağlanamayan hastalarda transplantasyon yapılması önerilmektedir(110). İşlemin en sık kolanjit olmak üzere safra stazı, portal hipertansiyon ve siroz gelişmesi gibi komplikasyonları vardır(111).

Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon: PFIC ve Alagille sendromlu hastalarda kaşıntının önlenmesi amacıyla yapılan parsiyel eksternal biliyer diversiyon safra yollarının önce barsağa, sonra cilde ağızlaştırılmasıyla safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır(112,113).

Karaciğer Transplantasyonu: Son dönem karaciğer hastalığında karaciğer transplantasyonu tek tedavi seçeneğidir(114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 25.12.2017 tarih 2017-132 sayılı kararıyla etik kurul izni alınmıştır. Çalışmamızda Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatırılarak tedavi edilmiş, taburcu edildikten sonrasında da hastanemiz gastroenteroloji ve yenidoğan takip polikliniklerinde izlemelerine devam edilmiş olan neonatal kolestaz tanılı hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesi için YYBÜ kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hasta kayıtlarına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta veri sistemi SARUS Klinik Portal (EES - Entegre Enformasyon Sistemleri Eğitim ve Danışmanlık Tic. A.Ş.) üzerinden ulaşılmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı, doğum öyküsü, varsa perinatal risk faktörleri ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, organomegali, abdominal distansiyon, kardiyak üfürüm, dismorfik bulgular, sendromik görünüm, antropometrik ölçümleri ayrıntılı olarak değerlendirilerek kaydedildi. Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde Lubchenco LO ve ark.'nın 1966 ve 1967 yıllarında yayınlamış oldukları yenidoğan persentil çizelgeleri kullanıldı. Hastaların izlemleri sırasında eşlik eden sepsis, parenteral beslenme süresi, umbilikal ven kateterizasyonu, özellikle prematüre yenidoğanlar için respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama öyküsü ve göz muayeneleri kaydedildi. Yapılmışsa karaciğer biyopsisi ve ekokardiyografi bulguları not edildi.

Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL altındayken konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL üzerinde olması, konjuge bilirubin düzeyinin 2 mg/dL üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken konjuge bilirubinin totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edildi.

Hastaların tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, total ve konjuge bilirubin, albumin, serum glukoz düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemler ile çalışıldı (AST: normal <75 U/L, ALT: normal < 45 U/L, ALP normal <406 U/L). GGT yüksekliği için serum düzeyinin > 122 U/L olması kabul edildi. ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, konjuge bilirubinin başvuru sırasında ve izlem boyunca saptanan en yüksek değerleri ile en son izlemdeki ölçülen değerleri kaydedildi. Alfa-1 antitripsin için referans aralığı 0,94-1,56 g/l, alfa fetoprotein için Blohm ve ark. (1998) çalışmasındaki hasta yaşına göre değerlendirilen referans aralıkları alındı(115).

Tam kan sayımı parametreleri (WBC, Hb, plt) hastanemiz merkez ve acil laboratuvarında lazer yöntemiyle Beckman Couter LH 780 Analyzör cihazında otoanaliz yöntemi ile elde edildi.

Biyokimyasal tetkikler (AST, ALT, total bilirubin, konjuge bilirubin, GGT, ALP, albümin, glukoz) hastanemiz biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Chemistry Analyzer AU480 cihazıyla çalışıldı. aPTT, PT, INR tetkikleri ACLTOP 500 CTS cihazında 4000 devirde 10 dak. santrifüj sonrası elde edilen plazmadan çalışıldı.

Yapılan kan tetkiklerinin referans aralıkları Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Neonatal kolestazlı hastaların laboratuvar bulgularının normal ve patolojik olarak değerlendirilmesi.

Tetkik	Referans aralığı*	Birim	Patolojik
WBC	5 – 20	(10 ³ /μL)	
Hb	12,5 - 21	(g/dl)	
PLT	150 – 350	(10 ³ /μL)	
Glukoz	60 – 100	(mg/dl)	<40
AST	<75	(U/L)	>75
ALT	<45	(U/L)	>45
Albumin	3,8 – 5,4	(g/dl)	<2,0
GGT	12 – 122	(U/L)	>122
ALP	48 – 406	(U/L)	>406
aPTT	19,7 – 27,6	(sn)	
PT	9,4 – 3,7	(sn)	
INR	0,82 – 1,20	-	>1,20

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarı referans aralıkları. **WBC:** Beyaz Kan Hücresi, **Hb:** Hemoglobin, **PLT:** Trombosit, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio)

Hastaların neonatal kolestaz etyolojisinin belirlenebilmesi için yapılmış olan ter testi, serum-idrar aminoasit kağıt kromatografisi, idrarda redükten madde ve TORCH serolojileri kaydedildi. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda kan ve idrar kültürü, idrar organik asit analizi, göz muayenesi veya spesifik hastalığa yönelik enzim analizi gibi yapılmış ileri değerlendirmeleri varsa kaydedildi. Yine hastanemiz Radyoloji Ana Biliminde yapılmış olan abdominal ve hepatobiliyer sistem, kranial ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Prognozları açısından iyileşmiş, kısmen iyileşmiş ve kaybedilmiş olup olmadıklarına göre değerlendirildi.

Hastalar arasında total ve konjuge bilirubin düzeyleri normal sınırlara gerilemiş, AST ve ALT düzeyleri normal sınırların 2 katından az olan hastalar iyileşmiş, total ve konjuge bilirubin düzeyleri gerilemiş, AST ve ALT düzeyleri normal sınırların 5 katından az olan hastalar kısmen düzelmiş olarak gruplandı.

Yenidoğan bebekler doğum haftasına göre >37 hafta term, 34 hafta – 36 6/7 hafta geç preterm, 32 hafta – 33 6/7 hafta orta derece preterm, 28 hafta – 31 6/7 hafta ileri derece preterm <28 hafta çok ileri derece preterm doğum olarak sınıflandırılmıştır. Doğum ağırlığına göre ise <2000 gr olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), <1500 gr olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), <1000 gr olanlar çok çok düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) olarak gruplandırılmıştır(116). Çalışmamızda hastalar bu sınıflandırmaya göre <2000 gr ve ≥2000 gr olarak 2 gruba ve term bebekler, geç- orta derece preterm doğumlu bebekler, ileri- çok ileri derece preterm bebekler olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Hastalar aşağıda verildiği gibi gruplara ayrılarak, elde edilen verileri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak analizleri yapıldı.

1. Doğum ağırlığı <2000 gr. ve ≥2000 gr. olanlar
2. Gebelik haftası <32 hafta olanlar, 32 hafta – 36 hafta + 6 gün arası olanlar, ≥ 37 hafta olanlar
3. Total parenteral beslenme süresi ≤15 gün ve >15 gün olanlar
4. Etyolojisinde metabolikler hastalık olanlar ve diğerleri
5. Hayatını kaybedenler, iyileşenler ve kısmen düzelenler

6. Etiyolojisi obstruktif kaynaklı ve hepatosellüler kaynaklı olanlar
7. Hepatosellüler kaynaklı hastalar kendi içerisinde idiyopatik, metabolik, enfeksiyöz, kromozomal anomaliler, toksik, diğer olarak gruplandırılarak karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca ve minimum-maksimum olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup kıyaslamasında Kruskal Wallis; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Student t testi, ikiden fazla grup kıyaslamasında ANOVA testi kullanıldı ve grup içinde istatistiksel farklar ikili kıyaslamalar ile Mann Whitney U ya da Student t testi ile değerlendirildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher'in Exact testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 99 hasta dahil edildi. Hastaların 45'i kız (%45,5), 54'ü erkek (%54,5), hastaneye doğum sonrası ortalanca başvuru günü 5.gün (0-62), başvuru sırasında ortalanca vücut ağırlığı 2246 g (580-4350) idi. Vücut ağırlığı <10 persentil olan 33 (%33,3), 10-90 persentil olan 61 (%61,6), >90 persentil olan 5 (%5,1) hasta vardı. Baş çevresi <10 persentil olan 19 (%19,2), 10-90 persentil olan 68 (%68,7), >90 persentil olan ise 10 (%10,1) hasta vardı.

En sık başvuru şikayeti 50 hastada (%50,5) görülen solunum sıkıntısı idi. Bunu 29 hastada (%29,3) kusma, 25 hastada (%25,3) görülen sarılık izlemekteydi. Öykülerinde başvuru sırasında hastaların ortalanca yaşı 5 gün (0-62), gebelik yaşı 36 hafta (25-43), doğum ağırlığı 2300 g (575-4370) idi. Gebelik haftasına göre hastaların 23'ü (%23,2) 25-31^{6/7} hafta arasında, 34'ü (%34,3) 32-36^{6/7} hafta arasında, 42'si (%42,4) 37-43 hafta arasında; 69'u (%69,7) sezaryen (C/S), 30'u normal vajinal yol (NVY) ile doğmuştu.

Anne-baba arasında akrabalık 41 (%41,4), ailede benzer hastalık öyküsü 10 (%10,1), kardeş ölüm öyküsü 32 hastada (%32,3) olduğu öğrenildi. Ortanca anne yaşı 26 (17-41); baba yaşı 30 (16-47) idi. Başka merkezlerden sevk edilen 84 (%84,8) hasta vardı. Hastalardan 24'üne (%24,2) doğdukları merkezde doğum sonrası pozitif basınçlı ventilasyon dahil olmak üzere canlandırma uygulanmıştı. Asfiktik doğum öyküsü 19 hastada (%19,2) vardı; 15'i hafif ve 4'ü ağır asfiksi idi.

İzlem sırasında hastaların 71'i (%71,7) sadece anne sütü, 23'ü (%23,2) anne sütü ve mama, 5'i (%5,1) ise sadece mama ile beslenmekteydi. TPN verilmiş olan 78 (%78,8) hasta olup, ortalanca TPN beslenme süresi 16 gün (1-124) idi. Takiplerinde 82 hastaya (%82,8) sepsis, 54 hastaya (%54,5) respiratuvar distress sendromu (RDS), 25 hastaya (%25,3) nekrotizan enterokolit (NEC), 10 hastaya (%10,1) bronkopulmoner displazi (BPD), 26 hastaya (%26,3) dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) tanısı konuldu. Başvuru şikayetlerinde nöbet geçiren 3 hasta da dahil olmak üzere, izlemleri süresince 16 hasta (%16,2) nöbet geçirdi. Umbilikal ven kateterizasyonu (UVK) 59 hastaya (%59,6) uygulanmıştı, 7 hastada (%9,3) hipotiroidi, 7 hastada (%7,1) hipoglisemi saptandı.

Fizik muayenelerinde en sık bulgu olan batın distansiyonu 46 hastada (%46,5) mevcutken, 34 hastada (%34,3) üfürüm, 32 hastada (%32,3) ikter, 30 hastada (%30,3) organomegali (20 hepatomegali, 9 hepatosplenomegali, 1 splenomegali), 19 hastada (%19,2) solunum yetmezliği, 17 hastada (%17,2) dismorfik bulgular vardı. Olguların 6'sı (%6,1) hipoaktifken, 8 hasta (%8,1) hipotonikti. Hastaların öykü, fizik muayene, başvuru şikayetleri, eşlik eden durumları ile ilgili bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Başvuru sırasındaki laboratuvar tetkiklerinde 36 (%36,3) hastada konjuge hiperbilirubinemi varken diğer hastaların takibinde kolestaz gelişti. AST yüksekliği 41 (%41,4), ALT yüksekliği 27 (%27,7), anemi 44 (%44,4), trombositopeni 46 (%46,4), GGT bakılan 63 hastadan 31'inde (%49,2) GGT yüksekliği mevcuttu. Koagülasyon bakılan 89 hastadan 61'inde (%68,5) oranında INR yüksekliği olan vardı. Başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tiroid fonksiyonları bakılan 75 hastanın 7'sinde (%9,3) hipotiroidi, 1'inde (%1,3) hipertiroidi saptandı. Kolestaz etyolojisinin belirlenebilmesi için yapılan testlerinin (18 hasta) hepsi normal sonuçlandı. Alfa 1-antitripsin (AAT) düzeyi bakılan 31 hastanın 4'ünde (%12,9) normalin altında bulundu. AAT eksikliği olan hastalardan 2'si galaktozemi, 1'i DGUOK, 1'i anorektal immaturite nedeniyle gecikmiş beslenmenin eşlik ettiği premature olup TPN ilişkili kolestaz tanısı aldı. Alfa fetoprotein (AFP) düzeyi çalışılan 35 hastadan 10'unda (%28,5) yaşa göre referans aralıklarının üzerinde idi. AFP yüksekliği olan hastalardan 4'ü TPN ilişkili kolestaz, 2'si idiyopatik intrahepatik kolestaz, 1'i PFIC-3, 1'i CMV kolestazı, 1'i DGUOK, 1'i galaktozemi tanısı aldı.

Hastalardan 88'ine abdominal ultrasonografi (USG) yapıldı. Bunlardan 42'sinin (%47,7) bulguları normal iken; 23 hastada (%26,1) safra çamuru, 4 hastada (%4,5) HM, 1 hastada (%1,1) HSM, 1 hastada (%1,1) SM, 4 hastada (%4,5) akalküloz kolesistit, 3 hastada (%3,4) hepatosteatoz, 3 hastada (%3,4) safra kesesi lojunda kese artığı, 2 hastada (%2,2) safra yolları ve koledok non-vizualize, 2 hastada (%2,2) safra yollarında dilatasyon, 1 hastada (%1,1) konjenital vasküler anomali, 4 hastada (%4,5) bası yapan kitle (2 hematoma, 1 kist, 1 hemanjiyom), 1 hastada (%1,1) karaciğerde kaba granüler görünüm saptandı.

Tablo 4.1. Hastaların öykü, fizik muayene bulguları ve eşlik eden durumları.

Bulgu	n	%	Bulgu	n	%
Cinsiyet			Eşlik eden durumlar		
Kız	45	45,5	Sepsis	82	82,8
Erkek	54	54,5	TPN ile beslenme	78	78,8
Başvuru Şikayetleri			UVK öyküsü	59	59,6
Solunum sıkıntısı	50	50,5	RDS	54	54,5
Kusma	29	29,3	DIC	26	26,3
Sarıklık	25	25,3	NEC	25	25,3
Gelişme geriliği, preterm	18	18,2	Asfiksi	19	19,2
Batın distansiyonu	17	17,2	Kanama	19	19,2
Beslenme güçlüğü	14	14,1	IVK	18	18,1
Sendromik görünüm	4	4	Nöbet geçirme	16	16,2
Kanama	4	4	BPD	10	10,1
Nöbet	3	3	Hipotiroidi	7	9,3
Hipotoni	2	2	Hipoglisemi	7	7,1
Morarma	2	2	Konjenital kalp hastalığı	7	7,1
Uyku hali	2	2	Fizik muayene		
Huzursuzluk	2	2	Distansiyon	46	46,5
Öykü			Üfürüm	34	34,3
SGA	17	17,2	İkter	32	32,3
AGA	76	76,8	Diğer	30	30,3
LGA	6	6,1	HM	20	20,2
NVY doğum	30	30,3	Solunum yetmezliği	19	19,2
C/S doğum	69	69,7	Dismorfi	17	17,2
Sadece anne sütü	71	71,7	Kutis marmoratus	10	10,1
Sadece mama	5	5,1	HSM	9	9,1
Mama ve Anne sütü	23	23,2	Katarakt	8	14,2
Aile öyküsü	10	10,1	Hipotonik	8	8,1
Kardeş ölüm öyküsü	32	32,3	Hipoaktif	6	6,1
Akrabalık	41	41,4	Akolik gaita	5	5,1
Transport	84	84,8	SM	1	1
Canlandırma	24	24,2	Doğum ağırlığı (gr)*	2300 (575-4370)	
Preeklampsi	7	7,1	TPN süre (gün)*	16 (1-124)	
Prenatal enfeksiyon	21	21,2	Başvuru yaş günü*	5 (0-62)	
			Gebelik haftası*	36 (25-43)	
			İzlem süresi*	82 (1-1072)	

*Veriler ortanca (minimum- maksimum) olarak verilmiştir. **SGA:** Small for gestational age, **AGA:** Appropriate for gestational age, **LGA:** Large for gestational age, **NVY:** Normal vajinal yol, **TPN:** Total parenteral nutrisyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **RDS:** Respiratuvar distress sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **DIC:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **IVK:** İntravasküler kanama, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **HM:** Hepatomegali, **HSM:** Hepatosplenomegali, **SM:** Splenomegali.

Tablo 4.2. Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar sonucu	n	%	Patolojik	Birim
Anemi	44	44,4	<12,5	(g/dl)
Trombositopeni	46	46,4	<150	(10 ³ /μL)
Hipoglisemi	10	10,1	<40	(mg/dl)
AST yüksekliği	41	41,4	>75	(U/L)
ALT yüksekliği	27	27,2	>45	(U/L)
Hipolbuminemi	5	5	<2,0	(g/dl)
GGT yüksekliği	31	49,2	>122	(U/L)
ALP yüksekliği	26	26,2	>406	(U/L)
INR yüksekliği	61	68,5	>1,20	-

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gamaglutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, INR: Uluslararası Standardize Oranı (International Normalized Ratio).

Ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilen 95 hastadan 5'inde (%5,2) normal EKO bulguları vardı, 51 hastada (%53,6) patent foramen ovale (PFO), 34 hastada (%35,7) sekundum atrial septal defekt (ASD), 18 hastada (%18,9) ince patent duktus arteriozus, 5 hastada (%5,2) ventriküler septal defekt (VSD), 9 hastada (%9,4) ASD+VSD, 19 hastada (%20) kapak anomalisi (8 pulmoner stenoz, 5 mitral yetmezlik, 5 trikuspid yetmezlik, 1 aort yetmezliği), 7 hastada (%7,4) pulmoner hipertansiyon, 6 hastada (%6,3) kardiyak hipertrofi (3 septal, 2 sol ventrikül, 1 sağ ventrikül), 3 hastada (%3,1) interatrial septum anevrizması, 2 hastada (%2,1) aort koarktasyonu, 2 hastada (%2,1) hipoplastik sol kalp, 1 hastada (%1) septik miyokardit mevcuttu.

Karaciğer biyopsisi yapılan 13 hastadan 11'inde (%84,6) kolestatik hepatit, 7'sinde (%53,8) hidropik dejenerasyon, 8'inde (%61,5) ekstrasmedüller hematopoez, 12'sinde (%92,3) mikst inflamasyon, 4'ünde (%30,8) multinükleer dev hücre formasyonu, 4'ünde (%30,8) duktopeni, 3'ünde (%23,1) hafif derecede fibrotik aktivite, 7 hastada (%53,8) demir ve/veya bakır birikimi mevcuttu. Karaciğer biyopsi sonuçları Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

Göz muayenesi yapılan 56 hastanın 37'sinde (%66,1) normal bulgular vardı. 8 hastada katarakt, 5 hastada evre 1 premature retinopatisi (ROP), 2 hastada evre 2 ROP, 3 hastada evre 3 ROP, 1 hastada bilateral posterior embriyotokson, 1 hastada hiperplastik persistan vitreus saptandı.

Tablo 4.3. Karaciğer biyopsisi bulguları.

Biyopsi bulgusu	Obstruktif n:2	Metabolik n:1	İdiyopatik n:9	Toksik n:1
Kolestatik hepatit	1	1	8	1
Hidropik dejenerasyon	2	1	4	0
Ekstramedüller hematopoez	0	0	8	0
Mikst inflamasyon	2	1	8	1
Multinükleer dev hücre formasyonu	1	0	3	0
Demir Bakır Birikimi				
Demir Hafif	0	0	1	0
Bakır Hafif	0	0	1	0
Demir+Bakır	2	0	3	0
Duktopeni	0	0	4	0
Hafif derecede fibrotik Aktivite	1	0	2	0
Hemosiderozis bulguları	0	0	2	0
Ekstrahepatik tipte kolestaz	2	0	0	0
Submasif hepatik nekroz	0	0	1	0
Nodüler formasyon	0	1	0	0
Nekroinflamatuvar aktivite Odakları	0	0	2	0

Kolestaz etyolojisi olarak 8 hastada (%8,1) obstruktif kaynaklı hastalıklar, 91 hastada (%91,9) ise hepatosellüler hastalıklar saptandı. Hepatosellüler hastalıklar kendi içinde enfeksiyon kaynaklı olanlar 29 hasta (%29,3), metabolik hastalıklar 22 hasta (%22,2), toksik nedenli olanlar 12 hasta (%12,1), idiyopatik intrahepatik hastalıklar 10 hasta (%10,1), kromozomal hastalıklar 4 hasta (%4) ve diğer hastalıklar 14 hasta (%14,1) olarak gruplandı. Tablo 4.4'te hastaların etyolojik sınıflandırılması ve kolestaz yapan nedenler gösterilmiştir.

Hastalardan gebelik haftası ≥ 37 hafta olanlarda metabolik hastalık görülme sıklığı, 32-36^{6/7} hafta ve <32 hafta olanlardan yüksekti (sırasıyla p: 0,004 / $<0,001$). Gebelik haftası <32 hafta olanlarda, ≥ 37 hafta olanlara göre enfeksiyon kaynaklı kolestaz sıklığı daha yüksekti (p: 0,014). Genel karşılaştırmada toksik hastalık sıklığı istatistiksel olarak farklı (p:0,012) çıksa da, grup içi ikili karşılaştırmalarda toksik hastalık sıklığı açısından fark saptanmadı (p $>0,05$). Doğum ağırlığına göre yapılan grupta metabolik hastalık sıklığı ≥ 2000 g olanlarda daha yüksek (p $<0,001$), toksik nedenli kolestaz sıklığı ise <2000 g olanlarda daha yüksek saptandı (p:0,025).

Toksik nedenli kolestaz sıklığı parenteral beslenme süresi >15 gün olanlarda, TPN süresi 15 gün ve altında olanlardan daha yüksekti (p:0,014). Eksitus olan, iyileşen ve kısmen iyileşen hastalar karşılaştırıldığında obstruktif hastalık yaşayanlarda daha sık (p:0,045), enfeksiyona bağlı kolestaz ise eksitus olan hastalarda daha sık olarak saptandı (p:0,003). Gruplar arasındaki diğer etyolojik nedenler arasında fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Neonatal kolestazlı olgularda etyolojik nedenler.

ETYOLOJİ	n (%)	n (%)	
OBSTRUKTİF HASTALIKLAR	8 (8,1)		
Safra çamuru	5		
Biliyer atrezi	2		
Kistik higroma	1		
HEPATOSELLÜLER HASTALIKLAR	91 (91,9)		
1. Enfeksiyon kaynaklı	29 (29,3)	3. Toksik nedenler	12 (12,1)
Sepsis	24	TPN kolestazı	11
Konjenital pnömoni	2	Bağımlı anne bebeği	1
CMV kolestazı	1	4. İdiyopatik	10 (10,1)
Konjenital toxoplazmozis	1	İdiyopatik neonatal hepatit	6
Mekonyum pnömonisi	1	Duktopeni	2
2. Metabolik hastalıklar	22 (22,2)	Alagille sendromu	1
Galaktozemi	10	PFIC 3	1
Konjenital laktik asidoz	3	5. Kromozomal anomali	4 (4)
MSUD	1	Trizomi 21	2
DGUOK	1	Trizomi 18	2
Glutarik asidüri tip 1	1	6. Diğer	14 (14,1)
Wolmann hastalığı	1	Perinatal asfiksi	6
Sitrülinemi	1	Konjenital kalp hastalığı	5
İzovalerik asidemi	1	Portosistemik şant	1
Megdel sendromu	1	Preeklampatik anne bebeği	1
Pridoksal 5 fosfat eksikliği	1	İSPA	1
Mitokondrial hastalık	1		

TPN: Total parenteral nutrisyon, **İSPA:** İnek sütü protein alerjisi, **MSUD:** Maple syrup urine disease,

DGUOK: Deoksiguanozin kinaz eksikliği, **PFIC:** Progresif familyal intrahepatik kolestaz,

Tablo 4.5. Neonatal kolestazlı olgularda etyolojik nedenlerin gruplarına göre karşılaştırılması.

Etyoloji Gruplar	Obstruktif n:8 n(%)	Metabolik n:22 n(%)	İdiyopatik n:10 n(%)	Toksik n:12 n(%)	Enfeksiyon n:29 n(%)	Kromozomal n:4 n(%)	Diğer n:14 n(%)
Gebelik haftası							
<32 hafta n:23	3 (13)	0 (0)	2 (8,7)	5 (21,7)	11 (47,8)	0 (0)	2 (8,7)
32-36 ^{6/7} hafta n:34	2 (5,9)	4 (11,8)	5 (14,7)	6 (17,6)	12 (35,3)	2 (5,9)	3 (8,8)
≥37 hafta n:42	3 (7,1)	18 (42,9)	3 (7,1)	1 (2,4)	6 (14,3)	2 (4,8)	9 (21,4)
p değeri	0,596	<0,001	0,536	0,036	0,012	0,516	0,203
Doğum ağırlığı							
<2000 g n:41	4 (9,8)	0 (0)	7 (17,1)	9 (22)	16 (39)	2 (4,9)	3 (7,3)
≥2000 g n:58	4 (6,9)	22 (37,9)	3 (5,2)	3 (5,2)	13 (22,4)	2 (3,4)	11 (19)
p değeri	0,715	<0,001	0,087	0,025	0,074	1,00	0,101
TPN süresi							
≤15 gün n:38	5 (13,2)	6 (15,8)	3 (7,9)	2 (5,3)	12 (31,6)	3 (7,9)	7 (18,4)
>15 gün n:39	1 (2,6)	7 (17,9)	4 (10,3)	10 (25,6)	12 (30,8)	1 (2,6)	4 (10,3)
p değeri	0,108	0,800	1,00	0,014	0,939	0,358	0,306
Prognoz							
Eksitus n:32	0 (0)	9 (28,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	16 (50)	1 (3,1)	3 (9,4)
Yaşayan n:56	7 (12,5)	12 (21,4)	9 (16,1)	7 (12,5)	11 (19,6)	3 (5,4)	7 (12,5)
p değeri	0,045	0,478	0,086	0,478	0,003	1,00	0,741

Tüm hastaların ortalama izlem süresi 82 gün (1-1072) olarak saptandı. Hastaların izleminde 59'unda (%59,5) konjuge hiperbilirubinemi normal aralığa geriledi. Ayrıca, 63 hastada (%63,6) AST, 64 hastada (%64,6) ALT, 72 hastada (%72,7) ALP değerleri normal aralığa gerilerken, kontrol olarak 55 hastadan alınan GGT düzeylerinin 42'si (%76,3) normal aralıkta saptandı.

Neonatal kolestazı olan hastaların 32'si (%32,3) izlem sırasında hayatını kaybetti. Bu hastaların 16'sı (%16,1) enfeksiyon kaynaklı kolestazı olan gruptandı. İzleminde neonatal kolestazlı hastalardan 49'u (%49,4) iyileşme gösterirken, 7 hastada (%7,1) kısmen düzelme oldu. Kontrole gelmeyen 7 hasta vardı, 4 hasta ise (3'ü konjenital kalp, 1'i konjenital laktik asidoz nedeniyle ikametne yakın merkeze) tedavilerinin devamı için sevk edildi. Hastaların etyolojik gruplarına göre prognozları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Neonatal kolestaz olgularının etyolojik gruplarına göre prognozları.

Etyoloji	İyileşme n:49 n (%)	Kısmi düzelme n:7 n (%)	Eksitus n:32 n (%)	Sevk n:4 n (%)	Kayıp n:7 n (%)
Obstruktif hastalıklar	6 (6,1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Enfeksiyon hastalıkları	10 (10,1)	1 (1)	16 (16,1)	0 (0)	2 (2)
Metabolik hastalıklar	11 (11,1)	1 (1)	9 (9,1)	1 (1)	0 (0)
Toksik nedenler	6 (6,1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
İdiyopatik	7 (7,1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Kromozomal hastalık	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Diğer	6 (6,1)	1 (1)	3 (3)	3 (3)	1 (1)

4.1 Obstruktif Kolestaz Ve Hepatosellüler Kolestaz Gruplarının Değerlendirilmesi

Toplam 99 hastadan obstruktif ve hepatosellüler kolestaz gruplarının başvuru şikayetleri, başvuru günü, fizik muayene, eşlik eden durumlar, laboratuvar bulguları ve prognozları karşılaştırıldı. Obstruktif grupta 8 (%8,1), hepatosellüler grupta 91 hasta (%91,9) vardı. Obstruktif grupta 8 hastadan 5'i (%62,5) safra çamuru, 2'si (%25) biliyer atrezi, 1'i (%12,5) kistik higroma tanısı aldı. Hepatosellüler hastalıklar ise enfeksiyon kaynaklı olanlar 29 (%29,3), metabolik hastalıklar 22 (%22,2), toksik nedenli olanlar 12 (%12,1), idiyopatik intrahepatik hastalıklar 10 (%10,1), kromozomal hastalıklar 4 (%4) ve diğer hastalıklar 14 hasta (%14,1) olarak alt gruplara ayrıldı. Obstruktif grupta 4 kız (%50), 4 erkek (%50); diğer grupta 41 kız (%45,1), 50 erkek (%54,9) hasta vardı (p: 1,00). Obstruktif grupta ortalama gebelik 35 hafta (26-43) idi. Hepatosellüler grupta ise ortalama gebelik yaşı ortalama 35 hafta (25-4) idi (p: 0,857). Obstruktif gruptaki hastaların ortalama doğum ağırlıkları ortalama 2385 g (1080-3775) iken; hepatosellüler grupta ortalama 2300 g (575-4370) olarak kaydedildi (p: 0,585). Her iki grup arasında cinsiyet, gebelik haftası ve doğum ağırlığı açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaneye ortalama başvuru günü obstruktif grupta 6 gün (1-12) iken, hepatosellüler grupta 5 gün (0-62) idi (p: 0,837). Hastaneye başvuru şikayeti olarak obstruktif grupta en sık kusma (4 hasta, %50), ikinci sırada batın distansiyonu (3 hasta, %37,5) varken; hepatosellüler grupta en sık solunum sıkıntısı (48 hasta, %52,7), sonra sırasıyla kusma (25 hasta, %27,5), sarılık (23 hasta, %27,5) ve gelişme geriliği (18 hasta, %19,8) idi. Başvuru şikayetleri ve başvuru günleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Obstruktif grupta 7 hasta (%87,5), hepatosellüler grupta 77 hasta (%84,8) hastanemize başka merkezlerden sevk edilmişti. Hepatosellüler grupta canlandırma öyküsü 23 hastada (%25,3), obstruktif grupta 1 hastada (%12,5) vardı. Sezaryen ile doğum obstruktif grupta %75 oranında iken, hepatosellüler grupta %69 oranındaydı. Canlandırma öyküsü, doğum şekli, sevk edilme durumları açısından gruplar arası fark saptanmadı (p>0,005). Başvuru sırasında kolestazi olan 36 hastadan 2'si (%25) obstruktif grupta, 34'ü (%37,4) hepatosellüler grupta idi (p:0,707). Her iki grubun fizik muayene bulguları arasında da fark yoktu (p>0,05). Gruplar arasındaki cinsiyet, başvuru günü, gebelik haftası, doğum ağırlığı,

başvuru şikayetleri ve fizik muayeneleri açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların öykülerine ve fizik muayenelerine göre karşılaştırılması.

Özellik	Obstruktif n:8 n (%)	Hepatosellüler n:91 n (%)	P
Cinsiyet			1,00
Kız	4 (50)	41 (45,1)	
Erkek	4 (50)	50 (54,9)	
Başvuru Şikayetleri			
Kusma	4 (50)	25 (27,5)	0,228
Sarılık	2 (25)	23 (25,3)	1,00
Solunum sıkıntısı	2 (25)	48 (52,7)	0,160
Beslenme güçlüğü	1 (12,5)	13 (14,3)	1,00
Batın distansiyonu	3 (37,5)	14 (15,4)	0,136
Gelişme geriliği, prematüre	0 (0)	18 (19,8)	0,344
Nöbet	0 (0)	3 (3,3)	1,00
Kanama	0 (0)	4 (4,4)	1,00
Öykü			
Aile öyküsü var	0 (0)	10 (11)	1,00
Kardeş ölüm öyküsü	2 (25)	30 (33)	0,446
Akrabalık	1 (12,5)	40 (44)	0,135
Fizik Muayene			
Vücut ağırlığı <10 persentil	2 (25)	31 (34,1)	0,715
İkter	3 (37,5)	29 (31,9)	0,711
HM	0 (0)	20 (22)	0,353
HSM	0 (0)	9 (9,9)	1,00
Üfürüm	3 (37,5)	31 (34,1)	1,00
Distansiyon	5 (62,5)	41 (45,1)	0,466
Dismorfi	1 (12,5)	16 (17,6)	1,00
Hipoaktif	0 (0)	6 (6,6)	1,00
Kutis marmoratus	0 (0)	10 (11)	1,00
Solunum yetmezliği	1 (12,5)	18 (19,8)	1,00
Hipotoni	0 (0)	8 (8,8)	1,00
Akolik gaita	2 (25)	3 (3,3)	0,051

HM: Hepatomegali, **HSM:** Hepatosplenomegali, **VA:** Vücut ağırlığı.

Neonatal kolestaza eşlik eden durumlar gruplar arasında değerlendirildiğinde obstruktif grupta en sık sepsis %75 (n:6) ve TPN ile beslenme %75 (n:6), hepatosellüler grupta en sık sepsis %83,5 (n:76) olarak bulundu. Hepatosellüler grupta 72 hasta (%79,1) TPN ile beslenirken, 56 hastanın (%61,5) UVK öyküsü, 51 hastada (%56) RDS, 26 hastada (%28,6) DIC, 23 hastada (%25,3) NEC, 18 hastada (%19,8)

asfiktik doğum öyküsü vardı. TPN ile beslenme süresi obstruktif grupta ortalama 14 gün (5-18), hepatosellüler grupta 18 gün (1-124) olarak hesaplandı. TPN ile beslenme süreleri arasında her iki grup arasında fark yoktu (p: 0,160). Eşlik eden durumlar açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri >0,05). Gruplara eşlik eden durumlar ve TPN ile beslenme sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	Obstruktif n:8	Hepatosellüler n:91	p
Konjenital kalp hastalığı	0 (%0)	7 (%7,7)	1,00
Asfiksi	1 (%12,5)	18 (%19,8)	0,802
RDS	3 (%37,5)	51 (%56,0)	0,463
Sepsis	6 (%75)	76 (%83,5)	0,622
NEC	2 (%25)	23 (%25,3)	1,00
BPD	0 (%0)	10 (%11)	0,613
DIC	0 (%0)	26 (%28,6)	0,106
Nöbet	0 (%0)	16 (%17,6)	0,347
Kanama	0 (%0)	19 (%20,9)	0,347
Hipotiroidi	0 (%0)	9 (%9,9)	1,00
Hipoglisemi	0 (%0)	7 (%7,7)	1,00
UVK öyküsü	3 (%37,5)	56 (%61,5)	0,263
IVK	2 (%33,4)	16 (%23,5)	0,604
TPN	6 (%75)	72 (%79,1)	0,676

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **DIC:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:** İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Obstruktif ve hepatosellüler kolestaz gruplarının başvuru sırasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Başvuru anındaki laboratuvar değerleri arasında gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Obstruktif grubun başvuru sırasında ortalama lökosit düzeyi hepatosellüler gruba göre yüksek saptandı (p: 0,023). Obstruktif grubun ortalama lökosit sayısı $14,7 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (13,2-26,4) bulunurken; hepatosellüler grubun ortalama lökosit sayısı $10,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (4,9-34,9) bulundu. Hemogloblin ve trombosit ortalama değerleri hepatosellüler

grupta daha düşükken, INR ortalanca değeri hepatosellüler grupta daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak farka neden olmamıştı ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Başvuru tetkikleri	Obstruktif n (%)	Hepatosellüler n (%)	p
Kolestaz	2 (25)	34 (37,4)	0,707
Anemi	3 (37,5)	41 (45)	0,730
Trombositopeni	4 (50)	42 (46,2)	1,00
GGT yüksekliği	4 (66,7)	27 (47,4)	0,426
AST yüksekliği	3 (37,5)	38 (41,8)	1,00
ALT yüksekliği	0 (0)	27 (29,7)	0,103
INR yüksekliği	5 (62,5)	56 (69,1)	0,703

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gamaglutamil Transferaz, INR: Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Her iki grubun ortalanca konjuge bilirubin başvuru sırası ve izlem sırasındaki maksimum değerleri hepatosellüler grupta hafif yüksek olup, bu istatistiksel farka neden olmamıştı ($p>0,05$). Ortanca AST değerleri başvuru anında hepatosellüler grupta daha yüksek, maksimum değerlerin ortancası obstruktif grupta daha yüksek saptandı. ALT değerleri başvuru anında hepatosellüler grupta yüksek, maksimum ve son değerleri obstruktif grupta yüksek idi. Her iki grubun AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). GGT ve ALP ilk ve son değerleri her iki grup arasında benzerdi. İki grubun laboratuvar bulguları Tablo 4.10'da karşılaştırılmıştır.

Ortanca izlem süresi obstruktif grupta 185,5 gün (17-661) iken, hepatosellüler grupta 72 gün (1-1072) idi. Her iki grup arasında izlem süreleri arasında fark yoktu ($p: 0,171$). Hepatosellüler grupta eksitus olan hasta sayısı 32 (%39,5) iken, obstruktif grupta hayatını kaybeden olmadı, mortalite iki grup arasında farklı bulundu ($p: 0,045$). Her iki grup arasında prognoz ve izlem sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.10. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar bulguları	Obstruktif n:8	Hepatosellüler n:91	p
Lökosit	14,7 (13,2-26,4)	10,8 (4,9-34,9)	0,023
Hb	14,5 (11,5-16,9)	13 (7,5-20,7)	0,336
Trombosit	261 (55-462)	150 (2-578)	0,964
INR	1,20 (0,81-1,74)	1,3 (0,82-3,71)	0,279
aPTT	29 (25-35)	37 (24-79)	0,120
PT	14 (11-20)	15 (10-45)	0,469
Albümin	3,5 (2,4-4,0)	3,1 (2,0-4,4)	0,990
Total bilirubin başlangıç	9,6 (3,9-15,8)	9,9 (0,7-31)	0,662
Direk bilirubin başlangıç	1,3 (0,7-5,1)	1,9 (0,1-22)	0,748
Total bilirubin maksimum	6,9 (3,2-15,7)	12 (4,9-31,3)	0,310
Direk bilirubin maksimum	3,4 (1,1-7,0)	5,6 (0,1-21,2)	0,559
Total bilirubin son	0,3 (0,2-7,8)	0,4 (0,1-23,9)	0,119
Direk bilirubin son	0,1 (0,1-4,2)	0,1 (0,03-21,2)	0,101
AST başlangıç	43 (27-89)	75 (27-810)	0,292
AST maksimum	884 (106-1272)	238 (48-1357)	0,253
AST son	50 (30-280)	50 (30-672)	0,201
ALT başlangıç	11 (4-26)	21 (4-291)	0,150
ALT maksimum	265 (76-918)	151 (34-593)	0,250
ALT son	57 (20-359)	32 (13-431)	0,603
GGT başlangıç	269 (41-609)	117 (22-836)	0,253
GGT son	65 (9-178)	40 (6-1007)	0,864
ALP başlangıç	302 (203-429)	267 (103-1896)	0,480
ALP son	354 (207-624)	314 (135-1480)	0,464

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb**: Hemoglobin, **AST**: Aspartat Aminotransferaz, **ALT**: Alanin Aminotransferaz, **GGT**: Gamaglutamil Transferaz, **ALP**: Alkalen Fosfataz, **aPTT**: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT**: Protrombin Zamanı, **INR**: Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

Tablo 4.11. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda prognoz ve izlem süreleri.

İzlem sonucu	Obstruktif n:8 n (%)	Hepatosellüler n:91 n (%)	p
Prognoz			0,045
Kısmen veya tam iyileşme	7 (100)	49 (60,5)	
Eksitus	0 (0)	32 (39,5)	

4.2 Hepatosellüler Hastalıkların Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

Hepatosellüler hastalıklar enfeksiyon, metabolik hastalıklar, toksik, kromozom anomalileri, idiyopatik ve diğer olarak kendi içinde alt gruplara ayrıldı. Enfeksiyon alt grubunda hastaların (n:29) 24'ünde sepsis (%82,7) nedeniyle kolestaz gelişmişti. Konjenital pnömoni 2, CMV kolestazı 1, konjenital toksoplazmozis 1, mekonyum pnömonisi 1 olguda saptandı.

Toksik nedenli kolestaz olan hastaların (n:12) 11'inde (%91,6) TPN ile beslenme nedeniyle kolestaz gelişmişti. Metabolik hastalığı olan (n:22) hastaların 10'u (%45,4) galaktozemi tanısı aldı. Kromozom anomalisi olan 4 hastadan 2'si trizomi 21 ve 2'si trizomi 18 tanısı aldı. İdiyopatik intrahepatik kolestaz olanlardan (n:10) 6 hasta (%60) idiyopatik neonatal hepatit, 2 hasta (%20) duktopeni, 1 hasta (%10) Alagille sendromu, 1 hasta (%10) PFIC 3 tanısıyla bu gruba dahil edildi. Perinatal asfiksi ile 6 hasta (%42,8), konjenital kalp hastalığı ile 5 hasta (%35,7), preeklampitik anne bebeği, portosistemik şant ve İSPA tanılı birer hasta diğer nedenler (n:14) grubuna alındı. Bu olgular Tablo 4.12'de özetlenmiştir.

Tüm hastaların 82'sinde (%82,8) sepsis geliştiği saptandı. Ayrıca, enfeksiyon nedeniyle kolestaz tanısı alan 29 hastanın 24'ünde (%82,7) sepsis nedeniyle kolestaz gelişmişti. En sık üreyen mikroorganizmalar *Koagülaz negatif stafilokok spp. (KNS)* (%61,9) iken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (%33,8) üredi. *Streptokok spp.* 11 hastada (%15,4), *Stafilokokkus aureus* 3 hastada (%4,2), *Serratia marcescens* 4 (%5,6) hastanın kan kültüründe üredi. Sepsis nedeniyle kolestaz geliştiği düşünülen hastaların kan kültürlerinde yine en sık *KNS* (n:16, %66,7) üremesi olurken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (n:8, %33,3) vardı. Tüm hastaların ve sepsis nedeniyle kolestaz gelişen hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hepatosellüler neonatal kolestazda etyolojik nedenler.

Etyoloji	n (%)		n (%)
1. Enfeksiyon kaynaklı	29 (29,3)	3. Toksik nedenli	12 (12,1)
Sepsis	24 (82,7)	TPN kolestazı	11 (91,6)
Konjenital pnömoni	2 (6,8)	Bağımlı anne bebeği	1 (8,4)
CMV kolestazı	1 (3,4)	4. İdiyopatik	10 (10,1)
Konjenital toxoplazmozis	1 (3,4)	İdiyopatik neonatal hepatit	6 (60)
Mekonyum pnömonisi	1 (3,4)	Duktopeni	2 (20)
2. Metabolik hastalıklar	22 (22,2)	Alagille sendromu	1 (10)
Galaktozemi	10 (45,4)	PFIC 3	1 (10)
Konjenital laktik asidoz	3 (16,6)	5. Kromozomal anomali	4 (4)
MSUD	1 (4,5)	Trizomi 21	2 (50)
DGUOK	1 (4,5)	Trizomi 18	2 (50)
Glutarik asidüri tip 1	1 (4,5)	6. Diğer	14 (14,1)
Wolmann hastalığı	1 (4,5)	Perinatal asfiksi	6 (42,8)
Sitrülinemi	1 (4,5)	Konjenital kalp hastalığı	5 (35,7)
İzovalerik asidemi	1 (4,5)	Portosistemik şant	1 (7,1)
Megdel sendromu	1 (4,5)	Preeklampitik anne bebeği	1 (7,1)
Pridoksal 5 fosfat eksikliği	1 (4,5)	İSPA	1 (7,1)
Mitokondrial hastalık	1 (4,5)		

TPN: Total parenteral nutrisyon, İSPA: İnek sütü protein alerjisi, MSUD: Mapel syrup urine disease, DGUOK: Deoksiguanozin kinaz eksikliği, PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz.

Tablo 4.13. Neonatal kolestazlı olgularda kan kültür üremeleri.

Mikroorganizma	n (%)	Mikroorganizma	n (%)
Kan kx üreme var	71 (71,7)	Koagulaz negatif stafilokok	44 (61,9)
Kültür diğer	5 (7)	Tiplendirilmemiş	34
<i>Candida albicans</i>	2	<i>S. epidermidis</i>	5
<i>Citrobakter feundii</i>	1	<i>S. haemolyticus</i>	1
<i>Ralstonia pictetti</i>	1	<i>S. hominis</i>	2
Acinetobakter ve mikrokok	1	<i>S. gallinarum</i>	1
Streptokok Spp	11 (15,4)	<i>S. capitis</i>	1
Tiplendirilmemiş	5	<i>Klebsiella pnömonia</i>	24 (33,8)
Alfa hemolitik	2	<i>Stafilokokkus aureus</i>	3 (4,2)
Enterokok	4	<i>Serratia marcescens</i>	4 (5,6)
Sepsis nedeniyle kolestaz olan hastalar (n:24)			
<i>Koagulaz negatif stafilokok</i>	16 (66,7)	Kültür diğer	4 (16,6)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8 (33,3)	<i>Candida albicans</i>	1
<i>Streptokok spp</i>	3 (12,5)	<i>Citrobakter feundii</i>	1
<i>Stafilokokkus aureus</i>	0 (0)	<i>Ralstonia pictetti</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	3 (12,5)	Acinetobakter ve mikrokok	1

Toksik nedenli kolestaz olan hastaların (n:12) 11'i TPN ilişkili kolestaz olurken 1'i bağımlı anne bebeğiydi. TPN ilişkili kolestaz gelişen hastaların ortanca TPN alım süreleri 39 gün (13-124) idi.

İdiyopatik neonatal hepatit tanısı alan 6 hastanın 5'i iyileşti, 1'i kısmen iyileşti. Karaciğer biyopsilerinde 5 hastada (%83,3) kolestatik hepatit, 5 hastada (%83,3) ekstramedüller hematopoez, 5 hastada (%83,3) mikst inflamasyon, 4 hastada (%66,6) hidropik dejenerasyon, 2 hastada (%33,3) multinükleer dev hücre formasyonu, 2 hastada (%33,3) duktopeni, 2 hastada (%33,3) hemosiderozis bulguları mevcuttu. Bu hastalarda eşlik eden durum olarak en sık TPN ile beslenme 5 hastada (83,3); ikinci olarak sepsis 4 hastada (%66,7); UVK öyküsü 3 hastada (%50); asfiksi, RDS ve DIC ikişer hastada (%33,3); NEC, BPD ve konjenital kalp hastalığı birer hastada (%16,7) vardı.

İdiyopatik kolestaz grubunda yer alan 1 hastada üçgen yüz, kolestaz, göz muayenesinde bilateral posterior embriyotoxon bulguları olduğundan Alagille sendromu düşünüldü. Poliklinik izleminde hastanın kolestazı geriledi. Bir hastanın tanısı ATP8B1 ve ABCB11 genlerinde mutasyon tespit edilmediği (PFIC 1-2 negatif) ve takibinde GGT yüksekliği olduğu için PFIC 3 olarak düşünüldü, fakat MDR3 mutasyonu gönderilemediği için hasta idiyopatik gruba alındı.

Metabolik hastalıklar kaynaklı kolestazı olanların 10'u (%45,4) galaktozemi tanısı aldı. Bunlardan 8'inde galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzim geni dizin analizinde mutasyon saptanırken, 1 hastada ekzom sekanslama sonrası galaktozemi uyumlu mutasyon saptandı. Bir hastanın genetik analizi gönderildi, fakat hasta takibini başka bir merkezde devam ettirmek istediği için genetik analiz sonucu öğrenilemedi. Hastanemize metabolik hastalık ön tanısıyla sevk edilen metabolik asidozu, laktat yüksekliği, laktik asidemisi (n:1), laktik asidürisi (n:2) olan 3 hastada (%16,6) konjenital laktik asidoz düşünüldü. İki hasta takibinde hayatını kaybederken, 1 hasta kendi isteği ile başka bir merkeze sevk edildi.

SERAC1 gen mutasyonu homozigot pozitif olan 1 hastaya Megdel sendromu, abdominal ultrasonografide ve direk grafide bilateral sürrenal lojda kalsifikasyon, lizozomal asit lipaz enzim aktivitesi düşük saptanan bir hastada Wolmann hastalığı, dirençli nöbetleri piridoksal 5 fosfat tedavisi sonrası azalan ve PNP geninde homozigot

mutasyon olan 1 hastada piridoksal 5 fosfat eksikliği, 1 hastada genetik analiz sonucu ile DGUOK, izovalerik asidemi tanılı kardeş ölüm öyküsü olan 1 hastada metabolik tetkik sonuçlarıyla izovalerik asidemi, bir hastaya MSUD, 1 hastaya sitrölinemi tanısı koyuldu. Pansitopeni, metabolik asidoz, laktat yüksekliği, hiperamonyemi ve konvülsiyonları olan ve takibinde hayatını kaybeden 1 hastada mitokondriyal hastalık; asidotik solunum, idrarda kötü koku, metabolik asidoz, anne-baba arasında 1. derece akrabalık ve 2 adet kardeş ölüm öyküsü olan 1 hastada glutarik asidüri tip 1 düşünüldü.

Hepatosellüler neonatal kolestaz tanılı hastalarda etyolojik gruplara göre cinsiyet, başvuru şikayeti, gebelik yaşına göre sınıflamaları Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların özellikleri.

Özellik	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14
Cinsiyet						
Kız	11	2	8	14	2	4
Erkek	11	8	4	15	2	10
Başvuru Şikayeti						
Kusma	5	3	6	9	1	1
Sarılık	10	7	1	2	0	3
Solunum sıkıntısı	8	3	5	20	2	10
Beslenme güçlüğü	5	0	2	3	1	2
Batın distansiyonu	1	2	3	7	0	1
Sendromik görünüm	0	1	0	2	0	1
Hipotoni	1	0	0	0	0	1
Morarma	1	0	0	1	0	0
Uyku hali	1	0	0	0	0	1
Huzursuzluk	2	0	0	0	0	0
Gelişme geriliği	0	1	5	10	1	1
Premature						
Nöbet	1	1	0	1	0	0
Kanama	1	0	0	2	0	1
Sınıflama						
SGA	2	2	4	3	2	2
AGA	19	8	8	25	2	9
LGA	1	0	0	1	0	3

SGA: Small for gestational age, **AGA:** Appropriate for gestational age, **LGA:** Large for gestational age.

Metabolik hastalıklar nedeniyle kolestaz gelişen yenidoğanların en sık başvuru şikayeti sarılık (%45,4), sonra sırasıyla solunum sıkıntısı (%36,3), beslenme güçlüğü (%22,7) ve kusma (%22,7) olduğu görüldü. İdiyopatik grupta en sık başvuru şikayeti sarılık (%70), toksik grupta kusma (%50) ve ikinci sırada solunum sıkıntısı (%41,6) idi. Enfeksiyon kaynaklı neonatal kolestaz gelişenlerde başvuru şikayeti en sık solunum sıkıntısı (%68,9), sonra sırasıyla gelişme geriliği (%34,4), kusma (%31) ve batin distansiyonu (%24,1); diğer hastalıklar grubunda ise en sık başvuru şikayeti solunum sıkıntısı (%71,4) idi.

Metabolik hastalıklara bağlı kolestaz gelişen grupta (n:22) anne-baba arasında akrabalık öyküsü (n:13, %59,1), ailede benzer hastalık öyküsü (n:7, %31,8), kardeş ölüm öyküsü (n:9, %40,9) vardı. Fizik muayene bulgusu olarak en sık ikter (n:11, %50), ikinci sıklıkta hepatomegali ve distansiyon (n:6, %27,3), sonra HSM (n:5 %22,7) saptandı.

Enfeksiyon hastalıklarına bağlı kolestaz gelişen grubun en sık fizik muayene bulgusu üfürüm (n:14, %48,3), ikinci sırada distansiyon (n:13, %44,8), daha sonra solunum yetmezliği (n:8 %27,6) ve kutis marmoratus (n:8 %27,6) idi.

İdiyopatik intrahepatik kolestazlı hastalarda en sık fizik muayene bulgusu ikter (n:8, %80), ikinci sırada distansiyon (n:7, %70), daha sonra üfürüm (n:3, %30), hepatomegali (n:3, %30) ve akolik gaita çıkışı (n:3, %30) idi. Hastalardaki ek öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Kolestaz etyolojisi metabolik hastalık olan gruba en sık sepsis (%72,7), ikinci sırada TPN ile beslenme (%59); idiyopatik grupta en sık TPN ile beslenme (%80), ikinci sırada sepsis (%70); toksik grupta en sık TPN ile beslenme ve sepsis (%100); enfeksiyon hastalıklarında en sık sepsis (%93,1), ikinci sırada TPN ile beslenme (%82,7), daha sonra RDS'nin (%75,8) eşlik ettiği görüldü. Eşlik eden durumlar Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hepatosellüler neonatal kolestaz alt gruplarının öykü ve fizik muayene bulguları.

Bulgu	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Doğum şekli						
NVY	13 (59,1)	2 (20)	1 (8,3)	5 (17,2)	1 (25)	6 (42,9)
C/S	9 (40,9)	8 (80)	11 (91,7)	24 (82,8)	3 (75)	8 (57,1)
Aile öyküsü +	7 (31,8)	0 (0)	1 (8,3)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)
Kardeş ölüm öyküsü	9 (40,9)	3 (30)	6 (50)	4 (13,8)	2 (50)	6 (42,9)
Akrabalık	13 (59,1)	2 (20)	3 (25)	16 (55,2)	0 (0)	6 (42,9)
Transport	18 (81,8)	9 (90)	10 (83,3)	26 (89,7)	4 (100)	10 (71,4)
Canlandırma öyküsü	3 (13,6)	4 (40)	3 (25)	7 (24,1)	1 (25)	5 (35,7)
VA <10 Persentil	6 (27,3)	5 (50)	8 (66,7)	8 (27,6)	2 (50)	2 (14,3)
BÇ <10 persentil	0 (0)	3 (30)	6 (50)	7 (25,9)	1 (25)	1 (7,1)
Dismorfi	2 (9,1)	2 (20)	2 (16,7)	5 (17,2)	4 (100)	1 (7,1)
Hipoaktivite	1 (4,5)	0 (0)	2 (16,7)	2 (6,9)	0 (0)	1 (7,1)
Kutis marmoratus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (27,6)	0 (0)	2 (14,3)
Solunum yetmezliği	2 (9,1)	1 (10)	2 (16,7)	8 (27,6)	0 (0)	5 (35,7)
Hipotoni	4 (18,2)	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)	0 (0)	1 (7,1)
Akolik gaita	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
İkter	11 (50)	8 (80)	1 (8,3)	4 (13,8)	0 (0)	5 (35,7)
Hepatomegali	6 (27,3)	3 (30)	1 (8,3)	3 (10,3)	0 (0)	7 (50)
HSM	5 (22,7)	2 (20)	0 (0)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)
Üfürüm	5 (22,7)	3 (30)	1 (8,3)	14 (48,3)	2 (50)	6 (42,9)
Distansiyon	6 (27,3)	7 (70)	8 (66,7)	13 (44,8)	3 (75)	4 (28,6)

NVY: Normal vajinal yol, C/S: Sezaryen, VA: Vücut ağırlığı, BÇ: Baş çevresi, HSM:

Hepatosplenomegali.

Başvuruda kolestazı olan hastalar karşılaştırıldığında idiyopatik grupta toksik ve enfeksiyon gruplarına göre daha yüksek orandaydı (p sırasıyla 0,009 / 0,013). Başvuru anında ALT yüksekliği metabolik hastalıklarda, enfeksiyon hastalıklarına göre daha yüksek saptandı (p:0,010). Başvuru anındaki AST, grupların genel karşılaştırmasında farklı bulundu (p: 0,026), fakat grupların kendi içindeki ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p > 0,05). Sonuçlar Tablo 4.17’de özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14
Konjenital kalp hastalığı	2	1	0	0	0	4
Asfiksi var	2	2	2	6	0	6
RDS	6	3	7	22	3	10
Sepsis	16	7	12	27	4	10
NEC	1	2	7	11	1	1
BPD var	2	1	2	4	0	1
DIC	8	2	3	8	0	5
Nöbet	3	2	1	7	1	2
Kanama	5	0	1	8	0	5
Hipotiroidi	4	0	1	1	2	1
Hipoglisemi	4	0	0	1	0	2
UVK öyküsü	8	5	10	21	3	9
IVK	2	0	3	8	0	3
TPN	13	8	12	24	4	11

RDS: Respiratuvar distress sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi,

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:**

İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Tablo 4.17. Hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Başvuru tetkikleri*	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14	p
Kolestaz	13 (59,1)	8 (80)	1 (8,3)	6 (20,7)	0 (0)	6 (42,9)	<0,001
Anemi	10 (45,5)	5 (50)	6 (50)	15 (51,7)	1 (25)	4 (28,6)	0,716
Trombositopeni	10 (45,5)	5 (50)	3 (25)	13 (44,8)	4 (100)	7 (50)	0,227
GGT yüksekliği	4 (28,6)	4 (40)	5 (45,5)	9 (75)	3 (100)	2 (28,6)	0,074
AST yüksekliği	13 (59,1)	5 (50)	1 (8,3)	11 (37,9)	0 (0)	8 (57,1)	0,026
ALT yüksekliği	12 (54,2)	4 (40)	1 (8,3)	3 (10,3)	0 (0)	7 (50)	0,002
INR yüksekliği	18 (85,7)	5 (50)	7 (58,3)	16 (66,7)	1 (33,3)	9 (81,8)	0,175

*n(%) şeklinde verilmiştir. **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:**

Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Hepatosellüler neonatal kolestazda etyolojik grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Hepatosellüler neonatal kolestaz nedenlerinden metabolik hastalıklar grubunun ortanca başlangıç total bilirubin değeri toksik olanlara göre daha yüksek saptandı (p: 0,018). Metabolik ve idiyopatik kolestaz gruplarının ortanca başlangıç direk bilirubin değerleri, toksik ve enfeksiyon hastalıkları grubundan daha yüksek idi (sırası ile p: 0,034/0,002 ve 0,048/0,002). Metabolik hastalık grubunun ortanca başlangıç ALT değeri, toksik ve enfeksiyon hastalıklar grubundan daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,003 ve <0,001). Kromozomal hastalığı olan grubun ortanca başlangıç GGT değerleri, metabolik hastalıklar grubundan daha yüksek saptandı (p: 0,035). Toksik ve idiyopatik grupların ortanca son ALP değerleri, metabolik gruptan daha yüksek bulundu (sırası ile p: 0,021 / 0,043). İdiyopatik hastalıklar grubunda enfeksiyon grubuna göre maksimum total bilirubin ve direk bilirubin ortanca değerleri yüksek saptandı (sırası ile p: 0,031 / 0,032).

Hasta gruplarının başvuru günleri ve izlem süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p: 0.388 / 0,121). Enfeksiyon hastalıklarına bağlı neonatal kolestaz gelişen grupta 16 hasta (%55,2), metabolik hastalıklara bağlı kolestaz gelişen grupta 9 hasta (%40,9) hayatını kaybederken gruplar arasında mortalite farklı bulunmadı (p: 0,075). Sonuçlar Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulguları.

	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14	P
Total bilirubin başlangıç	11,3 (0,8-31,1)	9,9 (2,5-14,2)	4,5 (0,5-11,1)	5,1 (0,6-15,2)	10,2 (8,3-12,3)	6,8 (2,2-24,6)	0,005
Direk bilirubin başlangıç	2,1 (0,2-10,7)	4,8 (0,7-8,0)	0,7 (0,2-2,8)	0,7 (0,1-5,8)	0,9 (0,7-1,1)	1,0 (0,6-22,8)	<0,001
Total bilirubin maksimum	11,1 (2,2-31,1)	12,9 (7,7-31,4)	8,5 (2,5-21,7)	7,0 (1,8-20,8)	3,8 (4,9-11,4)	11,7 (3,0-26,3)	0,034
Direk bilirubin maksimum	4,2 (1,0-10,7)	6,7 (0,1-13,8)	4,4 (1,1-21,3)	3,1 (1,0-8,1)	3,4 (1,4-6,2)	5,5 (1,2-21,1)	0,040
Total bilirubin son	0,6 (0,1-14,7)	0,4 (0,2-23,9)	1,8 (0,2-21,7)	1,8 (0,2-12,6)	0,4 (0,3-5,2)	2,5 (0,2-24,1)	0,721
Direk bilirubin son	0,23 (0,03-7,9)	0,2 (0,04-18,5)	0,8 (0,1-21,2)	1,1 (0,1-7,2)	0,1 (0,1-2,7)	0,6 (0,1-7,4)	0,677
AST başlangıç	117 (28-258)	77 (32-810)	47 (26-153)	62 (23-426)	59 (35-67)	99 (27-2948)	0,090
ALT başlangıç	48 (10-257)	24 (6-196)	11 (4-81)	11 (4-168)	13 (9-17)	47 (5-771)	<0,001
AST maksimum	181 (62-1168)	436 (51-1357)	235 (45-911)	123 (33-8178)	106 (67-251)	274 (49-2948)	0,251
ALT maksimum	117 (28-258)	168 (35-427)	133 (29-540)	60 (13-1556)	81 (20-225)	100 (13-771)	0,217
AST son	56 (21-805)	77 (37-201)	53 (25-278)	69 (28-8158)	51 (31-56)	51 (30-1917)	0,828
ALT son	30 (6-431)	44 (13-148)	31 (11-273)	33 (6-1556)	20 (18-45)	25 (8-765)	0,691
GGT başlangıç	80 (22-527)	88 (30-421)	120 (90-455)	230 (41-836)	477 (354-600)	60 (49-537)	0,022
GGT son	41 (6-213)	28 (8-233)	117 (12-244)	29 (13-162)	27 (16-1007)	57 (7-156)	0,659
ALP başlangıç	325 (76-1369)	455 (152-1007)	275 (120-1476)	202 (31-736)	153 (125-237)	216 (103-1896)	0,053
ALP son	261 (52-685)	405 (135-772)	462 (120-1480)	318 (90-1291)	195 (146-492)	248 (145-838)	0,003

Laboratuvar değerleri ortanca (minimum - maksimum) şeklinde verilmiştir. **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz,

Tablo 4.19. Hepatosellüler neonatal kolestaz olgularında prognoz, başvuru günleri ve izlem süreleri.

Özellik	Metabolik n:22	İdiyopatik n:10	Toksik n:12	Enfeksiyon n:29	Kromozomal n:4	Diğer n:14	P
Başvuru günü*	9 (1-27)	12 (0-45)	3 (0-62)	2 (0-35)	4,5 (0-12)	3 (0-40)	0,388
İzlem süresi*	71,5 (2-968)	157,5 (34-659)	92,5 (15-601)	34 (2-1072)	202 (10-665)	29 (1-441)	0,121
Prognoz°							0,075
Kısmen veya tam iyileşme°	12 (54,5)	9 (90)	7 (58,3)	11 (37,9)	3 (75)	7 (500)	
Eksitus°	9 (40,9)	1 (10)	2 (16,7)	16 (55,2)	1 (25)	3 (21,4)	

* Veriler ortanca (minimum-maksimum), °n (%) olarak belirtilmiştir.

4.3 Metabolik Hastalıklar ve Diğer Hepatosellüler Hastalıkların Değerlendirilmesi

Metabolik hastalıklar (n:22) ve diğer hepatosellüler kolestaz hastalarının (n:69) başvuru şikayetleri, başvuru günü, fizik muayene, eşlik eden durumlar, laboratuvar bulguları, prognoz ve izlem süreleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet, başvuru yaşı açısından fark gözlenmedi (p: 0,069). Ortanca başvuru yaşı metabolik hastalıklar grubunda 9 gün (1-27); diğer grupta 4 gün (0-62) hesaplandı. Metabolik hastalıklar grubunda sarılık ile başvuran hastaların oranı (%45,5); diğer hepatosellüler grubundan (%18,8) yüksek iken (p: 0,012); gelişme geriliği ile başvuran hastaların yüzdesi hepatosellüler grupta metabolik hastalık grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (p: 0,005). Başvuru anında kolestazi olan hastalar metabolik hastalıklar grubunda (n:13, %59,1) diğer gruptan (n:21, %30,4) daha yüksek oranda idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,016). Beslenme güçlüğü metabolik hastalıklar grubunda (%22,7) diğer gruptan (%11,6) yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark yoktu (p: 0,291). Bunun dışındaki başvuru şikayetleri iki grupta da benzerdi. Aile öyküsünde benzer hastalık varlığı metabolik hastalıklar grubunda daha belirgindi (p: 0,002). Diğer hepatosellüler hastalık grubunun ortanca doğum ağırlığı ve gebelik haftası, metabolik hastalık grubuna göre belirgin düşük saptandı (sırası ile p: <0,001 ve <0,001). Metabolik hastalık grubunda ortanca gebelik haftası 38 hafta (35-41), diğer grupta 34 hafta (25-41) bulundu. Metabolik grupta ortanca doğum ağırlığı 2795 g (2000-3930), diğer grupta 1700 g (575-4370) hesaplandı. Metabolik hastalık grubunda hastanemize sevk edilen 18 hasta (%81,8), diğer grupta 59 hasta (%85,5), canlandırma öyküsü metabolik hastalık grubunda 3 hastada (%13,6), diğer grupta 20 hastada (%29) vardı. Sevk edilme ve canlandırma öyküsü bakımından gruplarda anlamlı fark yoktu (sırası ile p: 0,737 / 0,149).

Grupların fizik muayeneleri değerlendirildiğinde ikter metabolik hastalık grubunda (%50), diğer hastalıklara (%26,1) göre belirgin yüksekti (p: 0,036). Hepatomegali metabolik hastalık grubunda (%27,3), diğer gruba (%20,3) göre hafif yüksek iken, istatistiksel fark görülmedi (p: 0,557). Hepatosplenomegali ise metabolik hastalık grubunda (%22,7) diğer gruba (%5,8) göre daha yüksek saptandı (p: 0,035). Göz muayene bulgusu olarak katarakt metabolik hastalık grubunda (%31,8) diğer gruba (%1,4) göre daha yüksek oranda bulundu (p<0,001). Diğer fizik muayene

bulgularında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasındaki öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Metabolik ve diğer hepatosellüler hastalıklarda öykü ve fizik muayene bulguları.

Bulgu	Metabolik n:22 n (%)	Diğerleri n:69 n (%)	P
Cinsiyet			0,592
Kız	11 (50,0)	30 (43,5)	
Erkek	11 (50,0)	39 (56,5)	
Başvuru Şikayetleri			
Kusma	5 (22,7)	20 (29,0)	0,567
Sarılık	10 (45,5)	13 (18,8)	0,012
Solunum sıkıntısı	8 (36,4)	40 (58,0)	0,077
Beslenme güçlüğü	5 (22,7)	8 (11,6)	0,291
Batın distansiyonu	1 (4,5)	13 (18,8)	0,174
Sendromik görünüm	0 (0)	4 (5,8)	0,569
Hipotoni	1 (4,5)	1 (1,1)	0,427
Gelişme geriliği, prematüre	0 (0)	18 (26,1)	0,005
Nöbet	1 (4,5)	2 (2,9)	0,569
Kanama	1 (4,5)	3 (4,3)	1,00
Öykü			
Aile öyküsü var	7 (31,8)	3 (4,3)	0,002
Kardeş ölüm öyküsü	9 (40,9)	21 (30,4)	0,636
Akrabalık	13 (59,1)	27 (39,1)	0,100
Fizik Muayene			
VA <10 Persentil	6 (27,3)	25 (36,2)	0,440
Dismorfi	2 (9,1)	14 (20,3)	0,340
Hipoaktif	1 (4,5)	5 (7,2)	1,00
Kutis marmoratus	0 (0)	10 (14,5)	0,111
Solunum yetmezliği	2 (9,1)	16 (23,2)	0,221
Hipotoni	4 (18,2)	4 (5,8)	0,093
Akolik gaita	0 (0)	3 (4,3)	1,00
İkter	11 (50)	18 (26,1)	0,036
HM	6 (27,3)	14 (20,3)	0,557
HSM	5 (22,7)	4 (5,8)	0,035
Üfürüm	5 (22,7)	26 (37,7)	0,197
Distansiyon	6 (27,3)	35 (50,7)	0,054
Katarakt	7(31,8)	1 (1,4)	<0,001

VA: Vücut ağırlığı, **HSM:** Hepatosplenomegali, **HM:** Hepatomegali.

Kolestaza eşlik eden durumlardan RDS, NEC ve UVK uygulaması oranı metabolik hastalıklar grubunda diğer gruba göre belirgin olarak düşük saptanırken (sırası ile p: 0,002 / 0,010 / 0,005), metabolik hastalıklar grubunun TPN kullanım oranı diğer gruba göre düşük bulundu (p: 0,014). TPN ile beslenme süreleri arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,948). Metabolik hastalıklar grubunda ortanca TPN ile

beslenme süresi 18 gün (2-103); diğer grupta 17 gün (1-124) olarak hesaplandı. Her iki gruba eşlik eden durumlar Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Metabolik hastalıklar ve diğer hepatosellüler hastalıklarda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	Metabolik n:22 n (%)	Diğerleri n:69 n (%)	p
Konjenital kalp hastalığı	2 (9,1)	5 (7,2)	0,674
Asfiksi	2 (9,1)	16 (23,2)	0,296
RDS	6 (27,3)	45 (65,2)	0,002
Sepsis	16 (72,7)	60 (87)	0,183
NEC	1 (4,5)	22 (31,9)	0,010
BPD	2 (9,1)	8 (11,5)	0,318
DIC	8 (36,4)	18 (26,1)	0,353
Nöbet	3 (13,6)	13 (18,8)	0,752
Kanama	5 (22,7)	14 (20,3)	0,772
Hipotiroidi	4 (18,2)	5 (7,2)	0,212
Hipoglisemi	4 (18,2)	3 (4,3)	0,056
UVK öyküsü	8 (36,4)	48 (69,6)	0,005
IVK	2 (10)	14 (24,1)	0,217
TPN	13 (59,1)	59 (85,5)	0,014

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi,

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:**

İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Başvuru anında metabolik hastalıklar grubunda kolestazla başvuru oranı ve ALT yüksekliği oranı diğer hepatosellüler hastalıklar grubuna göre yüksekti (sırasıyla p: 0,016 / 0,003). Grupların karşılaştırılması Tablo 4.22’te gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Metabolik hastalıklar ve diğer hepatosellüler hastalıklarda başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Başvuru tetkikleri	Metabolik n (%)	Diğerleri n (%)	p
Kolestaz	13 (59,1)	21 (30,4)	0,016
Anemi	10 (45,5)	31 (44,9)	0,965
Trombositopeni	10 (45,5)	32 (46,4)	0,940
GGT yüksekliği	4 (28,6)	23 (53,5)	0,105
AST yüksekliği	13 (59,1)	25 (36,2)	0,058
ALT yüksekliği	12 (54,5)	15 (21,7)	0,003
INR yüksekliği	18 (85,7)	38 (63,3)	0,056

AST: Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Metabolik hastalıklar grubunda INR, PT, başlangıç total / direk bilirubin ve ALT düzeyleri hepatosellüler gruptan yüksek iken (sırası ile p: 0,011 / 0,013 / 0,014 / 0,014 / <0,001); başlangıç GGT ve son ALP düzeyleri hepatosellüler gruptan düşük idi (sırası ile p: 0,018 / 0,019). Bu sonuçlar Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Metabolik ve diğer hepatosellüler hastalıklar laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu*	Metabolik n:22 n (%)	Diğerleri n:69 n (%)	p
Lökosit	10 (5,5-34,9)	12,3 (3,2-35,1)	0,396
Hb	12,7 (8,5-17,2)	13,6 (7,0-21,3)	0,204
Trombosit	184 (49-397)	166 (2-844)	0,756
INR	1,82 (1,02-3,71)	1,34 (0,82-4,28)	0,011
aPTT	42 (24-97)	37 (23-87)	0,474
PT	21 (12-45)	16 (10-51)	0,013
Albümin	3,2 (1,5-4,4)	3,1 (1,1-4,3)	0,236
Total bilirubin başlangıç	11,3 (0,8-31,1)	6,2 (0,5-24,6)	0,014
Direk bilirubin başlangıç	2,1 (0,2-10,7)	0,8 (0,1-22,8)	0,014
Total bilirubin maksimum	11,1 (2,2-31,1)	8,6 (1,8-31,4)	0,420
Direk bilirubin maksimum	4,2 (1,0-10,7)	4,4 (0,1-21,2)	0,742
Total bilirubin son	0,6 (0,1-14,7)	1,7 (0,2-24,1)	0,404
Direk bilirubin son	0,23 (0,03-7,9)	0,8 (0,04-21,2)	0,363
AST başlangıç	117 (28-258)	61 (23-2948)	0,052
AST maksimum	48 (10-257)	12 (4-771)	<0,001
AST son	181 (62-1168)	192 (33-8178)	0,860
ALT başlangıç	117 (28-258)	100 (13-1556)	0,630
ALT maksimum	56 (21-805)	56 (25-8178)	0,882
ALT son	30 (6-431)	33 (6-1556)	0,871
GGT başlangıç	80 (22-527)	132 (30-836)	0,018
GGT son	41 (6-213)	40 (7-1007)	0,359
ALP başlangıç	325 (76-1369)	233 (31-1896)	0,093
ALP son	261 (52-685)	348 (90-1480)	0,019

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb**: Hemoglobin, **AST**: Aspartat Aminotransferaz, **ALT**: Alanin Aminotransferaz, **GGT**: Gamaglutamil Transferaz, **ALP**: Alkalen Fosfataz, **aPTT**: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT**: Protrombin Zamanı, **INR**: Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Metabolik hastalığı olanlarda ortanca izlem süresi 71,5 gün, diğer grupta 72 gün olup izlem süreleri arasında fark bulunmadı (p: 0,478). Metabolik hastalıklar grubunda eksitus %40,9, diğer grupta %33,3 oranındaydı (p: 0,715). Hastaların izlem süreleri ve prognozları Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Metabolik ve diğ er hepatosellüler hastalıklara bağlı neonatal kolestaz olanların prognoz ve izlem süreleri.

İzlem	Metabolik n:22 n (%)	Diğ�erleri n:69 n (%)	P
Prognoz			0,715
Kısmi veya tam iyileşme	12 (54,5)	37 (53,6)	
Eksitus	9 (40,9)	23 (33,3)	
İzlem süresi*	71,5 (2-968)	72 (1-1072)	0,478

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.4. Gebelik Haftasına Göre Grupların Değerlendirilmesi

Hastalar gebelik yaşına göre 32 haftadan önce (n:23), 32 - 36^{6/7} hafta (n:34) ve 37 hafta ve üzerinde (n:42) doğanlar olarak ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark izlenmedi. Ortanca hastaneye başvuru günü <32 hafta olanlarda 5 gün (0-62), 32-36 hafta olanlarda 2 gün (0-45), ≥37 hafta olanlarda 7 gün (0-40) idi. Gruplar arasında başvuru günü açısından fark yoktu (p:0,253). Başvuru şikayetlerinden kusma gebelik yaşı <32 hafta, sarılık ise ≥37 hafta olanlarda daha yüksek saptandı (sırası ile p: <0,001 / 0,025). Solunum sıkıntısı ile başvuru gruplar arasında benzerken, diğer başvuru nedenleri ile ilgili istatistiksel analiz hasta sayısının az olması nedeniyle yapılamadı. Canlandırma öyküsü <32 hafta grubunda, ≥37 hafta grubuna göre anlamlı yüksekti (p: 0,034). Sezaryenle doğum oranı ≥37 hafta olanlarda, <32 hafta ve 32-36 hafta olanlara göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p: 0,017 / 0,007).

Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde dismorfik bulgular <32 hafta olanlarda, 32-36 hafta ve ≥37 hafta olanlara göre düşük bulundu (sırasıyla p: 0,021 / 0,012). Distansiyon ≥37 hafta olanlarda, <32 hafta ve 32-36 hafta olanlara göre düşük saptandı (sırasıyla p: 0,001 / 0,009). Kutis marmoratus <32 hafta grubunda, 32-36 hafta ve ≥37 hafta grubuna oranla yüksek bulundu (sırasıyla p: 0,033 / 0,013). Gebelik haftasına göre öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılmaları Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

RDS, sepsis ve UVK uygulaması gebelik yaşı ≥37 hafta olanlarda, diğer gruplara göre düşük saptandı (sırası ile p: <0,001 / 0,027 / 0,001). NEC ve IVK gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, diğer gruplara göre yüksek idi (sırası ile p: <0,001 / <0,001). TPN kullanımı gebelik yaşı ≥37 hafta olanlarda, diğer gruplara göre düşük saptandı (p<0,001). Eşlik eden diğer durumlar gruplar arasında farklı değildi. Tablo 4.26'da gebelik yaşlarına göre gruplara eşlik eden durumlar gösterilmiştir.

Tablo 4.25. Gebelik yaşına göre grupların öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

Bulgu	<32 hafta n (%)	32-36 hafta n (%)	≥37 hafta n (%)	p
Cinsiyet				0,542
Kız	10 (43,5)	18 (52,9)	17 (40,5)	
Erkek	13 (50,0)	16 (56,5)	25 (56,5)	
Başvuru Şikayetleri				
Kusma	14 (60,9)	10 (29,4)	5 (11,9)	<0,001
Sarılık	2 (8,7)	7 (20,6)	16 (38,1)	0,025
Solunum sıkıntısı	11 (47,8)	22 (64,7)	17 (40,5)	0,105
Beslenme güçlüğü	3 (13,0)	3 (8,8)	8 (19,0)	-
Batın distansiyonu	9 (39,1)	5 (14,7)	3 (7,1)	-
Sendromik görünüm	0 (0)	0 (0)	4 (9,5)	-
Hipotoni	0 (0)	0 (0)	2 (4,8)	-
Gelişme geriliği, preterm	12 (52,2)	6 (17,6)	0 (0)	-
Nöbet	0 (0)	2 (5,9)	1 (2,4)	-
Kanama	2 (8,7)	1 (2,9)	1 (2,4)	-
Öykü				
Aile öyküsü var	1 (4,3)	5 (14,7)	4 (9,5)	0,439
Kardeş ölüm öyküsü	9 (39,1)	11 (32,4)	12 (28,6)	0,919
Akrabalık	7 (30,4)	14 (41,2)	20 (47,6)	0,405
Canlandırma öyküsü	9 (39,1)	10 (29,4)	5 (11,9)	0,034
NVY doğum	4 (17,4)	6 (17,6)	20 (47,6)	0,006
C/S doğum	19 (82,6)	28 (82,4)	22 (52,4)	
Fizik Muayene				
VA <10 Persentil	10 (43,5)	17 (50)	6 (14,3)	0,002
BÇ <10 Persentil	11 (52,4)	7 (20,6)	1 (2,4)	<0,001
Dismorfi	0 (0)	7 (20,6)	10 (23,8)	0,042
Hipoaktif	1 (4,3)	4 (11,8)	1 (2,4)	0,216
Kutis marmoratus	6 (26,1)	2 (5,9)	2 (4,8)	0,015
Solunum yetmezliği	3 (13)	10 (29,4)	6 (14,3)	0,174
Hipotoni	1 (4,3)	3 (8,8)	4 (9,5)	0,750
Akolik gaita	0 (0)	2 (5,9)	3 (7,1)	0,437
İkter	5 (21,7)	10 (29,4)	17 (40,5)	0,274
HM	6 (26,1)	4 (11,8)	10 (23,8)	0,311
HSM	0 (0)	3 (8,8)	6 (14,3)	0,159
Üfürüm	11 (47,8)	12 (35,3)	11 (26,2)	0,212
Distansiyon	16 (69,6)	19 (55,9)	11 (26,2)	0,001

NVY: Normal vajinal yol, C/S: Sezaryen, VA: Vücut ağırlığı, BÇ: Baş çevresi, HM: Hepatomegali,

HSM: Hepatosplenomegali.

Tablo 4.26. Gruplarda gebelik yaşına göre eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	<32 hafta n (%)	32-36 hafta n (%)	≥37 hafta n (%)	p
Konjenital kalp hastalığı	0 (0)	0 (0)	7 (16,7)	0,006
Asfiksi	8 (34,8)	5 (14,7)	6(14,3)	-
RDS	19 (82,6)	23 (67,6)	12 (28,6)	<0,001
Sepsis	22 (95,7)	30 (88,2)	30 (71,4)	0,027
NEC	14 (60,9)	9 (26,5)	2 (4,8)	<0,001
BPD	4 (17,3)	2 (5,9)	4 (9,6)	
DIC	5 (21,7)	12 (35,3)	9 (21,4)	0,336
Nöbet	6 (26,1)	3 (8,8)	7 (16,7)	0,220
Kanama	7 (30,4)	5 (14,7)	7 (16,7)	0,288
Hipotiroidi	1 (4,3)	2 (5,9)	6 (14,3)	0,298
Hipoglisemi	0 (0)	3 (8,8)	4 (9,5)	0,318
UVK öyküsü	18 (78,3)	25 (73,5)	16 (38,1)	0,001
IVK	11 (57,9)	5 (15,6)	2 (6,1)	<0,001
TPN	23 (100)	31 (91,2)	24 (57,1)	<0,001
TPN süresi*	20 (5-124)	15 (4-86)	14 (1-103)	0,573

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **DIC:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:** İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Başvuru anında anemisi olan hasta oranı gruplar karşılaştırıldığında <32 hafta grubunda, 32-36+6 hafta ve ≥37 hafta gruplarına göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p: 0,006 / <0,001). Başlangıç ALT değeri yüksek olan hasta oranı <32 hafta grubunda diğer gruplara göre düşük saptandı (p <0,05). Sonuçlar Tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Gebelik yaşı <32 hafta olan grubun ortanca Hb değeri, 32-36 hafta ve ≥37 hafta olanlardan düşük saptandı (sırası ile p: 0,001 / <0,001). Ortanca albümin değeri gebelik yaşı ≥37 hafta olanlarda, <32 hafta ve 32-36 hafta olanlara göre daha yüksek saptandı (sırası ile p: <0,001 / 0,035). Gebelik yaşı <32 hafta olanların başlangıç total bilirubini, 32-36 ve ≥37 hafta olanlardan düşük saptandı (sırası ile p: 0,003 / <0,001). Total bilirubin başlangıç değeri gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, ≥37 hafta olanlardan düşük saptandı (p: 0,021). Başvurudaki ALT düzeyi gebelik yaşı ≥37 hafta olanlarda, <32 hafta ve 32-36 hafta olanlardan yüksek idi (sırası ile p: <0,001 / 0,004). Başvuru sırasındaki ALP gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, 32-36 hafta olanlardan yüksek idi (p: 0,018). Son ALP değeri gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, ≥37 hafta olanlardan belirgin yüksek saptandı (p: 0,012). Diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Gruplarda gebelik yaşına göre başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Başvuru tetkik	<32 hafta n (%)	32-36 hafta n (%)	≥37 hafta n (%)	p
Kolestaz	6 (26,1)	10 (29,4)	20 (47,6)	0,134
Anemi	19 (82,6)	14 (41,2)	11 (26,2)	<0,001
Trombositopeni	10 (43,5)	20 (58,8)	16 (38,1)	0,190
GGT yüksekliği	7 (58,3)	11 (50)	13 (44,8)	0,734
AST yüksekliği	7 (30,4)	13 (38,2)	21 (50)	0,282
ALT yüksekliği	3 (13)	6 (17,6)	18 (42,9)	0,011
INR yüksekliği	13 (65)	20 (64,5)	28 (73,7)	0,668

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gamaglutamil Transferaz, INR: Uluslararası

Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Tablo 4.28. Gebelik haftasına göre hastaların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu*	<32 hafta n:23	32-36 hafta n:34	≥37 hafta n:42	p
Lökosit	11,6 (4,5-27)	14,4 (3,2-98,1)	12 (5,5-35,1)	0,661
Hb	10,9 (7-14,8)	13,5 (7-21,3)	14,1 (9,1-19,7)	<0,001
Trombosit	166 (6-844)	128 (2-428)	198 (10-578)	0,053
INR	1,35 (0,81-2,53)	1,34 (0,87-2,95)	1,53 (0,82-4,28)	0,542
aPTT	39 (26-87)	38 (26-97)	34 (23-77)	0,081
PT	16 (11-29)	15,6 (10-35)	17,7 (9,5-51,4)	0,678
Albümin	2,7 (1,1-3,8)	3,0 (1,5-3,1)	3,3 (1,4-4,4)	<0,001
Total bilirubin başlangıç	4,3 (0,5-14)	7,5 (1,4-31,1)	10,4 (0,8-24,7)	<0,001
Direk bilirubin başlangıç	0,7 (0,1-5,8)	0,97 (0,4-10,7)	1,2 (0,2-22,8)	0,026
Total bilirubin maksimum	7,7 (2-20,7)	9,5 (1,8-31,1)	10,9 (2,2-31,4)	0,201
Direk bilirubin maksimum	4,1 (1,1-7,6)	4,4 (1,0-21,2)	4,8 (0,1-21,1)	0,428
Total bilirubin son	1,7 (0,1-8,7)	1,8 (0,2-21,7)	0,5 (0,1-24,6)	0,281
Direk bilirubin son	0,9 (0,1-5,2)	0,85 (0,04-21,2)	1,5 (0,03-18,5)	0,194
AST başlangıç	51 (26-298)	60 (23-922)	76 (27-2948)	0,209
AST maksimum	8 (4-107)	13 (4-196)	30 (6-771)	<0,001
AST son	298 (43-911)	198 (48-8178)	166 (33-2948)	0,937
ALT başlangıç	80 (13-540)	111 (14-1556)	111 (13-918)	0,635
ALT maksimum	59 (31-653)	56 (30-8178)	53 (21-1917)	0,457
ALT son	24 (6-160)	34 (8-1556)	30 (6-765)	0,740
GGT başlangıç	137 (64-431)	124 (30-836)	100 (22-609)	0,913
GGT son	14 (12-240)	80 (8-244)	36 (6-1007)	0,439
ALP başlangıç	354(126-1476)	235 (31-972)	234 (89-1896)	0,022
ALP son	402 (90-1480)	354 (52-1312)	266 (101-838)	0,013

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Gebelik haftasına göre ayrılan gruplar arasında izlem süreleri açısından fark bulunmadı (p: 0,269). Gebelik yaşı <32 hafta olan grupta, ≥ 37 hafta olan gruba göre hayatını kaybetme oranı daha yüksekti (p: 0,017). Prognoz ve izlem süreleri Tablo 4.29’da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Gebelik haftasına göre grupların prognoz ve izlem süreleri.

İzlem ve Prognoz	<32 hafta n:23 n (%)	32-36 hafta n:34 n (%)	≥ 37 hafta n:42 n (%)	p
Prognoz				0,040
Kısmen veya tam iyileşme	10 (47,6)	17 (56,7)	29 (78,4)	
Eksitus	11 (52,4)	13 (43,3)	8 (21,6)	
İzlem süresi*	42 (1-642)	95 (2-1072)	82,5 (2-968)	0,269

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.5. Total Parenteral Beslenme Sürelerine Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar TPN ile beslenme sürelerine göre 15 günden uzun, 15 gün ve daha kısa olarak 2 gruba ayrıldı. Grupların öykü, eşlik eden durumlar, izlem süreleri, fizik muayene bulguları ve prognozları karşılaştırıldı. TPN ile beslenen toplam 77 hastadan 38'inin (%49,3) TPN süresi ≤ 15 gün, 39'unun ise (%50,6) TPN süresi >15 gün idi. Hastaların başvuru zamanı TPN süresi ≤ 15 gün olanlarda, diğer gruba göre daha erkendi (p: 0,048). ≤ 15 gün olanlarda ortalama 2 gün (0-26) iken, diğer grupta ortalama 5 gün (0-62) idi. TPN ile beslenme süresi ≤ 15 gün olan gruptaki erkek hastalar (%65,8) diğer gruptan fazla idi (p: 0,016). TPN süresi >15 gün olanlarda kusma, diğer gruba göre daha yüksek oranda görüldü (p: 0,039). TPN süresi ≤ 15 gün olanlarda ortalama doğum ağırlığı 2130 g (580-4370), diğer grupta 1690 g (575-3700) idi. Ortalama gebelik haftası TPN süresi ≤ 15 gün olanlarda 35 hafta (25-40), diğer grupta 33 hafta (25-41) idi. Gruplar arasında doğum ağırlığı ve gebelik yaşı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p: 0,114 / 0,271). TPN ile beslenen hastalardan başvuru sırasında kolestazi olan 19 hastadan 14'ü (%36,8) TPN süresi ≤ 15 gün olan grupta, 5'i (%12,8) diğer grupta idi (p:0,015). Her iki grup arasında beslenme güçlüğü ve gelişme geriliği açısından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p: 0,780 / 0,634). Canlandırma öyküsü TPN süresi ≤ 15 gün olanlarda 13 hastada (%34,2), diğer grupta 9 hastada (%23,1) vardı. Gruplar arasında canlandırma açısından farklılık saptanmadı (p: 0,280). Diğer başvuru şikayetleri ve öykü bulguları iki grupta da benzer oranlarda gözlemlendi.

Her iki grubun fizik muayene bulguları istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). TPN ile beslenme süresi ≤ 15 gün olanlarda üfürüm ve distansiyon (%44,7) en sık muayene bulgusu iken; >15 gün olanlarda en sık distansiyon (%64,1) idi. Grupların öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4.30'da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Parenteral beslenme süresi 15 günden uzun ve kısa olanların öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	≤15 gün (n:38) n (%)	>15 gün (n:39) n (%)	p
Cinsiyet			0,016
Kız	13 (34,2)	24 (61,5)	
Erkek	25 (65,8)	15 (38,5)	
Başvuru Şikayetleri			0,039
Kusma	9 (23,7)	18 (46,2)	
Sarılık	6 (15,8)	3 (7,7)	0,310
Solunum sıkıntısı	27 (71,1)	21 (53,8)	0,119
Beslenme güçlüğü	5 (13,2)	6 (15,4)	0,780
Batın distansiyonu	6 (15,8)	10 (25,6)	0,287
Gelişme geriliği, prematüre	8 (21,1)	10 (25,6)	0,634
Nöbet	0 (0)	3 (7,7)	0,240
Kanama	1 (2,6)	2 (5,1)	1,00
Öykü			
Aile öyküsü var	3 (7,9)	4 (10,3)	1,00
Kardeş ölüm öyküsü	11 (28,9)	16 (41)	0,277
Akrabalık	15 (39,5)	15 (38,5)	0,927
Normal vajinal doğum	13 (34,2)	9 (23,1)	0,280
Sezaryen doğum	25 (65,8)	30 (76,9)	
Fizik Muayene			
VA Persentil <10	14 (36,8)	17 (43,6)	0,546
BÇ Persentil <10	6 (16,7)	12 (30,8)	0,153
Dismorfi	3 (7,9)	8 (20,5)	0,114
Hipoaktif	3 (7,9)	3 (7,7)	1,00
Kutis marmoratus	5 (13,2)	4 (10,3)	0,737
Solunum yetmezliği	9 (23,7)	9 (23,1)	0,950
Hipotoni	2 (5,3)	3 (7,7)	1,00
Akolik gaita	1 (2,6)	1 (2,6)	1,00
İkter	11 (28,9)	5 (12,8)	0,081
HM	8 (21,1)	6 (15,4)	0,519
HSM	2 (5,3)	3 (7,7)	1,00
Üfürüm	17 (44,7)	12 (30,8)	0,206
Distansiyon	17 (44,7)	25 (64,1)	0,088

VA: Vücut ağırlığı, BÇ: Baş çevresi, HM: Hepatomegali, HSM: Hepatosplenomegali.

NEC, TPN süresi 15 günden uzun olanlarda daha yüksek oranda saptandı (p: 0,002). Sepsis TPN ile 15 günden uzun beslenenlerde %97,4, diğer grupta %89,5 oranındaydı, aradaki fark anlamlı değildi (p: 0,200). Yine hipoglisemi TPN ile 15 günden uzun beslenenlerde %5,1, diğer grupta %7,9 olup aralarında fark yoktu (p: 0,675). Neonatal kolestaza eşlik eden durumlar Tablo 4.31’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan gruplarda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durumlar	≤15 gün (n:38) n (%)	>15 gün (n:39) n (%)	P
Konjenital kalp hastalığı	3 (7,9)	2 (5,1)	0,675
Asfiksi	10 (26,3)	8 (20,5)	0,547
RDS	24 (63,2)	28 (71,8)	0,418
Sepsis	34 (89,5)	38 (97,4)	0,200
NEC	6 (15,8)	19 (48,7)	0,002
BPD	2 (5,3)	8 (20,5)	0,087
DIC	12 (31,6)	12 (30,8)	0,939
Nöbet	4 (10,5)	10 (25,6)	0,086
Kanama	9 (23,7)	9 (23,1)	0,950
Hipotiroidi	5 (13,2)	2 (5,1)	0,263
Hipoglisemi	3 (7,9)	2 (5,1)	0,675
UVK öyküsü	26 (68,4)	27 (69,2)	0,939
IVK	11 (32,4)	6 (16,7)	0,126

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi,

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:**

İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

TPN kullanım süresi 15 günden kısa olanların INR, PT, başlangıç total bilirubin, direk bilirubin ve AST düzeyleri; diğer gruba göre daha yüksek bulundu (sırası ile p: 0,014 / 0,006 / 0,001 / 0,005 / 0,001). Maksimum bilirubin, ALT, AST değerleri arasında fark saptanmadı (p>0,05). Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların prognozları ve izlem süreleri arasında fark saptanmadı (Tablo 4.33). İzlem süresi ≤15 gün olanlarda, kısmen veya tam iyileşenler %60,6 oranında, >15 gün olanlarda ise %54,3 oranında idi (p: 0,598).

Tablo 4.32. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan grupların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu*	≤15 gün (n:38)	>15 gün (n:39)	p
Lökosit	13,3 (4,9-32,1)	12,9 (7,5-34,9)	0,476
Hb	13,8 (9,7-20,4)	12,2 (7,5-20,7)	0,067
Trombosit	107 (16-462)	129 (2-301)	0,351
INR	1,42 (0,81-2,83)	1,22 (0,93-2,00)	0,014
aPTT	35 (26-79)	38 (24-48)	0,848
PT	16 (11-32)	14 (11-23)	0,006
Albümin	3,0 (2,3-3,7)	3,0 (2,0-3,8)	0,091
Total bilirubin başlangıç	9,1 (3,9-31,0)	6,6 (0,8-14,2)	0,001
Direk bilirubin başlangıç	1,0 (0,6-10,6)	0,8 (0,12-8,0)	0,005
Total bilirubin maksimum	7,8 (3,6-31,8)	11,0 (5,0-21,7)	0,984
Direk bilirubin maksimum	3,5 (1,1-13,7)	5,9 (3,1-21,2)	0,145
Total bilirubin son	0,3 (0,1-23,9)	0,5 (0,2-21,7)	0,976
Direk bilirubin son	0,08 (0,03-18,5)	0,12 (0,04-21,2)	0,748
AST başlangıç	91 (27-810)	54 (28-426)	0,001
AST maksimum	17 (4-291)	11 (4-168)	,066
AST son	177 (89-902)	403 (62-1168)	0,126
ALT başlangıç	128 (34-310)	218 (43-593)	0,052
ALT maksimum	49 (30-280)	60 (30-672)	0,092
ALT son	34 (13-160)	44 (13-431)	0,126
GGT başlangıç	100 (33-609)	137 (30-455)	0,704
GGT son	20 (7-213)	98 (8-1007)	0,081
ALP başlangıç	272 (126-1175)	233 (103-1476)	0,636
ALP son	266 (146-685)	374 (151-1480)	0,134

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Tablo 4.33. Parenteral beslenme süresi 15 günden uzun ve kısa olanlarda prognoz ve izlem süreleri.

İzlem süresi	≤15 gün (n:38) n (%)	>15 gün (n:39) n (%)	p
Prognoz			0,598
Kısmen veya tam iyileşme	20 (60,6)	19 (54,3)	
Eksitus	13 (39,4)	16 (45,7)	
İzlem süresi*	36 (2-724)	83 (1-642)	0,197

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.6. Doğum Ağırlığına Göre Grupların Değerlendirilmesi

Neonatal kolestazlı hastalar doğum ağırlığına göre 2000 g altı ile 2000 g ve üstünde doğanlar olarak iki gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı <2000 g olan 41 hasta (%41,5) ve ≥ 2000 g olan 58 hasta (%58,5) vardı. Hastalar öykü, eşlik eden durumlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve prognozları açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu. Hastaneye ortanca başvuru günü, doğum ağırlığı <2000 g olan grupta 2 gün (0-62), diğer grupta 7 gün (0-40) bulundu (p:0,208). Başvuru şikayetlerinden kusma, batin distansiyonu ve gelişme geriliği doğum ağırlığı <2000 g olan grupta, ≥ 2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,002 / 0,007 / <0,001). Doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan grubun ortanca gebelik haftası diğer gruba göre daha yüksek saptandı (p<0,001). Doğum ağırlığı <2000 g olan grupta ortanca gebelik haftası 31. hafta (25-36) iken; diğer grupta 38. hafta (32-43) hesaplandı. Başvuru anında kolestazı olan hastalar doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan grupta (n:27, %46,6) diğer gruba (n:9, %22) göre daha yüksek orandaydı (p:0,012). Ailede benzer hastalık öyküsü ve anne-baba akrabalığı doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan grupta daha yüksek oranda (sırasıyla p: 0,043 / 0,039) iken, postnatal canlandırma öyküsü, transport ve sezaryenle doğum <2000 g olan grupta daha yüksekti (sırasıyla p: 0,004 / 0,003 / 0,004). Diğer bulgular arasında anlamlı fark yoktu.

Fizik muayene bulgusu olarak distansiyon doğum ağırlığı <2000 g olan grupta (%68), diğer gruba oranla yüksek görülürken (p<0,001); dismorfik bulgular doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan grupta daha yüksek (%24,1) orandaydı (p: 0,029). Diğer fizik muayene bulgularında gruplar arasında fark yoktu. Grupların öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4.34'te gösterilmiştir.

Eşlik eden durumlardan RDS, sepsis, NEC, UVK uygulaması ve IVK doğum ağırlığı <2000 g olanlarda, ≥ 2000 g olanlara göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırası ile p: <0,001 / 0,033 / <0,001 / 0,006 / 0,007). Konjenital kalp hastalığı doğum ağırlığı ≥ 2000 g olanlarda daha fazla idi (p: 0,039). TPN ile beslenme doğum ağırlığı <2000 g olanlarda daha fazla idi (p<0,001). TPN ile beslenme <2000 g olan grupta ortanca 17 gün (5-124); diğer grupta ise 14 gün (1-103) olarak bulundu, ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,640). Sonuçlar Tablo 4.35'te özetlenmiştir.

Tablo 4.34. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarının öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Öykü	<2000 g (n:41) n (%)	≥2000 g (n:58) n (%)	p
Cinsiyet			0,333
Kız	21 (%51,2)	24 (%41,4)	
Erkek	20 (%48,8)	34 (%58,6)	
Başvuru Şikayetleri			
Kusma	19 (%46,3)	10 (%17,2)	0,002
Sarılık	6 (%14,6)	19 (%32,8)	0,041
Solunum sıkıntısı	22 (%53,7)	28 (%48,3)	0,598
Beslenme güçlüğü	4 (%9,8)	10 (%17,2)	0,292
Batın distansiyonu	12 (%29,3)	5 (%8,6)	0,007
Sendromik görünüm	0 (0)	4 (%6,9)	0,140
Hipotoni	0 (0)	2 (%3,4)	0,510
Gelişme geriliği, prematüre	18 (%43,9)	0 (0)	<0,001
Nöbet	1 (%2,4)	2 (%3,4)	1,00
Kanama	3 (%7,3)	1 (%1,7)	0,304
Öykü			
Aile öyküsü var	1 (2,4)	9 (15,5)	0,043
Kardeş ölüm öyküsü	14 (34,1)	18 (31)	0,602
Akrabalık	12 (29,3)	29 (50)	0,039
Canlandırma öyküsü	16 (39)	8 (13,8)	0,004
NVY	6 (14,6)	24 (41,4)	0,004
C/S	35 (85,4)	34 (58,6)	
Fizik Muayene			
Dismorfi	3 (7,3)	14 (24,1)	0,029
Hipoaktif	3 (7,3)	3 (5,2)	0,690
Kutis marmoratus	7 (17,1)	3 (5,2)	0,087
Solunum yetmezliği	6 (14,6)	13 (22,4)	0,333
Hipotoni	1 (2,4)	7 (12,1)	0,135
Akolik gaita	2 (4,9)	3 (5,2)	1,00
İkter	10 (24,4)	22 (37,9)	0,156
HM	7 (17,1)	13 (22,4)	0,514
HSM	2 (4,9)	7 (12,1)	0,299
Üfürüm	15 (36,6)	19 (32,8)	0,693
Distansiyon	28 (68,3)	18 (31)	<0,001

NVY: Normal vajinal yol, C/S: Sezaryen, HM: Hepatomegali, HSM: Hepatosplenomegali.

Tablo 4.35. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarında eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durumlar	<2000 g (n:41) n(%)	≥2000 g (n:58) n(%)	p
Konjenital kalp hastalığı	0 (%0)	7 (%12,1)	0,039
Asfiksi	10 (24,4)	9 (15,5)	0,269
RDS	31 (%75,6)	23 (%39,7)	<0,001
Sepsis	48 (%92,7)	44 (%75,9)	0,033
NEC	21 (%51,2)	4 (%6,9)	<0,001
BPD	4 (9,8)	6 (10,3)	1,00
DIC	11 (%26,8)	15 (%25,9)	0,914
Nöbet	8 (%19,5)	8 (%13,8)	0,446
Kanama	9 (%22)	10 (%17,2)	0,558
Hipotiroidi	3 (%7,3)	6 (%10,3)	0,606
Hipoglisemi	1 (%2,4)	6 (%10,3)	0,234
UVK öyküsü	31 (%75,6)	28 (%48,3)	0,006
IVK	13 (%35,1)	5 (%10,6)	0,007
TPN	41 (%100)	37 (%63,8)	<0,001

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi,

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:**

İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında doğum ağırlığı <2000 g olan grubun ortalama albümin, başlangıç total / direk bilirubin, maksimum AST düzeyleri ≥2000 g olan gruba göre belirgin düşük saptandı (sırası ile p: 0,001 / 0,001 / 0,006 / <0,001). Doğum ağırlığı <2000 g olan grubun son ALP düzeyi, ≥2000 g olan gruptan belirgin olarak yüksek saptandı (p<0,001). Diğer laboratuvar bulguları Tablo 4.36’da gösterilmiştir.

Hastaların 32’si (%32,3) hayatını kaybederken eksitus açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p: 0,190). İzlem süreleri açısından iki grup arasında fark görülmedi (p: 0,241). Kısmen veya tam iyileşen hasta sayısı <2000 g olan grupta 20 (%55,6), ≥2000 g olan grupta 36 hasta (%69,2) idi (Tablo 4.37)

Tablo 4.36. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarında laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu*	<2000 g (n:41)	≥2000 g (n:58)	p
Lökosit	13,2 (4,9-26,4)	12,4 (4,9-34,9)	0,445
Hb	12 (7,5-20,7)	13,8 (8,5-19,7)	0,108
Trombosit	147 (16-443)	199 (2-578)	0,055
INR	1,21 (0,81-1,92)	1,37 (0,82-3,71)	0,184
APTT	37 (26-45)	34 (24-79)	0,100
PT	14 (11-23)	16 (10-45)	0,296
Albümin	2,9 (2,0-3,7)	3,2 (2,1-4,4)	0,001
Total bilirubin başlangıç	6,2 (0,8-14,2)	11,8 (1,0-31,0)	0,001
Direk bilirubin başlangıç	0,8 (0,1-8,0)	2,6 (0,2-22,8)	0,006
Total bilirubin maksimum	9,4 (4,9-14,6)	12,4 (3,2-31,7)	0,064
Direk bilirubin maksimum	5,1 (1,1-8,0)	5,7 (0,1-21,2)	0,432
Total bilirubin son	0,4 (0,1-12,7)	0,3 (0,1-23,9)	0,138
Direk bilirubin son	0,11 (0,04-6,8)	0,08(0,03-21,2)	0,089
AST başlangıç	69 (28-294)	89 (27-810)	0,112
AST maksimum	11 (4-196)	29 (6-291)	<0,001
AST son	360 (62-911)	177 (48-1357)	0,790
ALT başlangıç	176 (34-540)	135 (35-918)	0,910
ALT maksimum	59 (31-280)	47 (30-672)	0,186
ALT son	39 (18-273)	30 (13-431)	0,851
GGT başlangıç	137 (30-600)	100 (22-836)	1,00
GGT son	32 (8-244)	52 (6-1007)	0,854
ALP başlangıç	282 (126-1476)	253 (103-1896)	0,320
ALP son	378 (146-1480)	288 (135-772)	<0,001

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartat

Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen

Fosfataz, **aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** Uluslararası

Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

Tablo 4.37. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g olan grupların prognoz ve izlem süreleri.

	<2000 g (n:41) n (%)	≥2000 g (n:58) n (%)	p
Prognoz			0,190
Kısmen / tam iyileşme	20 (55,6)	36 (69,2)	
Eksitus	16 (44,4)	16 (30,8)	
İzlem süresi*	66 (1-665)	85 (2-1072)	0,241

4.7 Eksitus Olan Ve Yaşayan Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi

Neonatal kolestaz tanılı yenidoğanlar hayatını kaybedenler, kısmen düzelenler, iyileşenler, kayıp ve sevk edilenler olarak gruplandırıldı. İyileşenler ile kısmen düzelenler birlikte gruplandırılarak eksitus olan hasta grubu ile karşılaştırıldı. Hayatını kaybeden 32 hasta (%32,3) ve yaşayan 56 hasta (%56,5) vardı. Sevk olan 4 ve tekrar kontrole gelmeyen 7 hasta değerlendirmeye alınmadı.

Gruplar arasında cinsiyet, başvuru yaş günü, doğum ağırlığı, gebelik haftası açısından fark izlenmedi (sırasıyla p: 0,057 / 0,078 / 0,052). Ortanca hastaneye başvuru günü eksitus olanlarda 4,5 gün (0-26); diğer grupta 7,5 gün (0-58) bulundu. Doğum ağırlığı eksitus olan grupta ortalama değer 1805 g (580-3750); diğer grupta 2410 g (750-4370) g idi. Ortanca gebelik haftası eksitus olanlarda 34. hafta (25-41); diğer grupta 37. hafta (26-43) idi. Eksitus olan hastaların 24'ü (%75) 37 haftadan küçük gebelik haftasına sahipti. Yaşayanların ise 27'si (%48,2) <37 hafta da doğmuştu. Eksitus olan hastalarda prematürite oranı yüksekti (p:0,014). Eksitus olan hastaların hiçbirinde etyolojik olarak obstruktif kolestaz bulunmazken, diğer grupta obstruktif kolestaz oranı %12,5 idi (p: 0,045). Başvuru şikayetlerinden gelişme geriliği eksitus olanlarda, sarılık ise yaşayan hastalarda daha yüksek idi (sırası ile p: 0,007 / 0,001). Başvuru sırasında kolestazı olan hastalar yaşayan hastalarda (n:25, %44,6) eksitus olan hastalardan (n:7, %22) daha yüksek oranda idi (p:0,033). Bunun dışındaki başvuru şikayetleri iki grupta da benzerdi. Ailede benzer hastalık öyküsü eksitus olanlarda (%25) diğer gruba (%3,6) göre daha yüksekti (p: 0,004). Canlandırma öyküsü eksitus olanlarda 7 hastada (%21,9), diğer grupta 15 hastada (%26,8) varken, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,60).

Hasta gruplarının fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında hipotonisite eksitus olanlarda diğer gruba göre daha yüksekti (p: 0,009). İkter ise yaşayan hastalarda daha yüksek orandaydı (p: 0,032). İzlem süresinin eksitus olanlarda anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (p<0,001). Eksitus olan grubun ortalama izlem süresi 18,5 gün (1-361) iken; diğer grubun ortalama izlem süresi 205 gün (15-1072) olarak bulundu. Grupların öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırması Tablo 4.38'de gösterilmiştir.

Tablo 4.38. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarının öykü ve fizik muayenelerinin karşılaştırılması

Özellik	Eksitus (n:32) n (%)	Kısmen veya tam iyileşme (n:56) n (%)	P
Cinsiyet			0,061
Kız	18 (56,2)	20 (35,7)	
Erkek	14 (43,8)	36 (64,3)	
Başvuru Şikayetleri			
Kusma	13 (40,6)	14 (25,0)	0,126
Sarılık	2 (6,2)	21 (37,5)	0,001
Solunum sıkıntısı	19 (59,4)	23 (41,1)	0,098
Beslenme güçlüğü	6 (18,8)	6 (10,7)	0,341
Batın distansiyonu	5 (15,6)	10 (17,9)	0,789
Sendromik görünüm	1 (3,1)	2 (3,6)	1,00
Hipotoni	1 (3,1)	1 (1,8)	1,00
Gelişme geriliği, prematüre	11 (34,4)	6 (10,7)	0,007
Nöbet	2 (6,2)	1 (1,8)	0,551
Kanama	3 (9,4)	1 (1,8)	0,135
Öykü			
Aile öyküsü var	8 (25)	2 (3,6)	0,004
Kardeş ölüm öyküsü	10 (31,3)	16 (28,6)	0,258
Canlandırma öyküsü	7 (21,9)	15 (26,8)	0,60
NVY	10 (31,3)	13 (23,2)	0,409
C/S	22 (68,8)	43 (76,8)	
Fizik Muayene			
Vücut ağırlığı <10 persentil	9 (28,1)	20 (35,7)	0,466
Dismorfi	7 (21,9)	8 (14,3)	0,362
Hipoaktif	4 (12,5)	2 (3,6)	0,185
Kutis marmoratus	6 (18,8)	3 (5,4)	0,067
Solunum yetmezliği	5 (15,6)	11 (19,6)	0,638
Hipotoni	6 (18,8)	1 (1,8)	0,009
Akolik gaita	0 (0)	5 (8,9)	0,154
İkter	6 (18,8)	23 (41,1)	0,032
HM	8 (25)	8 (14,3)	0,210
HSM	3 (9,4)	5 (8,9)	1,00
Üfürüm	12 (37,5)	18 (32,1)	0,610
Distansiyon	18 (56,3)	24 (42,9)	0,226

NVY: Normal vajinal yol, C/S: Sezaryen, VA: Vücut ağırlığı, HM: Hepatomegali, HSM: Hepatosplenomegali.

Eşlik eden durumlardan RDS, sepsis, DIC, nöbet geçirme, kanama olması, UVK uygulaması ve IVK oranı eksitus olanlarda yaşayan gruba göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırası ile p: 0,002 / 0,002 / <0,001 / 0,037 / 0,014 / 0,031 / 0,002). Benzer şekilde eksitus olanlarda TPN ile beslenme, yaşayanlara göre daha fazla idi (p: 0,035). TPN ile beslenme süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmazken (p:

0,656), eksitus olan grupta ortanca TPN ile beslenme süresi 18 gün (5-86); diğer grupta 15 gün (1-124) idi. Tablo 4.39’da gösterilen diğer eşlik eden bulgularda anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.39. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında eşlik eden durumlar.

Kolestaza eşlik eden durumlar	Eksitus (n:32) n (%)	Kısmen veya tam iyileşme (n:56) n (%)	p
Konjenital kalp hastalığı	1 (3,1)	3 (5,4)	1,00
Asfiksi	6 (18,8)	12 (21,4)	0,764
RDS	24 (75)	23 (41,1)	0,002
Sepsis	32 (100)	42 (75)	0,002
NEC	11 (34,4)	11 (19,6)	0,125
BPD	4 (12,5)	5 (8,9)	0,718
DIC	16 (50)	7 (12,5)	<0,001
Nöbet	9 (28,1)	6 (10,7)	0,037
Kanama	11 (34,4)	7 (12,5)	0,014
Hipotiroidi	1 (3,1)	8 (14,3)	0,147
Hipoglisemi	3 (9,4)	2 (3,6)	0,349
UVK öyküsü	23 (71,9)	27 (48,2)	0,031
IVK	11 (40,7)	5 (10,2)	0,002
TPN	29 (90,6)	40 (71,4)	0,035

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **NEC:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi,

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu, **IVK:**

İntraventriküler kanama, **TPN:** Total parenteral beslenme.

Her iki grup arasında başvuru anındaki laboratuvar verilerinde kolestazı olan hasta sayısı yaşayan grupta daha yüksekti (p:0,033). INR yüksekliği ise eksitus olan hastalarda yüksek oranda görüldü (p:0,008). Sonuçlar Tablo 4.40’da gösterilmiştir.

Tablo 4.40. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Başvuru tetkik	Eksitus n (%)	Kısmen veya tam iyileşme n (%)	p
Kolestaz	7 (21,9)	25 (44,6)	0,033
Anemi	17 (53,1)	23 (41,1)	0,275
Trombositopeni	17 (53,1)	21 (37,5)	0,155
GGT yüksekliği	4 (40)	25 (52,1)	0,487
AST yüksekliği	8 (25)	25 (44,6)	0,067
ALT yüksekliği	5 (15,6)	17 (30,4)	0,125
INR yüksekliği	25 (89,3)	31 (60,8)	0,008

AST: Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz,

INR: Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

Eksitus olan hastalar ile kısmen veya tam iyileşen hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.41’de gösterilmiştir. Eksitus olanların ortanca INR, aPTT, PT, son total bilirubin, maksimum ALT değerleri yaşayan hastalara göre yüksek (sırası ile p: 0,006 / 0,025 / 0,004 / <0,001 / <0,001), albümin, başlangıç ve maksimum total / direk bilirubin ve son direk bilirubin değerleri yaşayanlara göre daha düşük (sırası ile p: 0,027 / 0,048 / 0,027 / 0,048 / <0,001). Başlangıç ALP düzeyi eksitus olanlarda daha düşüktü (p: 0,007).

Tablo 4.41. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgusu*	Eksitus (n:32)	Kısmen veya tam iyileşme (n:56)	p
Lökosit	11,6 (3,2-34,9)	12,4(4,9-98,1)	0,876
Hb	12,3 (7,0-21,3)	13,2 (7,5-20,7)	0,061
Trombosit	123 (2-397)	199 (16-844)	0,066
INR	1,63 (0,97-2,95)	1,26 (0,82-3,71)	0,006
aPTT	40(26-97)	35 (24-79)	0,025
PT	19 (11-35)	15 (9,5-45)	0,004
Albümin	2,9 (1,1-4,3)	3,2 (1,8-4,4)	0,027
Total bilirubin başlangıç	5,1 (0,7-15,9)	8,2 (0,5-31,1)	0,048
Direk bilirubin başlangıç	0,75 (0,2-5,8)	2,0 (0,1-22,8)	0,027
Total bilirubin maksimum	7,3 (1,77-31,4)	10,7 (2,0-31,8)	0,048
Direk bilirubin maksimum	4,3 (1,0-21,2)	13,3 (0,1-21,1)	0,273
Total bilirubin son	5,0 (0,4-23,9)	0,33 (0,1-13,2)	<0,001
Direk bilirubin son	2,9 (0,1-21,2)	0,1 (0,03-7,7)	<0,001
AST başlangıç	54 (23-922)	67 (26-426)	0,114
AST maksimum	(4-189) 12	16 (4-291)	0,118
AST son	193 (43-8178)	164 (33-1357)	0,535
ALT başlangıç	77 (13-1556)	111 (13-918)	0,286
ALT maksimum	95 (21-8178)	48 (25-201)	<0,001
ALT son	30 (6-1556)	27 (8-359)	0,872
GGT başlangıç	104 (41-334)	135 (22-836)	0,399
GGT son	80 (18-98)	34 (6-1007)	0,663
ALP başlangıç	222 (31-1007)	295 (103-1896)	0,007
ALP son	297 (52-780)	285 (120-1291)	0,561

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **Hb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartat

Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

Eksitus olan hasta grubunda sepsis kaynaklı kolestaz hastalarının oranı %50 olduğu için, iki gruptaki hastalar kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.42). *Serratia marcescens* ve *klebsiella pneumonia* üremesi eksitus olan grupta anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p: 0,045 / <0,001).

Tablo 4.42. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültürü üremeleri.

Kan kültür üremesi	Eksitus (n:32) n (%)	Kısmen veya tam iyileşme (n:56) n %)	p
<i>Streptokok spp.</i>	2 (6,3)	6 (10,7)	0,705
<i>Stafilokokkus aureus</i>	2 (6,3)	0 (0)	0,130
<i>Serratia marcescens</i>	3 (9,4)	0 (0)	0,045
<i>KNS spp.</i>	17 (53,1)	27 (48,2)	0,658
<i>Klebsiella pneumonia</i>	15 (46,9)	6 (10,7)	<0,001

KNS: Koagülaz negatif stafilokok, spp: species (türleri).

Eksitus olan ve kısmen veya tam iyileşen hastalar arasında, istatistiksel anlamlı fark saptanan parametrelerle mortaliteyi predikte edici bağımsız parametreleri belirlemek için, lojistik regresyon analizi yapıldı. Mortaliteyi predikte edici faktörler kan kültüründe *Klebsiella pneumonia* üremesi, INR'nin yüksek olması (>1,2) ve hasta etyolojisinin enfeksiyon kaynaklı kolestaz grubundan olması olarak belirlendi (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. Mortaliteyi predikte edebilecek parametrelerin lojistik regresyon analizi.

Parametre	p	Odd Oranı (OR)	Güven Aralığı (95% CI)	
			Alt Limit	Üst Limit
Aile öyküsünde benzer hastalık	0,056	13,203	0,938	185,916
DIC	0,101	5,435	0,719	41,068
İVK	0,098	6,292	0,713	55,497
<i>Klebsiella pneumonia</i> üremesi	0,009	14,119	1,962	101,608
Direk bilirubin başlangıç	0,397	1,303	0,706	2,403
GH <32 hafta	0,397	0,417	0,055	3,158
INR yüksek (>1,2)	0,046	10,274	1,037	101,751
Enfeksiyon kaynaklı kolestaz	0,002	31,196	3,472	280,272
Başvuruda kolestaz	0,134	0,078	0,003	2,186

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK:** İntraventriküler kanama, **GH:** gebelik haftası,

INR: Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio).

5. TARTIŞMA

Neonatal kolestaz azalmış safra akımı ve hepatosit disfonksiyonu sonucu gelişen bir hastalık olup karaciğer enzimlerinden yükselme, konjuge hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz enziminde yükselme, sarılık ile kendini gösterebilir. Doğuştan metabolik hastalık, genetik, obstruktif nedenler dışında yenidoğan döneminde geçirilmiş enfeksiyonlar, tedavide kullanılan ilaçlar, TPN ile beslenme, prematürite, pre-postnatal riskler gibi eşlik eden durumlar nedeniyle de neonatal kolestaz gelişebilir (117). Prematüre bebeklerde düşük doğum ağırlığı veya gebelik yaşının erken olması, immatür biliyer sistem, immün sistem yanıtının zayıf olmasından dolayı sepsise açık olmaları, artmış NEC riski, uzun süre parenteral beslenme nedeniyle kolestaz gelişme riski daha fazladır (2).

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastanın 45'i kız (%45,5), 54'ü erkek (%54,5) kız/erkek oranı 0,8 idi. Bıçakcıoğlu ve ark. (118) 94 olgulu neonatal kolestaz çalışmalarında kız/erkek oranı 0,74, Sarı ve ark. (21) 0-2 yaş arası kolestatik karaciğer hastalıklarını araştırdıkları 190 olgulu çalışmalarında kız/erkek oranı 1,2, Öztürk ve ark. (119) neonatal kolestazlı 131 olguyu incelediği çalışmalarında ise 0,64 olarak saptanmıştı. Çalışmada obstruktif grupta 4 kız (%50), 4 erkek (%50); diğer grupta 41 kız (%45,1), 50 erkek (%54,9) hasta vardı (p: 1,00). Hepatosellüler grupta erkek cinsiyet hâkimiyeti olmasına rağmen, obstruktif grup ve hepatosellüler grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı (p:1,00). Literatürde genel olarak biliyer atrezi (BA) hastalarının içinde kız cinsiyetin daha fazla olduğu bildirilmektedir (120,121). Gökçebay ve ark. (122) çalışmalarında neonatal hepatit grubunda erkek cinsiyet sıklığı daha yüksekken, BA ve neonatal hepatitli olguların cinsiyet karşılaştırmasında fark bulunmamıştı.

Kolestazı olan hastalarda BA, galaktozemi, enfeksiyon hastalıkları gibi erken tanının önemli olduğu tedavi edilebilir hastalıklarda, hastaların hastaneye başvuru gününün önemi ortaya çıkmaktadır. Tiker ve ark. (85) yapmış oldukları çalışmalarında ortalama başvuru gününü 10 gün (1-29), Bıçakcıoğlu ve ark. (118) ortanca 1 gün (0-33), Gökçebay ve ark. (122) ortanca 2 ay (0-6), Öztürk ve ark. (119) 35 gün (1-180) olarak bulmuşlardı. Çalışmamızda hastaneye doğum sonrası ortanca başvuru günü 5 gün (0-62) olarak bulundu, ancak kolestaz tanısı aldıkları yaş belirtilmedi.

Çalışmalarda seçilen hasta popülasyonuna göre başvuru günleri farklı idi. Çalışmamızda başvuru gününün diğer çalışmalar ve literatüre göre erken olması, çalışmanın yenidoğan servisinde yatırılan hastalarda yapılması ve kolestaz tanı konulma zamanının belirtilmemesiyle ilişkisi olabilir.

Neonatal kolestaz hastalarında başvuru şikayeti etyolojiye göre değişmektedir. En sık rastlanan bulgular uzamış sarılık, akolik gaita ve koyu renkli idrar yapmadır. Akolik gaita varlığı obstruktif kolestaz nedenlerini akla getirir de, intrahepatik kolestaz hastalarında da görülebilir (2). Yılmaz ve ark. (123) 238 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastalar en sık kusma (%21,8) şikayeti ile başvurmuşlar, sonra sırasıyla koyu renk idrar yapma (%20,2), huzursuzluk (%21), ateş (%16,8) ve akolik gaita (%7,6) yakınmaları izlemiştir. Bıçakcıoğlu ve ark. (118) 94 hasta içeren çalışmalarında en sık sarılık (%55,3), sonra sırasıyla beslenememe (%33), kusma (%25,5), karın şişliği (%14,9), hipoglisemi (%13,8), nöbet (%12,8), akolik gaita (%12,8), kanama (%4,3) ve idrarda renk değişikliği (%1,1) saptamışlardır. Sarı ve ark. (21) çalışmalarında başvuru anında sarılık %64,7, akolik dışkılama %34,7, kusma %16,8, kilo alımında gerilik %15,8, ishal %14,7, karın şişliği %9,5, kanama %4,2, büyüme geriliği %5,8, nöbet %4,2, huzursuzluk %3,7, gelişme geriliği %3,2, sık enfeksiyon %2,1, başka sebeplerle başvurup kolestaz tanısı alan hasta oranını da %14,2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık başvuru şikayeti 50 hastada (%50,5) görülen solunum sıkıntısı idi. Bunu 29 hastada (%29,3) kusma, 25 hastada (%25,3) görülen sarılık izlemekteydi. Bu şikayetleri sırasıyla gelişme geriliği %18,2, batın distansiyonu %17,2, beslenememe %14,1, kanama %4, sendromik görünüm %4 ve nöbet %3 izlemekteydi. Gaita renginde değişiklik şikayeti ile başvuran hastamız yoktu. Bu obstruktif hastalık grubundaki hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. En sık başvuru şikayetinin solunum sıkıntısı olması ise başvuru anında kolestazı olan olguların daha az (%36,3), ileri tetkik ve tedavi için başka merkezlerden sevk edilen olgunun daha fazla (%84,8) olmasıyla açıklanabilir. Hastanemize çocuk metabolizma, gastroenteroloji, nöroloji, endokrin, kardiyoloji ve cerrahi gibi multidisipliner izlem için gerekli birimlerin olması; ayrıca kadın doğum merkezlerinde yoğun bakım yatağı olmaması nedeniyle diğer merkezlerden yenidoğan sevk oranı yüksektir.

Gökçebay ve ark. (122) neonatal hepatit ve biliyer atreziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grup için en sık başvuru şikayetini sarılık olarak belirtmişler ve

bu açıdan gruplar arasında fark saptamamışlardır. Çalışmamızda grup karşılaştırmalarında hastaneye başvuru şikayeti olarak obstruktif grupta en sık kusma (n:4, %50), ikinci sırada batın distansiyonu (n:3, %37,5) varken; hepatosellüler grupta en sık solunum sıkıntısı (n:48, %52,7), sonra sırasıyla kusma (n:25, %27,5), sarılık (n:23, %27,5) ve gelişme geriliği (n:18, %19,8) idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Doğuştan metabolik hastalıklar grubunda sarılık ile başvuran hastaların oranı (%45,5); diğer hepatosellüler gruptan (%18,8) yüksek saptandı (p: 0,012). Kolestazla seyreden doğuştan metabolik hastalıklarda sıklıkla hedef organ karaciğer olduğu için, sarılık yakınmasının yüksek bulunması anlamlıdır. Başvuru şikayetlerinden kusma, batın distansiyonu ve gelişme geriliği doğum ağırlığı <2000 g olan grupta, ≥2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,002 / 0,007 / <0,001). Bu durum prematüriteyle ilişkilendirildi.

Neonatal kolestaz %10-20 oranında kalıtsal nedenlerden kaynaklanır (124). Akraba evliliği son TÜİK verilerine göre ülkemizde %23,2 oranında görülmektedir. Bu durum neonatal kolestaz etyolojisinde akraba evliliğinin önemini ortaya koymaktadır. Yılmaz ve ark. (123) çalışmalarında hastaların anne-baba arasında akrabalık öyküsü %29, akrabalarda benzer hastalık öyküsü %6,7 oranındaydı. Bıçakcıoğlu ve ark. (118) çalışmalarında anne-baba akrabalığı %34, ailede benzer hastalık %5,3, kardeş kaybı öyküsünü %8,5 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda anne-baba akrabalığı %41,4 (n:41), ailede benzer hastalık öyküsü %10,1 (n:10), kardeş ölüm öyküsü %32,3 (n:32) oranında idi. Öztürk ve ark. (119) doğuştan metabolik hastalıklar grubunda anne-baba akrabalığını %43,8 olarak saptamıştır. Çalışmamızda doğuştan metabolik hastalıklar grubunda anne-baba akrabalığı %59,1 saptandı ve aile öyküsünde benzer hastalık varlığı, bu grupta diğer hepatosellüler hastalıklar grubuna göre daha belirgindi (p: 0,002). Akrabalık öyküsü otozomal resesif geçişli hastalıkların, ailede benzer hastalık öyküsü dominant veya ko-dominant geçişli genetik hastalıkların ortaya çıkma olasılığında artışa neden olur (1). Kolestazı olan olgularda etyoloji araştırılırken ailede benzer hastalık öyküsü, anne-baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü gibi durumlar sorgulanmalı, doğuştan metabolik hastalıklar, ailevi intrahepatik kolestaz sendromları, kromozom anomalileri açısından olgular ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Sarı ve ark. (21) fizik muayene bulgularında sarılık %64,7, hepatomegali %56,3, splenomegali %42,6, akolik dışkılama %19,3, üfürüm %7,3, asit %6,8, akciğer dinleme bulguları %6,3, pretibial ve periorbital ödem %5,2, zihinsel motor gerilik %5,2, venöz kollateral %4,7, hipotoni %4,7, dismorfik bulgular %3,7, katarakt %1,6 ve çomak parmak %1 olarak saptamışlardır. Hızal ve ark. (125) 131 hastayı içeren çalışmalarında fizik muayene bulgusu olarak sarılık hastaların %100, hepatomegali %83,9, splenomegali %36,6, asit %6,9, ödem %2,3 mevcuttu. Çalışmamızda fizik muayenede en sık bulgu batın distansiyonu %46,5, üfürüm %34,3, vücut ağırlığı <10 persentil olması %33,3, ikter %32,3, organomegali %30,3 (20 hepatomegali, 9 hepatosplenomegali, 1 splenomegali), solunum yetmezliği %19,2, dismorfik bulgular %17,2, hipotoni %8,1, hipoaktivite %6,1, akolik gaita %5,1 oranında saptandı. Biliyer atrezi olgularının sık görüldüğü bölgelerde gaita rengi kartları ile tarama programları oluşturulmuştur. Bu tarama programlarının amacı erken tanı konularak hastaların opere edilmesi ve karaciğer nakline olan ihtiyacın azaltılmasıdır. Gaita rengi kartı uygulamasında doğum yapmış annelere akolik gaita rengini de içeren kartlar verilerek, akolik renk saptandığında sağlık merkezine başvurmaları bildirilmiştir (126). Lee ve ark. (127) tarafından yapılan gaita rengi kartları uygulamasıyla ilgili çalışmada, uygulama öncesi Kasai operasyon günü 59,9 gün iken, kart uygulamasından sonra 48,2 güne düştüğü gösterilmiş ve 60 günden önce operasyon yapılma oranında da anlamlı artış saptanmıştır. Dokuzboy Sırma ve ark. (128) intrahepatik kolestazlı olguları inceledikleri 111 vakalı çalışmada, metabolik hastalık grubunda fizik muayenede hepatomegali %95, splenomegali %55, sarılık %75, asit %30 oranında bulunmuş, asit diğer gruplara göre en sık metabolik grupta bulunmuş ve organomegali açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. Çalışmamızda metabolik grupta fizik muayene bulgusu olarak en sık ikter (%50), ikinci sıklıkta hepatomegali (%27,3) ve distansiyon (%27,3), sonra HSM (%22,7) saptandı. Grupların fizik muayeneleri değerlendirildiğinde ikter ve HSM metabolik hastalık grubunda (%50 / %27,7), diğer hepatosellüler gruba göre (%26,1 / %5,8) göre belirgin yüksekti (p: 0,036 / 0,035). Hepatomegali metabolik hastalık grubunda (%27,3), diğer hepatosellüler gruba (%20,3) göre hafif yüksek iken, istatistiksel fark görülmedi.

Göz muayene bulgusu olarak katarakt metabolik hastalık grubunda (%31,8), diğer hepatosellüler gruba (%1,4) göre daha yüksek oranda bulundu (p<0,001).

Fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında hipotonisite eksitus olanlarda, yaşayan gruba göre daha yüksekti (p: 0,009). İkter ise yaşayan hastalarda daha yüksek orandaydı (p: 0,032). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde kolestazlı hastaların fizik muayene bulgularının etyolojiye göre değişken olduğu; organomegali, katarakt, asit gibi bulguların etyolojide metabolik hastalıkları akla getirdiği sonucuna varıldı. Ayrıca, katarakt, üçgen yüz, bilateral posterior embriyotoxon, kardiyak bulgular gibi ekstrahepatik incelemeler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Neonatal kolestaz gelişimine neden olan tek bir sebep olmadığı için, altta yatan etyolojik ve risk faktörlerinin belirlenebilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Sepsis, enteral yolla beslenmeme veya gecikme, parenteral beslenme, NEC, major barsak cerrahisi ve prematürite, RDS, PDA, BPD gibi kolestaza eşlik eden morbidite ve mortalite nedenleri bilinmektedir (124). Champion ve ark. (129) kolestazlı 207 hastada yaptıkları çalışmalarında asfiksi, NEC, sekonder sepsis, hemodinamik yetmezlik ve BPD gibi ciddi neonatal durumlar, Wrigth ve ark. (130) retrospektif çalışmalarında ise düşük doğum ağırlığı, NEC, sepsis, uzamış mekanik ventilasyon süresi, uzun süre TPN alımı gibi durumlar kolestazla ilişkili bulunmuştur. Yılmaz ve ark. (123) çalışmalarında en sık SGA (%24,3) gözlenirken, sırasıyla ROP (%22,3), hipoksi (%16,8), IUGR (%16,8) NEC (%7,9), portal ven trombozu (%5,4), intestinal perforasyon (%4,2), HİE (%2,9) takip etti. Takçı ve ark. (117) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki çalışmalarında kolestaza eşlik eden morbitide nedenlerini RDS (%46,3), pnömoni (%24,4), NEC (%17), PDA (%31,7), BPD (%17), İVK (%12,2) ve ROP (%10) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların izlemi sırasında %82,8 sepsis, TPN uygulaması %78,8, %54,5 RDS, %25,3 NEC, %10,1 BPD, %26,3 DIC, %16,2 nöbet geçirme, %59,6 UVK uygulaması, %9,3 hipotiroidi, %7,1 hipoglisemi saptandı.

Enfeksiyonlar, SGA, NEC, RDS, PDA, İVK, ROP ve BPD prematüre doğumun sık görülen sorunlarından (131). Bıçakcıoğlu ve ark. (118) gebelik yaşı 32 hafta altında ve üstünde olanları karşılaştırdıkları çalışmalarında NEC, RDS, PDA, ROP, BPD ve pnömoni oranlarını <32 hafta olanlarda daha yüksek bulmuşlardı. Çalışmamızda da gruplar arasında RDS, NEC, UVK uygulaması, sepsis, İVK gibi eşlik eden durumların istatistiksel olarak anlamlı farklı olması, gruptaki prematüre hasta oranıyla ilişkili bulundu. Çalışmamızda NEC oranı, TPN süresi 15 günden uzun

olanlarda daha yüksek idi (p: 0,002). Bu durum eşlik eden NEC nedeniyle hastaların enteral beslenmesinin gecikmesi ve TPN süresinin uzaması ile açıklanabilir. Sepsis, RDS, DIC, nöbet geçirme, kanama olması, UVK uygulaması ve IVK oranı eksitus olanlarda, yaşayan gruba göre belirgin olarak yüksek saptandı. Eksitus grubunun ortanca gebelik haftası 34 hafta (25-41), yaşayan grubun ortanca gebelik haftası ise 37 hafta (26-43) bulundu. Gebelik yaşı <32 hafta olan grupta, ≥ 37 hafta olan gruba göre hayatını kaybetme oranı daha yüksek idi (p: 0,017). Bu farkın prematüriteyle açıklanabileceği sonucuna varıldı.

Öztürk ve ark. (119) 131 hastadan oluşan çalışmalarında başvuru sırasında hiperbilirubinemiye ek olarak anemi %51,9, trombositopeni %22,1, lökopeni %3, ALT yüksekliği %87,8, AST yüksekliği %100, GGT yüksekliği %62,6, INR yüksekliği %30,5 oranında saptandı. Gökçebay ve ark. (122) çalışmalarında %8 trombositopeni, %36 anemi tespit etmişti. Hızal ve ark. (125) ise başvuru sırasında %46,6 anemi, %12,9 trombositopeni, %86,3 ALT yüksekliği, %96,9 AST yüksekliği, %66,4 GGT yüksekliği, %51,9 INR yüksekliği saptamıştı. Çalışmamızda başvuru sırasında 36 hastada (%36,3) konjuge hiperbilirubinemi varken, diğer hastaların izlemleri sırasında kolestaz gelişti. Olgularda AST yüksekliği 41 (%41,4), ALT yüksekliği 27 (%27,7), anemi 44 (%44,4), trombositopeni 46 (%46,4), GGT bakılan 63 hastadan 31'inde (%49,2) GGT yüksekliği, INR bakılan 89 hastadan 61'inde (%68,5) yüksek bulundu.

Bellomo-Brandao ve ark. (132) tarafından 101 intrahepatik kolestazlı hasta değerlendirilmiş ve hastalar idiyopatik, genetik-endokrin-metabolik ve enfeksiyöz olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında ALT, AST, GGT, ALP, albumin, konjuge bilirubin düzeyleri arasında fark saptanmamış, sadece genetik-endokrin-metabolik grupta INR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Dokuzboy Sırma ve ark. (128) intrahepatik kolestazlı hastaları inceledikleri çalışmalarında, genel olarak benzer sonuçlar bulmuş, metabolik hastalık grubunda INR değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda başvuru sırasında metabolik hastalık grubunda kolestazla başvuru ve ALT yüksekliği, diğer hepatosellüler hastalıklar grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla p: 0,016 / 0,003). Metabolik hastalıklar grubunun tetkiklerinde ortanca INR, başlangıç total / direk bilirubin ve ALT düzeyleri diğer hepatosellüler gruptan yüksekti (sırası ile p: 0,011 / 0,014 / 0,014 / <0,001).

Hepatosellüler hastalık grupları ikili olarak karşılaştırıldığında, metabolik hastalık grubunun ortanca başlangıç total bilirubin değeri, toksik olanlara göre daha yüksek saptandı (p: 0,018). Metabolik ve idiyopatik kolestaz gruplarının ortanca başlangıç direk bilirubin değerleri, toksik ve enfeksiyon hastalıklar grubundan daha yüksek idi (sırası ile p: 0,034/0,002 ve 0,048/0,002). Metabolik hastalık grubunun ortanca başlangıç ALT değeri, toksik ve enfeksiyon hastalıklar grubundan daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,003 ve <0,001). Bu durum toksik ve enfeksiyon hastalıkları gruplarında kolestazın takipte ortaya çıkması, TPN süresinin uzaması ve metabolik hastalıkların başvuru sırasında karaciğer etkilenmesinin daha sık olması ile açıklanabilir.

Hızal ve ark. (125) çalışmalarında BA ve intrahepatik kolestaz nedenlerini karşılaştırmışlar başvuru sırasında GGT, ALP ve total bilirubin değerlerinin, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptanmışlardır. Sarı ve ark. (21) çalışmalarında hepatosellüler ve kanaliküler kolestaz nedenlerini karşılaştırmış; AST, ALT, GGT, total/direkt bilirubin, INR ve trombosit değerleri arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Çalışmamızda ortanca AST değerleri başvuru anında hepatosellüler grupta daha yüksek, maksimum değerlerin ortancası obstruktif grupta daha yüksek saptandı. Başvurudaki ALT değerleri hepatosellüler grupta yüksek, maksimum ve son ALT değerleri obstruktif grupta yüksek idi. Fakat gruplar arasında AST ve ALT tüm değerler için istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,005). Başlangıç ve son GGT ile ALP değerleri her iki grupta benzerdi.

Başlangıç total/direk bilirubin, INR ve AST düzeyleri, TPN kullanım süresi 15 günden kısa olanlarda diğer gruptan yüksek bulundu (sırası ile p: 0,014 / 0,001 / 0,005 / 0,001). Bu durum TPN ilişkili kolestazı olan hastalarda kolestazın takipte ortaya çıkması ve ≤15 gün TPN uygulanan hastalardaki kolestaz gelişmiş olmasının idiyopatik, metabolik, enfeksiyon gibi diğer nedenlerden kaynaklandığı ile ilişkilidir. Ayrıca başvuruda kolestazı olan hastalardan 19'u TPN ile beslenmiş ve 14'ü 15 günden kısa süre TPN almışlardı.

Kromozomal hastalığı olan grubun ortanca başlangıç GGT değerleri, metabolik hastalıklar grubundan daha yüksek idi (p: 0,035). Bu gruptaki 4 hastanın 2'si Down sendromu, 2'si trizomi 18 tanısı almış, sadece 1 hastada (trizomi 18) GGT düzeyine

bakılmamıştır. Down sendromunda bazı çocuklarda intrahepatik safra kanalının azlığı bildirilmiştir (133). Bu durum hastalarda GGT yüksekliğine sebep olabilir. Yine karaciğer enzim ve fonksiyonlarının yetersiz olmasıyla kolestaz ilişkili olabilir.

Başvuru sırasındaki laboratuvar verileri prognozlarına göre gruplarda karşılaştırıldı. Eksitus hasta grubunda INR yüksekliği yüksek orandaydı (p:0,008). Laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında, eksitus olanların ortalama INR, aPTT, PT, son total bilirubin, maksimum ALT değerleri, yaşayan hastalara göre yüksek (sırası ile p: 0,006 / 0,025 / 0,004 / <0,001 / <0,001); albümin, başlangıç ile maksimum total / direk bilirubin ve son direk bilirubin düzeyleri yaşayanlara göre daha düşük (sırası ile p: 0,027 / 0,048 / 0,027 / 0,048 / <0,001) bulundu. Eksitus olan grupta enfeksiyon kaynaklı kolestaz oranı %50, hastalara eşlik eden sepsis %100, DIC oranı ise %50 olarak saptandı. Bu durum enfeksiyon kaynaklı kolestazı olan hastaların, septik şok nedeniyle çoklu organ ve karaciğer yetmezliğine girdikleri, eşlik eden DIC tablosunun hastalarda prognozu kötüleştirdiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda BA'nin diğer nedenlerden ayrılmasında USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmıştır. Hızal ve ark. (125) çalışmasında USG duyarlılığı %78, özgüllüğü %82,7; Lin ve ark. (134) ise USG duyarlılığı %86,7, özgüllüğü %77,1; Farrant ve ark. (135) 346 hasta ile yaptıkları çalışmada USG duyarlılığı %90, özgüllüğü %92,4 saptanmıştır. Hasta popülasyonumuzda BA oranı (%2) düşük olduğu için duyarlılık ve özgüllük bakılmamıştır. Hastalardan 88'ine abdominal USG yapılmış, 42'sinin (%47,7) bulguları normal iken; 23 hastada (%26,1) safra çamuru, 4 hastada (%4,5) HM, 1 hastada (%1,1) HSM, 1 hastada (%1,1) SM, 4 hastada (%4,5) akalküloz kolesistit, 3 hastada (%3,4) hepatosteatoz, 3 hastada (%3,4) safra kesesi lojunda kese artığı, 2 hastada (%2,2) safra yolları ve koledok non-vizualize, 2 hastada (%2,2) safra yollarında dilatasyon, 1 hastada (%1,1) konjenital vasküler anomali, 4 hastada (%4,5) bası yapan kitle (2 hematoma, 1 kist, 1 hemanjiyom), 1 hastada (%1,1) karaciğerde kaba granüler görünüm saptandı. Neonatal kolestazda USG obstruktif etyolojinin aydınlatılmasında önemli tanı araçlarından birisidir. Koledok kisti, bası yapan kitle, safra çamuru, BA gibi obstruktif nedenleri ayırmada, organomegaliyi saptamada USG, hekime kolaylık sağlamaktadır.

Neonatal kolestaz kromozomal anomaliler, Alagille Sendromu gibi sendromik durumlar, konjenital kalp hastalığına bağlı hipoksiye sekonder gelişebilir. Bu nedenle hastalara ekokardiyografi yapılması önerilir (22). Sarı ve ark. (21) çalışmalarında EKO ile çoğunlukla ASD, PFO ve periferik pulmoner stenoz bulunmuştur. Hızal ve ark. (125) çalışmalarında BA olan 9 olguya EKO yapılmış, 5'inde ekokardiyografi normal, 2 hastada ASD, 1 hastada komplet atriyoventriküler septal defekt ve 1 hastada PFO saptanmıştır. Çalışmamızda EKO ile değerlendirilen 95 hastadan 5'inde (%5,2) normal EKO bulguları vardı. Yine 51 hastada (%53,6) PFO, 34 hastada (%35,7) ASD, 5 hastada (%5,2) VSD, 9 hastada (%9,4) ASD+VSD, 18 hastada (%18,9) ince PDA, 19 hastada (%20) kapak anomalisi mevcuttu. Çalışmamızda EKO bulguları literatüre uygun olarak çoğunlukla ASD, PFO olarak kaydedilmiştir.

Deneyimli bir pediatrik patoloğun elinde, uzamış konjuge hiperbilirubinemili bebeğin değerlendirilmesi için uygun zamanlanmış bir karaciğer biyopsisi safra kanalı proliferasyonu, safra tıkaçları ve fibrozisin histopatolojik bulgularını en destekleyici testtir. Kolestaza neden olan BA dışındaki diğer hastalıklar da karaciğerin histolojik incelemesi ile tespit edilebilir (1). Yılmaz ve ark. (123) çalışmalarında karaciğer biyopsisi yapılan 23 (%10,6) olgudan 11'inde sonuçların spesifik bir tanıya yönlendirmedeği, en sık BA tanısı konulduğunu saptamışlardır. Aktaş ve ark. (136) karaciğer biyopsi incelemelerinde 30 BA, 30 neonatal hepatit (NH) tanısı koymuş, BA'li olgularda duktal epitel hücrelerde proliferasyon aktivitesinin ve duktus proliferasyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Okçu-Heper ve ark. (137) ise obstruktif olmayan neonatal hepatitte, özellikle perisellüler fibrozisin kötü prognoza işaret ettiğini saptamışlardır. Gökçebay ve ark. (122) biyopsi yapılabilen 39 hastadan 12'sinin (%30) patolojisinin BA ile uyumlu olduğunu saptamış, 9 (%56) olguya kesin BA tanısı koymuştur. Çalışmalarında NH ve BA ayrımı yapılamayan hastalar olduğunu, karaciğer biyopsisinin NH ve BA'nin ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan 13 hastadan 11'inde (%84,6) kolestatik hepatit, 7'sinde (%53,8) hidropik dejenerasyon, 8'inde (%61,5) ekstramedüller hematopoez, 12'sinde (%92,3) mikst inflamasyon, 4'ünde (%30,8) multinükleer dev hücre formasyonu, 4'ünde (%30,8) duktopeni, 3'ünde (%23,1) hafif derecede fibrotik aktivite, 7 hastada (%53,8) demir ve/veya bakır birikimi mevcuttu. Hastaların 6'sı idiyopatik neonatal hepatit, 2'si biliyer atrezi, 2'si

duktopeni, birer hasta PFIC-3, DGUOK, TPN ilişkili kolestaz tanılarını aldı. Duktopeni ve BA tanısı biyopsi sonucuna göre konulurken, diğerleri sistemik değerlendirmeler de yapılarak tanı aldı.

Neonatal kolestaz gelişimi multifaktöryel olduğu için etyolojisi de geniş spektrumda birçok hastalığı içermektedir. Gottesman ve ark. (138) 1692 hastayı içeren 17 çalışmayı derlemiş, neonatal kolestaz etyolojisinde en sık %26 ile NH olduğunu göstermiş, ikinci sırada %25,9 ile BA, sonrasında sırasıyla %11,5 ile enfeksiyon kaynaklı kolestaz, %6,4 ile TPN ilişkili kolestaz, metabolik hastalıklar %4,7 ve diğer nedenler şeklinde sıralama yapılmıştır. Öztürk ve ark. (119) 0 - 6 ay arasında neonatal kolestaz tanısı olan 131 hastanın alındığı uzmanlık tez çalışmasında en sık %20,7 ile TPN ilişkili kolestaz, ikinci sırada %19,1 ile sistemik hastalıklar ile ilişkili kolestaz, %17,6 ile BA, %12,2 ile metabolik nedenler, %9,9 ile herediter kolestatik hastalıklar, %7,6 ile enfeksiyon ilişkili kolestaz etyolojiden sorumlu tutulmuştur. Yılmaz ve ark. (123) 0-2 yaş aralığındaki 238 hastanın olduğu çalışmalarında en sık %46,2 ile TPN ilişkili kolestaz, ikinci sırada %26,5 ile sepsis, %7,1 hipotiroidi, %5,4 CMV, %4,2 idrar yolu enfeksiyonu, %1,7 galaktozemi ve BA şeklinde etyolojik dağılım saptamışlardır. Çalışmamızda %8,1 obstruktif hastalıklar, %91,9 ise hepatosellüler hastalıkların yer aldığı saptandı. Hepatosellüler hastalıklar kendi içinde enfeksiyon kaynaklı olanlar %29,3, metabolik hastalıklar %22,2, toksik nedenli olanlar %12,1, idiyopatik intrahepatik hastalıklar %10,1, kromozomal hastalıklar %4 ve diğer hastalıklar %14,1 olarak gruplandı. Tanısal olarak en sık %24,2 sepsis ilişkili, ikinci sırada %11,1 TPN ilişkili, %10 galaktozemi, %6 idiyopatik neonatal hepatit, %6 perinatal asfiksi olarak etyoloji belirlendi.

Olgulardan 2'si BA tanısı almıştı. Literatüre göre BA sayısının az olması, hastanemizin karaciğer nakil merkezi olmaması ile açıklayabiliriz. Çalışmamızdaki hastaların %84,8'ü hastanemize sevk edilmiş oldukları için, BA tanılı hastaların nakil merkezlerine yönlendirilmiş olabileceği düşünülmüştür. İdiyopatik neonatal hepatit oranının literatüre göre düşük olması; medikal, tıbbi ve genetik gelişmeler sonucu, etyolojinin belirlenebildiği hastalıkların artışına bağlı olabilir.

Tipik olarak TPN ilişkili kolestaz tanısı, en az 2 hafta süreyle parenteral nutrisyon almış ve konjuge bilirubinemi 2 mg/dl'nin üstünde ise konulur.

Mekanizması tam olarak bilinmese de; sepsis, NEC, major abdominal cerrahi, enteral beslenmenin gecikmesi, uzun süren TPN ve prematüritenin derecesi gibi risk faktörlerini kapsamaktadır (124). Uzun süreli parenteral beslenme (2 haftadan uzun süre) alan bebeklerin %18-67'sinde karaciğer hasarı ve kolestaz geliştiği bildirilmektedir (139). Yılmaz ve ark. (123) çalışmalarında en sık kolestaz nedeni olarak %46,2 ile TPN ilişkili kolestazı belirtmişlerdir. Çalışmamızda 99 hastadan 78'ine TPN uygulanmış (1 olguya dış merkezde), TPN ilişkili kolestaz 11 (%11,1) hastada düşünülmüştür. Bu oran literatürden düşük olup bu kadın doğum ünitemizin olmaması nedeniyle, premature tanısıyla yatırılarak TPN verilen hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Preterm bebeklerde gelişen neonatal kolestaz term bebeklere göre çok farklı ve multifaktöryel etyolojiye sahiptir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (≤ 1500 g) %18-24 oranında kolestaz gelişme riski vardır. Preterm bebekte kolestaz en sık beslenmeyi tolere edememe ve uzamış parenteral nütrisyona sekonder gelişmektedir. Preterm bebeklerde kolestaz gelişiminde sepsis, NEC, gastrointestinal sistem immatüritesi, perinatal hipoksi, tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi gibi faktörlerin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (140). Robinson ve ark. (141) gebelik yaşı 30 haftanın altında olan, toplam 231 hastanın 79'unda kolestaz tespit etmişler ve TPN alımının bu hasta grubunda kolestaz gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Takçı ve ark. (117) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada, etyolojik olarak en sık TPN ilişkili kolestaz (%41,5); ikinci sırada %31,7 ile sepsis olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda etyoloji açısından gruplar karşılaştırıldığında gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, ≥ 37 hafta olanlara göre enfeksiyon kaynaklı kolestaz sıklığı daha yüksekti (p: 0,14). Toksik nedenli kolestaz sıklığı doğum ağırlığı <2000 g olanlarda daha yüksek saptandı (p:0,025) ve toksik nedenli kolestaz grubunun %91,6'sı (n:11/12) TPN ilişkiliydi. Gebelik yaşı <32 hafta olanlarda %100, 32-36^{6/7} olanlarda %91,2 ve ≥ 37 hafta olanlarda %57,1 oranında TPN uygulanmıştı. Parenteral beslenme süresi ortanca değerleri de, gebelik yaşı düştükçe artıyordu. Kolestaza eşlik eden sepsis oranı gebelik yaşı <32 hafta olanlarda %95,7, 32-36^{6/7} olanlarda %88,2 ve ≥ 37 hafta olanlarda %71,4 saptanmıştı; gebelik yaşı düştükçe sepsis oranı artıyordu.

Sepsise bağlı kolestaz gelişiminde, altta yatan mekanizma multifaktöryeldir. Hepatosellüler hasar gelişimi hemolize sekonder bilirubin yükü, interlökin-6, tümör nekrozis faktör gibi inflamatuvar mediyatörlerde artış sonucu gelişir. Sepsiste bakteriyel ürünler ve endotoksinlere bağlı artan mediyatörler nedeniyle, safra akımında azalma olduğu da bilinmektedir (142). Üriner sistem, akciğer, batın ve kan dolaşımındaki bakteri ve mantarlara bağlı enfeksiyonlar, kolestaz gelişimine neden olabilir (143). Enfeksiyon preterm doğuma sebep olabildiği gibi, preterm bebeklerin immatür savunma sistemleri ve uzun yoğun bakım yatışları da, enfeksiyon ve sepsis gelişmesine zemin hazırlamaktadır (144). Takçı ve ark. (117) çalışmalarında sepsis neonatal kolestazda en sık ikinci etyolojik neden olarak bulunmuş, sepsise neden olan en sık etken ise *Escherichia coli* olarak bildirilmiştir. Yılmaz ve ark. (123) çalışmalarında sepsisi ikinci en sık kolestaz nedeni olarak saptamışlar; grupların karşılaştırılmasında sepsis oranını anlamlı olarak yüksek bulduklarını; düşük doğum ağırlıklı, ağır preterm ve TPN uygulanan hastaların belirgin fazla olduğunu belirtmişlerdir. Gottesman ve ark. (138) 1692 olgulu çalışmalarında, konjuge hiperbilirubinemiye ikinci en sık neden sepsis ve enfeksiyonlar olarak bulunmuştur. Sepsis etkeni olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp*, *Klebsiella spp* ve *Escherichia coli* bildirilmiştir. Bıçakcıoğlu ve ark. (118) kolestaz tanısı alan 94 yenidoğandan, gebelik yaşı 32 haftadan büyük ve küçük olanları karşılaştırmıştır. Çalışmalarında 14 hastada etyolojik olarak sepsis saptanmış, üreyen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (n:5), *Escherichia coli* (n:4), *Staphylococcus spp* (n:3), *Streptococcus spp* (n:1) ve *Enterococcus spp* (n:1) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 99 hastanın 82'sinde (%82,8) sepsis gelişmiştir. Ayrıca, enfeksiyon nedeniyle kolestaz tanısı alan 29 hastanın 24'ünde (%82,7) kolestaz nedeni olarak sepsis belirlenmiştir. Sepsis nedeniyle kolestaz olan 24 hastanın 23'ü 37 haftanın altında doğmuştur. Sepsiste en sık etken mikroorganizma *Koagülaz negatif stafilokok spp. (KNS)* (%61,9) iken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (%33,8) belirlenmiştir. *Streptokok spp.* 11 hastada (%15,4), *Staphylococcus aureus* 3 hastada (%4,2), *Serratia marcescens* 4 (%5,6) hastanın kan kültüründe üredi. Sepsis nedeniyle kolestaz geliştiği düşünölen hastaların kan kültürlerinde yine en sık KNS (n:16, %66,7) üremesi olurken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (n:8, %33,3) saptandı. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültür üremeleri karşılaştırıldı. *Serratia marcescens* ve

Klebsiella pneumonia üremesi eksitus olan grupta anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p: 0,045 / <0,001). Enfeksiyöz grupta yer alan hastalarda düşük doğum ağırlığı, prematürite ve maternal enfeksiyon gibi perinatal risk faktörleri görülebilmektedir. Bu nedenle neonatal kolestazlı olgularda prematürite, düşük doğum ağırlığı ve maternal enfeksiyon gibi risk faktörleri varsa, enfeksiyona bağlı kolestaz da akılda bulundurulmalıdır.

Karaciğer metabolik hastalıkların hedef organlarından. Neonatal dönemde karaciğer fonksiyonlarında bozukluğa eşlik eden kolestaz, hipoglisemi, tübülopati, asit-baz bozukluğu, koagülasyon parametrelerinde uzama, hiperamonemi durumunda etyolojide doğuştan metabolik hastalıklar akla getirmelidir. Galaktozemi sıklıkla kolestaza neden olabilen karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Yenidoğan döneminde katarakt tespit edilen hastalarda ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir. Geri döndürülemez sonuçların ve mortalitenin engellenmesi açısından erken tanı konulması çok önemlidir. Çoğu gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programı arasında galaktozemi yer almaktadır (145). Lee ve ark. (146) yaptıkları 146 hastayı içeren çalışmada, galaktozemi oranını etyolojik dağılım içinde %0,7 olarak bulmuşlardır. Gottesman ve ark. (138) yaptıkları 1692 hastayı içeren sistematik derlemede, 74 hasta (%4,37) metabolik hastalık olarak bulunmuş ve bu hastalıkların ilk sırasını 27 hasta (%36,5) ile galaktozemi almıştır. Yılmaz ve ark. (123) 231 hasta ile yapılan çalışmalarında galaktozemi oranını %1,7 (n:4) olarak saptamışlar, Ceyhan ve ark. (147) 53 neonatal kolestazlı çalışmalarında ise galaktozemi oranını %3,8 olarak vermişlerdir. Bıçakcıoğlu ve ark. (118) 94 olgulu çalışmalarında 8 hastada (%8,5) galaktozemi tanısı koymuşlar ve hastaların tamamı 32 hafta üstündeki grupta yer almıştır. Çalışmamızda metabolik nedenli kolestaz oranı %22,2 (n:22), galaktozemi tanısı %10,1 (n:10) olarak bulundu ve hepsinin gebelik yaşı 32 haftadan büyüktü.

Kolestazlı bebeklerin prognozu, olmayan bebeklere göre daha kötüdür (117). Bıçakcıoğlu ve ark. (118) çalışmalarında eksitus oranı %35 iken, iyileşen bebeklerin oranı ise %26,6 bulunmuştur. Lee ve ark. (146) çalışmalarında hastaların mortalite yüzdesi %26, tam iyileşme ise %66 olarak verilmiştir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, sepsis gibi eşlik eden durumların da mortaliteye etkisi olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda hastaların izleminde 59'unda (%59,5) konjuge hiperbilirubinemi normal aralığa geriledi. Ayrıca, 63 hastada (%63,6) AST, 64 hastada (%64,6) ALT, 72

hastada (%72,7) ALP değerleri normal aralığa gerilerken, kontrol olarak 55 hastadan alınan GGT düzeylerinin 42'si (%76,3) normal aralığta saptandı. Hastaların 32'si (%32,3) izlem sırasında hayatını kaybetti. Bu hastaların 16'sı (%16,1) enfeksiyon kaynaklı kolestazı olan gruptandı. İzlemede neonatal kolestazlı hastalardan 49'u (%49,4) iyileşirken, 7 hastada (%7,1) kısmen düzelme oldu. Kontrole gelmeyen 7 hasta vardı, 4 hasta ise (3' konjenital kalp tanısıyla operasyon amacıyla, 1'i konjenital laktik asidoz tanısıyla ikametlerine yakın merkeze) tedavilerinin devamı için sevk edildi. Eksitus olan 32 hastanın 16'sı (%50) enfeksiyon ilişkili kolestaz, 9'u (%28,1) metabolik hastalık grubundaydı. Gebelik yaşına göre oluşturulan 3 gruptan gebelik haftası <32 olan grupta eksitus oranı, ≥37 hafta olan gruba göre daha yüksekti (p:0,017). Eksitus olan hastaların 24' (%75) 37 haftadan önce doğmuştı ve eksitus olan hastalarda prematüre oranı yüksek idi (p:0,014).

Tufano ve ark. (148) alışmalarında neonatal kolestaz prognozuna etkili olan faktörler olarak kolestaz tanısı alma zamanı, serum total/direkt bilirubin ve ALT düzeyleri belirtilmiştir. Carneiro ve ark. (149) 19 yıl boyunca, ünitelerinde neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 83 yaşıyan ve eksitus olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, yüksek direk bilirubin ve düşük albümin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda eksitus olan hastalarla kısmen veya tam iyileşenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanan parametrelerden; kan kültüründe *Klebsiella pneumonia* remesi, INR'nin yüksek olması (>1,2) ve kolestaz etyolojisinde enfeksiyonun olmasının mortaliteyi predikte edici olduğu gösterildi.

Çalışma grubumuzda obstruktif hastalıklar grubundaki hasta sayımızın azlığı hastaları obstruktif ve hepatosellüler olarak karşılaştırmalarımızda kısıtlayıcı idi. Çalışma grubumuzdaki dış merkezden sevk edilen hastalar nedeniyle sarılık ve kolestaz başlangıç zamanı kesin olarak belirtilemedi. Sepsis geçiren hasta oranımız başka merkezden sevk edilen hastaların çokluğu nedeniyle yüksekti.

Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitimizde kolestaz tanısıyla takip edilen veya takibi sırasında kolestaz gelişen 99 hastanın tanı, klinik seyir, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, eşlik eden faktörler, USG ve karaciğer biyopsi bulguları incelenmiştir. Ünitimizde neonatal kolestazlı olgularda başvuru ve tanı konulmasında gecikme olmadığı, metabolik hastalıkla başvuran hastalarda klinik

durumun daha gürültülü seyrettiği, sonradan kolestaz gelişen olgularda enfeksiyonlara bağlı kolestaz sıklığının yüksek ve bu hastaların prematüre olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Yenidoğan yoğun bakımı ve beslenmesindeki gelişmeler, preterm bebeklerin hayatta kalmasını mümkün kılmıştır. Bununla birlikte enfeksiyon gelişmesi, kolestaz ve karaciğer yetmezliği bu hastaların bakımında gerçek birer zorluk olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda prematüriteye bağlı komplikasyonlardan kolestaz riskini artıranlar uzamış TPN uygulaması ve sepsis olarak bulunmuştur. Bu nedenle yenidoğanlarda klinik bulguları uygunsa, enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanmalı ve sterilizasyon kurallarına azami ölçüde uyulmalıdır.

Neonatal kolestazda erken tanı özellikle metabolik hastalıklar ve biliyer atrezi için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle sarılık şikayeti ile başvuran hastalarda direk hiperbilirubinemi açısından dikkatli olunmalıdır. Akolik gaita varlığı öncelikle biliyer atrezi düşündürmelidir. Özellikle premature yenidoğanlarda uzun süreli TPN uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Premature doğumların mümkünse önlenmesi, doğum sonrası ise enfeksiyonların önlenmesi açısından gerekli önlemlerin alınması, anne sütüyle beslenmenin hem NEC, hem de enfeksiyonları önlenmesi açısından gerekli olduğu unutulmamalıdır. Yenidoğan enfeksiyonları ve yüksek INR olmasının mortalite riskini artırdığı akılda bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatırılarak tedavi edilmiş, neonatal kolestaz tanısı almış, taburcu edildikten sonrasında da hastanemiz gastroenteroloji ve yenidoğan takip polikliniklerinde izlemlerine devam edilen hastaların etyolojik faktörler, semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, prognoza etki edebilecek etkenlerin araştırılması planlanmıştır.

1. Çalışmaya dâhil edilen 99 hastanın 45'i kız (%45,5), 54'ü erkek (%54,5) kız/erkek oranı 0,8 idi. Başvuru sırasında hastaların ortalama yaşı 5 gün (0-62), başvuru sırasında ortalama vücut ağırlığı 2246 g (580-4350) idi.
2. Obstruktif kolestaz tanısı konulan 4 kız (%50), 4 erkek (%50); diğer olgular 41 kız (%45,1), 50 erkek (%54,9) olarak dağılmıştı (p: 1,00).
3. Gebelik sürelerine göre hastaların 23'ü (%23,2) 25-31^{6/7} hafta arasında, 34'ü (%34,3) 32-36^{6/7} hafta arasında, 42'si (%42,4) 37-43 hafta arasında; 69'u (%69,7) sezaryen (C/S), 30'u normal vajinal yol (NVY) ile doğmuştu.
4. Ortanca gebelik yaşı kaybedilen olgularda 34. hafta (25-41); yaşayanlarda 37. hafta (26-43) idi. Kaybedilen hastaların 24'ü (%75) 37 haftadan küçük, yaşayanların ise 27'si (%48,2) <37 haftada doğmuştu. Kaybedilen olgularda prematürite oranı daha fazla idi (p:0,014).
5. Anne-baba arasında akrabalık 41 (%41,4), ailede benzer hastalık öyküsü 10 (%10,1), kardeş ölüm öyküsü 32 olguda (%32,3) vardı. Olgulardan 84'ü (%84,8) başka merkezlerden sevk edilmişti. Asfiktik doğum öyküsü olan 19 hasta (%19,2) vardı; 15'i hafif ve 4'ü ağır asfiksi idi.
6. Çalışmamızda doğuştan metabolik hastalıklar grubunda anne-baba akrabalığı %59,1 oranında idi. Bu grupta ailede benzer hastalık öyküsü olup, diğer hepatosellüler hastalıklar grubuna göre daha yüksekti (p: 0,002).
7. Ailede benzer hastalık öyküsü kaybedilen olgularda (%25), yaşayanlara (%3,6) göre daha yüksekti (p: 0,004).

8. En sık başvuru şikayeti 50 hastada (%50,5) görülen solunum sıkıntısı idi. Bunu kusma (%29,3) ve sarılık (%25,3) izlemekteydi.

9. Hastaneye başvuru şikayeti olarak obstruktif grupta en sık kusma (4 hasta, %50), ikinci sırada batın distansiyonu (3 hasta, %37,5) varken; hepatosellüler grupta en sık solunum sıkıntısı (48 hasta, %52,7), sonra sırasıyla kusma (25 hasta, %27,5), sarılık (23 hasta, %27,5) ve gelişme geriliği (18 hasta, %19,8) idi.

10. Doğuştan metabolik hastalıklar grubunda sarılık ile başvuran hastaların oranı (%45,5); diğer hepatosellüler gruptan (%18,8) yüksek saptandı (p: 0,012). Gelişme geriliği ile başvuran hastaların yüzdesi hepatosellüler grupta metabolik hastalık grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (p: 0,005).

11. Başvuru şikayetlerinden kusma, batın distansiyonu ve gelişme geriliği doğum ağırlığı <2000 g olan grupta, ≥2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,002 / 0,007 / <0,001).

12. Başvuru şikayetlerinden gelişme geriliği eksitus olanlarda, sarılık ise yaşayan hastalarda daha yüksek idi (sırası ile p: 0,007 / 0,001).

13. Hastalara eşlik eden durumlar sepsis (%82,8), respiratuvar distress sendromu (RDS) (%54,5), nekrotizan enterokolit (NEC) (%25,3), bronkopulmoner displazi (BPD) (%10,1), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) (%26,3) idi. İzlemleri süresince 16 hasta (%16,2) nöbet geçirdi. Umbilikal ven kateterizasyonu (UVK) 59 hastaya (%59,6) uygulanmıştı, 7 hastada (%9,3) hipotiroidi, 7 hastada (%7,1) hipoglisemi saptandı. Parenteral beslenme (TPN) uygulaması %78,8 oranında olup, ortanca TPN beslenme süresi 16 gün (1-124) idi.

14. Sepsis, RDS, DIC, nöbet geçirme, kanama olması, UVK uygulaması ve IVK oranı eksitus olanlarda, yaşayan gruba göre belirgin olarak yüksek saptandı.

15. Sepsis, RDS, NEC, UVK uygulaması, IVK gibi eşlik eden durumların istatistiksel olarak anlamlı farklı olması, gruptaki prematüre hasta oranıyla ilişkili bulundu. Eşlik eden durumlardan RDS, sepsis, NEC, UVK uygulaması ve IVK doğum ağırlığı <2000 g olanlarda, ≥2000 g olanlara göre belirgin yüksek saptandı (sırası ile p: <0,001 / 0,033 / <0,001 / 0,006 / 0,007). Çalışmamızda NEC oranı, TPN süresi 15 günden uzun olanlarda daha yüksek idi (p: 0,002).

16. Fizik muayenelerinde en sık bulgu olan batın distansiyonu %46,5 mevcutken, üfürüm %34,3, ikter %32,3, organomegali (20 hepatomegali, 9

hepatosplenomegali, 1 splenomegali) %30,3, solunum yetmezliği %19,2, dismorfik bulgular %17,2 saptandı. Olguların 6'sı (%6,1) hipoaktifken, 8 hasta (%8,1) hipotonikti.

17. Metabolik grupta fizik muayene bulgusu olarak en sık ikter (%50), ikinci sıklıkta hepatomegali (%27,3) ve distansiyon (%27,3), sonra HSM (%22,7) saptandı. Grupların fizik muayeneleri değerlendirildiğinde ikter ve HSM metabolik hastalık grubunda (%50 / %27,7), diğer hepatosellüler gruba göre (%26,1 / %5,8) göre belirgin yüksekti (p: 0,036 / 0,035). Hepatomegali metabolik hastalık grubunda (%27,3), diğer hepatosellüler gruba (%20,3) göre hafif yüksek iken, istatistiksel fark görülmedi. Göz muayene bulgusu olarak katarakt metabolik hastalık grubunda (%31,8), diğer hepatosellüler gruba (%1,4) göre daha yüksek oranda bulundu (p<0,001).

18. Başvuru sırasındaki laboratuvar tetkiklerinde %36,3 konjuge hiperbilirubinemi varken, diğer hastaların takibinde kolestaz gelişti. AST yüksekliği %41,4, ALT yüksekliği %27,7, anemi %44,4, trombositopeni %46,4, GGT bakılan 63 hastadan 31'inde (%49,2) GGT yüksekliği mevcuttu. Koagülasyon bakılan 89 hastadan 61'inde (%68,5) INR yüksekliği olan vardı.

19. Başvuruda kolestazı olan hastalar, idiyopatik grupta olanlarda toksik ve enfeksiyon gruplarına göre daha yüksek orandaydı (p sırasıyla 0,009 / 0,013). Başvuru anında ALT yüksekliği metabolik hastalıklarda, enfeksiyon hastalıklarına göre daha yüksek saptandı (p:0,010).

20. Başvuru sırasında metabolik hastalık grubunda kolestazla başvuru ve ALT yüksekliği, diğer hepatosellüler hastalıklar grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla p: 0,016 / 0,003).

21. Başvuru anındaki laboratuvar verilerinde kolestazı olan hasta sayısı yaşayan grupta daha yüksekti (p:0,033). Eksitus olan hastalarda ise INR yüksekliği olanların oranı, yaşayanlara göre daha fazlaydı (p:0,008).

22. Başvuru anında kolestazı olan hastalardan doğum ağırlığı ≥ 2000 g olanlarda (n:27, %46,6), <2000 g olan gruba (n:9, %22) göre daha yüksek orandaydı (p:0,012).

23. Metabolik hastalık grubunun ortanca başlangıç total bilirubin değeri, toksik olanlara göre daha yüksek saptandı (p: 0,018). Metabolik ve idiyopatik kolestaz

gruplarının ortanca başlangıç direk bilirubin değerleri, toksik ve enfeksiyon hastalıklar grubundan daha yüksek idi (sırası ile p: 0,034/0,002 ve 0,048/0,002). Metabolik hastalık grubunun ortanca başlangıç ALT değeri, toksik ve enfeksiyon hastalıkları grubundan daha yüksek saptandı (sırası ile p: 0,003 ve <0,001).

24. Çalışmamızda ortanca AST değerleri başvuru anında hepatosellüler grupta daha yüksek, maksimum değerlerin ortancası obstruktif grupta daha yüksek saptandı. Başvurudaki ALT değerleri hepatosellüler grupta yüksek, maksimum ve son ALT değerleri obstruktif grupta yüksek idi. Fakat gruplar arasında AST ve ALT tüm değerler için istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,005).

25. Metabolik hastalıklar grubunda ortanca INR, başlangıç total / direk bilirubin ve ALT düzeyleri, hepatosellüler gruptan yüksekti (sırası ile p: 0,011 / 0,014 / 0,014 / <0,001).

26. Başlangıç total/direk bilirubin, INR ve AST düzeyleri, TPN kullanım süresi 15 günden kısa olanlarda, uzun olan gruptan yüksek bulundu (sırası ile p: 0,014 / 0,001 / 0,005 / 0,001).

27. Kromozomal hastalığı olan olguların ortanca başlangıç GGT değerleri, metabolik hastalıklar grubundan daha yüksek idi (p: 0,035).

28. Eksitus olan olgularda ortanca INR, aPTT, PT, son total bilirubin, maksimum ALT değerleri, yaşayanlara göre yüksek (sırası ile p: 0,006 / 0,025 / 0,004 / <0,001 / <0,001); albümin, başlangıç ile maksimum total / direk bilirubin ve son direk bilirubin düzeyleri yaşayanlara göre daha düşük (sırası ile p: 0,027 / 0,048 / 0,027 / 0,048 / <0,001) bulundu.

29. Hastalardan 88'ine abdominal ultrasonografi (USG) yapıldı. Bunlardan 42'sinin (%47,7) bulguları normal iken; safra çamuru %26,1, HM %4,5, HSM %1,1, SM %1,1, akalküloz kolesistit %4,5, hepatosteatoz %3,4, safra kesesi lojunda kese artığı %3,4, safra yolları ve koledok non-vizualize %2,2, safra yollarında dilatasyon %2,2, konjenital vasküler anomali %1,1, bası yapan kitle %4,5 (2 hematoma, 1 kist, 1 hemanjiyom), karaciğerde kaba granüler görünüm %1,1 saptandı.

30. Çalışmamızda EKO ile değerlendirilen 95 hastadan 5'inde (%5,2) normal EKO bulguları varken, PFO (%53,6), ASD (%35,7), VSD (%5,2), ASD+VSD (%9,4), ince PDA (%18,9), kapak anomalisi (%20) saptanan diğer patolojik bulgulardı.

31. Karaciğer biyopsisi yapılan 13 hastadan 11'inde (%84,6) kolestatik hepatit, 7'sinde (%53,8) hidropik dejenerasyon, 8'inde (%61,5) ekstramedüller hematopoez, 12'sinde (%92,3) mikst inflamasyon, 4'ünde (%30,8) multinükleer dev hücre formasyonu, 4'ünde (%30,8) duktopeni, 3'ünde (%23,1) hafif derecede fibrotik aktivite, 7 hastada (%53,8) demir ve/veya bakır birikimi mevcuttu.

32. Göz muayenesi yapılan 56 hastanın 37'sinde (%56,6) normal bulgular vardı. 8 hastada katarakt, 5 hastada evre 1 premature retinopatisi (ROP), 2 hastada evre 2 ROP, 3 hastada evre 3 ROP, 1 hastada bilateral posterior embriyotokson, 1 hastada hiperplastik persistan vitreus saptandı.

33. Neonatal kolestazlı olgular obstruktif hastalıklar (%8,1) ve hepatosellüler hastalıklar (%91,9) olarak gruplandı. Hepatosellüler hastalıklar ayrıca kendi içinde enfeksiyon kaynaklı olanlar (%29,3), metabolik hastalıklar (%22,2), toksik nedenli olanlar (%12,1), idiyopatik intrahepatik hastalıklar (%10,1), kromozomal hastalıklar (%4) ve diğer hastalıklar (%14,1) olarak gruplandı.

34. Kolestaz etyolojisinde en sık sepsis (%24,2), ikinci sırada TPN (%11,1), galaktozemi (%10), idiyopatik neonatal hepatit (%6) ve perinatal asfiksi (%6) olarak belirlendi.

35. Gebelik yaşı <32 hafta olanlarda, ≥ 37 hafta olanlara göre enfeksiyon kaynaklı kolestaz sıklığı daha yüksekti (p: 0,14). Doğum ağırlığına göre yapılan gruplamada metabolik hastalık sıklığı doğum ağırlığı ≥ 2000 g olanlarda daha yüksek (p<0,001), toksik nedenli kolestaz sıklığı ise <2000 g olanlarda daha yüksek saptandı (p:0,025). Toksik nedenli kolestaz sıklığı parenteral beslenme süresi >15 gün olanlarda, TPN süresi 15 gün ve altında olanlardan daha yüksekti (p:0,014). Eksitus olan, iyileşen ve kısmen iyileşen hastalar karşılaştırıldığında obstruktif hastalık yaşayanlarda daha sık (p:0,045), enfeksiyona bağlı kolestaz ise eksitus olan hastalarda daha sık olarak saptandı (p:0,003).

36. Tüm hastaların ortanca izlem süresi 82 gün (1-1072) olarak saptandı. İzlemde hastaların %59,5'unda konjuge hiperbilirubinemi normal aralığa geriledi. Ayrıca, 63 hastada (%63,6) AST, 64 hastada (%64,6) ALT, 72 hastada (%72,7) ALP değerleri normal aralığa geriledi. Kontrol için 55 hastadan alınan GGT düzeylerinin %76,3'ü normal aralıkta olduğu görüldü.

37. Neonatal kolestazı olan hastalarda mortalite %32,3 oranındaydı. Bu hastalardan %50'si enfeksiyon kaynaklı kolestaz gelişen gruptandı. İzlemde neonatal kolestazlı hastalardan %49,4'ü iyileşti, %7,1'i kısmen düzelme oldu.

38. Hepatosellüler grupta eksitus oranı %39,5 iken, obstruktif grupta hayatını kaybeden olmadı, mortalite iki grup arasında farklı bulundu (p: 0,045).

39. Gebelik yaşı <32 hafta olan grupta, ≥37 hafta olan gruba göre hayatını kaybetme oranı daha yüksekti (p: 0,017).

40. Tüm hastaların 82'sinde (%82,8) sepsis geliştiği saptandı. Enfeksiyon nedeniyle kolestaz tanısı alan 29 hastanın 24'ünde (%82,7) ise sepsis nedeniyle kolestaz gelişmişti. En sık üreyen mikroorganizmalar *Koagülaz negatif stafilokok spp.* (KNS) (%61,9) iken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (%33,8) üredi. *Streptokok spp.* (%15,4), *Stafilokokkus aureus* (%4,2), *Serratia marcescens* (%5,6) üreyen etkenlerdendi.

41. Sepsis nedeniyle kolestaz geliştiği düşünülen hastaların kan kültürlerinde yine en sık KNS (n:16, %66,7) üremesi olurken, ikinci sırada *Klebsiella pneumonia* (n:8, %33,3) vardı.

42. *Serratia marcescens* ve *klebsiella pneumonia* üremesi eksitus olan grupta daha yüksekti (sırasıyla p: 0,045 / <0,001).

43. Mortaliteyi predikte edici faktörler kan kültüründe *Klebsiella pneumonia* üremesi, INR'nin yüksek olması (>1,2) ve hasta etyolojisinin enfeksiyon kaynaklı kolestaz grubundan olması olarak belirlendi.

44. Neonatal kolestazda erken tanı özellikle metabolik hastalıklar ve biliyer atrezi için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle sarılık şikayeti ile başvuran hastalarda direk hiperbilirubinemi açısından dikkatli olunmalıdır. Akolik gaita varlığı öncelikle biliyer atrezi düşündürmelidir. Özellikle premature yenidoğanlarda uzun süreli TPN uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Premature doğumların mümkünse önlenmesi, doğum sonrası ise enfeksiyonların önlenmesi açısından gerekli önlemlerin alınması, anne sütüyle beslenmenin hem NEC, hem de enfeksiyonları önlenmesi açısından gerekli olduğu unutulmamalıdır. Yenidoğan enfeksiyonları ve yüksek INR olmasının mortalite riskini artırdığı akılda bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutriti. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–68.
2. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(1):1–12.
3. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(3):263–7.
4. Dudeja V, Fong Y. The Liver. Twentieth. *Sabiston Textbook of Surgery.* 2016;53:1418-81
5. Guyton AC, Hall JE. Secretory functions of the alimentary tract. *Textb Med Physiol.* 1991;8:801–15.
6. Öñür ND, Beyler AR. Safra Asitleri Metabolizması. *Ank Üniv Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2001;54(1).
7. Jansen PL. Foreword: from classic bile physiology to cloned transporters. *Semin Liver Dis.* 2000, 20(3):245-250.
8. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4):S111–24.
9. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):1–26.
10. Hagenbuch B, Meier PJ. Sinusoidal (basolateral) bile salt uptake systems of hepatocytes. *Semin Liver Dis.* 1996;16(2):129-36.
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. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):653–65.
12. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003;83(2):633–71.
 13. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol.* 2009;51(3):565–80.
 14. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4):S103–10.
 15. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology.* 2004;126(1):322–42.
 16. Keppler D, König J. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin Liver Dis.* 2000;20(3):265–72.
 17. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, Higgins CF, Linton KJ, Thompson RJ. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1649–58.
 18. Shaffer EA. Cholestasis: the ABCs of cellular mechanisms for impaired bile secretion—transporters and genes. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2002;16(6):380–9.
 19. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2004 Feb;24(1):21–42.
 20. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single- topic conference. *Hepatology.* 2005;42(1):222–35.
 21. Sarı S, Eğriş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. *Türk Pediatr Arşivi.* 2012;47(3).
 22. Çokuğraş FÇ, Beşer ÖF. Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz. *Türk Pediatr Arşivi.* 2012;47(1).
 23. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin.* 1996;43(1):1–26.

24. Phillips MJ, Suchy FJ. Mechanisms and morphology of cholestasis. *Liver Dis Child*. 2001(2);23–38.
25. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. In: *Seminars in neonatology*. Semin Neonatol. 2002;7(2):153-65..
26. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr*. 2015;3:43.
27. Zani-Ruttenstock E, Davenport M. Biliary Atresia and Choledochal Malformations. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. 2016;56:633–45.
28. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:S11–6.
29. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. 1996;23(6):1682–92.
30. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):28.
31. Yamataka A, Cazares J, Miyano T. Biliary atresi. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 6th ed. 2014;43:580–92.
32. Kul M, Tunç T. Neonatal kolestaz. *Türkiye Klin J Pediatr*. 2009;18(2):105–16.
33. Çullu Çokuğraş F, Beşer Ö. Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz. *Türk Pediatri Arşivi*. 2012;47(1):1-7
34. Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, et al. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(3):281–7.
35. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouel M, Valayer J, Alagille D. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr*. 1987;111(6):824–9.
36. Ohi R. Biliary atresia: a surgical perspective. *Clin Liver Dis*. 2000;4(4):779–804.

37. Ohi R, Mochizuki I, Komatsu K, Kasai M. Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1986;21(3):271–4.
38. Yonemura T, Yoshibayashi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, Furusho K. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg*. 1999;86(9):1139–43.
39. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the US experience. *Liver Transplant*. 2005;11(10):1193–200.
40. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg*. 1980;140(5):653–7.
41. Kim SH. Choledochal cyst: survey by the surgical section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg*. 1981;16(3):402–7.
42. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(6):530–5.
43. Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr*. 1963;63(1):121–32.
44. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45(1):230–41.
45. Rooney JC, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *Am J Dis Child*. 1971;122(1):39–41.
46. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(10):946–59.
47. Jimenez-Rivera C, Lee Ng V. Neonatal Hepatitis. In: Wyllie, Robert, MD; Hyams, Jeffrey S., MD; Kay, Marsha M, editor. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 5th ed. 2015;68:823–837.
48. Rosenthal P. Neonatal hepatitis and congenital infections. *Liver Dis Child*. 2001;2:239–52.
49. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10).

50. Hoarau C, Ranivoharimina V, Chavet-Quéro M-S, Rason I, Rasatemalala H, Rakotonirina G, et al. Congenital syphilis: update and perspectives. *Cah d'études Rech Francoph.* 1999;9(1):38–45.
51. Young S, Azzam RK. Infantile cholestasis: approach and diagnostic algorithm. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* 2016;55:625–31.
52. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(6):881–94.
53. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(2):93–9.
54. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol.* 2003;8(5):357–74.
55. Joseph A, Mahida N, Irving W, Soo S. Congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2014;24(6):255–9.
56. Hartley J. Liver Disease in Infancy. *Diseases of the liver and biliary system in children.* 2008;8:99-126
57. Gilbert R, Dezateux C. Newborn screening for congenital toxoplasmosis: feasible, but benefits are not established. *Arch Dis Child.* 2006;91(8):629–31.
58. Squires JE, Balistreri WF, Bezerra JA. Pediatric Cholestatic Syndromes. *Zakim and Boyer's Hepatology (Seventh Edition).* 2018;976–94.
59. Bhogal HK, Sanyal AJ. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;5:87.
60. Rezvani I, Melvin JJ. Defects in metabolism of amino acids. *Nelson Textb Pediatr Pag.* 2011;345–6.
61. Leonis M, F. Balistreri W. Other Inherited Metabolic Disorders of the Liver. In 2010. p. 1259–1278.e5.
62. Marin-Valencia I, Pascual JM. Wolman Disease. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition).*

2015;403–9.

63. Berry GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. Inborn metabolic diseases. 2006;121–30.
64. Walter John H., Fridovich-Keil Judith L. Galactosemia. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2016;72.
65. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. J Inherit Metab Dis. 2006;29(4):516–25.
66. Bennett MJ. Galactosemia diagnosis gets an upgrade. Clin Chem. 2010;56(5):690-2.
67. Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Galaktozemi tanılı olgularımızın klinik ve genetik değerlendirilmesi. Turkish Pediatr Arch Pediatr Ars. 2016;51(4).
68. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):139–44.
69. Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. J Inherit Metab Dis. 2008;31(3):386–94.
70. Pierre G, Chronopoulou E. Metabolic disorders presenting as liver disease. Paediatr Child Health (Oxford). 2013;23(12):509–15.
71. Wortmann SB, de Brouwer APM, Wevers RA, Morava E. MEGDEL syndrome. 2014.
72. Sathe M, Fernachak A. Cystic fibrosis liver disease. Liver Disease in Children. 2014;419–34.
73. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Dig Dis Sci. 2015;60(7):1903–13.
74. Ledder O, Haller W, Couper RTL, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(12):1954–62.

75. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. α 1-Antitrypsin deficiency. *Liver Disease in Children*. 2014;25:400-18
76. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol*. 2000;32(6):986–92.
77. Aykut A, Çakır M, Onay H, Nart D, Arıkan Ç, Özgenç F, et al. Analysis Of The ATP8B1 Gene in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Patients: A Preliminary Report. 2014; 1(3): 0-0
78. Koopen NR, Müller M, Vonk RJ, Zimniak P, Kuipers F. Molecular mechanisms of cholestasis: causes and consequences of impaired bile formation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis*. 1998;1408(1):1–17.
79. Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S, Fakülesi EÜT, Profesörü P. Çocukluk çağıının tanısıl problemlili kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2005;48:355–60.
80. Suchy FJ, Sundaram SS, Shneider BL. Familial hepatocellular cholestasis. *Liver Disease in Children*. 4th ed. 2014;13:199–215.
81. Grammatikopoulos T, Thompson RJ. Familial Intrahepatic Cholestasis. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. 2016; 663–70.
82. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis*. 2007 Aug;27(3):282-94.
83. Setchell KDR. Disorders of bile acid synthesis and metabolism. *Liver Disease in Children*. 4th ed. 2014;33:567–86.
84. Rosenthal P. Neonatal Hepatitis and Congenital Infections. *Liver Disease in Children* 4th ed. 2014;10:140-54. p. 232–46.
85. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gürakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr*. 2006;73(5):409–12.
86. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2002;22(2):188–211.

87. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition–associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association outcomes and clinical trials committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):225–40.
88. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int.* 2012;54(3):434–6.
89. Duro D, Mitchell PD, Kalish LA, Martin C, McCarthy M, Jaksic T, et al. Risk factors for parenteral nutrition–associated liver disease following surgical therapy for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):595.
90. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enter Nutr.* 1985;9(3):307–8.
91. Beath S V, Booth IW, Murphy MS, Buckels JA, Mayer AD, McKiernan PJ, et al. Nutritional care and candidates for small bowel transplantation. *Arch Dis Child.* 1995;73(4):348–50.
92. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin.* 2017;64(3):621–39.
93. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2011;53(4):1377–87.
94. Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk sağlığı ve Hast Derg.* 2004;47:222–7.
95. Erlichman J, Loomes KM, Rand EB. Causes of cholestasis in neonates and young infants. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants>
96. Squires JE. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: Familial extrahepatic biliary atresia? *J Pediatr.* 2014;165(6):1244.
97. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis.* 2006;10(1):27–53.

98. Campbell KM. Systemic disease and the liver. *Liver Disease in Children*. 4th ed. 2014;40:694–709.
99. Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2006 Sep;81(9):1232-6.
100. Peltenburg HG, Hermens WT, Willems GM, Flendrig JG, Schmidt E. Estimation of the fractional catabolic rate constants for the elimination of cytosolic liver enzymes from plasma. *Hepatology*. 1989;10(5):833–9.
101. Doğan G, Düzgün F, Tarhan S, Appak YÇ, Kasırğa E. Neonatal Cholestasis as Initial Presentation of Portosystemic Shunt: A Case Report. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(4):331–4.
102. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, Pariente D, Gauthier F, Jacquemin E. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. In: *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers; 2012. p. 273–87.
103. Gürakan F. Kolestaz. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. 3rd ed. 2016;221–36.
104. Yang J-G, Ma D-Q, Peng Y, Song L, Li C-L. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging*. 2009;33(6):439–46.
105. Gürakan F. Neonatal Kolestaz: Tanısal Yaklaşım. *Güncel Pedaitri*. 2006;4(1):122–4.
106. Kutlu T. Neonatal kolestaz tanımı ve etyopatogenezi. *Güncel Pediatr*. 2006;4(1):119–21.
107. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatosellüler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. *Türkiye Klin J Pediatr*. 1998;7(4):175–81.
108. Aydoğdu S. Kolestazlı Hastaya Yaklaşım. *Çocuk Hepatoloji Kurs Kitabı*. 2009; 119–31.
109. Feranchak AP, Sokol RJ. Medical and Nutritional Management of Cholestasis. *Liver Disease in Children*. 3rd ed. 2007;10:190–231.

110. Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver*. 2001;21(3):175–82.
111. Balistreri WF, Bezerra JA, Frederick RC. Biliary Atresia and Other Disorders of the Extrahepatic Bile Ducts. *Liver Disease in Children* 3rd ed. 2007;12:247–69.
112. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):25–36.
113. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JBF. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):216–21.
114. Buckel E, Uribe M, Brahm J, Silva G, Ferrario M, Godoy J, et al. Outcomes of orthotopic liver transplantation in Chile. *Transplant Proc*. 2003;35(7):2509-10.
115. Blohm MEG, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(2):135–42.
116. Wilson-Costello D, Payne A, Augustyn M. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: Management. *UptoDate*; 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/long-term-neurodevelopmental-outcome-of-preterm-infants-management>
117. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2013;56:175–80.
118. Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA, et al. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. *Cocuk Sagligi ve Hast. Derg*. 2017;60:129-138
119. Öztürk EE, Çakır M. Neonatal Kolestaz Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi / Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2018.
120. Serinet M, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: Results of a decentralized

- policy 1986-2002. *Hepatology*. 2006;44(1):75–84.
121. Campbell M, JA B. Biliary Atresia. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 1st ed. 2004;1122–38.
 122. Gökçebay DG, Gülerman HF, Arda N, Atavci S. Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis: Experience of a Tertiary Referral Center in Turkey. *Türkiye Klin J Med Sci*. 2015;35(4):218–24.
 123. Yılmaz N, Şenel S. 2012-2017 Yılları Arasında Hastanemize Başvurmuş Ve Kolestaz Tanısı Almış Bebek Vakaların Retrospektif Olarak İncelenmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi / Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH*; 2017.
 124. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012;161(2):229–33.
 125. 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.
 126. Borgeat M, Korff S, Wildhaber BE. Newborn biliary atresia screening with the stool colour card: a questionnaire survey of parents. *BMJ Paediatr open*. 2018;2(1).
 127. Lee M, Chen SC-C, Yang H-Y, Huang J-H, Yeung C-Y, Lee H-C. Infant stool color card screening helps reduce the hospitalization rate and mortality of biliary atresia: a 14-year nationwide cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12).
 128. Dokuzboy Sırma R, Akçören Z. Süt Çocukluğu Döneminde Kolestaz Nedeni İle Karaciğer Biyopsisi Yapılan Vakaların Klinik-Patolojik Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi / Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2018.
 129. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):592–8.

130. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol.* 2003;23(6):444.
131. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
132. Bellomo-Brandão MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(2):152–5.
133. Puri P, Guiney EJ. Intrahepatic biliary atresia in Down's syndrome. *J Pediatr Surg.* 1975;10(3):419–22.
134. Lin W-Y, Lin C-C, Changlai S-P, Shen Y-Y, Wang S-J. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(1):30–3.
135. Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Ultrasound features of the gall bladder in infants presenting with conjugated hyperbilirubinaemia. *Br J Radiol.* 2000;73(875):1154–8.
136. Aktas S, Diniz G, Ortac R. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1811–3.
137. Okçu-Heper A, Erden E, Doganci T, Kuloglu Z, Kansu A, Genc Y. Nonobstructive neonatal cholestasis: clinical outcome and scoring of the histopathological changes in liver biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(1):44–51.
138. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15:192.
139. Javid PJ, Malone FR, Dick AAS, Hsu E, Sunseri M, Healey P, et al. A

- contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2011;46(10):1913–7.
140. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):355-73.
 141. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2008;152(1):59–62.
 142. Oswari H, Widjaja RK, Rohsiswatmo R, Cleghorn G. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):E6–11.
 143. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(3):297–303.
 144. Kapur R, Yoder M, Polin R. The Immune System. *Neonatal - Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. 2011;701–93.
 145. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant*. 2002;6(1):37–42.
 146. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J*. 2010;51(5):434–9.
 147. Ceyhan İ, Besli EB, Yükselgüngör H, Özçay S. Kliniğimizde izlenen neonatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirmesi Orijinal Araştırma. *Türk Pediatr Arşivi*. 2002;37(4).
 148. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1756–61.
 149. Carneiro C, Pissarra S, Flor-de-Lima F, Costa S, Guimarães H. Cholestasis in the newborn: experience of a level III Neonatal Intensive Care Unit during 19 years. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2017;6(1):e060127.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mustafa Yasir Akyıldız

Doğum yeri ve tarihi: ISPARTA / 25.08.1985

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlandı. (Bedelli - YDSB)

İletişim adresi ve telefonu: m_yasir_akyildiz@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2012 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004 Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi

2001 Isparta Anadolu İmam Hatip Lisesi

1997 Isparta Nazmi Toker İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2012-2013: Pratisyen Hekim

2014-Halen: Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2012-2013 Gerede Devlet Hastanesi Gerede / Bolu

2012-2013 Gerede 2. Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu Gerede / Bolu

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1. Ekim 2015 Ankara, Neonatal Resusitasyon Programı (NRP) kursu, katılımcı
2. Mart 2018 Ankara, Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri Yaşam Derneği Kursu, Katılımcı
3. Mart 2018 Ankara Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği Sağlıkta ve Hastalıklarda Beslenme kursu, katılımcı

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler