



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA DR.
SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN
TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Gülmelek DURANOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA DR. SAMİ
ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN
TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Gülmelek DURANOğLU

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Nurdan DİNLEN FETTAH**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren, heyecanımı paylaşan, hem bilgisiyle hem de pozitif kişiliğiyle kendime örnek aldığım, takıldığım sıkıntıya girdiğim her an bana enerji veren, tez sürecini daima keyifli hatırlamamı sağlayacak olan, değerli tez danışmanım Doç.Dr. Nurdan DİNLEN FETTAH'a,

Güler yüzü, enerjisi, duruşu ve bilgisi ile bana daima yol gösteren Doç. Dr. Meltem İLERİ'ye, Doç. Dr.Melahat Melek OĞUZ'a ve Doç. Dr. Fatma Zehra ÖZTEK ÇELEBİ'ye,

Hayatımın her anında beni destekleyen, dünyayı gökkuşağı gibi görmemi sağlayan yol arkadaşım, Ertuğ DURANOĞLU'na,

Kurşun asker gibi yanımda olduğunu bildiğim sevgili kardeşim Furkan CANKURT'a ve bu dünyaya iyilik duymama sağlayan aileme,

Şu anda yanımda olamasa da bu mesleği seçmemde beni cesaretlendiren, bana emek veren Alparslan BAYRAM'a ve ailesine,

Pediatric asistanlığı sürecindeki zorlukları yeri gelip ağlayıp yeri gelip güldüğümüz bütün çocukları el ele verip kucaklayabileceğimiz hissi veren, bu dört yılı çekilebilir kılan, yüzümde gülücük uyandıran sevgili eş kıdemlerime ve arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik olarak bilgi paylaşımında bulunan tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve değerli uzmanlarımıza,

Veri toplama sürecinde yenidoğan yoğun bakım ve poliklinikte çalışan, desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Yenidoğana sempati duymamızı sağlayan, her konuda bize koşulsuz yardımlarını esirgemeyen, Ahmet ÖZYAZICI'ya ve yenidoğan uzmanlarımıza,

İstatistik konusunda yardımcı olan sevgili Dr. Ali GÜNGÖR, Dr. Orkun AYDIN ve Dr. Merve YARADILMIŞ'a, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülmelek DURANOĞLU

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. SAFRA YAPIMI VE KOLESTAZ MEKANİZMASI.....	2
2.3. KOLESTAZ YAKLAŞIM SINIFLAMA VE AYIRICI TANI.....	7
2.3.1 Kolestaz ile Başvuran Hastada Öykü	8
2.3.2 Fizik Muayene	9
2.3.3. Laboratuvar Değerlendirme	12
2.3.4. Kolestaz Hastalarında Tanısal Görüntüleme	13
2.4. NEONATAL KOLESTAZ OBSTRUKTİF NEDENLER.....	14
2.4.1. Biliyer Atrezi	14
2.4.2. Koledok Kisti	16
2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi	17
2.4.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit	17
2.4.5. Caroli Hastalığı	18
2.4.6. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis	18
2.5. NEONATAL KOLESTAZIN HEPATOSELLÜLER NEDENLERİ.....	19
2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit	19

2.5.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz	20
2.5.3. Kolestatik Sendromlar	20
2.5.3.1. Progresif familial intrahepatik kolestaz.....	20
2.5.3.2 Benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz.....	24
2.5.3.3. Safra asit biyosentez bozuklukları	24
2.5.3.4. Artrogripozis renal disfonksiyon kolestaz sendromu.....	25
2.5.3.5. Dubin-Johnson Sendromu	25
2.5.4. Metabolik ve Diğer Nedenler	26
2.5.4.1. Alfa1-antitripsin eksikliği	26
2.5.4.2. Kistik fibrozis	27
2.5.4.3. Hemokromatozis	28
2.5.4.4. Herediter tirozinemi	29
2.5.4.5. Lipid metabolizma bozuklukları.....	31
2.5.4.6. Mitokondriyal bozukluklar.....	32
2.5.4.7. Sitrin eksikliği	33
2.5.4.8. Karbonhidrat metabolizma bozuklukları.....	33
2.5.4.9. Total parenteral beslenmeye bağlı kolestaz	34
2.5.4.10. Endokrin bozukluklar	35
2.5.4.11. Hemofagositik lenfositik lenfositosis.....	36
2.6. Kolestazda Tedavi	37
2.6.1. Medikal Tedavi	38
2.6.1.1. Ursodeoksikolik Asit.....	38
2.6.1.2. Fenobarbital	38
2.6.1.3 Glukokortikoidler	38
2.6.1.4. Kolestiramin	39

2.6.1.5 Rifampisin	39
2.6.1.6. Opiat antagonistleri	39
2.6.1.7. Diğer	39
2.6.2. Beslenme	39
2.6.3. Cerrahi tedavi	41
2.6.3.1. Kasai portoenterostomisi	41
2.6.3.2. Parsiyel eksternal biliyer diversiyon	41
2.6.3.3. Karaciğer nakli.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	48
4.1. OBSTRUKTİF KOLESTAZ VE HEPATOSELLÜLER KOLESTAZ GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59
4.2. HEPATOSELLÜLER TİP KOLESTAZ GRUBUNUN ALT TİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	67
4.3. GEBELİK HAFTASINA GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	80
4.4. TOTAL PARENTERAL BESLENME SÜRELERİNE GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	87
4.5. DOĞUM AĞIRLIĞINA GÖRE GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	93
4.6. YAŞAYAN VE EKSİTUS OLAN HASTA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	98
5. TARTIŞMA.....	106
6. SONUÇLAR.....	124
7. KAYNAKLAR.....	131
8. EKLER	144
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	144
9. ÖZGEÇMİŞ	150

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT	:	Alfa-1 antitripsin
ABC	:	ATP bağlayıcı kaset
ACTH	:	Adrenokortikotrop hormon
AE2	:	Anyon değiştirici 2
AFP	:	Alfafetoprotein
AGA	:	Appropriate for gestational age
ALGS	:	Alagille sendromu
ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
APIP	:	Apoptoz inhibitörü
APRI	:	Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index
ARPKD	:	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
APTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARC	:	Artrogripozis renal disfonksiyon ve kolestaz sendromu
ASD	:	Atriyal septal defekt
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ATP8B1	:	ATPaz fosfolipid transport yapan 8B1
BA	:	Biliyer atrezi
BASD	:	Safra asidi sentetik bozuklukları
BASM	:	Biliyer atrezi splenik malformasyon
BAV	:	Biküspit aortik valv
BRIC	:	Bening rekürren intrahepatik kolestaz
BSEP	:	Safra tuzu atım pompası
BSP	:	Bromsülfoftalein
CAMP	:	Siklik adenosin monofosfat
CFTR	:	Kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyici
CLDN1	:	Claudin 1
ÇDDA	:	Çok düşük doğum ağırlıklı
CMV	:	Sitomegalovirüs
CRP	:	C-reaktif protein

KOAH	:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LCT	:	Uzun zincirli trigliserid
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LGA	:	Large for gestational age
LST-1	:	Karaciğer özgül taşıyıcı 1
MCT	:	Orta zincirli trigliseridler
MDR	:	Çoklu ilaç dirençli protein
MMA	:	Metil malonik asidüri
MR	:	Manyetik rezonans
MRCP	:	Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MRP	:	Çoklu ilaç dirençli protein ailesi
MRP2	:	Çoklu ilaç direnç ilişkili protein 2
MV	:	Mekanik ventilatörde
NA	:	Sodyum
Na⁺-K⁺ ATPaz	:	Sodyum potasyum ATPaz
NASPGHAN	:	Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
NEK	:	Nekrotizan enterokolit
NK	:	Natural killer
NTCP	:	Na + - taurokolik asit birlikte nakledilen polipeptid
NVY	:	Normal spontan vajinal yol
OATPs	:	Organik anyon taşıyan polipeptidler
OCT	:	Organik katyon taşıyıcıları
P	:	Persentil
PAS	:	Periyodik-asit-schiff
PBS	:	Primer biliyer siroz
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PFIC	:	Progresif familial intrahepatik kolestaz
PFO	:	Patent foramen ovale
PKA	:	Protein kinaz A
PKB	:	Polikistik böbrek hastalığı
PLT	:	Trombosit
PN	:	Parenteral nütrisyon
PSC	:	Primer sklerozan kolanjit

PT	:	Protrombin zamanı
RDS	:	Respiratuvar distres sendromu
ROP	:	Prematür retinopatisi
SAA	:	Süksinilasetat
SA	:	Süksinilaseton
SGA	:	Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SPSS	:	Statistical package for the social sciences
STAT	:	Signal transducers and activators of transcription
SM	:	Splenomegali
SPGP	:	Sister of p-glikoproteini
TAT	:	Tirozin aminotransferaz
TFT	:	Tiroid fonksiyon testleri
TGA:	:	Büyük arterlerin transpozisyonu
TIPS	:	Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TJP	:	Sıkı bağlantılı protein
TORCH	:	Toxoplazma, sifiliz, rubella, herpes simplex virüsü, sitomegalovirüs
TPN	:	Total parenteral beslenme
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
UDKA	:	Ursodeoksikolik asit
USG	:	Ultrasonografi
UVK	:	Umbilikal ven kateterizasyonu
VIPAR	:	VPS33B etkileşimli protein
VLCAD	:	Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz eksikliği
VPS33B	:	Vacuolar protein sorting 33 homolog B
VSD	:	Ventriküler septal defekt

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Hepatosellüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar.....	5
Tablo 2.2. Neonatal kolestaz nedenleri.....	7
Tablo 2.3. Neonatal kolestaz klinik ve anamnez özellikleri.....	9
Tablo 2.4. Kolestatik karaciğer hastalığı olan yenidoğan ve infantların değerlendirilmesinde önemli fizik muayene ipuçları	11
Tablo 2.5. Kolestatik hastada ayırıcı tanı yaklaşım şeması.....	12
Tablo 2.6. PFIC alt tiplerinin özellikleri.....	21
Tablo 3.1. Neonatal kolestazlı olguların laboratuvar bulgularının normal ve patolojik olarak değerlendirilmesi.....	44
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri, öykü, fizik muayene bulguları, geliş şikayetleri, eşlik eden bulgular.....	49
Tablo 4.2. Karaciğer biyopsi bulguları.....	52
Tablo 4.3. Neonatal kolestaz hastaları etiyolojik nedenler.....	53
Tablo 4.4. Neonatal kolestazlı olgularda etiyolojik nedenlerin gruplarına göre karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.5. Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları.....	56
Tablo 4.6. Neonatal kolestazlı olgularda kan kültür üremeleri.....	57
Tablo 4.7. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestaz olgularının demografik verileri, öykü ve fizik muayene bulgularına göre karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.8. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar...	61
Tablo 4.9. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	62
Tablo 4.10. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	63

Tablo 4.11. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda prognoz ve izlem süreleri.....	65
Tablo 4.12. Hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların özellikleri.....	69
Tablo 4.13. Neonatal kolestaza eşlik eden durumlar ve prognoz.....	72
Tablo 4.14. Hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	74
Tablo 4.15. Hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulguları.....	76
Tablo 4.16. Hepatosellüler neonatal kolestaz olgularında prognoz, başvuru günleri ve izlem süreleri.....	78
Tablo 4.17. Gebelik haftasına göre cinsiyet, başvuru şikayetleri, doğum şekli, öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.....	80
Tablo 4.18. Gruplarda gebelik yaşına göre eşlik eden durumlar.....	81
Tablo 4.19. Gruplarda gebelik yaşına göre başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	82
Tablo 4.20. Gebelik yaşına göre hastaların laboratuvar bulguları.....	83
Tablo 4.21. Gebelik haftasına göre grupların prognoz ve izlem süreleri.....	85
Tablo 4.22. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan gruplarda öykü ve fizik muayene bulguları.....	86
Tablo 4.23. Parenteral beslenme gününe göre 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan gruplarda eşlik eden durumlar.....	88
Tablo 4.24. Parenteral beslenme günü 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan grupların laboratuvar bulguları.	89
Tablo 4.25. Parenteral beslenme süresi 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan gruplarda prognoz, postnatal yatış günleri ve hastanede izlem süreleri...	91
Tablo 4.26. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarının öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.....	93
Tablo 4.27. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarında eşlik eden durumlar...	94

Tablo 4.28. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g gruplarında laboratuvar bulguları..	95
Tablo 4.29. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g olan grupların prognoz ve izlem süreleri.....	96
Tablo 4.30. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarının öykü ve fizik muayenelerinin karşılaştırılması.....	98
Tablo 4.31. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında eşlik eden durumlar.....	99
Tablo 4.32. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	100
Tablo 4.33. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda laboratuvar bulguları.....	101
Tablo 4.34. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültürü üremeleri.....	103
Tablo 4.35. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda grupların hastanede izlem süreleri ve postnatal yatış günleri.....	103
Tablo 4.36. Mortaliteyi predikte edebilecek parametrelerin lojistik regresyon analizi.....	104

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Safra oluşumunda yer alan hepatoselüler ve kolanjiyoselüler taşıma proteinleri.....	4
--	---



ÖZET

Amaç: Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde enfeksiyöz, genetik, metabolik, otoimmün ve bilinmeyen nedenlerle safra akımının mekanik tıkanması, karaciğer ekskresyon veya biliyer sekresyon işlevlerinin bozulması sonucu oluşur. Yenidoğan döneminde kolestazın erken saptanması tedavi başarısı ve prognozda önemlidir. Neonatal kolestazda hastalar klinik ve histopatolojik bulguları spesifik olmaması nedeniyle tanı koymak güçleşmektedir. Bu çalışmada neonatal kolestaz tanısı alan olguların, retrospektif olarak demografik verileri, etiyojileri, geliş şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, prognoza etki edebilecek etkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Çalışmamızda, SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ekim 2015 ile Ekim 2020 tarihleri arasında başvuru ve izlem sürecinde neonatal kolestaz tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, geliş şikayetleri, fizik muayene bulguları, izlem süreçleri ve prognozları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 50'si kız (%52,6), 45'i (%47,3) erkek 95 neonatal kolestaz tanısı alan hasta dahil edildi. Hastaların 14 tanesi (%14,7) obstruktif tip kolestaz, 81 tanesi (%88,4) hepatosellüler tip kolestaz grubunda incelendi. Obstruktif tip kolestaz grubunda dokuz hasta (%64,2) safra çamuru, beş hasta (%35,7) biliyer atrezi (BA) tanısı aldı. BA saptanan hastaların dört tanesi Kasai operasyonu yapıldı. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda 15 hastada (%15,8) enfeksiyon grubu, 19 hastada (%20) metabolik hastalıklar grubu, 11 hastada (%11,6) konjenital kalp hastalıkları grubu, 12 hastada (%12,6) TPN ilişkili kolestaz - cerrahi patolojiler grubu, 24 hastada (%25,3) diğer grubu olarak beş grupta incelendi. Hastaların yatış sırasında izlem süresi ortalama 23 gün, hastaneye başvuru zamanı ortalama altı gün, kolestaz saptanma günü ortalama onuncu gün, kolestazda geçen süre ortalama 18 gün olarak bulundu. Başvuru sırasında 33 hastada (%34,7) kolestaz saptandı, bu hastalardan 21 tanesinde kolestazın gerilediği görüldü. Hepatosellüler tip ve obstruktif tip kolestaz gruplarında prognoz yatış gün ve izlem süreleri açısından farklılık görülmedi ($p>0,05$). Hepatosellüler tip kolestaz beş alt grubu arasında yatış süresi ve prognozu açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların %37,8'inde prematürite saptandı. Doğum ağırlığına göre 22 hasta 2000 g altında olarak (%23,7) saptandı. TPN (Total parenteral nutrisyon) alım öyküsü 57 hastada (%60) olup, TPN alımı 15 gün üzerinde alan 31 hasta (%32,6), TPN alım

öyküsü ≤ 15 gün olan 26 hasta (%27,4) olarak saptandı. İzlem sırasında yaşayan 41 hasta (%43,2), hayatını kaybeden 54 hasta (%56,8) mevcuttu. Hayatını kaybeden hastalar en sık TPN ilişkili kolestaz toksik cerrahi grubunda (%75) ve ikinci sırada konjenital kalp hastalığı grubunda (%72,7) olarak görüldü. Hastalara %80 konjenital kalp hastalığı, %50,5 sepsis, %46,3 dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) eşlik ettiği saptandı. Hastalar doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre karşılaştırıldığında mortalite açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). DİK, kanama bulgusu, solunum yetmezliği, UVK (Umbilikal ven kateterizasyon) öyküsü, TPN alım öyküsü exitus olan hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Yaşayan ve exitus olan hastalar arasında yatış süreleri ve postnatal yatış günleri arasında istatistiksel farklılık yoktu. Mortaliteyi predikte edebilecek parametrelere bakıldığında INR yüksekliği, dismorfik bulguların varlığı, DİK eşlik etmesi mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip bulundu.

Sonuç: Sarılık ile başvuran hastalarda kolestaz ve eşlik eden bulgular akolik gayta, hepatosplenomegali, dismorfik bulguların varlığı açısından hastalar dikkatli değerlendirilmelidir. Hastaların BA açısından ilk 60 gün tanı sürecinde hızlı hareket edilmeli ve karaciğer transplantı yapılan bir merkeze yönlendirilerek sağkalımın arttırılabileceği unutulmamalıdır. Galaktozemi, hipotiroidi gibi tedavi ile sekelsiz izlenebilecek hastalıklar açısından ayırıcı tanılar dikkatli yapılmalıdır. Günümüzde prematüre bebeklerde hayatta kalma oranlarının artışıyla birlikte TPN ilişkili kolestaz sıklığında artış mevcuttur. Bu hastalarda enteral beslenmeye erken geçilmesi, sepsis açısından önlemler alınması ile kolestazın önüne geçilebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Neonatal kolestaz, konjuge hiperbilirubinemi, sarılık, biliyer atrezi

ABSTRACT

Objective: Neonatal cholestasis occurs as a result of mechanical obstruction of bile flow, impairment of liver excretion or biliary secretion functions due to infectious, genetic, metabolic, autoimmune and unknown reasons in the neonatal period. Early detection of cholestasis in the neonatal period is important in treatment success and prognosis. Neonatal cholestasis is difficult to diagnose because of the clinical and histopathological findings of the patients are not specific. In this study, it was aimed to retrospectively investigate the demographic data, etiology, presentation complaints, physical examination and laboratory findings, and factors that may affect the prognosis of cases diagnosed with neonatal cholestasis.

Materials and Methods: In our study, the patients treated in neonatal intensive care unit of SBU Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital between October 2015 and October 2020 period with the diagnosis of neonatal cholestasis were retrospectively analyzed. Demographic data, laboratory findings, admission complaints, physical examination findings, follow-up processes and prognoses of the patients were evaluated.

Results: In our study a total of 95 patients diagnosed with neonatal cholestasis, 50 (51.2%) female and 45 (46.9%) male, were included. Fourteen (14.7%) of them were evaluated in the obstructive type cholestasis group and 81 (88.4%) of patients in the hepatocellular type cholestasis group. In the obstructive type cholestasis group, nine (64.2%) patients were diagnosed with biliary sludge, and five patients (35.7%) diagnosed with biliary atresia (BA). Four of the patients with BA underwent Casai operation. In the hepatocellular type cholestasis group, 15 of patients (15.8%) in infection group, 19 of patient (20%) in metabolic diseases group, 11 of patient (11.6%) in congenital heart diseases group, 12 of patient (12.6%) in TPN-related cholestasis - surgical pathologies group was examined in five groups as the other group in 24 patients (25.3%). The median follow-up period of the patients during hospitalization was 23 days, the median time of admission to the hospital was six days, the median tenth day on the day of cholestasis detection, and the median time in cholestasis was 18 days. Cholestasis was detected in 33 patients (34.7%) at the time of admission, and cholestasis regressed in 21 of these patients. There was no difference between hepatocellular type and obstructive type cholestasis groups in terms of prognosis, hospitalization days and follow-up periods ($p>0.05$). There was no statistical

difference between the five subgroups of hepatocellular type cholestasis in terms of length of hospital stay and prognosis ($p>0.05$). Prematurity was detected in 37.8% of the patients. According to birth weight, 22 patients were found to be below 2000 g (23.7%). History of TPN (Total parenteral nutrition) intake was found in 57 patients (60%), 31 patients (32.6%) who received TPN for more than 15 days, and 26 patients (27.4%) with a history of TPN intake ≤ 15 . There were 41 patients (43.2%) alive and 54 patients (56.8%) who died during the follow-up. Patients who died were most frequently seen in the TPN-associated cholestasis toxic surgery group (75%) and second in the congenital heart disease group (72.7%). Congenital heart disease was found in 80% of the patients, sepsis in 50.5%, and disseminated intravascular coagulation (DIC) in 46.3%. When the patients were compared according to birth weight and gestational week, no statistical difference was found in terms of mortality ($p>0.05$). DIC, bleeding, respiratory failure, UVK (umbilical vein catheterization) history, and TPN intake history were found to be higher in patients with exitus than in patients who survived ($p<0.05$). There was no statistical difference between the duration of hospitalization and postnatal hospitalization days between living and deceased patients. Considering the parameters that can predict mortality, high INR, presence of dysmorphic findings and accompanying DIC were found to have a significant effect on mortality.

Conclusion: In patients presenting with jaundice, cholestasis and accompanying findings should be carefully evaluated in terms of the presence of acholic stool, hepatosplenomegaly, and dysmorphic findings. In the first 60 days of diagnosis, patients should be treated quickly in terms of BA and it should not be forgotten that survival rate can be increased by referring them to a liver transplant center. Differential diagnoses should be conducted carefully in terms of diseases such as galactosemia and hypothyroidism that can be followed without sequelae with treatment. Today, there is an increase in the frequency of TPN-associated cholestasis with the increase in survival rates in prematurity infants. It should not be forgotten that in these patients, early transition to enteral nutrition and taking precautions in terms of sepsis can prevent cholestasis.

Keywords: Neonatal cholestasis, conjugated hyperbilirubinemia, jaundice, biliary atresia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde enfeksiyöz, genetik, metabolik, otoimmün ve bilinmeyen nedenlerle safra akımının mekanik tıkanması, karaciğer ekskresyon veya biliyer sekresyon işlevlerinin bozulması sonucu oluşur. Neonatal kolestazın 2500 canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Safrayla atılması gereken maddeler; bilirubin, safra asitleri, kolesterol, alkalen fosfataz (ALP) kanda birikir. Karaciğerden bağırsağa safra akımının yetersiz olduğunu gösteren klinik, biyokimyasal, histolojik bulgular ortaya çıkar. Neonatal kolestaz yaşamın ilk üç ayında direk bilirubinin yükselmesi olarak isimlendirilir.

Neonatal kolestazis, yenidoğan döneminde serum total bilirubin düzeyi <5 mg/dL iken direk bilirubin düzeyinin >1 mg/dL saptanması, direk bilirubin düzeyinin >2 mg/dL iken veya total bilirubin düzeyi >5 mg/dL iken direk bilirubinin totalin $>20\%$ 'inden olmasıdır. Kolestazın hepatositlerce safra yapım yetersizliği sonucu oluşan altta yatan çeşitli nedenleri mevcuttur. Safra akım bozukluğu ekstrahepatik veya intrahepatik safra yollarında tıkanıklık sonucu oluşabilir. Yenidoğan döneminde TPN öyküsü, oral alamama, prematürite, sepsis gibi bir çok risk faktörü bulunmaktadır.

Neonatal kolestaz yenidoğan döneminde yoğun bakım yatış ihtiyacı gösteren olgularda sık gözlenen, müdahale edilmediği takdirde geri dönüşümsüz karaciğer hasarına yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Kolestazda erken tanı ve medikal / cerrahi tedavi seçenekleri ile altta yatan hastalıkta tam kür sağlanabileceği gibi, küratif özelliklere sahip olmayan patolojilerde de hastalığa bağlı komplikasyon sıklığının azaltılarak hastaların yaşam beklentisini arttırmak mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, neonatal kolestaz tanısı alan olguların, retrospektif olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Hastaların demografik verileri, etiyolojileri, geliş şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, prognoza etki edebilecek etkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde enfeksiyöz, genetik, metabolik, otoimmün ve bilinmeyen nedenlerle safra akımının mekanik tıkanması, karaciğer ekskresyon veya biliyer sekresyon işlevlerinin bozulması sonucu oluşur. Safrayla atılması gereken maddeler (bilirubin, safra asitleri, kolesterol, ALP) kanda birikir. Karaciğerden barsağa safra akımının yetersiz olduğunu gösteren klinik, biyokimyasal, histolojik bulgular ortaya çıkar. Neonatal kolestaz yaşamın ilk üç ayında direk bilirubinin yükselmesi olarak isimlendirilir. Total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken konjuge bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması durumunda veya serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındayken, konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması konjuge hiperbilirubinemi kolestaz olarak tanımlanır (1).

Neonatal kolestaz sıklığının her 2500 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (2). En sık nedeni %25 - %40 ile BA idi. Diğer nedenler arasında progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) (%10), prematürite (%10), metabolik ve endokrin hastalıklar (%9 - %17), Alagille sendromu (ALGS) (%2 - %6), enfeksiyonlar (%1 - %9), mitokondriyal hastalıklar (%2), safra çamuru (%2), idiopatik neonatal hepatit (İNH) (%13 - %30) olarak sıralanır (1, 3).

2.2. SAFRA YAPIMI VE KOLESTAZ MEKANİZMASI

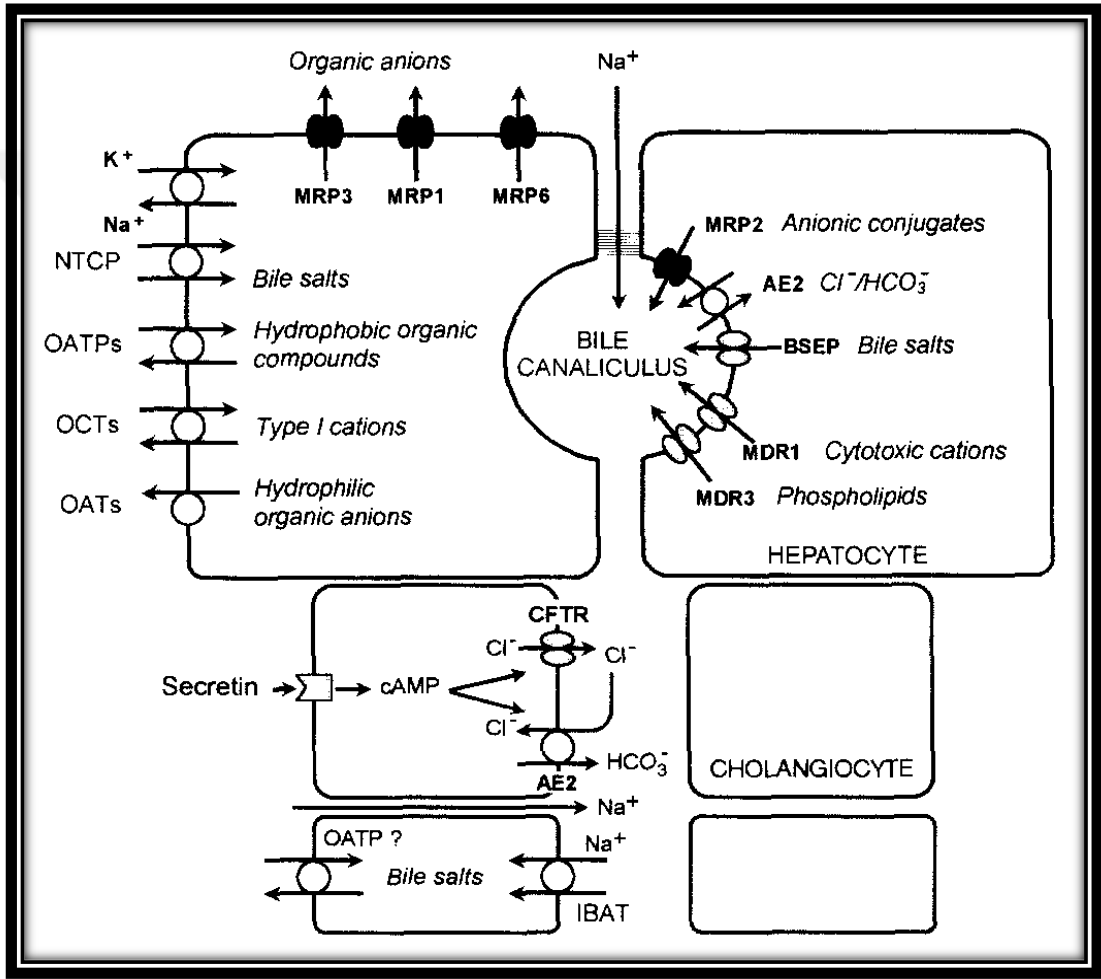
Kolestazda safra oluşumu ve safra akışı önemli bir unsurdur. Kolesterol çoğunlukla ya safra aracılığıyla serbest olarak ya da safra tuzlarına çevrilerek atılır. Dolayısıyla safranin ortaya çıkması, diyet aracılığıyla vücuda alınması ve sentezi kolesterol metabolizması için gereklidir. Safra tuzları kolesterol sentezi ve barsakta besinlerle alınan yağların sindirilebilmesi için önemlidir. Ksenobiyotikli atıklar da önce karaciğer faz I sonra faz II detoksikasyon sistemleri aracılığıyla oksidasyon ve konjugasyon mekanizmalarıyla safraya atılır. Bilirubin yüksek oranda safra yolu aracılığıyla diglukuronit olarak atılır. Atılım sürecindeki herhangi bir aksama sarılık gibi bulgularla sonuçlanır. Diyetle alınan yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna bağlı zararlı maddelerin birikmesi sonucu karaciğer hasarına neden

olabilir (4). Karaciğerin sentez elemanları safra kanalları, safra kanalcıkları, kanalikül ve hepatositlerden oluşur. Safra karaciğerde hepatositlerde üretilir. Safranin bileşimini en çok safra tuzları oluşturur. Diğer safra bileşenlerini yağ asitleri, lesitin, bilirubin, kolesterol ve elektrolitler (bikarbonat, klor, sodyum) oluşturmaktadır (5). Safra, safra kanalı aracılığıyla safra kesesine sonrasında da barsağa ilerler. Kolesterolün yıkımı sonucu oluşan kenodeoksikolik asit ve kolik asit primer safra asitleridir. Taurin ve glisin aracılığıyla konjuge edilirler. Kolondaki bakteriler 7 α hidroksilaz enzimi ile primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürürler. Sekonder safra asitleri deoksikolik asit ve litokolik asittir. Safra tuzlarının %90'ı barsağın terminal ileumundan emilir. Safra tuzlarının 1/3'ü proksimalden difüzyonla, geri kalanı distalden aktif transport ile emilir (5). Portal sisteme gelen safra tuzları sinüzoidlerden tekrar hepatositlere geçer ve enterohepatik sirkülasyon gerçekleşmiş olur (5). Hepatobiliyer transport safra üretimi ve birçok maddenin safraya salgılanması için önemlidir.

Hepatositler ve kolanjiyositler hepatobiliyer yolağa katılır. Hepatositler ilk olarak safra yapımı ve karaciğerin boşaltımında görevlidir. Kolanjiyositler hücreler ise safrayı dilüe edip, safranin alkalizasyonunda rol alır. Hepatositlerin sinüzoidal (bazolateral) ve kanaliküler (apikal) plazma membranlarındaki transport sistemleri maddelerin kandan safraya doğru taşınmasında görev alırlar. Kalıtsal geçişli hepatobiliyer transport kusurlarında bu taşıyıcıların mutasyona uğradığı saptanmıştır (6). Sinüzoidal hepatosit membranı, albümin bağlı bileşiklerin kandan uzaklaştırılmasını sağlar. Bazı ilaçlar ve endojen lipofilik maddeler hepatosit içinde transformasyona uğrayarak önce safraya, oradan da idrara atılır (6).

Safra tuzlarını ve diğer organik anyonların taşınmasını sağlayan sinüzoidal plazma membran taşıyıcıları, Na + bağımlı ve Na + bağımlı olmayan olarak ikiye ayrılır. Na + bağımlı olan transport gerekli gradyanı Na + / K + -ATP azı ile sağlanan Na gradyanı tarafından sağlanır. Na + bağımlı olmayan transport sistemi ise anyon değiştirme aracılığıyla sağlar. Konjuge safra tuzlarının bazolateral tutulumunun ana taşıyıcısı Na + - taurokolik asit birlikte nakledilen polipeptid (NTCP) olarak adlandırılır. NTCP ileumda, böbrekte ve kolanjiyositlerde bulunabilir. NTCP karaciğerde sentezlenir, ileumda ve böbrekte kolanjiyositlerde görülür. NTCP sadece ürün olarak safra tuzları ve bazı sülfatlanmış steroidlerle sınırlı olması sebebiyle östradiol kaynaklı kolestazda etkindir. Ekstrahepatik BA ve kolestazi olan hastalarda

NTCP mRNA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (7). NTCP prolaktin yüksekliğiyle promotor bölgedeki IFN-7 ile aktive olmuş sekans benzeri elementlere tutunup fosforile karaciğer STAT5'i arttırarak gen up regülasyonuna neden olmaktadır. Siklik adeozin monofosfat (cAMP) Protein kinaz A (PKA) aracılığıyla karaciğer Na^+ -taurokolik asit alımını sağlar. Na^+ -taurokolik asit kotransportunun cAMP'ye bağlı kısa süreli uyarımı Ca^{++} / kalmodulin-bağımlı sistem ile arttırılırken, Protein Kinaz C agonistleri ile engellenir (8). Safra oluşumunda yer alan hepatoselüler ve kolanjiyoselüler taşıma proteinleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Safra oluşumunda yer alan hepatoselüler ve kolanjiyoselüler taşıma proteinleri (9)

Safra tuzlarının Na^+ bağımsız hepatoselüler tutulumu, tek bir taşıyıcı proteinin işlevinden ziyade organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATPs) olarak adlandırılan bir taşıma proteinleri ile sağlanır. OATP1, safra tuzlarının, bazı steroidlerin ve çeşitli ilaçların hepatoselüler tutulumuna aracılık eden çok özgül bir taşıyıcıdır. OATP1'in Bromsülfoftalein'in (BSP) iki yönlü nakliyesine ve taurokolat / HCO₃⁻ anyon değişim basamakları üzerinde ekisi gösterilmiştir. OATP2, OATP1'in benzeridir ve siklik

peptidleri, safra tuzları, kardiyak glikozidleri ve siklik peptidleri taşımaktadır (10, 11). OATP1 ve OATP2 hepatositlerde yerleşir. Sıçan hepatositlerinde tanımlanan karaciğer özgül taşıyıcı 1 (Lst-1) de taurokolatın sıçan hepatositlerine alımına aracılık eden OATP ailesinin üyesi olarak bulunmuştur (11, 12).

Hepatositlerin bazolateral membranı çoklu ilaç dirençli protein ailesine (MRP) ait olan ATP bağımlı pompaya sahiptir. MRP2, apikal olarak yerleşimli olan tek MRP taşıyıcı süper ailesindendir. MRP1, 3, 5 ve 6 sinüzoidal veya lateral yerleşimlidir. MRP3, safra tuzlarının organik anyon östradiol-17 β -D-glukuronid ve S-(2,4-dinitrofenil-) glutatyonun ve metotreksat ve etoposid antikanser ilaçlarının hepatosit bazolateral membrandan geçişini sağlar (13-16).

Safra dışı tuzlu organik anyonların safra içine salgılanması MRP2 tarafından gerçekleştirilir. Hem sıçan hem insanda bulunan MRP2 ağırlıklı olarak karaciğerde, kanaliküler zar içinde sentezlenir. Safra akışında indirgenmiş glutatyonun (GSH) kanaliküler atılımında MRP2'nin rolü olduğu gösterilmiştir (17). MRP2 genindeki mutasyon işlevsiz bir protein oluşumuna yol açarak kalıtsal kronik konjuge hiperbilirubineminin patogeneğinde rol alır. Hepatositlerin apikal membranında bikarbonat sekresyonunda rol alan Cl-/HCO₃ anyon değiştirici AE2'yi (anyon değiştirici 2) gösterir. Primer biliyer sirozlu (PBS) hastaların hepatositlerinde AE2'nin azalmış ekspresyon seviyeleri görülmüş olup ursodeoksikolik asit (UDKA) ile tedavinin ardından arttığı gösterilmiştir (18). Kolanjiyositlerin apikal membranında siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılığıyla aktive olan kistik fibroz transmembran ileti düzenleyici proteini (CFTR) eksprese ettiği gösterilmiştir. CFTR cAMP ile sekretin sekresyonuyla aktive olan klorür kanalıdır. CFTR safraya bikarbonattan zengin alkali sıvı sekresyonundan sorumludur. Bu kanalın defekti kistik fibrozis (KF) hastalığına neden olur (19).

Hepatoselüler transport proteinlerinin ekspresyonunun tam ya da kısmi yokluğu farklı klinikte gözlemlenmektedir. Bu hastalıklar Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Hepatoselüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar (20).

GEN	PROTEİN	FONKSİYON	HASTALIK
ABCC2	MRP2	Organik anyonlar ve konjuge bilirubinin transportu	DJS

ATP8B1	FIC1	ATPaz, kanaliküler membranın iç zarıyla dış zarı arasında aminofosfolipid translokazı	PFIC-1, BRIC-1
ABCB11	BSEP	Kanaliküler protein, kanaliküler yüzeyde safra asit taşıyıcı pompası	PFIC-2, BRIC-2
ABCB4	MDR3	Kanaliküler protein, kanaliküler membranda fosfolipid lipaz	PFIC-3, gebelik kolestazı, kolelitiyazis
ABCC7	CFTR	Klor kanalı	KF

ABCC2: ATP Bağlayıcı kaset üyesi 2, **ATP8B1:** ATPaz Fosfolipid Transportu yapan 8B1, **ABCB11:** ATP Bağlayıcı kaset üyesi 11, **ABCB4:** ATP Bağlayıcı kaset üyesi 4 geni, **ABCC7:** ATP Bağlayıcı kaset üyesi 7, **BRIC:** Bening rekürren intrahepatik kolestaz, **BSEP:** Safra tuzu eksport pompası, **CFTR:** Kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyici protein, **DJS:** Dubin-Johnson sendromu, **FIC1:** P-tip ATPaz proteini, **KF:** Kistik fibrozis, **MDR3:** Çoklu ilaç direnç ilişkili protein-3, **MRP2:** Çoklu ilaç direnç ilişkili protein 2, **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz.

Organik katyon taşıyıcıları (OCT) ailesi bazolateral transport proteinleri arasında yer alır. İnsan karaciğerinin Hoct1'i sadece hepatositlerde sentezlenir ve tetraetilamonyum gibi tip I katyonların hepatik atılımında rol alır. Bu taşıyıcıların kolestazdaki rolü net değildir. Hepatosit kanaliküler zardaki taşınma ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılarının süper ailesine ait ATP'ye bağlı dışa aktarma pompaları tarafından gerçekleşir (21-23). Ayrıca KF dahil hastalıklar, X'e bağlı adrenolökodistrofi ve Stargardt maküler distrofi ABC taşıyıcı genlerindeki kusurlarla ilişkilendirilmiştir.

Safra tuzlarının kanaliküler atımı MDR P-glikoproteinlerin (BSEP) bir homoloğu tarafından gerçekleştirilir. Sadece karaciğerden salgılanır ve kanaliküllerin mikrovillilerinde ve subkanaliküler veziküllerinde bulunur. Ailesel intrahepatik kolestaz tip 2 (PFIC 2) patogenezinde BSEP'in rolü olduğu saptanmıştır (24). Biliyer kolesterolün ana bileşeni yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdendir (HDL). Kolesterol ile safraya atılan başlıca lipid fosfatidilkolindir (25).

2.3. KOLESTAZ YAKLAŞIM, SINIFLAMA VE AYIRICI TANI

Yenidoğan kolestazı doğumda veya yaşamın ilk bir kaç ayında meydana gelen hepatositin ekstrahepatik biliyer kanal ve duodenumun birleşim yerine kadar herhangi bir seviyedeki safra akışının bozulması şeklinde tanımlanır. Bu yolakta patolojinin şekli ve şiddeti klinik tabloyu değiştirir. BA olan bebeklerin tanımlanabilmesi için ilk üç ay kritik süre olarak geçmektedir. Üç aydan sonra kolestaz tanısı saptanan bebekler için benzer tanısal markerlar kullanılmaktadır. Fizyolojik sarılık kavramındaysa olguların %85'inde iki hafta içinde düzelme beklenmektedir. İki hafta üzerinde sebat eden sarılık olgularının çoğu benign nedenlere (anne sütü, emzirme, hemolitik sarılık) bağlı olarak görülmektedir. Yine de hızlı tanı ve tedavi gerektiren BA, galaktozemi gibi nedenler açısından dikkatli yaklaşılmalıdır. Kolestaz kliniği mevcut bebekler değerlendirilirken kademeli yaklaşılmalıdır. İlk basamakta kür sağlanabilir nedenler ekarte edilmelidir. BA gibi erken tespit edilebilmeli ve erken cerrahi müdahaleye olanak sağlanmalıdır. Erken cerrahi müdahale (iki aydan önce) ile sağkalım sağlanmaktadır. BA tanısı için ultrasonografi (USG) ve karaciğer biyopsisi gerekmektedir. Ayrıca sepsis, hipotiroidi, panhipopituitarizm ve doğuştan metabolizma hastalıkları (Galaktozemi) gibi nedenler hastalığın seyri kötüleşebilmesi nedeniyle erken tanınmalıdır. Yenidoğan kolestaz nedenleri Tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Neonatal kolestaz nedenleri.

OBSTRUKTİF NEDENLER	Amino Asit Metabolizması Bozuklukları
BA	Tirozinemi
Biliyer kist	Lipid Metabolizması Bozuklukları
Koyulaşmış safra sendromu	Wolman, NPC, Gaucher tip 2
Kolelitiazis veya safra çamuru	Safra Asidi Sentezi Bozuklukları
Kitleler	Safra Asidi Sentezi Kusurları (tip 1, 2, 3, 4, 5, 6)
Neonatal sklerozan kolanjit	Serebrotendinöz Ksantomatozis
Safra kanallarının spontan perforasyonu	Smith - Lemli-Opitz sendromu
ENFEKSİYÖZ NEDENLER	Zellweger Spektrum Bozuklukları
Viral	Mitokondriyal Bozukluklar

Adenovirüs, CMV, echovirüs, enterovirüs,	Üre Siklus Defektleri
HSV, HIV, parvovirüs B19, rubella	Sitrin Eksikliği (tip II)
Bakteriyel	Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları
İdrar Yolu Enfeksiyonu, Sepsis, Sifiliz	Alloimmün
Protozoal	Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı
Toksoplazma	Toksik
GENETİK/METABOLİK BOZUKLUKLAR	IFALD
Kalıtsal Kolestatik Bozukluklar	İlaçlar
ALGS	Diğer
AAT eksikliği	İNH
ARC Sendromu	Şok/Hipoperfüzyon
KF	Bağırsak obstruksiyonu
PFIC (tip 1,2,3,4,5)	Nonsendromik interlobüler pausiti
MYO5B mutasyonları	Şok/Hipoperfüzyon
NISCH sendromu	Bağırsak Tıkanıklığı
DJS	Konjenital portosistemik şant
Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	Hipotiroidizm
Galaktozemi	Hipopituitarizm (Septo-optik displazi)
Fruktozemi	

AAT: Alfa-1 antitripsin eksikliği, **ALGS:** Alagille sendromu, **ARC Sendromu:** Artrogripozis, renal disfonksiyon, kolestatik sendromu, **BA:** Biliyer atrezi, **DJS:** Dubin-Johnson sendromu, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü, **HSV:** Herpes simpleks virüsü, **IFALD:** İntestinal yetmezliği ile ilişkili karaciğer yetmezliği, **İNH:** İdiyopatik neonatal hepatit, **KF:** Kistik fibrozis, **NPC:** Niemann-Pick tip C, **NISCH Sendromu:** Neonatal iktiyozis sklerozan kolanjit sendromu, **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestatik.

2.3.1 Kolestatik ile Başvuran Hastada Öykü

Prenatal, natal ve postnatal öykü ayrıntılı sorgulanmalıdır. Vitamin K uygulaması, ilaç kullanımı, yenidoğan taraması sonuçları, beslenme öyküsü, ilk mekonyum çıkış saati (KF geç mekonyum çıkışı olabilmesi sebebiyle) sorgulanmalıdır. Sarılığın fark edildiği zaman, idrar ve dışkı rengi, beslenme şekli

(anne sütü, mama gibi) öğrenilmelidir. Akolik dışkının ayrımında yanlış yorumlamalar sık rastlanmakta olup dışkı renk değişikliği kâğıtları kullanılması duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (26).

Gebelik haftası, malnutrisyon varlığı, uzun süre soya lipid temelli parenteral nutrisyon (PN) alımı ilişkili kolestaz nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıntılı soygeçmiş anne geçmişindeki düşükler, kaşıntı, gebelik kolestazı ve ailede karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ayrıntılar sorulanmalıdır. Ateş, döküntü, lenfadenopati veya ilaç kullanımı da sorgulanması gerekmektedir.

2.3.2 Fizik Muayene

Bebeğin genel durumu, vital bulguları sistemik muayenesi ayrıntılı yapılmalı, dismorfik bulgu, büyüme gelişme geriliği, nörolojik, kardiyak, akciğer, göz ve işitme ile ilgili bulgular ekstrahepatik belirtiler açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Batın muayenesinde karaciğer büyüklüğü BA için kuşkulandırıcıdır. Splenomegali varlığı depo hastalıkları ve hematolojik hastalıkları düşündürmelidir. Kardiyak muayenede üfürüm saptanması ALGS ya da BA için yönlendirmelidir. Sağ kalp yetmezliği, hepatik venöz obstruksiyonu da hepatomegali ve üfürüm şeklinde bulgu vermektedir. Genital anomali varlığı panhipopituitarizm düşündürmekle birlikte normal genital muayene de bu tanıları dışlamak için yeterli olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Koyu renk idrar ve akolik dışkı direk hiperbilirubineminin göstergesidir. İdrar ve dışkı renginin gözlenebilmesi kolestaz yaklaşımında değerlidir.

Kötü görünümlü hepatosplenomegalisi ve dismorfik bulguları mevcut bebekler metabolik hastalıkları, ateşi olan septik görünümdeki bebekler enfeksiyon açısından düşündürmelidir. Neonatal kolestaz klinik ve anamnez özellikleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Neonatal kolestaz fizik muayene bulguları Tablo 2.4'te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Neonatal kolestaz klinik ve anamnez özellikleri (4).

BULGULAR	
DOĞUM ÖYKÜSÜ	
Prenatal	
USG	Koledok kisti ve bağırsak anomalileri.

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası	BA tanılı bebeklerin prenatal öykü ve doğum kilosu normal görülmektedir. Yenidoğan karaciğer hastalığının birçok genetik ve metabolik nedeni yetersiz fetal büyüme ile ilişkilidir.
Yenidoğan taraması	KF, galaktozemi, tirozinemi veya diğer aminoasit metabolizma bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defekti ve organik asit metabolik
İzoimmün hemolitik anemi	Şiddetli ABO kan grubu uyumsuzluğu olan bebeklerde, konjuge hiperbilirubinemi iki haftaya kadar devam edebilir.
Maternal enfeksiyonlar (TORCH)	TORCH enfeksiyonları arasında HSV ve sifiliz özellikle yenidoğanda karaciğer hasarı ile ilişkilidir.
Gebelikteki hastalıklar	Annede gebelikte (sarılık olmadan pruritus şeklinde ortaya çıkabilen) intrahepatik kolestaz bebekte PFIC olasılığını düşündürmektedir. Annede gebeliğin akut yağlı karaciğeri görülmesi, bebek için yağ asidi oksidasyon defekti açısından düşündürür.
AİLE ÖYKÜSÜ	
Akrabalık	OR geçişli hastalık riskini artırır.
GAİTA ÖZELLİKLERİ	
Gaita rengi	Akolik dışkı kolestazın bir bulgusudur, safra tıkanıklığı ve diğer nedenleri düşündürür.
Gaita paterni	Gecikmeli dışkılama, KF veya hipotiroidide; ishal, enfeksiyon, metabolik hastalık ve PFIC belirtisi olabilir.
DİYET VE GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	
Diyet öyküsü	Galaktozemi, anne sütü veya inek sütü bazlı bir mamalar ile şikayeti artar.
Kilo kaybı	Şiddetli kolestaz, genetik hastalık veya metabolik hastalıklar
Kusma	Metabolik hastalık, bağırsak tıkanıklığı ve pilor stenoza
DİĞER SEMPTOMLAR	
İdrar rengi	Koyu renk idrar direkt hiperbilirubinemiye düşündürür.
Kanama bozukluğu	Koagülopati (vitamin K eksikliği veya hepatik disfonksiyona sekonder).

Bebek davranışları	Huzursuzluk metabolik hastalık veya sepsis belirtisi; letarji metabolik hastalık, sepsis, hipotiroidizm veya panhipopituitarizm belirtisi olabilir
Neonatal enfeksiyon	Enfeksiyonlar, özellikle idrar yolu enfeksiyonları

HSV: Herpes simplex virüsü, **KF:** Kistik fibrozis, **OR:** Otozomal resesif, **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz, **TORCH:** Toxoplazma, others (Sifiliz), rubella, herpes simplex virüsü, sitomegalovirüs, **USG:** Ultrasonografi.

Tablo 2 4. Kolestatik karaciğer hastalığı olan yenidoğan ve infanların değerlendirilmesinde önemli fizik muayene ipuçları (4)

BULGU	İÇERİKLER
Vital bulgular	BA'nın vital bulguları normaldir. Anormal vital bulgular, altta yatan enfeksiyöz ya da metabolik hastalığı düşündürmeli.
Büyüme parametreleri	BA başlangıçta normal büyüme gösteren, kolestaz saptandıktan sonra büyüme geriliği görülür.
Fenotip	ALGS, geniş bir burun köprüsü, üçgen yüz gibi karakteristik bir yüz görünümüne sahip olabilir.
Göz muayenesi	-Katarakt-----Konjenital enfeksiyon, galaktozemi -Makuler cherry red spot-----NPC -Posteriyor embriyotokson-----ALGS -Optik sinir hipoplazisi-----Septo-optik displazi
Kardiyak muayene	Konjenital kalp hastalığı, BA, ALGS
Batında asit	Portal hipertansiyon
Karın duvarı venleri	Belirgin karın duvarı venleri portal hipertansiyon
Hepatomegali	Hepatomegali depo hastalıklarını düşündürmekle birlikte BA ve diğer kolestatik bozukluklarda da görülebilir.
Karaciğer palpasyonu	Fibrozisi düşündürür.
Splenomegali	Splenomegali portal hipertansiyon ve depo hastalıkları
Cilt	-Peteşi, koagülopati veya trombositopeni düşündürür. -Sarılık, hiperbilirubinemi düşündürür.

İdrar	Koyu renk idrar direkt hiperbilirubinemiye düşündürür.
Gaita	Akolik gaita safra akım bozukluğunu düşündürür.

ALGS: Alagille sendromu, **BA:** Biliyer atrezi, **NPC:** Niemann-Pick.

2.3.3. Laboratuvar Değerlendirme

Kolestazlı bir yenidoğanda laboratuvar tetkikleri, etiyolojiyi karaciğer hastalığı şiddetini tespit etmeyi sağlayarak tedavi edilebilir nedenlerin tedavi edilebilmesini sağlar. Sarılık mevcut yenidoğanda ilk bakılması gereken tetkik direk bilirubin ölçümüdür. Ayrıca karaciğer fonksiyonlarını değerlendirebilmek için total bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ALP, gama glutamil transpeptidaz (GGT), protrombin zamanı (PT), glukoz, albümin düzeyine bakılmalıdır. GGT, PFIC tip 1 ve tip 2, safra asidi sentez bozuklukları ve sıkı bağlantılı protein (TJP) tip 2 eksikliğinde normal ya da düşük saptanabilmektedir (27). ALGS, PFIC tip 3 ve çoğunlukla BA'da sıklıkla GGT yüksekliği mevcuttur. Tanı esnasında ALP seviyesi yenidoğan döneminde GGT'ye göre daha az yardımcı olmaktadır. Sepsis açısından kan, idrar kültürleri akut faz reaktanları olan lökosit, C-reaktif protein (CRP) alınmalıdır. Koagülopati, karaciğer hasarı, metabolik hastalık, sepsis bulgusu olarak görülebilmektedir. Yenidoğan taraması sonucu KF ve hipotiroidi ekarte edebilmek için önemlidir. KF 2022 yılından itibaren, hipotiroidi ise 2006 yılından itibaren ulusal tarama programında yer almaktadır. Kolestazı olan bebekler multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tablo 2.5'te kolestatik hastada ayırıcı tanı yaklaşım şeması gösterilmiştir.

Tablo 2 5. Kolestatik hastada ayırıcı tanı yaklaşım şeması (1).

BİRİNCİ AŞAMA	
Kan	Hemogram, periferik yayma, INR, AST, ALT, ALP, GGT, total ve direk bilirubin, albümin and glukoz, AAT düzeyi, TSH, sT4, kan kültürü
İdrar	Tam idrar tetkiki, kültür, idrarda redüktan madde
Batın USG	
İKİNCİ AŞAMA	Çocuk gastroenterolog / hepatolog ile bir değerlendirmeyi tamamlamayı hedefleyin
Genel	TSH and T4 değeri, serum safra asitleri, kortizol

Metabolik	Serum amonyak, laktat düzeyi, kolesterol, galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz, idrar suksinilaseton ve organik asit.
Enfeksiyöz Nedenler	CMV PCR, HSV, listeriya
Genetik	Ter testi ve CFTR gen analizi
Görüntüleme	
Röntgen	Akciğer ve kardiyak hastalıklar, spinal anomaliler (kelebek vertebra)
Ekokardiografi	
Kolanjiografi	Metabolizma/Genetik/Gastroenteroloji bölümü
Karaciğer Biyopsisi	Kardiyoloji
Konsültasyon	Çocuk cerrahisi
Göz	Beslenme ve diyetetik

AAT: Alfa-1 antitripsin, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **CFTR:** Kistik fibrozis transmembran regülatör, **CMV:** Sitomegalovirüs, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **HSV:** Herpes simplex virus, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio), **PCR:** Polimeraz: Polimeraz zincir reaksiyonu, **PT:** Protrombin Zamanı, **sT4:** Serbest T4, **TSH:** Tiroid stimül hormon, **USG:** Ultrasonografi.

2.3.4. Kolestaz hastalarında tanısal görüntüleme

Abdominal USG, safra yolundaki obstruksiyonları, lezyonları veya koledok kistini, vasküler ve dalak anomalilerini saptamak için kolay noninvaziv görüntüleme yöntemidir (26).

Anormal safra kesesi görünümü, trianguler kord işareti, beslenme ile safra kesesi kontraksiyonunun görülmemesi, ortak safra kanalının görülmemesi, hepatik arter çapı ile portal ven çapına oranı, subkapsüler kan akışı gibi ultrasonografik parametreler, BA tanısını dışlamak için yeterli olmaz. BA hastalarının safra kesesi küçük veya hiç saptanamamaktadır. Ayrıca normal USG bulgusu BA'yı dışlamaz (27).

Hepatobiliyer sintigrafi (HBS), safra kanalı açıklığını saptamak amacıyla kullanılır, ancak özgünlük oranı %68 - %72.2 olarak saptanmaktadır. Tanı koymada sınırlı yararlanımı mevcuttur. Kolestazlı bebeklerde ekstrahepatik biliyer obstruksiyon değerlendirilmesi tanıda ilk hedef olması sebebiyle endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) de tanıda yer almaktadır. ERCP, BA tanısında yüksek

pozitif ve negatif prediktif değerleri gösterilmiş ancak, diğer kolanjiyografi tiplerine göre üstünlüğü saptanmamıştır (28-31). Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografinin (MRCP) intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarını görselleştirebilen noninvaziv yöntem olduğuna dair çalışmalar yer almaktadır. Üç boyutlu MRCP %36 özgül, %99 duyarlı olarak saptanmıştır (31, 32). BA var ise eksploratif laparotomi ile intraoperatif kolanjiyografide yapılabilmektedir (33). Karaciğer biyopsisi invaziv ancak tanısal en güvenilir işlemdir (34). Hastalarda karaciğer fibrozu ve siroza gidişi göstermek için karaciğer biyopsisi altın standart bir yöntem olmakla birlikte biyopsinin invaziv oluşu, işlem sırasındaki riskleri ve hastaların instabil olabilmesi biyopsi işlemini kısıtlamaktadır. Bu nedenle noninvaziv, güvenilir, seri ölçümle değerlendirilebilecek biyobelirteç olan APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) APRI (%) değeri= $(AST / 40) / PLT \times 100$ takiplerde kullanılabilmektedir (35).

2.4. NEONATAL KOLESTAZIN OBSTRÜKTİF NEDENLERİ

2.4.1. Biliyer Atrezi

İlk kez 1891 yılında John Thompson tarafından ‘Konjenital biliyer tıkanıklık’ şeklinde adlandırılmıştır. BA ekstrahepatik safra yollarında idiyopatik, fibroobliteratif ve progresif bir hastalıktır 10000 ile 20000 canlı doğumda bir görülmektedir. BA çocuklarda karaciğer naklinin en yaygın sebebidir. BA etiyolojisinde viral nedenler, perinatal enfeksiyonlar, toksinler, immün disregülasyon, genetik mutasyonlar yer aldığı düşünülmektedir (36-38). Ayrıca yenidoğan sarılığının ameliyat endikasyonunun en sık nedenidir (39). BA üç kategoriye ayrılır:

1-Perinatal BA: Herhangi bir ek anomali veya malformasyonun eşlik etmediği BA türüdür. BA’ların %70 ile % 85’ini kapsar. Yenidoğan bebeklerin doğduklarında sarılıkları yoktur, ilk iki ay içerisinde sarılık ve akolik gayta gelişmektedir (40).

2-Embriyonal BA: Splenik malformasyonların eşlik ettiği BA türüdür. BA’ların %10 ile %15’inde görülmektedir. Situs inversus, aspleni, polispleni, malrotasyon ve kardiyak anomali içermektedir. Eşlik eden bulguları sebebiyle perinatal BA’ya göre daha kötü seyirli sonuçlandığını göstermektedir (40).

3-Diğer konjenital malformasyonlarla birlikte seyreden BA: BA’ların %5 ile %10’unda görülmektedir. İmperefor anüs, böbrek anomaliler, kardiyak malformasyonlar, intestinal atrezi gibi eşlik eden bulgular vardır (40). Tüm BA tipleri

arasında tanısında histoloji ve kolanjiyografi patogonomiktir. Histolojide tipik inflamasyon, portal yol fibrozu, kolestaz ve safra yolu proliferasyonu mevcuttur. Kolanjiyografi ile ekstrahepatik safra yollarının düşüklüğü gösterilmektedir. BA'nın patogenezi net bilinmemekle birlikte CMV, C grup rotavirüs, reovirüs gibi enfeksiyöz nedenlerin yanı sıra, genetik mutasyonlar, toksinler, immünolojik nedenler gibi çeşitli mekanizmalar da patogeneizde rol almaktadır (40).

Klinik özellikler: Bebekler normal doğum tartısına sahip ve sağlıklı görünümündedirler. Sarılık doğumdan sekiz hafta içinde herhangi bir zamanda görülebilmektedir. Akolik dışkı eşlik edebilmektedir. İdrar renginde koyulaşma beklenir. Sarılığın farkedilmediği hastalarda ileri dönemde splenomegali ve hepatomegali gelişebilmektedir.

Laboratuvar: Direkt bilirubinde yükselme, serum aminotransferazlarda hafif ya da orta dereceli yükseklikler, GGT'de görece fazla miktarda artış saptanabilmektedir. Koagülasyon bozukluğu mevcutsa çoğunlukla K vitamini eksikliğine bağlıdır. Bazı çalışmalarda BA'lı hastaların ilk 48 saatinde görülen kanlarında direkt bilirubinin total bilirubin oranında artış görülmüştür. Bunun neticesinde perinatal dönemde konjuge bilirubin değerlerinde hafif yükselme mevcut hastaların BA açısından izlenmesi önerilmektedir. Hayatın ilk günlerinde konjuge bilirubin ölçümlerinin BA için tarama testi şeklinde kullanılması gündeme gelmektedir. BA'lı bebeklerde tanının erken konabilmesi ve erken cerrahi müdahale tedavi başarısını (Kasai) arttırmaktadır.

Hastalar ilk başta safra yolu anatomisi görüntülenebilmesi için abdomen USG ile başlar. USG'nin bir avantajı da kolestazın diğer anatomik nedenlerini ekarte etmektir. BA'lı hastalarda safra kesesi sıklıkla yok ya da şekil düzensiz olarak görülmektedir. Ayrıntılı USG protokol ile değerlendirildiğinde anormal safra kesesi boyutu şekli, 'triangular kord' işareti, safra kesesi kontraktilesi ve ortak safra kanallarının bulunmaması gibi BA destekleyen ek özellikler saptanabilir. Triangular kord USG taramada porta hepatitin hemen üst kısmında seçilen üçgen ekojenik alandır. Triangular kord işaretinin saptanması BA'yı kuvvetli düşündürmektedir. Ekstrahepatik safra yolları HBS ile daha net değerlendirilebilmektedir. BA açısından güçlü ön tanı varlığında direkt karaciğer biyopsisine gidilebilir. Biyopsi yapılmasındaki iki temel nedenden birisi intrahepatik safra obstruksiyonunun diğer nedenlerinden ayırmak, diğeri ise safra kanalı tıkanıklığıyla sonuçlanan histolojik değişiklikleri

tanımlamaktır. BA karakteristik histopatolojik bulguları arasında safra tıkaçları, portal kanalda ödem, iltihap, fibrozis, safra kanalı proliferasyonu, genişlemiş portal yollar görülmektedir. Biyopsi BA'nın koledok kisti ya da diğer dış bası yapan obstruksiyon sebeplerinden ayırt edebilmek için tek başına yeterli olmaz. Obstruksiyon bulgusu saptanması USG yapılamamış ise kolanjiyografi çekilmesini zorunlu kılar. BA tanısında altın standart intraoperatif kolanjiyografi gerektirir. Tedavideki amaç cerrahi işlem ile safra akışının sağlanmasıdır. Bunun için Kasai / hepatoportoenterostomisi (HPE) yöntemi uygulanmaktadır. Bu yöntemde safra yollarının atrezisi safra kesesi ile birlikte çıkarılarak, jejunal bir 'Roux-en-Y' segmentinin karaciğer hilusuna anastomozudur. Operasyon sonrası en sık komplikasyonlar kolanjit, bakteriyel peritonit, siroz yer almaktadır. BA'da hala en iyi tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur (5).

2.4.2. Koledok Kisti

Biliyer kistler direk hiperbilirubineminin nadir ancak tedavi edilebilir nedenidir. Genellikle ekstrahepatik safra yollarını içerdikleri için koledok kistleri şeklinde isimlendirilirler. Beş anatomik alt tipi vardır. Koledok kisti görülen hastalarda en çok safra kanalının diffüz genişlemesi saptanmaktadır ve tip 1 koledok kistlerinde %50 - %80 oranında görülmektedir. Prenatal dönemde USG ile tanı alan hastalar yenidoğan döneminde asemptomatiktir. Sarılık ile birlikte kusma, karın ağrısı, batında kitle eşlik edebilir. Kist çoğunlukla USG ile saptanabilir ve MRCP, ERCP ve intraoperatif kolanjiyopankreatografi ile daha ileri tetkik planlanmalıdır. Biliyer kist ile kistik BA ayırımı yapılmalıdır. Biliyer kist saptanan bebeklerde intrahepatik safra yolları normal veya dilate olarak saptanır. Hastalar Kasai yöntemiyle değil rezeksiyon şeklinde tedavi edilmiştir ve prognoz BA saptanan bebeklere göre daha iyidir (41). Biliyer kistleri düşündüren USG bulgusu ise daha büyük kist boyutu, genişlemiş intrahepatik safra yolları ve normal saptanan safra kesesi içermektedir. Tedavi şekli kistin türüne ve safra obstruksiyonu varlığına bağlı olarak değişir. Çoğu olguda yenidoğan döneminde cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır. Kistin cerrahi rezeksiyonu ile safra adenokarsinomu gelişim riskinin ve kolanjitin önüne geçilebilir (42).

Bir çalışmada fibrotik karaciğer hastalığının asemptomatik bebeklerde bile erken cerrahi yani bir aydan önce müdahale ile karşılaştırıldığında yararlı olduğu görülmüştür. Safra kesesi kisti olan hastalar rezeksiyon sonrası bile kolanjiyokarsinoma

oluşma riski görülebilmekte olup bu nedenle aralıklı olarak görüntüleme ve kan ile takip edilmelidir (41).

2.4.3. Safra Kanal Hipoplazisi

Safra kanal sayısında azalma histoloji sonucu saptanabilmektedir. Safra kanallarının portal alanlara oranı 0,9'dan küçükse safra kanalı azlığından söz edilebilir (normal oran: 0,9 - 1,8) (43). Safra kanal azlığı enfeksiyöz, metabolik, inflamatuvar ve immünolojik birçok nedene bağlı olarak görülebilmektedir. 1969'da Alagille ve ark.'nın intrahepatik safra yolları azlığı olan bazı hastalara ek benzer klinikte bulguların eşlik ettiğini keşfedildikten sonra, sendromik safra kanal azlığı olan ALGS olarak literatüre geçmiştir (44).

Alagille sendromu otozomal dominant (OD) kalıtılan karaciğer, kalp, yüz, iskelet, böbrek ve vasküler yapıları etkileyen bir sendromdur (45). 20. Kromozom kısa kolundaki Jagged 1 (JAG 1) genindeki mutasyonu nedeniyle gelişir (46). Sıklık 70000 canlı doğumda birdir (46, 47). Kolestaz, çıkık alın, semer burun, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, ufak çene gibi klasik yüz görünümü, periferik pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) gibi kardiyovasküler sistem anomalileri, iskelet anomalileri (özellikle kelebek vertebra) ve posterior embriyotokson (korneanın iris ile birleştiği yerde pigment birikimi) en sık saptanan bulgulardandır. Ektopik böbrek, renal arter stenozu, motor mental retardasyon, büyüme gelişme geriliği ve pankreas yetmezliği gibi bulgular da eşlik edebilmektedir.

Biyokimyasal, sintigrafik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu ALGS ve BA kolaylıkla karışabilir. Safra kanal azlığı biyopsi ile gösterilmelidir. Kardiyak, hepatik ve nörolojik bulguları ALGS'nin gidişatını belirlemektedir. 92 hastalık bir seride 20 yıllık sağ kalım %75 olarak bulunmuş ancak intrakardiyak anomali varlığı eşlik ediyorsa sağ kalım yedi yılda %40'a düştüğü gösterilmiştir. Tedavi kaşıntının önlenmesi ve kronik kolestazlı hastaların genel tedavi yaklaşımı ile destek tedavisini içermektedir (48). Nonsendromik tip klinik ve biyokimyasal olarak sendromik tipe benzer ancak klinik hızlı ilerler ve karaciğer yetmezliği erken gelişebilmektedir (49).

2.4.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit

Kronik kolestaz ve sekonder biliyer sirozun az sıklıkta görülen nedenidir. İntrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve tıkalı fibrozis ile

seyreder. Sarılık, akolik dışkı genellikle hayatın ilk iki haftasında görülür. Kolanjiyografide tespith tanesi görünümü hastalığa özgü saptanmaktadır. Tedavide UDKA verilmektedir. Hastalarda siroz gelişirse karaciğer transplantasyonu yapılır (49).

2.4.5. Caroli Hastalığı

Caroli hastalığı, intrahepatik safra kanallarının multifokal segmental dilatasyonu ile giden konjenital bir hastalıktır. Caroli hastalığı daha seyrek görülen formu karaciğer anormallikleri olmaksızın safrada duktal ektazi ile seyreder. Daha sık görülen varyasyonu ise safra kanalı dilatasyonunun konjenital hepatik fibrozu ile ilişkili Caroli sendromudur (50). Hastaların çoğu OR geçiş gösterir ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ARPKD) ile ilişkilidir. OD polikistik böbrek hastalığı ile birlikteliği nadir de olsa bildirilmiştir (51). PKHD1, PKD1 ve PKD2 genlerinde mutasyon belirlenmiştir (52). Caroli sendromunun klinik bulguları biliyer anormallik ile birlikte konjenital hepatik fibroz ve portal hipertansiyon ile ilişkilidir. Portal hipertansiyona sekonder olarak özefagus varisleri ve batında asit görülmektedir. Bakteriyel kolanjit, sepsis, hepatik abse oluşumu saptanabilmektedir. Olgularda kaşıntı ve karaciğer büyüklüğü sık görülür, portal hipertansiyon gelişirse dalakta büyüme de saptanabilmektedir. Malignite bu olguların % 7 sinde görülmektedir (53). Böbrek tutulumu olan hastalarda böbrek de palpe edilebilir. Caroli hastalığı ve Caroli sendromunun tanısı safra kanalı ektazisi ve büyük proksimal intrahepatik safra yollarının normal bir ortak safra kanalı ile düzensiz, kistik genişlemesini gösteren görüntüleme çalışmaları ile konulur (54). Tedavi hastaya özgü ve destek tedavisi şeklindedir (53). Hastalık karaciğerin bir lobuna lokalize ise hepatektomi semptomları hafifletir ve malignite riskini ortadan kaldırabilir. Yaygın Caroli hastalığında tedavi özenle seçilmiş vakalarda konservatif veya endoskopik tedavi, internal biliyer bypass yöntemleri ve karaciğer transplantasyonunu içermektedir (53).

2.4.6. Koyulaşmış Safra Sendromu ve Koledokolitiasis

Ultrasonda safra kanalı dilatasyonu ile birlikte taş ya da tıkaçıcı nedenlerin saptanması ile tanı konur. Akolik dışkı ve HBS'de safra akımı görülmüyorsa tıkanıklık saptanmış olur. Tedavide UDKA kullanılır. Bu tıkanıklık ve akolik gayta devam edecek olursa perkütan veya cerrahi biliyer drenaj gerekmektedir (55).

2.5. NEONATAL KOLESTAZIN HEPATOSELLÜLER NEDENLERİ

2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit

Neonatal hepatit sendromunun enfeksiyöz, anatomik/yapısal, metabolik, genetik, neoplastik vasküler ve idiyopatik gibi bir çok sebebi vardır. İNH kapsamlı çalışmaya rağmen altta yatan hiçbir neden bulunamayan gruba denilir. Yapılan bir çalışmada yaşamın ilk yılında karaciğer biyopsisi yapılan tüm bebeklerin yaklaşık dörtte birinde İNH tanısı aldığı görülmektedir. Yenidoğan hepatit vakalarının %75'i kolestatik sarılık ile karakterize nedeni bilinmeyen idiyopatik dev hücreli hepatittir. İNH'te aynı aile içinde tekrarlama oranı %20 olarak saptanmaktadır (56). Ailesel eğilim, OR kalıtımı yansıtabilir. Hastaların başlangıçta kilo alımı görülür ve genel durumu iyi hastalardır. Karaciğer ve dalak zamanla büyür, akolik gayta saptanır. Serum aminotransferazları genellikle 400U/L'dir ve PZ uzar. İdiyopatik neonatal dev hücreli hepatit saptanan bebeklerde hepatosit inflamasyonu ve dev hücre oluşumu yanında safra yolları USG'de normal olarak saptanabilmektedir. BA gibi ekstrahepatik biliyer obstruksiyonu HBS ile ekarte etmek önemlidir. KF ve total parenteral nutrisyona (TPN) bağlı toksisitenin neden olduğu intrahepatik kolestazda USG bulguları İNH'e benzer görülebilmektedir (26). Eski çalışmalarda PFIC ve AAT eksikliği de intrahepatik neonatal hepatit yelpazesi altında izlenmiştir (57).

Karaciğer biyopsisi hastalar için tanıda önemlidir. Karaciğer biyopsisinde hepatik dev hücre formasyonu, inflamasyon ve lobüler kolestaz gösterilmiştir. Bununla birlikte biyopside BA'da görülebilen obstruktif değişiklikleri ve intrahepatik safra kanallarının yetersizliği ile giden sendromların tipik özelliği olan safra kanal sayısında azalma gibi bulgular saptanmamaktadır (56). İNH'li hastaların histolojik bulguları AAT eksikliği, galaktozemi gibi diğer hastalıklarda da saptanabilmektedir.

İdiyopatik neonatal hepatitin prognozu çoğunlukla iyidir. Mortalite %13 - %25 arasında saptanmıştır. Kötü prognozu uzun süreli (Altı ay üzerinde) veya şiddetli sarılık, akolik dışkı, ailesel olma, kalıcı hepatomegali ve biyopside şiddetli inflamasyon bulguları görülmesi gibi nedenler yer almaktadır. Yaşamın ilk bir yılında karaciğer bulguları düzelen bebeklerin uzun süre izlemde karaciğer sorunu olmaksızın iyi seyrettiği gösterilmiştir. İNH'in ağır seyrettiği olgularda orta zincirli trigliseritten zengin (MCT) yüksek kalorili formula mamalar, yağda çözünen vitamin takviyesi gibi

destek tedaviler uygulanması gerekebilir (58). Prognoz olumludur, bebeklerin %90'ı sekelsiz hayatta kalır (57).

2.5.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz

Yenidoğan kolestaz etiyolojisinde enfeksiyöz elemanlar CMV, HSV, toxoplasma, rubella, HIV, parvovirus B19, sifiliz, adenovirus, reovirus gibi nedenler yer almaktadır. Gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmalarda kolestaz ile ilişkili bulunmuştur. Escherichia coli'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları da kolestaz nedeni arasında yer almaktadır. Bakteriyel enfeksiyon sırasında oral alımı kısıtlanan hastalar da kolestaz oluşumuna katkı sağlar (59).

Yenidoğan kolestazında en sık viral enfeksiyon CMV olarak saptanmaktadır. Prenatal, natal ve postnatal anneden geçiş görülür. Dünyanın yüksek gelirli ülkelerinde annelerin %70 seropozitiflik saptanmaktadır. CMV enfeksiyonu yenidoğanlarda iyi prognozlu kabul edilse de antiviral tedavi ve sonuçlarla ilgili yeterli çalışma yoktur. CMV enfeksiyon tespiti edilse bile kolestaz olgularında BA gibi nedenler yine de ekarte edilmesi gerekmektedir (60).

2.5.3. Kolestatik Sendromlar

2.5.3.1. Progresif familial intrahepatik kolestaz

Progresif familial intrahepatik kolestaz, erken başlangıçlı OR kalıtım ile karakterize kolestaz nedenidir. Progresif seyirli genellikle bebeklik döneminde kolestaz ile bulgu verir. Kaşıntı kolestazın en dayanılmaz semptomudur. Kaşıntının serum safra asitlerinin artması nedeniyle miyelinsiz subepidermal serbest sinir uçlarının uyarılmasıyla tetiklendiği düşünülmektedir (61). PFIC hasta grubu kolestatik karaciğer hasta grubunun %10 - %15'inden sorumludur. Başlangıçta hastalar PFIC 1'den 5'e kadar sınıflandırılmış olup, gelişen genetik tanılar sonucunda bu sınıflandırma geride kalmıştır (62).

Araştırmalar sonucu PFIC fenotipine neden olan yeni genler tanımlanmıştır. Bunlardan biri yenidoğan döneminde kolestaz ile giden iki ailede tanımlanan nükleer safra aside reseptörü FXR'yi kodlayan NR1H4 genindeki mutasyonların neden olduğu PFIC 5'tir. Bu grupta karaciğer hastalığı progresif seyretmektedir. Bir diğeri ise kolestaz ile birlikte GGT düşüklüğü görülen çocuklarda MY05B genindeki mutasyon saptanan hastalardır. PFIC hastalarının tedavisinde kronik kolestaza yönelik beslenme

sorunlarına ve kaşıntıya yöneliktir. Diğer kronik kolestaz olgularındaki gibi yağda çözünen vitamin takviyesi verilir. Tüm PFIC formlarına UDKA verilebilir (63). Barsakta safra asitlerinin enterohepatik geri dönüşümünü bozan bir oral safra aside bağlayıcı reçine olan kolestiramin verilebilir. ABCB4 mutasyonları ile ilişkili kolelitiazis saptanan olgularda safra taşlarının cerrahi veya endoskopik olarak çıkarılması gerekebilir. Bu hastalarda da kolelitiazisin önlenmesi için UDKA ile olumlu sonuçlar görülmüştür (64). PFIC alt tiplerinin klinik özellikleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. PFIC alt tiplerinin özellikleri (65).

	PFIC 1 (Byler hastalığı)	PFIC 2 (SPGP/BSEP eksikliği)	PFIC 3 (MDR3eksikliği)
Kalıtsal	OR	OR	OR
Başlangıç Yaşı	Yenidoğanlar	Yenidoğanlar	1 ay - 20 yaş
Gen	ATP8B1/F1C1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
Kromozom	18q21-q22	2q24	7q21
Kalıtsal Kusurun İşlevi	Aminofosfolipid Translokaz	Safra Asidi Sekresyonu	Fosfatidilkolin Sekresyonu
Kolestaz	Kronik	Kronik	Kronik
Kaşıntı	Şiddetli	Şiddetli	Hafif / Orta
Serum GGT	Normal	Normal	Yüksek
Serum ALT	Hafif Yüksek	>5 x normal	>5 x normal
Serum AFP	Normal	Yüksek	Normal
Serum PBA Konsantrasyonu	Çok Yüksek	Çok Yüksek	Yüksek
Lipoprotein X	Mevcut	Mevcut	Mevcut Değil
Albumin	Düşük	Genelde Normal	Normal
Hepatosit Konumu	Kanaliküler Membran	Kanaliküler Membran	Kanaliküler Membran
Fonksiyonel kusur	ATP'ye Bağımlı Aminofosfolipid Taşınması	Safrada ATP Bağımlı Safra Asidi Taşınması	Safrada ATP bağımlı fosfatidilkolin translokasyonu

Karaciğer biyopsisi histolojisi	Minimal dev hücre transformasyonu, intrakanaliküler kolestaz, duktal proliferasyon yok, minimal inflamasyon, geç fibroz	Dev hücreli transformasyon, intrakanaliküler kolestaz, duktuler proliferasyon yok, moderate inflammation, fibrozis	Dev hücre transformasyonu, intrakanaliküler kolestaz, duktuler proliferasyon yok, orta derecede inflamasyon, belirgin fibrozis
Elektron mikroskopu	Kaba Taneli Safra, mikrovilli kaybı, şişmiş mikrovilli	Amorf Filamentli Safra, mikrovilli kaybı	Kolesterol Kristallerinin Varlığı, mikrovilli kaybı
Immunohistokimyasal	BSEP pozitif, MDR3 pozitif, GGT negatif	BSEP negatif, MDR3 pozitif, GGT olumsuz-zayıf pozitif	BSEP pozitif, MDR3 negatif, GGT pozitif

AFP: Alfa-fetoprotein, **ALP:** Alkalen fosfataz, **BSEP:** Safra tuzu atım pompası, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **MDR3:** Çoklu ilaç direnci proteini, **PBA:** Primer biliyer asit.

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1:

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1’de ATPaz genindeki (ATP8B1) FIC1’de lokalize mutasyon saptanmaktadır. Byler hastalığı olarak da adlandırılır. FIC1 kolanjiyositlerde ve hepatositlerin kanaliküler membranında bulunur ve ATP'nin hidrolizini asidik fosfolipidlerin translokasyonu ile birleştirir. FIC 1’in kolestaz üzerine mekanizması net aydınlatılamamıştır (62).

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2:

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2 klinik olarak Byler hastalığına benzer. PFIC 2 safra tuzu eksport pompası (BSEP) olarak adlandırılan P-glikoproteini (SPGP) kodlayan gende mutasyon nedeniyle oluşur. SPGP geni (ABCB11) 2q24 kromozomunda lokalizedir (66). PFIC 1 ve PFIC 2 yaşamı tehdit eden kolestaz ile bulgu verir ancak GGT seviyeleri normale yakın seyretmektedir (67). PFIC tanısı olan beş yaşından küçük on hastada hepatoselüler karsinom (HCC) tanısı bildirilmiştir. Bu

nedenle ABC11 mutasyonu küçük çocuklarda HCC gelişiminde risk oluşturduğu düşünülmektedir (68). Karaciğer transplantasyonu PFIC 2'nin semptomlarını düzeltir. Ancak ABCB11 mutasyonu gibi farklı mekanizmalarla oluşan PFIC 2'li çocuklarda %8 inde BSEP'e karşı yüksek titreli antikörlerin geliştirilmesi ve bu antikörlerin yanı sıra tamamlayıcı bileşen proteininin birikmesinin bir sonucu hastalık karaciğer transplantasyonu sonrasında nüksler görülmüştür (69). BSEP'e bağlı antikör gelişim sonucu nüks eden hastalar plazmaferez ile birlikte ya da tek B hürelerinin cd20 antijenine (Rituximab) karşı monoklonal antikör tedavi seçenekleri kullanılabilir (69). 4-fenilbutirat'ın BSEP'in ABCB11 misense mutasyonu görülen hastalarda faydası olabilir.

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3:

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3 ABCB4 genindeki mutasyonları içerir (MDR3 veya PGY3) (70). GGT yüksekliği ile PFIC1 ve PFIC 2 den ayrılır. ABCB4'deki heterozigot mutasyonlar, biliyer fosfolipid konsantrasyonunu azaltabilir. Bunun sonucunda düşük fosfolipid ile ilişkili kolestaz olarak bilinen bir sendromun parçası olan mikrolitiazis, kolesterol taşları ve çamur riskinin artışına yol açar. 40 yaşından önce kolelitiazis, kolesistektomi sonrası nüks, safra çamuru gelişen, mikrolitiazis şeklinde intrahepatik hiperekojenik odaklar ile başvuran hastalarda bu sendromlar düşünülmelidir. Çoğu hastada ailede de kolestaz öyküsü veya gebelikte intrahepatik kolestaz öyküsü vardır. ABCB4 mutasyonu ileri yaşta açıklanamayan kolestaz, tekrarlayan akut pankreatit, biliyer siroz ve fibrozan kolestatik karaciğer hastalığına neden olabilir (71, 72).

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 4:

Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 4, TJP2 genindeki mutasyonu saptanır ve daha az sıklıkta görülür. Bu tiplerde bebeklik döneminin herhangi bir döneminde semptom görülebilir ve şiddetli kolestaz eğilimi göstermektedir. GGT normaldir (61). TJP2 geninde protein kısaltıcı mutasyonlar saptanır. Bu Claudin 1'in (CLDN1) kolanjiyosit sınırlarında ve safra kanaliküllerinin kenarlarında bulunmamasına neden olur. TJP2 geninde mutasyon saptanan PFIC 4'lü iki bebekte hepatoselüler karsinom geliştirdiği bildirilmiştir (73).

2.5.3.2 Benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz

Benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRIC) iyi huylu aralıklı kolestaz atakları ile gelir. Başlangıç yaşı bebeklikten yetişkinliğe kadar görülebilmektedir (74). Ataklar anında hastalar direk bilirubinemi, halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, kilo kaybı ve emilim bozukluğu gibi bulgularla başvurur. Laboratuvar testlerinde kolestaz bulguları görülmekte ancak ciddi hepatoselüler hasarlanma bulguları görülmemektedir (75) BRIC'in bir dönem gebeliğin intrahepatik kolestazıyla ya da oral kontraseptik kullanımı ilişkili kolestazıyla alakalı olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada üç üyesi BRIC'den etkilenmiş olan akrabaların 11 üyesi intrahepatik gebelik kolestazı, oral kontraseptiflerle ilişkili kolestaz veya her ikisini birden geliştirdi (76).

Karaciğer histolojisinde fibrozis ve inflamasyon olmaksızın intrahepatik kolestaz görülür. Bulgular atak sayısı ve şiddetinden bağımsız olup remisyon sırasında ışık ve elektron mikroskopisiyle karaciğer histolojisinin normale döndüğü görülür (77).

Tedavide spesifik bir tedavi yoktur. Kaşıntı çok şiddetli olsa da hastalığın ataklar halinde seyri ve ilerleyici olmaması nedeniyle karaciğer nakli ilk aşamada düşünülmez. Kısa süreli nazobilyer drenajın sağlanması, safra tuzu konsantrasyonlarını normalleştirerek BRIC'de kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (78). Barsağa safra asidini inhibe eden anyon reçinesi kolestiramid verilmesi bir hastada kolestaz atağında remisyon ile sonuçlandığı bildirilmiştir (79).

2.5.3.3. Safra asit biyosentez bozuklukları

Kusurlu safra asidi biyosentezi yenidoğan kolestazında başlatıcı veya devam ettirici bir faktör olduğu varsayılır. Safra asidi biyosentezindeki doğuştan gelen sorunların, normal trofik veya koloretik primer safra asitlerinin yokluğuna ve hepatotoksik metabolitlerin birikmesine yol açmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sorunlar akut ve kronik karaciğer hastalığına neden olur ve erken tanıyarak safra replasmanı karaciğer hasarının oluşmasını önlemektedir.

Deficiency of $\Delta 4$ -3-oxosteroid-5 β reductase

$\Delta 4$ -3-oksosteroid-5 β redüktaz eksikliği, kolesterolün ayrışma yolağında primer safra asitlerine dönüştüğü yoldaki dördüncü adım enzimidir. Doğumdan kısa süre sonra kolestaz ve metabolik karaciğer hasarı ile gelir. Histolojisinde dev hücreli

lobüler düzensizlik, psödoasiner transformasyon, kanaliküler safra stazı ile karakterizedir. Mass spektrometrisi, artan idrar safra asidi atılımını ve kso-hidroksi ve okso-dihidroksi kolenoik asitlerin baskınlığını gösterecektir. Tanı, Δ 4-3-oksosteroid 5 β -redüktaz kodlayan gen olan SRD5B1'deki (AKR1D1) mutasyonlarının saptanmasıyla konur. Tedavide de spesifik bir özellik yoktur (26).

Deficiency of 3 β -hydroxy- Δ 5 -C27 -steroid oxidoreductase (3 β -HSD)

Kolesterolden safra asidi biyosentezinin ikinci aşaması olan 3 β -hidroksi- Δ 5-C27-steroid oksidoredüktaz (3 β -HSD) eksikliği PFIC'a neden olur. Hastalarda aminotransferazlarda yükseklik, hepatomegali, sarılık görülür. GGT ve serum kolilglisin normal olarak saptanır. Histolojisi, dev hücreli hepatitten kronik hepatite kadar değişkenlik görülür. Tanısı idrarda C 24 safra asitlerinin kütle spektrometrisi tespiti ile önerilen tanı, 3 β -HSD'yi kodlayan gen olan HSD3B7'deki mutasyonlar için genetik tarama ile doğrulanabilir (26).

2.5.3.4. Artrogripozis renal disfonksiyon kolestaz sendromu

Artrogripozis renal disfonksiyon kolestaz sendromu OR geçişli, karaciğer, merkezi sinir sistemi, kas iskelet sistemi, böbrek, deriyi tutabilen bir hastalıktır (80). Neonatal kolestaz ve renal tübüler asidoz ile gelebilir. Az bir kısmında iktiyoz, korpus kallosum agenezisi, konjenital kardiyovasküler anormallikler, nefrojenik diyabet insipidus, hipotiroidizm, tekrarlayan sepsis, sağırılık, trombosit anormalliği eşlik edebilir. ARC sendromu, VPS33B (Vacuolar protein sorting 33 homolog B) veya VIPAR (VPS33B etkileşimli protein, apikal-bazolateral polarite düzenleyici) genlerindeki mutasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar (81). ARC sendromunda neonatal kolestaz olgularında biliyer obstruksiyon gelişmeksizin düşük GGT ve normal ya da hafif yüksek AST ve ALT seviyeleri saptanır (82). Tanı genetik olarak konur. Karaciğer biyopsisi kanama riski nedeniyle risklidir. ARC sendromu için spesifik bir tedavi yoktur. Hastalar kötü seyirlidir (83).

2.5.3.5. Dubin-Johnson sendromu

Dubin - Johnson Sendromu, OR geçişli, iyi seyirli çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2'nin (MRP2, ABCC2 geni tarafından kodlanan) eksikliğinin hepatositlerden safra kanallarına konjuge bilirubinin atılım bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Serum safra asidi seviyeleri ve safra aside atılımı normaldir. ALT, AST, ALP, GGT, albümin, PZ normal olarak görülür ve prognozu iyidir. Kolanjiyografi ile safra yolları

görüntülenemez ve safra kesesinin röntgeni de anormal saptanır. Karaciğer histolojisinde hepatositler melanine benzer siyah pigment içerir. Karaciğer fonksiyonu normaldir. Karın ağrısı, yorgunluk, sarılık koyu renkli idrar ve hepatomegali gibi bulgular izlenebilir. Kaşıntı beklenmez. Nadiren yenidoğan döneminde serum bilirubin >20 mg/dL olarak başvurabilirler. Yenidoğan dışında tedavi endikasyonu yoktur (26).

2.5.4. Metabolik ve Diğer Nedenler

2.5.4.1. Alfa-1-antitripsin eksikliği

Yenidoğan kolestazlı bebekler arasında sıklığı %1 ile %10 arasında değişmektedir (84). AAT eksikliği, SERPINA1 gen mutasyonu sonucu saptanan OR geçişli bir hastalıktır. AAT karaciğer tarafından sentezlenen, bir proteaz inhibitörüdür (Pi) ve akciğerin alveollerini nötrofil elastaz tarafından yıkıma karşı korur. Hastalarda AAT polipeptidi normalde endoplazmik retikulumda modifikasyon sonucu plazma zarına taşınmadan önce katlanır. PiZZ proteinaz inhibitöründen etkilenen hastalarda proteinin katlanma hızı azalır ve bu gecikme, endoplazmik retikulumda tutulan polimerlerin oluşumuna izin verir. Polimerlerin karaciğer hasarına etkisi net aydınlatılmamıştır (26, 85). AAT eksikliği tanısı izoelektrik odaklama yöntemi ile proteaz inhibitörü fenotipleme mekanizmasıyla konur. Karaciğer hastalığı olanlar çoğunlukla PiZZ homozigotlarıdır. Beyaz popülasyona PiZZ genotipi insidansı 2000-4000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Major serum Pi AAT eksikliği ile homozigot olan hastaların küçük bir yüzdesinde neonatal kolestaz veya daha sonra başlayan çocukluk çağı sirozu gelişir (86).

Karaciğer hastalığı ile ilişkili birincil aleller, PiZZ homozigotluğu veya PiZZ heterozigotluğudur. Protein üretimi olmayan boş genotipler, erişkinlikte ortaya çıkan ciddi akciğer hastalığına neden olmalarına rağmen karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir. Etkilenen bireyler, bozulmuş hepatik üretim nedeniyle tipik olarak plazma AAT konsantrasyonunda azalmaya sahiptir. Bununla birlikte, normal bir AAT seviyesi tanıyı dışlamaz çünkü inflamasyon ve doku hasarı plazma AAT konsantrasyonlarını belirgin şekilde artırabilir.

Hastalardan alınan karaciğer biyopsilerinde polimerize AAT peptitleri elektron mikroskopi ile ve histokimyasal olarak öncelikle periportal hepatositlerde, aynı zamanda Kupffer hücrelerinde ve biliyer epitel hücrelerinde Periyodik asit- Schiff

pozitif diastaz dirençli globüller olarak görülebilir. Karaciğer biyopsilerinde hepatoselüler nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, safra kanalı proliferasyonu, periportal fibröz ya da siroz görülebilir (87, 88). Yaşamın ilk bir kaç ayında başlayan neonatal kolestazlarda PiZZ homozigotları görülür ve yaklaşık %65'inde ciddi karaciğer hastalığı görülür. Yenidoğanlar arasındaki diğer klinik sunumlar arasında aminotransferaz seviyeleri yükselmiş (Ancak hiperbilirubinemi olmaksızın) hepatomegali ve asit ve kanama diyatezi ile birlikte orta ila şiddetli karaciğer hastalığının erken bulguları yer alır. Ancak yenidoğan dönemide ortaya çıkan AAT eksikliği sonucu karaciğer sorunu spontan düzelme eğiliminde olup kötü prognoz göstermez. Spesifik tedavisi yoktur (89-91).

2.5.4.2. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis, Kuzey Avrupa kökenli popülasyonlar arasında en yaygın yaşamı kısaltan OR geçişli hastalıktır. 2000 ile 3000 canlı doğumda bir sıklıkta görülür (92). Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) proteininin kusuru sonucu oluşan multisistemik tutulumlu bir hastalıktır. KF'lerin ter bezi kanalı ve rektal epitel hücrelerinin zarları siklik adenosin monofosfata yanıt olarak klorür veya bikarbonat salgılayamazlar. Klorür ve/veya sodyum ve bikarbonat gibi diğer CFTR'den etkilenen iyonların düzensiz taşınması, akciğerlerde pankreasta, karaciğerde barsakta ve genitoüriner sistemde kalın viskoz salgılara ve ter bezi salgılarında tuz içeriğinin artmasına neden olur.

Kistik fibrozis yaşamın erken döneminde görülen ekzokrin pankreas yetmezliğinin çoğunluğundan sorumludur ve çocuklarda ciddi kronik akciğer hastalığının önde gelen nedenlerindendir. KF karşımıza hiponatremi, nazal polipozis, pansinüzit, gelişme geriliği, siroz, rektal prolapsus, pankreatit, kolelitiyazis ve non-otoimmün insülin bağımlı hiperglisemi ile gelebilir.

Kistik fibrozis geni 1480 aminoasit olan CFTR proteinini kodlar. CFTR, hava yollarının epitel hücrelerinde, gastrointestinal sistemde (pankreas ve safra sistemi dahil), ter bezlerinde ve genitoüriner sistemde eksprese edilir. CFTR, proteinlerin adenosin trifosfat bağlayıcı kaset süper ailesinin bir üyesidir. CFTR en yaygın mutasyonu 508. aminoasitteki fenilalanin (F508del) eksik kodlanmasıdır. CFTR mutasyonu ile pankreas disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Solunum komplikasyonlarıyla da ilişkisi vardır. CFTR olmayan EHF (epitelyal transkripsiyon

faktörü) ve APIP (bir apoptoz inhibitörü) arasındaki intergenik bölgede kromozom 11 üzerinde akciğer hastalığının ciddiyeti ile ilgili EHF ve APIP'ın ekspresyonunu da etkileyebilecek PDHX, CD44, ELF5 gibi bir polimorfizm tanımlanmıştır. Kromozom 20 üzerindeki bir bölgenin de akciğer hastalığının ciddiyeti ile ilgili olduğu gösterilmiş. Bu bölgede nötrofil fonksiyonu, apoptoz ve fagositozu içeren akciğerin savunmasında rol alan genleri (MC3R, CASS4, AURKA) kapsar.

Hastaların %20'si mekonyum ileusu, %45'i solunum semptomları, %28'i gelişme geriliği ile başvururlar. Mekonyum ileusu KF'li yenidoğanların %10 ile %20'sinde görülmektedir. Aksine mekonyum ileusu saptanan bebeklerin de %80 ile %90'ında KF saptanmaktadır.

Fokal biliyer siroz çoğu hastada saptanmaktadır ve ALP yüksekliği ve hepatomegali ile seyreder. Hastaların az bir kısmında karaciğer ilerleyicidir, periportal fibrozis, siroz semptomatik portal hipertansiyon ve varis kanaması vardır. Kolelitiazis hastaların %12'sinde saptanmıştır. KF geç çocukluk döneminde karaciğer transplantının üçüncü nedenidir (65).

Kistik fibrozis laboratuvar bulgusu olarak hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve metabolik alkaloz görülmektedir. Bulgular Bartter sendromuna benzerlik göstermektedir. Hastalık ülkemizde 2015 tarihinden itibaren immün reaktif tripsinojen ile taranmaya başlanmıştır. KF tanısı CFTR gen mutasyonunun gösterilmesi, organ tutulumu, terde klor testi ≥ 60 mmol/L ve nazal potansiyel ölçümü gibi parametrelere bakılarak konulabilir.

Tedavisinde amaç küçük bebeklerde pulmoner tutulumu önlemek, fizik tedavi ve büyüme gelişme takibine dayanır. Hastalara oral tuz desteği başlanır. pankreatik yetmezlik varsa kreon tedavisi başlanır. İnhaler tobsin, kortikosteroid, dornaz alfa, non-steroid anti-inflamatuarlar yer alır. Karaciğer tutulumu olan hastalara UDKA başlanır. Siroza giden hastalara karaciğer nakli ve bunun yanında seçili vakalarda splenektomi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yapılabilir.

2.5.4.3. Hemokromatozis

Neonatal hemosiderozis, herediter hemokromatoz ile görülen yenidoğanda ekstrahepatik siderozisin eşlik ettiği bir durumdur. Neonatal hemokromatozis hastalarında karaciğerde fetal hepatositlere bağlanan IgG antikoruna tarafından başlatılan kompleman aracılı hepatosit hasarı gösterilmiştir. Bunun neticesinde

neonatal hemokromatozise yol açan fetal karaciğer hasarının sebebinin gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığının (GALD) tarafından in utero başlatıldığı düşünülmektedir. Bu yüzden GALD ve neonatal hemokromatozis ortak hastalık spektrumunda yer almaktadır.

Neonatal hemokromatozis hepatomegali, hipoglisemi, hipoprotrombinemi, hiperferritinemi ve hiperbilirubinemi ile giden hızlı ilerleyen, ölümcül bir hastalıktır. Koagülopati K vitaminine dirençlidir. Karaciğer biyopsisinde inflamasyon, fibrozis, siroz görülür. Tanı ciddi karaciğer hasarı olan ekstrahepatik siderozis kanıtı olan yenidoğanda Manyetik rezonans (MR) ile demir artışı gösterilerek konur. Pankreas, kalp ve oral submukoza biyopsisinde artan demir boyaması mevcuttur. Ayırıcı tanıda HSV, sitrin eksikliği, ailesel hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) gibi nedenler ekarte edilmelidir (93). Tedavide exchange transfüzyon ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) tercih edilir (94, 95).

2.5.4.4. Herediter tirozinemi

Herediter tirozinemi tip 1

Herediter tirozinemi Kuzey Avrupa kökenli toplumlarda 12000'de bir ile 100000'de bir arasında sıklıkta görülür (96). Herediter tirozinemi OR geçişli, tirozin katabolizmasında son enzim olan fumarilasetoasetat hidrolaz (FAH) eksikliğinden kaynaklanır. FAH'ı kodlayan gen 15q23-q25 üzerinde yer alır. FAH eksikliği sonucu substrat olan fumarilasetoasetat (FAA), hepatositlerde ve proksimal renal tübüler hücrelerde birikerek karaciğer ve böbrek hasarına yol açar. FAA aynı zamanda mutajeniktir ve deoksiribonükleik asite (DNA) hasar verir. Herediter tirozinemide hepatoselüler kanser artış nedeni olarak düşünülmektedir.

Süksinilasetoasetat (SAA) ve süksinilaseton (SA) FAA'nın metabolitleridir ve dolaşıma salınması nedeniyle tanı ölçümü olarak kullanılır. SA hem biyosentesizin ilk adımı olan aminolevulinat (ALA) dehidratazın (porfobilinojen sentaz) güçlü bir inhibitörüdür. ALA dehidrataz porfirisi ile nörolojik semptomlara yol açar.

Herediter tirozinemi ilerleyici karaciğer hastalığı ve renal tübüler disfonksiyon ile karakterizedir. Renal tübüler asidoz, aminoasidüri, hipofosfatemi ve raşitizm ile birlikte Fanconi sendromu olarak kendini gösterir. Hastalar erken bebeklikte gelişme geriliği ve hepatomegali ile ortaya çıkar. Bazılarında direk hiperbilirubinemi görülebilmektedir. Serum AFP'de yükselme çoğunlukla saptanır (97).

Karaciğer hastalığının ilerlemesi, hızlı kötüleşme ve erken ölüm ile kronik ve akut olabilmektedir. Karaciğer disfonksiyonu hipoglisemi, pıhtılaşma anormallikleri ile sonuçlanır. Hastalar belirgin koagülopati ile birlikte serum aminotransferaz seviyeleri hafif yüksek ya da düşük saptanabilir. Kanama, asit, sarılık gibi komplikasyon görülebilir (97).

Kronik formda karışık mikronodüler ve makronodüler sirozdan oluşur. Hepatoselüler karsinom gelişme riski, tedavisiz sağkalım görülen hastalarda yüksektir bir çalışmada iki yaşından büyük tedavi edilmemiş hastaların %37'sinde hepatoselüler karsinom görüldüğü saptanmıştır (98, 99)

Hereditör tirozinemi idrarda ve kanda SA ölçümü ile tanı konur. Yenidoğan taramasında da kurumuş kan örneğinde SA ölçümüne yönelik yaklaşılır. Hastalarda yüksek AFP, tirozin ve metionin plazma konsantrasyonları, idrarda tirozil bileşikleri bulunur. Tedavide nitisinon ile tedavi ve proteinin diyetten kısıtlanması şeklindedir. Nitisinon (4-OH fenilpiruvat dioksijenazı inhibe eder) tedavisi ve protein kısıtlanması kanda fenilalanin düzeyi düşüklüğü yaptığı için fenilalanin takviyesi verilebilir. İzlemede hematolojik anomaliler, lökopeni, trombositopeni açısından dikkatli olunmalıdır. Oftalmolojik muayene ve hepatik görüntüleme yılda bir kez yapılmalıdır. Karaciğer transplantasyonu nitisinon tedavisine yanıtızsız, karaciğer malignitesi olan kalıcı karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılır (100, 101).

Hereditör tirozinemi tip 2

Göz ve cilt bulgularıyla karakterize okulokutanöz tirozinemi veya Richner-Hanhart sendromu olarak bilinir. Tirozin aminotransferaz (TAT) eksikliğinden kaynaklanır. Plazmada tirozin ve metabolitleri yüksektir. OR kalıtılır, 16q22'deki TAT gen mutasyonu sonucu oluşur (102). Oküler bulgular (kornea ülseri, dendritik keratit), fotofobi, ağrı, aşırı gözyaşı, kızarıklık görülür. Çoğunlukla avuç içi ve tabanda ağrılı hiperkeratotik plaklardan oluşur. Dirsek diz ve ayak tabanında da plaklar görülür. Hastaların %50'si mental retardedir (103). Laboratuvar plazma tirozin konsantrasyonu tipik olarak >1000 mikromol/L'dir ve diğer tirozinemi formlarından önemli ölçüde daha yüksektir. 4-hidroksifenilasetat, 4-hidroksifenilaktat ve 4-hidroksifenilpiruvat gibi idrarda tirozin metabolitleri saptanır. Tedavide tirozin ve fenilalanin açısından fakir diyet verilir. Plazma tirozin 500 mikromol/L'nin altında tutulması hedeflenir. Erken diyet ile mental retardasyonun önüne geçilebilir (103).

Hereditier tirozinemi tip 3

Tirozin katabolizma yolundaki ikinci adım olan 4-hidroksifenilpiruvat dioksijenaz (HPD) eksikliğinden kaynaklanan OR geçişli nadir bir hastalıktır. Ataksi, epilepsi, hafif psikomotor retardasyon dahil nörolojik disfonksiyon vardır. Plazma tirozin seviyeleri bu hastalıkta yüksek olmakla birlikte 500 mikromol/L'nin altında kalır ve bu nedenle çoğunlukla göz bulgularına neden olmaz. Tedavi, tirozin ve fenilalanin açısından düşük diyetten oluşur (104).

2.5.4.5. Lipid metabolizma bozuklukları

Niemann-Pick (NPC 1 ve 2 mutasyonu), Gaucher (beta-glukoserebrosidaz eksikliği), Wolman hastalığı (lizozomal asit lipaz eksikliği), kolesterol ester depo hastalığı, homozigot familyal hiperkolesterolemi (LDL reseptör eksikliği) gibi lizozomal depo hastalıkları da kolestaz ile karşımıza gelebilir.

Niemann-Pick hastalığı

Niemann -Pick hastalığı lizozomal enzim olan asit sfingomyelinaz eksikliğine bağlı ortaya çıkan nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Üç tipi vardır (105). Niemann pick tip A yaklaşık üç yıl içinde ölümle sonuçlanabilen ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Tip B çocuk ve yetişkinlerde görülebilen nöropatik olmayan bir formudur. Bununla birlikte erken çocukluk döneminde hayatta kalanlarda uzamış sinir iletim hızları, serebellar belirtiler, nistagmus, ekstrapiramidal tutulum, zihinsel yetersizlik, psikiyatrik bozukluklar ve periferik nöropati dahil olmak üzere değişen skalada merkezi sinir sistemi bulguları görülebilir (106). NPC ise hatalı kolesterol taşınımı sonucu oluşan nöronopatik formudur. Niemann pick tip A ve tip B kromozom 11 (11p15.1-p15.4) üzerinde kodlanır. Enzim eksikliği sonucu monosit-makrofaj sisteminde sfingomiyelin ve diğer lipidlerin patolojik birikimine neden olur bu da nörodejeneratif progresyona neden olur. Niemann pick tip B'de ise akciğer tutulumu ön planda seyreder (107).

Niemann pick tip A doğumda normal iken ardından hepatosplenomegali orta derecede lenfadenopati ve altı aylıkken belirgin psikomotor gerilik ile karakterizedir. İlerleyen dönemde spastisite ve sertlik gelişir ve üç yaşında ölürlür. Niemann pick tip B'de ise akciğer grafisinde yaygın retiküler veya ince nodüler infiltrasyon görülebilir. Hepatosplenomegali çoğu hastada belirgindir. Etkilenen hastalarda yaşamı tehdit eden siroz, portal hipertansiyon ve asite yol açabilir. Sekonder hipersplenizm sonucu

pansitopeni, kısmi veya tam splenektomi gerekebilir. Tip B’de nörolojik tutulum yoktur ve mental durumu iyidir. NPC’de uzamış yenidoğan sarılığı ile karşımıza çıkabilir. Tanıda kemik iliğinde Niemann Pick hücrelerinin varlığı tanıyı destekler. Periferik lökositlerdeki asit sfingomyelinaz aktivite düzeyi ölçerek klinik tanı doğrulanmaktadır. NPC’nin tanısında NPC1 ve NPC2 geninde spesifik mutasyonun tanımlanması ile tanı desteklenebilir. Miglustat’ın Avrupa’da NPC için tedavisi onaylandı. Az sayıda tip B hastasında hematopoetik kök hücre naklinin hastalık klinik seyrinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Daniel Ory ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hidroksipropil-beta-siklodekstrinin intratekal verilmesi (HPBCD), 21 NPC1 mutasyonu olan hastada nörolojik şiddet skorunda gerileme, bilişsel ve konuşma ölçeğine bakıldığında ilerleme hızında azalma görüldüğü saptanmıştır (108).

2.5.4.6. Mitokondriyal bozukluklar

Mitokondride organik asitler, yağ asitleri ve aminoasitler krebs döngüsüne katılarak sitrik asit oluşturmak üzere okzaloasetat ile yoğunlaşan asetil-koA’ya metabolize edilmesi sonucu adenozin trifosfat üretiminden sorumludur. Mitokondriyal hastalıklar multisistem tutulumu ile gider. Hastalar kusma, gelişim geriliği, kardiyomiyopati, miyopati, karaciğer yetmezliği, aminotransferaz yüksekliği, hipoglisemi, nöbetler, merkezi sinir sistemi anormallikleri, nörolojik bulgular (koreatetoz gibi) renal Fankoni sendromu, miyopati, kardiyomiyopati, kusma, laktik asidoz ile gelebilir. Tanıda fibroblast kültüründe kas ve karaciğer enzim aktivitesinin tahlilini veya DNA testini içerebilir. Elektron mikroskopisinde kas biyopsisi ve MRI ve/veya manyetik rezonans spektroskopisi tanıda yardımcıdır.

Hastalar ayırıcı tanıda yağ asidi oksidasyon defektlerinden ekarte edilmelidir. Plazma laktat / piruvat oranının yükselmesi (20’den büyük), beta hidroksibutiratın asetoasetata oranının ikiden büyük olması ve kreatinin kinaz yüksekliği yol gösterir. Deoksiguanozinkinaz eksikliği (DGUOK), polimeraz gama 1 mutasyonu (POLG1), MPV 17 ilişkili mitokondriyal DNA bakım kusuru (MPV17) gibi hastalıklar bu grupta yer alır. Kronik progresif eksternal oftalmopleji, Kearns-Sayre sendromu, Pearson sendromu, miyoklonik epilepsi ile ragged red fiber sendromu, Leber’s hereditör optik nöropati, nörojenik ataksi ile retinitis pigmentosa, mitokondriyal diyabet gibi hastalıklar bu grupta yer alır (109). Karaciğer transplantasyonu organ tutulumu olmayan hastalarda tercih edilebilir (110).

2.5.4.7. Sitrin eksikliği

Sitrin eksikliği SLC25A13 genindeki mutasyon sonucu OR kalıttır. SLC25A13 bir mitokondriyal taşıyıcı protein olan sitrini kodlar. Sitrin üre döngüsü, glukoneogenez ve glikoliz basamaklarında yer alır (111).

Sitrin eksikliğinde görülen intrahepatik neonatal kolestaz hayatın ilk birkaç ayında ortaya çıkar ve BA gibi diğer nedenlerden ayırt etmek güçtür. Sarılık, hepatomegali, koagülopati, karaciğer disfonksiyonu, yağlı karaciğer infiltrasyonu, hipoglisemi, hiperamonyemi ile gelebilir. Hastaların galaktoz, metionin ve fenilalanin yüksekliği ile giden bir kısmı genişletilmiş yenidoğan taraması ile yakalanabilir. Hastalarda galaktoz yüksekliği, yüksek safra asitleri, K vitaminine bağlı koagülopati ve yüksek sitrülün ve metionin seviyeleri saptanır (112). Tedavide MCT ile zenginleştirilmiş düşük galaktoz / laktoz formülü ile yağda çözünen vitamin takviyesi verilir. Ciddi etkilenen hastalarda yaşamın birinci yılında karaciğer nakli gerektiren olgular olabilir (111).

2.5.4.8. Karbonhidrat metabolizma bozuklukları

Galaktozemi

Galaktoz metabolizmasında glikoz-1-fosfata dönüşerek hücresel metabolizma için yakıt sağlar. Galaktoz metabolizma bozukluğunda galaktoz-1-fosfat üridil transferaz, galaktokinaz ve üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz eksiklikleri yer alır. Galaktozemi dendiğinde çoğunlukla transferaz eksikliği belirtilir (26).

Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği galaktozemi

Enzim eksikliği tam ya da kısmi eksiklik şeklinde görülür. Transferaz enzim eksikliğinde galaktoz-1-fosfat metabolize edilemez ve böbrek, karaciğer, beyinde birikim oluşur. Klinik olarak hastalarda sarılık, hepatomegali, kusma, hipoglisemi, epilepsi, halsizlik, sinirlilik, beslenme güçlüğü, kilo alımda yetersizlik görülmektedir (113). Tedavisiz hastalarda nükleer katarakt, vitreusta kanama, karaciğer yetmezliği, siroz, asit, splenomegali, mental retardasyon gelişebilir (114). Ayrıca galaktozemili hastalar Escherichia coli için yüksek risk altındadır. Psödötümör serebri oluşabilir ve fontanelde bombelik görülebilmektedir. Tanı konulamazsa karaciğer ve beyin hasarı irreversibl olarak sonuçlanır (115). Galaktozemide tanıda idrar örneğinde indirgeyici maddenin gösterilmesiyle konur. İdrarda saptanan indirgeyici maddenin kromatografi

ile gösterilmesiyle konur. Eritrositlerdeki galaktoz-1-fosfat uridil transferaz seviyelerini saptanması ile de tanı kesinleşir. Transferaz eksikliği OR kalıtılır. Yenidoğan taramasında 47000 canlı doğumda bir görülür. Tedavisinde galaktoz içeren gıdalar diyetten çıkarılır. Laktozsuz mamalar (kazein hidrolizatları, soya fasülyesi bazlı mamalar) kullanılır. Diyet eliminasyonu ile böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları tersine çevrilebilmektedir. Buna rağmen hastalarda uzun izlem süresinde primer ve sekonder amenore, azalmış kemik mineral yoğunluğu, gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü ve primer ovaryan yetmezlik görülebilmektedir (26, 115).

Galaktokinaz eksikliği

Galaktokinaz galaktozun fosforilasyonunu sağlayan enzim eksiktir. Galaktoz ve galaktitol birikir. Katarakt genelde galaktokinaz eksikliğinin tek belirtisidir. Psödotümör serebri nadir bir komplikasyondur. Etkilenen hastalar asemptomatiktir. Tanı eritrositler ya da fibroblastlarda galaktokinaz aktivitesinin yokluğunun gösterilmesiyle konur. Transferaz aktivitesi normaldir. Tedavi galaktozun diyet kısıtlanmasıdır (26).

Üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz eksikliği

Epimerazın birinci formu yenidoğan taramasında tanı konulabilen iyi huylu formudur. Hastalarda enzim eksikliği lökositler ve eritrositlerde sınırlı olması nedeniyle asemptomatiktir. Tedavi gerekmez. İkincisi formu ise epimeraz eksikliği daha genel olması nedeniyle şiddetli seyredir. Hipotoni, işitme kaybı görülür. Diyetle galaktoz kısıtlanması ile semptomlar düzelir. Tanıda eritrositlerde epimeraz düzeyi ile konulur (26).

2.5.4.9. Total parenteral beslenmeye bağlı kolestaz

Total parenteral beslenme (TPN) hepatik steatoz, safra kesesi ve safra kanalı hasarı ve kolestaz gibi bulgulara neden olabilir. En ciddi komplikasyonu progresif fibrozise yol açmasıdır. TPN ilişkili kolestazda risk faktörleri (özellikle soya bazlı lipid), prematürite, düşük doğum ağırlığı, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) ve kısa barsak sendromunu içermektedir. TPN ile ilişkili kolestazın patogenezinde sepsis, aşırı kalori alımı, yüksek protein alımı, yağ veya karbonhidrat, mangan, alüminyum ve bakır gibi elementler karaciğer toksisitesi katkıda bulunur (116). Ayrıca uygulanan lipitin soya bazlı hacmi ve sıklığı da önemli bir faktördür. Uzun süreli enteral açlık, mukozal bütünlüğü bozar ve bakteriyel mukozal translokasyonu artırır. Gram negatif

bakterilere ve ilişkili endotoksinlere bağlı sepsis de karaciğer hasarını şiddetlendirebilir. Erken histolojik bulgular makroveziküler steatoz, kanaliküler kolestaz ve periportal inflamasyonu içerir (26). TPN iki haftadan kısa kullanımı sonucu karaciğer toksisitesi reversibl iken, iki hafta üzerinde karaciğere toksik irreversibl etki riski artmaktadır. TPN kesilmesiyle bu değişiklikler gerileyebilir. TPN süresi uzadıkça (iki haftadan fazla) safra kanalı proliferasyonu veya duktopeni, portal fibrozis ve portal triadların genişlemesi görülür ve son dönem karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilir (116). TPN alan bebeklerde sarılık geliştiğini kolestaz açısından bakılmalıdır. Uzun süreli alımda hepatomegali ve splenomegali gelişebilir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde indirek hiperbilirubinemi görülme eğilimindedir. Serum safra asidi artabilir. Serum aminotransferaz düzeyinde yükselmeler geç bulgu olarak karşımıza çıkar. Serum ALP yüksekliği düşük doğum ağırlıklı bebeklerde TPN'ye bağlı rikets gelişimine bağlı düşünülmektedir. Kolestazın yanında TPN komplikasyonu olarak kolelitiyazis ve safra çamuru gelişimi yer alır. Hastalar asemptomatik ya da aminotransferaz yüksekliği ile gidebilir. TPN kesilmesine rağmen bulgular devam eder ALP ve aminotransferaz yüksekliği sebat ederse karaciğer biyopsisi gerebilir. Tedavide TPN kesimi ve karaciğer hasarından kaçınmak hedeflenir. Enteral beslenme en yakın zamanda başlanmalı ve oral alım aralıklı veya sürekli nazogastrik aracılığıyla devam edilmelidir. Az miktarda enteral beslenme bile safra akımını, safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu ve barsak hareketliliğini destekler ve mukozal bariyer fonksiyonunu güçlendirerek bakteriyel translokasyon riskini azaltır (26). Yenidoğanda ihtiyaca yönelik TPN kullanımı ile toksisiteler önlenabilir (117). Soya bazlı lipid içerikli TPN'lerde proinflamatuvar omega-6 yağ asitlerinin bir sonucu olarak TPN ilişkili kolestazda önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Tüm lipid oranını azaltarak ve balık yağı da dahil farklı lipid kaynakları (omega 3 sağlamak için zeytinyağı) sunarak bu yağ asitlerine maruziyeti en aza indirmek amaçlanmıştır (118, 119). UDKA sarılık ve hepatomegali için fayda sağlar. İntraluminal bakteri aşırı çoğalmasını azaltmak için antibiyotik verilmesi ya da taurin veya kolesistokinin oral yolla verilmesi gibi tedaviler deneysel olarak mevcuttur (26, 119).

2.5.4.10. Endokrin Bozukluklar

Büyüme hormone eksikliği, hipokortizolizm veya hipotiroidizm gibi hormon eksikliklerine sekonder değişken tipte karaciğer fonksiyon bozukluğu, direk

hiperbilirubinemi oluşturur. Kombine hipofiz hormone eksiklikleri (KKHE) adrenokortikotropin (ACTH), tirotropin (TSH), büyüme hormonu eksikliği (GH), prolaktin ve gonadotropinler (LH / FSH) gibi nedenlere sekonder neonatal kolestaz prevalansı düşük olup tanınması zordur (120). Hem doğuştan hem de kazanılmış (beyin tümörü ve kafa travması gibi) olabilir. KKHE nedeni net bilinmemeye birlikte perinatal asfiksi, genetik, hipofiz ve hipotalamus ile gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörlerindeki kusurlara bağlı nedenlerden etkilenebilir. KKHE insidansı yaklaşık 50000 canlı doğumda bir olup, bunların yaklaşık %10 ile %35'i yenidoğan döneminde ciddi kolestaz ile birlikte bulunur.

Doğum sonrası birinci ayda KKHE de BA ile ayırıcı tanıda yer alır. Hipofiz hormon eksiklikleri safra aside sentezinde azalmaya, safra aside taşıma yolunun gelişiminde gecikmeye ve kolanjiyollerin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerine neden olur (121) Konjenital hipopituatarizmin en sık nedeni septooptik displazi sendromudur. Klinik olarak hipoglisemi, göz hareketlerinde bozukluk, kolestaz ile birlikte görülür. Tiroid hormonları safra asit salgısını sağlar ve lipid metabolizması üzerine de etkisi mevcuttur. Hipertiroidi de hepatoselüler ya da kolestatik karaciğer hasarı ile birlikte görülebilmektedir. Hipotiroidi de ise direk ve indirek bilirubinde de artış saptanır ve ayrıca nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından da risk oluşturur (122). KKHE karaciğer histolojisinde hipoplastik safra kanallarına ait dev hücre oluşumu ile karakterizedir. Yapılan çalışmalar KKHE hastalarında hormon replasmanı ile kolestazın histolojik olarak da geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (123).

2.5.4.11. Hemofagositik lenfohistiyositoz

Hemofagositik Lenfohistiyositoz, ailesel veya sporadik ortaya çıkabilen immün sistemin aşırı aktivasyonu nedeniyle oluşan nörolojik ve hematolojik sistemi tutan hayati riski olan bir hastalıktır. En sık 18 aya kadar olan bebekleri etkilemekle birlikte her yaştan çocuk ve yetişkinlerde görülebilmektedir. Enfeksiyon hastalığının ortaya çıkmasında tetikleyici olabilmektedir. Bir çalışmada doğan bebekler arasında görülme sıklığı 1/50000 olarak verilmiştir (124).

Genetik HLH, ailesel ve immün yetmezlik sendromlarıyla ilişki olarak ikiye ayrılır. Ailesel HLH ve sekonder HLH genelde ateş (%90 - %100), makülopapüller veya peteşiyal döküntü (%10 - %60), kilo kaybı ile birlikte görülür (26). Ailesel HLH hastalarında görülen bazı mutasyonlar; Perforin (PRF1), UNC13D, Syntaxin 11

(STX11), STXBP2, RHOG, CDC42'dir (125). Bazı konjenital immün yetmezlik sendromlarına neden olan mutasyonlar ayrıca HLH insidansında artışa neden olur. Bunlar: Griscelli sendrom, Chediak Higashi Sendromu, X-linked lenfoproliferatif hastalık, Hermansky-Pudlak sendromu, lizinürik protein intoleransı, kronik granülo-matozis hastalığı gibi hastalıklardır (126).

Fizik muayenede hepatosplenomegali (%70 - %100), lenfadenopati (%20 - %50), solunum sıkıntısı (%40 - %90), sarılık ve aseptik menenjit veya akuttan farkı olmayan santral sinir sistemi tutulumu semptomları (%50) ortaya çıkar. Laboratuvar bulgularında sitopeniler, serum ferritin düzeyinde artış, koagülasyon bozuklukları, transaminaz yüksekliği görülmektedir (26).

Sekonder HLH enfeksiyöz, romatolojik hastalıklarda, maligniteler, metabolik hastalıklara sekonder ortaya çıkmaktadır. Sekonder HLH sıklıkla enfeksiyöz nedenlerle ilişkili ortaya çıkar. En sık Epstein-Barr virüsü (EBV) ilişkili olmak üzere CMV, parvovirüs, HSV, varisella zoster virüs, kızamık, human herpes virüs 8, influenza virüsü, parechovirüs ve HIV ile ilişkili görülebilmektedir (127, 128).

Tanı için genetik mutasyon saptanması, ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseritemi, hipofibrinojenemi, hiperferritinemi, natural killer (NK) hücrelerinde azalma, yüksek solubl cd 25 düzeyi ile konulmaktadır (26). Sitopenilerin nedenini bulmak için yapılan kemik iliği aspirasyonlarında hemofagositoz %25 - %100'ünde rapor edilmiştir. Primer HLH tedavisinde etoposid, kortikosteroid, intratekal metotreksat yer almaktadır. Sekonder HLH tedavisi altta yatan nedenin düzeltilmesidir (26).

2.6. KOLESTAZDA TEDAVİ

İlk hedef spesifik tıbbi tedavi şansı varsa ona yönelik hastalıkları tedavi etmektir. (Konjenital toxoplazmozis, idrar yolu enfeksiyonu, galaktozemi, tirozinemi, hipotiroidizm gibi) ya da erken cerrahi tedaviye uygun hastaların tanınmasıdır (BA, koledok kisti gibi). Kalan hastalıklarda ise tedavi daha çok yağ emilim bozukluğuna, vitamin eksikliklerine, kaşıntıya, siroz ve portal hipertansiyon gelişimini önlemeye yöneliktir. Hastaların optimum beslenmesini sağlanabilmesi hedeflenir (129).

2.6.1. Medikal Tedavi

2.6.1.1. Ursodeoksikolik Asit

Apikal sodyum bağımlı safra asidi taşıyıcısının inhibisyonu, safra asitlerinin vücutta yeniden emilmesini önleyerek, safra ve safra taşlarının kolesterol içeriğini azaltır (26). Hepatosit içindeki toksik olmayan hidrofilik safra asitlerinin birikimi hasarlanmayı azaltır ve hepatoprotektif etki sağlar. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunu düzeltir. Koloretik etkilidir. Biliyer epitelden klor salgılatarak, bikarbonatça zengin safra akımına yol açar. Karaciğerden düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) alımını arttırarak barsaktan kolesterol emilimini azaltıcı etki gösterir (130). UDKA kolestazın bir çok formunda etkili bulunmuştur. TPN ilişkili kolestaz, primer sklerozan kolanjit, cerrahi tedavi sonrası BA, KF, ALGS, PFIC, greft versus host hastalığı (GVHD), AAT eksikliğine bağlı kolestazda da birinci basamak tedavi olarak kullanabilmektedir (129, 131). Primer biliyer sirozda mekanizması net aydınlatılamamış ancak kullanımında fayda sağlanmıştır. Safra asidi havuzunda hepatotoksik hidrofilik safra asitleri için yer değiştirme ve safra ekskresyonunun uyarılmasını sağlar. İntrahepatik kolestaz ile izlenen 24 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalarda aminotransferazlar, ALP, GGT, kolesterol ve safra asitlerinde düşme saptanmış olup, kaşıntının tüm hastalarda düzeldiği gözlenmiştir. Karaciğer biyopsi örneklerinde kolestazda iyilik görülmesine rağmen fibrozis için fayda sağlamamıştır (132). 20- 30 mg/kg/gün üçe bölünmüş dozlarda peroral uygulanır. Yan etki olarak ishal görülmekte olup doz azaltımına bağlı geriler (129).

2.6.1.2. Fenobarbital

Fenobarbital safra asidi ekspresyonunu arttırır. Hepatik mikrozomal enzimleri indükler ve dolaşımdaki safra asidi seviyelerini düşürür. Koloretik ve antipiruritik etkisi mevcuttur. Sedasyon ve davranışsal yan etkileri, D vitamini metabolizmasını etkilemesi kullanımda sınırlamalara neden olur. 3- 10 mg/kg/gün şeklinde uygulanır (129)

2.6.1.3 Glukokortikoidler.

Yüksek doz metilprednizolon safra sekresyonunda artış gösterir. Rutin kullanımı yoktur, faydası görülmemiştir.

2.6.1.4. Kolestiramin

Kolestiramin anyon bağlayıcı reçinedir. Kolestiramin barsak safrasını tutarak safra asitleri ve kolesterolün yeniden emilimini önler ve kolesterolden safra asidi sentezini arttırır. Lümendeki safra asitlerinin bağlanması ve dışkı ile atılmasındaki artış, negatif feedback ile karaciğerde kolesterolden safra asit sentezinde artışa neden olur. Bunun sonucunda LDL kolesterol klirensinde azalma görülür. 240 mg/kg/gün günde iki ya da üç dozda kullanılır. Bağlayıcı özellikte olması nedeniyle diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Dirençli kaşıntıda ve kolestaz ilişkili hiperkolesterolemi de faydalıdır. Metabolik asidoz, steatore, kabızlık gibi yan etkileri mevcuttur (130).

2.6.1.5 Rifampisin

Rifampisin hepatositler tarafından safra asidi alımını inhibe eder ve hepatik mikrozomal enzimleri indükler. Kaşıntı için de kullanılmakta olup hepatotoksitesisi mevcuttur (129).

2.6.1.6. Opioid Antagonistleri

Kolestatik kaşıntıyı önemli ölçüde azaltır, ancak kaşıntı önlemedeki rolü net aydınlatılamamıştır. Opioid yoksunluğu benzeri sendrom dışında genelde iyi tolere edilir. Naloksan 24 saatlik infüzyon gerektirmektedir, nalmefer ve naltreksan oral kullanımları nedeniyle öne çıkmaktadır. Opiod içeren ilaçlar akut hepatit, karaciğer yetmezliği veya ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır (133).

2.6.1.7. Diğer

Tegretol, fototerapi, plazmaferez, terfenadin, androjenler, prednizolon, ondansentron, azathiopirin diğer tedavi seçenekleridir (130).

2.6.2. Beslenme

Hastalarda artmış enerji ihtiyacı ve kalori gereksinimi görülür. Kolestaz hastalarında malnutrisyon sık görülür. Bu yüzden enerji ihtiyacı boy yaşına göre hesaplanan kalorinin %25'i kadar fazlası olarak ayarlanmalıdır. Hastaların boy ve kilo persentil değerleri yakın takip edilmelidir (130). Hastalarda steatore görülmesi nedeniyle MCT, uzun zincirli yağ asitlerine göre daha kolay emilir ve kalori sağlar. MCT'ler kısmen suda çözünür ve safra aside miçelleri tarafından çözülme gerektirmeyerek direk portal dolaşımdan emilirler. Aynı zamanda LCT santral sinir

sistemi gelişiminde esansiyel olması nedeniyle diyetten tamamen çıkarılmaz. %50 - 60'ı MCT, geri kalanı LCT olarak düzenlenebilir (130). Yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) safra asidi sayesinde barsaktan emilemezler. Bu yüzden normal safra akışı sağlanamadığı için önerilen günlük dozların iki ila dört katı dozlar önerilir. Vitamin takviyesi sarılık gerilese de en az üç ay devam edilmelidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle hepatik insulin dirençli toklukta hiperglisemi riskini arttırır. Aynı zamanda hepatik glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunda bozukluklar ise açlıkta hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle bu hastalara karbonhidrat olarak laktoz yerine glukoz polimerlerine ve maltodekstrine kaydırılmalıdır. Oral beslenme mümkünse seçilmelidir. Anne sütü alan hastalar yeterli kilo alımı sağlamıyorsa MCT'li formülalar beslenmeye eklenebilir. Diyet sonucu hastalar esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asit eksikliği sonucu büyüme geriliği, deride kuruluk, trombositopeni, immünolojik disfonksiyon, gibi bulgular ortaya çıkabilir. Bu yüzden hastalara uygun olan minimum miktarda da olsa LCT verilmelidir (130). Kolestatik hastalarda protein malabsorpsiyonu bulunmadığı için süt çocuklarına hidrolize aminoasit içeren formüle verilmesine gerek yoktur.

Günlük enerji gereksiniminin %50 karbonhidrat, %30 yağlar, %20'si proteinlerden sağlanmalıdır. Hepatik ensefalopati, serum amonyak yüksekliği riski, organik asidemi ve tirozinemi gibi metabolik hastalık kuşkusu yoksa protein kısıtlamasına gerek yoktur. 2-3 gr/kg/gün protein verilmelidir. Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda yağ ve karbonhidrat metabolizmaları bozulması nedeniyle proteinlerin glukoneogenezde kullanımları artmıştır. Sonuç olarak glukoneogenezde kullanıldığı için dallı zincirli aminoasitlerin düzeyi azalır. Pozitif nitrojen dengesini sağlamak için dallı zincirli aminoasitten zengin beslenme sağlanmalıdır. Barsak lümeninde emilmeden atılan yağlar kalsiyum ve fosforun kayıplarına neden olması nedeniyle kalsiyum ve fosfor düzeyi takip edilmelidir. Kolestatik hastalarının yarısında çinko eksikliği saptanması üzerine hastalara çinko takviyesi önerilmektedir (130). Barsaktan safra aracılığıyla atılmakta olan bakırın atılımı azalacağı için diyetle bakır yoksun besinler tercih edilmelidir.

2.6.3. Cerrahi Tedavi

2.6.3.1. Kasai portoenterostomisi

Biliyer atrezi kolanjiyogram ile doğrulanırsa derhal HPE planlanır. Karaciğerden proksimal ince barsağa safranin akışını yeniden sağlamanın hedeflendiği bir operasyon yöntemidir. İşlem sırasında Roux-en-Y barsak halkası oluşturulur. ve safra kalıntısı ve portal fibröz plakanın çıkarılmasını takiben doğrudan karaciğer hilusuna anastomoz yapılır. İşlem sonrasında kalan safra kanalları Roux koluna boşalır ve sarılık ameliyat sonrası haftalar içerisinde düzelir. Yapılan çalışmalarda iki yaşından küçük nakil yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %93,8 iken, iki yaşından sonra nakil yapılan hastalarda bu oranın %97,1 olduğu görülmektedir. Buradan mümkün olabildiğince HPE ile safra drenajının sağlanarak karaciğer transplantının ertelenmesinin önemi görülmektedir (134). Safra akımı sağlansa bile HPE yapılan hastaların en az yarısı HPE'nin birincil başarısızlığı olan büyüme sonucu yetersiz kalması nedeniyle iki yaşına kadar karaciğer nakline ihtiyaç duyar. HPE uygulanan hastalarda yaş arttıkça karaciğer sağ kalım yüzdesi azalmaktadır. Yani ameliyatın erken yapılması ve erken tanı hastalar için önemlidir. Eğer HPE başarısız olursa safra akımı sağlanamaz ve hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. HPE çalışmıyorsa revizyon edilen hastalarda etkinlik düşük saptanması nedeniyle revizyon önerilmez. Aynı zamanda bu hastalarda transplant sırasında adhezyonlar ve teknikte zorluklar çıkması açısından da risk oluşturur. Ancak HPE başarılı giden durumlarda hastalar aniden sarılık ve kolanjit tablosuyla gelirse başka bir kronik karaciğer hastalığı düşünülmüyorsa revizyon yapılabilir. HPE çok az hastanın karaciğer transplantına gitmesini önler. Ancak birçok hastada karaciğer transplant için süre kazandırır. Eğer ki safra drenajı sağlanabilirse hastalar bir ile 10 yıl arasında zaman kazanacaktır.

2.6.3.2. Parsiyel eksternal biliyer diversiyon

İnce barsakta 10-15 cm'lik bir kısmının safra kesesinden deriye doğru olacak şekilde dışarı ağızlaştırılması şeklinde uygulanır. İlaç tedavisine yanıtızsız, ciddi kaşıntıları olan PFIC ve ALGS gibi az sayıda hastalarda uygulamalar bildirilmiştir. Safranin dışarı atılımı ile aminotransferazlarda hatta fibroziste gerileme saptandığı bildirilmiştir (130).

2.6.3.3. Karaciğer nakli

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilk tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. BA tanılı hastaların %60 ile %80'i etkin tedavi alsalar bile karaciğer nakline ihtiyaç duymaktadır. Karaciğer nakli yapılmayan hastalarda sağkalım beş yılda %30 - %55, 10 yılda %30 - %40 ve 20 yılda %20 - %40 arasında değişmektedir (135-139). BA'lı hastalar takip sürecinde karaciğer nakil adayıdır.

Karaciğer nakli için endikasyonlar:

1) HPE'nin birincil başarısızlığı

-Total bilirubin >6 mg/dL (100 mikromol/L) HPE'nin üzerinde üç ay veya daha fazlaysa karaciğer nakli değerlendirmesi için sevk önerilir.

-Total bilirubin kalıcı olarak HPE'nin üzerinde üç veya daha fazla 2 ile 6 mg/dL (34 ile 100 mikromol/L) ise karaciğer nakli değerlendirilmesi için sevk düşünülmelidir.

2) Yeterli beslenme desteğine rağmen sebat eden büyüme başarısızlığında transplant için sevk düşünülmelidir.

3) Portal hipertansiyon komplikasyonları (Tekrarlayan varis kanaması, solunum, barsak veya böbrek fonksiyonlarını bozan refrakter asitler, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğu, inatçı kaşıntı, refrakter koagülopati kontrol altına alınamaz ise)

4) İki yaşından önce transplante edilen hastalarda kalıcı kolestaz, tekrarlayan dirençli kolanjit varlığında karaciğer transplant endikasyonu vardır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, BA için primer karaciğer nakli yapılan pediatrik hastalarda bir yıllık hasta ve karaciğer greft sağkalım oranları sırasıyla %96 ve %89'dur (107). Uluslararası serilerde, uzun süreli sağkalım hem beş hem de 10 yılda yaklaşık % 70 ile %80'dir ve bu oranlar daha yeni vaka serilerinde iyileşmeye devam etmektedir (140-143). BA'lı hastaları canlı donörden segmentlerin yanı sıra tam veya segmental ölü donör grefti de alabilirler. Ameliyat sırasında önceki HPE'den kalan intraabdominal adezyonların varlığı ile komplike hale gelebilir. Bu hastalarda karaciğer diseksiyonu ve vasküler rekonstrüksiyonuna bağlı postoperatif sonuçlar daha az olumlu seyretmektedir. Malnutrisyon tek başına izlem sırasında olduğu gibi

postoperasyon sonrasında da mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalar ameliyat öncesi ve sonrasında da nazogastrik besleme dahi olsa güçlü enteral beslenme desteği sağlanmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ekim 2015 ile Ekim 2020 seneleri arasında yenidoğan yoğun bakım kliniklerinde kolestaz nedeniyle izlenen hastalar alınmıştır. Çalışmada 02.06.2021 tarih 2020-KAEK-141/181 sayılı kararıyla etik kurul izni alınmıştır.

Hastaların demografik verileri, geliş şikayetleri, öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar izlemleri, etiyolojileri, tanı ve prognozları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi hastane bilgisayar veri sistemi (NUCLEUS) üzerinden ulaşılmıştır.

Hastalar cinsiyet, yatış süresi, başvuru yaşları, gebelik haftası, doğum ağırlığı, geliş şikayeti, fizik muayene bulguları (Vücut ağırlığı, üfürüm, hepatosplenomegali, akolik gayta, sarılık, kutis marmoratus, dismorfik bulgular) laboratuvar bulguları, beslenme durumu, USG bulguları, ekokardiyografi bulguları, göz muayenesi bulguları, karaciğer biyopsi bulguları, eşlik eden durumlar, konjenital kalp hastalığı, TPN alımı, UVK (Umbilikal ven kateterizasyonu), İVK (İntraventriküler kanama), DİK (Dissemine intravasküler koagülasyon), NEK (Nekrotizan enterokolit), akut böbrek yetmezliği, periton diyalizi gibi), asfiksi, sepsis varlığı, prematürite, mekanik ventilatörde kalım süresi, hipoglisemi varlığı, TORCH (Toxoplazma, Others Rubella, HSV, CMV), hipotiroidi, doğum şekli (normal veya sezaryan), prognozları açısından incelendi. Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde hastaların vücut ağırlığı ve baş çevresi persentilleri Fenton eğrisi 2013 yılında yaptığı en son çalışmaya göre kaydedilmiştir (144).

Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi <5 mg/dL iken direk bilirubin düzeyinin >1 mg/dL saptanması, total bilirubin düzeyi >5 mg/dl iken direk bilirubinin totalin $>20\%$ 'sinden olarak kabul edildi (55, 145).

Hastaların tam kan incelemesinde beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastaların başvuru, izlem ve taburculuk öncesi AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin değerleri kaydedildi. Ayrıca albümin, idrar redüktan madde, alfa-1 antitripsin değeri, TFT (Tiroid fonksiyon testleri), kan ve

idrar kültürü sonuçları değerlendirildi. Laboratuvar sonuçlarının referans aralıkları Tablo 3.1’de belirtilmiştir.

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

Tetkik	Referans aralığı	Birim	Patolojik
WBC	7,2 - 19,9	(10 ³ /μL)	
Hb	10,6 - 15,4	(g/dl)	<12,5
PLT	150 - 400	(10 ³ /μL)	<150
Glukoz	50 - 80	(mg/dl)	<40
AST	<82	(U/L)	>82
ALT	<56	(U/L)	>56
Albümin	2,7 - 4,8	(g/dl)	<3
GGT	<204	(U/L)	>204
ALP	110 - 302	(U/L)	>406
aPTT	24 - 39	(sn)	-
PT	10 - 15,5	(sn)	-
INR	0,53 - 1,26	-	>1,2

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları 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 (İnternational Normalized Ratio).

Çalışmamızda ALT<67 U/L; AST<77 U/L; ALP 0 ile 5 yaş arası erkek 110 - 321 IU/L; ALP 0 ile 5 yaş arası kız 110 - 321 IU/L, GGT 0-1 ay arasında <216 U/L, 2 - 6 ay arasında <162 U/L; total protein >4,6 g/dL (146, 147). Yenidoğan döneminde albümin düzeyi için alt sınır 3 g/dL olarak kabul edildi (148). AAT için referans aralığı 2 - 4 g/L (146), AFP için Wu ve ark.’nın çalışmasındaki hasta yaşına göre olan sonuçlar referans değer olarak kabul edildi (149).

Tam kan sayımı parametreleri (WBC, Hb, plt) hastanemiz laboratuvarında lazer yöntemiyle Sysmex XN-10 model hemogram cihazı ile çalışıldı. Biyokimyasal

tetkikler (AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, GGT, ALP, albümin, glukoz) hastanemiz biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Chemistry Analyzer AU5811 cihazıyla çalışıldı ve aPTT, PT, INR tetkikleri Sysmex CS-2100i model cihazda çalışıldı.

Hastaların yenidoğan dönemi kolestaz etiyolojisine yönelik serum idrar aminoasit ve organik asit analizi, tandem mass testi, idrar redükten madde, TORCH serolojileri kaydedildi. Klinik bulgularına göre göz muayenesi, spesifik ön tanılara yönelik spesifik hastalığa yönelik enzim analizi gibi ileri tetkikler varsa not edildi. Hastanemiz Radyoloji Ana Biliminde değerlendirilen abdominal ve hepatobiliyer sistem, kranial sistem USG, MR gibi görüntüleme sonuçları kaydedildi. Prognoz açısından iyileşmiş, takibe devam etmeyen ve exitus şeklinde hastalar gruplandırıldı. Hastalar total ve direk bilirubin düzeyleri normal aralığa gelmiş olan hastalar düzelmiş olarak kategorilendirildi.

Yenidoğan bebekler doğum haftasına göre >37 hafta term, 34 hafta - 36^{6/7} hafta arası geç preterm, 32 hafta - 33^{6/7} hafif orta derece preterm, 28 hafta - 31^{6/7} hafta ileri derece preterm, <28 hafta çok ileri derece preterm olarak gruplandırılmıştır (145). Doğum ağırlığına göre <2000 g olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), <1500 g olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), <1000 g olanlar çok çok düşük doğum ağırlıklı olarak sınıflandırılmıştır (145). Çalışmamızda hastalar <2000 g ve ≥2000 g olarak iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca gebelik haftasına göre üç gruba ayrılmıştır. (25 hafta - 31^{6/7} hafta, 32 hafta - 36^{6/7} hafta, 37 - 43 hafta arası)

Hastalar aşağıdaki parametrelere göre gruplara ayrılarak verileri karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı ve hastaların izlem süreci değerlendirildi.

1. Etiyolojisine göre obstruktif kolestaz nedenleri ve hepatosellüler kolestaz nedenleri
2. Hepatosellüler nedenler içerisinde enfeksiyonlar, metabolik nedenler, konjenital kalp hastalıkları, TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler, diğer nedenler
3. Gebelik haftası <32 hafta olan, 32 hafta - 36^{6/7} hafta, 37 - 43 hafta arası olanlar
4. TPN alım süresi ≤15 gün ile >15 gün olanlar
5. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g olanlar
6. İyileşenler ve exitus olanlar

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup kıyaslamasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup içinde istatistiksel farklar saptanan gruplarda ikili kıyaslamalar için Mann Whitney U ya da Student t testi ile değerlendirildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında iki grup ya da ikiden fazla grup içinde ki-kare ve Fisher'in Exact testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hayatta kalan ve exitus olan hastalarda istatistiksel farklı bulunan parametreler için mortaliteyi predikte eden bağımsız değişkenleri göstermek için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 kız (%52,6), 45 erkek (%47,3) toplam 95 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru anında postnatal yaş günü ortanca değeri 6 gün (min:1 - max:82) olarak hesaplandı. Başvuru sırasındaki vücut ağırlığı ortanca değeri 2860 g (min:765 - max:4700) olarak saptandı. Başvuru sırasındaki vücut ağırlığı <10 persentil olan 18 hasta (%18,9), 10 - 90 persentil arası 45 hasta (%47,4), >90 persentil olan beş hasta (%5,3) saptanmış olup, sistemde 27 hastanın (%28,4) geliş vücut ağırlığına ulaşamamıştır. Baş çevresi <10 persentil 8 hasta (%8,4), 10 - 90 persentil arasında olan 39 hasta (%41,1), >90 persentil olan 13 hasta (%13,7) olup sistemde 35 hastanın (%36,8) baş çevresi değerlerine ulaşamamıştır.

Hastaların yatışı sırasındaki izlem süresi ortanca 23 gün (min:2 - max:384) olarak saptandı. Hastaların hastaneye başvuru zamanı ortanca altı gün (min:1 – max:82), kolestaz saptanma günü ortanca onuncu gün (min:1 – max:62), kolestazda geçen süre ortanca 18 gün (min:1-max:300) olarak saptandı.

Gebelik yaşı ortanca değeri 37,5 hafta (min:24 - max:41) idi ve prematürite öyküsü olan 36 hasta (%37,8) saptandı. Gebelik haftasına göre 32 haftanın altında 14 hasta (% 14,7), 32 hafta ile 36 ^{6/7} hafta arasında 21 hasta (%22,1), 37 hafta ve üzeri 57 hasta (% 60) olarak saptandı. Hastaların doğum ağırlığı ortanca değeri 2805 g (min:895 - max:4340) olarak saptandı. Doğum şekline göre bakıldığında 52 hasta (% 54,7) sezaryen (C/S) ile, 36 hasta (%37,9) normal spontan vajinal yol (NVY) ile gerçekleştiği görüldü. Yedi hastanın (%7,4) doğum şekli bilgisine ulaşamadı.

Anne baba arasında akrabalık varlığı 24 hastada (%25,3) saptandı. Kardeşte ölüm öyküsü 18 hastada (%18,9), ailede benzer hastalık öyküsü üç hastada (%3,2) saptandı. Ortanca anne yaşı 27 (min:17 - max:45) olarak hesaplandı.

Hastaların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında en sık 47 hastanın solunum sıkıntısı (%49,5) nedeniyle başvurduğu saptandı. Diğer başvuru nedenleri sırasıyla 31 hastada sarılık (%32,6), 28 hastada beslenme güçlüğü (%29,5), 24 hastada batin distansiyonu (%25,3), 11 hastada kusma (%11,6), dokuz hastada huzursuzluk (%9,5), yedi hastada akolik gayta (%7,4) saptandı.

Dış merkezden sevk ile gelen hasta sayısı 72 (%75,8), izlem süresince dış merkeze sevk edilen hasta sayısı 5 (%5,3) olarak değerlendirildi. Hastaların 22

tanesine (%23,2) doğum sonrası doğdukları merkezlerde canlandırma uygulandığı (pozitif basınçlı ventilasyon canlandırmaya dahil edildi.) saptandı. Asfiksi öyküsü 22 hastada (%23,2) saptandı. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle geliş yedi hastada (%7,4) saptandı. Geliş sırasında metabolik asidoz varlığı 34 hastada (%35,8) saptandı. Sürfaktan kullanımı 11 hastada (%11,6) kaydedildi. Mekanik ventilatörde (MV) izlenen hasta sayısı 61 (%64,2) ve MV’de izlem süresi ortanca değeri 17 gün (min:1-max:380) olarak saptandı.

Konjenital kalp hastalığı nedeni ile başvuran 24 hastanın (%25,3) başvuru anında, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile başvuran yedi hastanın (%7,4) başvuru anında, prematürite nedeniyle gelen 18 hastanın (%18,9) başvuru anında, cerrahi patolojiler nedeniyle gelen 10 hastanın (%10,5) başvuru anında direk hiperbilirubinemi saptandı.

Hastalar izlem süresinde 76 hastaya (%80) konjenital kalp hastalığı, 48 hastaya (%50,5) sepsis varlığı, 44 hastaya (%46,3) DİK, 41 hastaya (%43,2) kanama bulgusu, 10 hastaya (%10,5) NEK, iki hastaya (%2,1) RDS, 22 hastaya (%23,2) İVK (İntraventriküler kanama), 53 hastaya (%55,8) karaciğer yetmezliği tanısı eşlik etmekteydi. Başvuru anında dört hastada (%4,2) akut böbrek yetmezliği, izlem süresinde 22 hastada (%23,1) akut böbrek yetmezliği saptandı. 54 hastada (%56,8) UVK öyküsü, 37 hasta (%38,9) santral ven kateteri olduğu görüldü. Takip sürecinde 23 hastada (%24,2) hipoglisemi, altı hastada (%6,3) hipotiroidi, üç hastada (%3,2) adrenal yetmezlik saptandı. Gelişinde ve izlem sırasında nöbeti olan hasta sayısı 25 hasta (%26,3) idi. İzlem süresince sekiz hastaya (%8,4) NEK nedeniyle kolostomi açıldığı görüldü. TPN alan 57 hasta (%60) olup, TPN alım süresi ortanca değeri 16 gün (min:2 - max:115) olarak ve TPN >15 gün alan %50,6 hasta saptandı.

Fizik muayene bulgularında en sık 55 hastada (%57,9) solunum yetmezliği görülürken, sırayla 36 hastada (%37,9) üfürüm, 34 hastada (%35,8) ciltte sarılık, 30 hastada (%31,6) hepatomegali, 28 hastada emmede azalma (%29,5), 28 hastada gelişme geriliği (%29,5), 27 hastada (%28,4) batin distansiyonu, 17 hastada (%17,9) hipotoni, 16 hastada (%16,8) dismorfik yüz bulguları, 12 hastada (%12,6) splenomegali, yedi hastada (%7,4) akolik gayta, yedi hastada (%7,4) kutis marmoratus saptandı. Hastaların demografik verileri, öykü, fizik muayene bulguları, geliş şikayetleri, eşlik eden bulgular Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri, öykü, fizik muayene bulguları, geliş şikayetleri, eşlik eden bulgular.

Bulgu	n	%	Öykü	n	%
Cinsiyet			SGA	18	18,9
Kız	50	52,6	AGA	45	47,4
Erkek	45	47,3	LGA	5	5,3
			NVY doğum	36	37,9
Başvuru şikayetleri			C/S doğum	52	54,7
Solunum sıkıntısı	47	49,5	Aile öyküsü	3	3,2
Sarılık	31	32,6	Kardeş ölüm öyküsü	18	18,9
Beslenme güçlüğü	28	29,5	Akrabalık	24	25,3
Batın distansiyonu	24	25,3	Doğum ağırlığı (g)*	2805 (805 - 4340)	
Kusma	11	11,6	TPN süresi (gün)*	16 (2 - 115)	
Huzursuzluk	9	9,5	Başvuru yaşı günü*	6 (1 - 82)	
			Gebelik haftası*	37,5 (24 - 41)	
			İzlem süresi*	23 (2 - 382)	
Eşlik eden durumlar	n	%			
Konjenital kalp hastalığı	76	80	Fizik muayene	n	%

TPN ile beslenme	57	60	Solunum yetmezliği	55	57,9
UVK öyküsü	54	56,8	Üfürüm	36	37,9
Sepsis	48	50,5	Sarılık	34	35,8
DİK	44	46,3	Hepatomegali	30	31,6
Kanama	41	43,2	Emmede azalma	28	29,5
Nöbet	25	26,3	Gelişme geriliği	28	29,5
Hipoglisemi	23	24,2	Batın distansiyon	27	28,4
Asfiksi	22	23,2	Hipotoni	17	17,9
İVK	22	23,2	Dismorfik bulgular	16	16,8
NEK	10	10,5	Splenomegali	12	12,6
Hipotiroidi	6	6,3	Kutis marmoratus	7	7,4
Adrenal yetmezlik	3	3,2	Akolik gayta	7	7,4
RDS	2	2,1	Kutis marmoratus	7	7,4

*Veriler ortanca (minimum- maksimum) olarak verilmiştir. **AGA:** Appropriate for gestational age, **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **HM:** Hepatomegali, **İVK:** İntraventriküler kanama, **LGA:** Large for gestational age, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **NVY:** Normal vajinal yol, **RDS:** Respiratuvar distress sendromu, **SGA:** Small for gestational age, **SM:** Splenomegali, **TPN:** Total parenteral nutrisyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

Hastaların prenatal öykülerini incelediğimizde 54 hasta (%56,8) normal, 10 hastada (%10,5) polihidramniyoz, dört hastada (%4,2) oligohidramniyoz, yedi hastada (%7,4) intrauterin gelişme geriliği (IUGR), üç hastada (%3,2) bradikardi-nst bozukluğu, iki hastada (%2,1) erken membran rüptürü (EMR), iki hastada (%2,1) konjenital kalp hastalığı, iki hastada (%2,1) gestasyonel diyabet mellitus, bir hastada (%1) plasenta previa, bir hastada (%1) metil malonik asidemi (prenatal tanılı) ve bir

hastada (%1) preeklampsi saptandı. Geri kalan sekiz hastanın prenatal öyküsüne ulaşamadı.

Hastaların 85'i (%89) ekokardiyografi ile incelendi. Hastalardan beş tanesi (%5,3) normal olarak değerlendirilirken, en sık PFO (patent foramen ovale) ve patent duktus arteriyozus 41 hasta (%43,2) saptandı. Sırasıyla ASD 38 hasta (%40), kapakta anomalisi olan 30 hasta (%31,6) saptandı. Hastaların 17 tanesinde (%17,9) VSD, 15 tanesinde pulmoner hipertansiyon (%15,8) gözlendi. Hastaların yedi tanesinde (%7,4) hipoplastik sol kalp, yedi tanesinde (%7,4) aort koarktasyonu, dört tanesinde aortik interruption (%4,2) (bunlarda iki tanesi aortik interruption tip A, iki tanesi aortik interruption tip B), üç tanesinde (%3,2) septal hipertrofi, üç tanesinde (%3,2) trunkus arteriyozus, iki tanesinde (%2,1) sağ ventrikül hipoplazisi, iki tanesinde (%2,2) sol atriyal izomerizm, bir tanesinde (%1,1) endokardiyal fibroelastazis, iki tanesinde (%2,1) TGA (büyük arterlerin transpozisyonu), bir tanesinde (%1,1) BAV (biküspit aortik valv) olarak saptandı. BA tanısı alan iki hastada PFO, bir hastada hipoplastik sol kalp, ASD, kapak yetmezliği ve sol atriyal izomerizm aynı anda eşlik ettiği görüldü.

Kolestaz etiyolojisine yönelik alınan tetkiklerde AAT düzeyi düşük saptanan 5 hastada (%5,3) kontrol bakılan değerler normal olarak sonuçlandı.

Abdominal USG sonuçlarına bakıldığında 28 hastanın (%29,4) sonuçları normal olarak saptandı. 35 hastada (%36,8) böbreklerde ekojenite artışı, 10 hastada (%10,4) NEK ile uyumlu bulgular, sekiz hastada (%8,4) safra çamuru, beş hastada (%5,2) BA ile uyumlu bulgular, dört hastada (%4,2) karaciğerde ekojenite artışı, iki hastada (%2,1) portosistemik şant, iki hastada (%2,1) sürrenal hematoma, bir hastada (%1,1) umbilikal ven trombozu, bir hastada (%1,1) Caroli hastalığı ve infantil tip polikistik böbrek hastalığı saptandı.

Karaciğer biyopsisi yapılan 13 hastadan beş hastada (%38,4) kolestatik hepatik bulgusu, beş hastada (%38,4) hidropik dejenerasyon, sekiz hastada (%61,5) ekstramedüller hematopoez, yedi hastada (%53,8) mikst inflamasyon, iki hastada (%15,3) dev hücre formasyonu, bir hastada (%7,6) demir birikimi, 11 hastada (%84,6) fibrotik aktivite, beş hastada (%38,4) psödorozet formasyonu saptanmıştır. Karaciğer biyopsi bulguları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Karaciğer biyopsi bulguları.

Biyopsi Bulgusu	Obstruktif		Hepatosellüler		
	BA	Safra çamuru	HLH	PFIC	INH
	n:5	n:1	n:1	n:4	n:1
Kolestatik hepatit	0	0	1	1	0
Hidropik dejenerasyon	2	1	0	1	0
Ekstramedüller hematopoez	2	1	0	3	0
Mikst inflamasyon	2	1	0	3	1
Multinükleer dev hücre formasyonu	2	0	0	3	1
Demir Bakır Birikimi		0	0		
Demir	1	0	0	0	0
Bakır	0	0	0	0	0
Demir + Bakır	0	0	0	0	0
Duktopeni	0	0	0	0	0
Hafif derece fibrotik aktivite	5	1	1	3	1
Hemosiderozis bulgusu	1	0	0	0	0
Ekstrahepatik tipte kolestaz	2	0	0	0	0
Submasif hepatik nekroz	0	0	0	1	0
Nodüler formasyon	1	0	0	0	1
Nekroinflamatuvar aktivite odakları	0	0	0	1	0
Psödorozet formasyonu	1	1	0	0	0
Kanaliküler kolestaz	0	0	0	3	0
Lobüler kolestaz		0	0	1	
Pas boyama	0	0	0	0	0

BA: Biliyer atrezi, **HLH:** Hemofagositik lenfositik lenfositosis, **İNH:** İdiyopatik neonatal hepatit, **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz.

Göz muayenesi yapılan 62 hastadan 35 hastada (%36,8) normal olarak değerlendirilmiştir. 12 hastada (%12,6) zon 3 periferik vaskularizasyon saptanarak takibe alınmıştır. Beş hastada (%5,2) patolojik bulgular (iki tane immatür lens, bir tane optik diskte solukluk, bir tane keratopati ve bir tane fundusta hipopigmente görünüm), dört hastada (%4,2) katarakt, üç hastada (%3,2) hemoraji, iki hastada (%2,1) posterior embriyotokson, bir hastada (%1,1) evre 2 ROP (Prematür retinopatisi) saptanmıştır. İşitme değerlendirmesi yapılan hastaların 19'unda (%20) işitme testini geçtiği, 10'unda (%10,4) işitme testini geçemediği görüldü.

Kolestaz tanısıyla hastaların etiyolojiye göre sınıflandırıldığında 14 hastada (%14,7) obstruktif tip, 81 hastada (%85,3) hepatosellüler tip kolestaz saptandı. Obstruktif tip kolestaz saptanan grupta beş hastada (%5,3) BA, dokuz hastada (%9,5) safra çamuru saptandı. Hepatosellüler kaynaklı kolestaz saptanan grupta kendi içinde beş grupta incelendi. 15 hastada (%15,8) enfeksiyon kaynaklı kolestaz, 19 hastada (%20) metabolik hastalıklara bağlı kolestaz, 11 hastada (%11,6) konjenital kalp hastalığına bağlı kolestaz, 12 hastada (%12,6) TPN ilişkili toksik nedenli ve cerrahi patolojiler, 24 hastada (%25,3) diğer grubu şeklinde sınıflandırıldı. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda Tablo 4.3'te kolestaz hastaları etiyolojik sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Neonatal kolestaz hastaları etiyolojik nedenler

ETİYOLOJİ	n (%)		n (%)
OBSTRUKTİF TİP KOLESTAZ	14 (14,7)		
Biliyer atrezi	5 (5,3)		
Safra çamuru	9 (9,5)		
HEPATOSELLÜLER TİP KOLESTAZ	81 (85,3)		
1.Enfeksiyon kaynaklı	15 (15,8)	3. Konjenital kalp hastalığı	11 (11,6)
Sepsis	9 (9,5)	4. TPN ilişkili toksik kolestaz-cerrahi patolojiler	12 (12,6)
İdrar yolu enfeksiyonu	3 (3,2)	NEK	10 (10,5)
RDS	2 (2,1)	TPN ilişkili toksik kolestaz	2 (2,1)

Konjenital CMV enfeksiyonu	1 (1,1)	5. Diğer	24 (25,3)
2. Metabolik hastalıklar	19(20)	Asfiksi	9 (9,5)
Tanımlanmamış metabolik hastalıklar	6 (6,3)	PFIC	4 (4,2)
Galaktozemi	5 (5,3)	HLH	3 (3,2)
NPC	3 (3,2)	Hemolitik anemi	2 (2,1)
Arjininosüksinik asidüri	1 (1,1)	Portosistemik şant	2 (2,1)
MMA	1 (1,1)	Portal ven trombozu	2 (2,1)
Sitrülinemi tip 1	1 (1,1)	İdiyopatik neonatal hepatit	1 (1,1)
Yağ asid oksidasyon defekti (VLCAD)	1 (1,1)	Caroli infantil tip PKB	1 (1,1)
Neonatal hemokromatozis	1 (1,1)		

n: Hasta sayısı, **CMV:** Sitomegalovirus, **HLH:** Hemofagositik lenfhistiositozis, **MMA:** Metil malonik asidüri, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **NPC:** Niemann pick tip C, **PFIC:** Progresif familial intrahepatik kolestaz, **PKB:** Polikistik böbrek hastalığı, **RDS:** Respiratuar sinsityal virus, **TPN:** Total parenteral nutrisyon, **VLCAD:** Çok uzun zincirli yağ aside dehidrogenaz eksikliği.

Kolestaz etiyolojik dağılımına göre obstruktif tip kolestaz grubu ve hepatosellüler tip kolestaz alt grupları arasında gebelik haftası, TPN alım süresi, doğum ağırlığı, mortalitesine göre karşılaştırıldı. TPN ilişkili toksik kolestaz- cerrahi grubunda <32 hafta olan hastalar, 32 - 36^{6/7} hafta ve ≥37 hafta olan gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001). TPN ilişkili toksik kolestaz- cerrahi grubunda doğum ağırlığı <2000 g olan hastalar, ≥2000 g olan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,001). Konjenital kalp hastalığı grubunda ≥2000 g olan hastalar, <2000 g olan hastalar göre daha yüksek saptandı (p=0,05). Metabolik hastalıklar grubunda TPN ≤15 gün alan hastalar, TPN >15 gün alan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,008). Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel farklılık yoktu (p>0,05). Tablo 4.4'te neonatal kolestazlı olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, TPN alım süresi, mortalitesine göre karşılaştırıldı.

Tablo 4.4. Neonatal kolestazlı olgularda etiyolojik nedenlerin gruplarına göre karşılaştırılması.

	Obstruktif n:14 n (%)	Enfeksiyon n:15 n (%)	Metabolik n:19 n (%)	Konjenital kalphastalığı n:11 n (%)	TPN ilişkili cerrahi n:12 n (%)	Diğer n:24 n (%)
Gebelik haftası						
<32 hafta n:14	0 (0)	3 (20)	1 (5,3)	0 (0)	6 (50)	4 (16,7)
32 -36 ^{6/7} hafta n:21	3 (21,4)	5 (33,3)	4 (21,4)	2 (18,1)	3 (25)	4 (16,7)
≥37 hafta n:57	11 (78,6)	6 (40)	14 (73,7)	8 (72,7)	2 (16,6)	16 (66,6)
p değeri	0,107	0,133	0,168	0,159	<0,001	0,696
Doğum ağırlığı						
<2000 g n:22	1 (7,1)	6 (40)	3 (15,8)	0 (0)	7 (58,3)	5 (20,8)
≥2000 g n:71	13 (92,9)	9 (60)	15 (78,9)	11 (100)	4 (33,3)	19 (79,2)
p değeri	0,117	0,106	0,424	0,050	0,001	0,707
TPN süresi						
≤15 gün n:28	4 (28,6)	5 (33,3)	5 (26,3)	6 (54,5)	0 (0)	6 (25)
>15 gün n:27	4 (28,6)	2 (13,3)	2 (10,5)	4 (36,3)	12 (100)	7 (29,1)
p değeri	0,746	0,111	0,008	0,135	<0,001	0,532
Prognoz						
Yaşayan n:41	7 (50)	7 (46,7)	9 (47,4)	3 (27,3)	3 (25)	12 (50)
Eksitus n:54	7 (50)	8 (53,3)	10 (52,6)	8 (72,7)	9 (75)	12 (50)
p değeri	0,578	0,766	0,713	0,260	0,177	0,436

TPN: Total parenteral nutrisyon.

Başvuru sırasında kolestazi olan 33 hastanın izlemde 21'inde, AST değeri başvuru anında yüksek olan 63 hastanın izlemde 29'unda, ALT değeri başvuru anında yüksek saptanan 41 hastanın izlemde 24'ünde, GGT değeri başvuru anında yüksek saptanan 19 hastanın izlemde sekizinde, ALP değeri başvuru anında yüksek saptanan 19 hastanın izlemde yedisinde değerlerin normale geldiği görüldü. İzlem sürecinde INR yüksekliği 53 hastada (%55,8) saptandı. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları.

Başvuru tetkikleri*	n	%	Patolojik	Birim
Lökosit yüksekliği	4	4,2	>19,9	(10 ³ /μL)
Anemi	27	28,4	<13	(g/dl)
Trombositopeni	48	50,5	<150	(10 ³ /μL)
Direk bilirubinemi	33	34,7	>1	(mg/dL)
AST yüksekliği	63	66,3	>75	(U/L)
ALT yüksekliği	41	43,2	>45	(U/L)
GGT yüksekliği	19	20	>122	(U/L)
ALP yüksekliği	19	20	>406	(U/L)
INR yüksekliği	53	55,8	>1,20	–
Hipoglisemi	23	24,2	<50	(mg/dL)
Albümin düşüklüğü	50	52,6	<3	(g/dl)

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

Takip sürecinde yaşayan 32 hasta, exitus olan 54 hasta ve takibe devam etmeyen dokuz hasta olarak saptandı. Hayatını kaybedenlerden 12 hasta diğer grubu içerisinde, 10 hasta metabolik hastalık grubu içerisinde, dokuz hasta TPN ilişkili toksik kolestaz-cerrahi patolojiler grubu içerisinde, sekiz hasta enfeksiyon kaynaklı kolestaz grubu içerisinde, sekiz hasta konjenital kalp hastalıkları grubu içerisinde, yedi hasta ise obstruktif kolestaz grubu içerisinde olduğu görüldü. 32 hastada iyileşme saptandı. Dokuz hastanın takibe devam etmediği görüldü.

Çalışmamızdaki tüm hastalar içerisinde izlem sırasında 48 hastada (n=95) sepsis (%50,4) saptanırken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda (n=81) 43 hastada (%53,1), obstruktif tip kolestazda grubunda (n=14) beş hastada (%35,7) sepsis saptandı. 29 hastanın kan kültüründe, 12 hastanın idrar kültüründe üreme saptandı (n=95). Kan kültüründe en sık üreyen etken %10,5 Stafilokok epidermidis ve %10,5 Klebsiella pneumoniae (ESBL) idi. Sırasıyla kan kültüründe görülen diğer etkenler %2,1 Enterobacteriaceae, %2,1 Candida albicans, %2,1 Escherichia coli, %1,1 Metisilin resisten Stafilokok epidermidis, %1,1 Streptokok pneumonia ve %1,1 Stenotrophomonas maltophilia idi. İdrar kültüründe ise en sık üreyen mikroorganizma %8,4 Klebsiella pneumoni, ikinci sıklıkta %3,2 Escherichia hasta saptandı. Kan ve idrar kültüründe üreme saptanan hastaların etkenleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Neonatal kolestazlı olgularda kan kültür üremeleri.

Mikroorganizma	n	%
Kan kx üreme var	29	30,5
Staphylococcus epidermidis	10	10.5
Klebsiella pneumoniae (ESBL)	10	10.5
Enterobacter	2	2.1
Candida albicans	2	2.1
Metisiline dirençli Stafilokok aureus	1	1.1
Escherichia coli	1	1.1
Streptococcus pneumoniae	1	1.1
Stenotrophomonas maltophilia	1	1.1
Kan kültüründe üreme yok	66	69.5

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

4.1 OBSTRUKTİF KOLESTAZ VE HEPATOSELLÜLER KOLESTAZ GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kolestaz hastaları obstruktif tip kolestaz ve hepatosellüler tip kolestaz olmak üzere iki ana grupta geliş şikayetleri, fizik muayene bulguları, eşlik eden durumlar, laboratuvar bulguları ve hastalık seyirleri bakımından karşılaştırıldı. Obstruktif tip kolestaz grubunda 14 hasta (%14,7), hepatosellüler tip kolestaz grubunda 81 hasta (%85,3) izlendi. Obstruktif tip kolestaz grubunda 14 hasta içerisinde dokuz hasta (%64,2) safra çamuru, beş hasta (%35,7) BA tanısı aldı. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda 81 hasta içerisinde 15 hastada (%15,8) enfeksiyon kaynaklı kolestaz, 19 hastada (%20) metabolik kaynaklı kolestaz, 11 hastada (%11,6) konjenital kalp hastalıkları nedeni kolestaz, 12 hastada (%12,6) TPN ilişkili toksik - cerrahi patolojiler nedeni kolestaz, 24 hastada (%25,3) diğer nedeni kolestaz olarak beş grupta incelendi. Obstruktif tip kolestaz grubunda dokuz kız (%64,3), beş erkek (%35,7) olarak, hepatosellüler tip kolestaz grubunda 41 kız (%50,6), 40 erkek (%49,4) olarak saptandı ($p=0,347$). Obstruktif tip kolestaz grubunda ortalama gebelik haftası 37 hafta (min:33 - max:44), hepatosellüler tip kolestaz grubunda ortalama gebelik haftası 36 hafta (min:24 - max:41) olarak saptandı ($p=0,492$). Obstruktif tip kolestaz grubunda ortalama doğum ağırlığı 2842 g (min:1750 - max:4000) iken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda 2795 g (min:850 - max:4340) olarak görüldü ($p=0,370$). Her iki grup arasında cinsiyet, doğum ağırlık ve gebelik haftaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Obstruktif tip kolestaz grubunda hastaneye başvuru anındaki postnatal yaş günü ortalama değeri 7,5 gün (min:1 - max:30) iken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda hastaneye başvuru anındaki postnatal yaş günü 5 gün (min:1 - max:82) idi ($p=0,402$). Obstruktif tip kolestaz grubunda hastanede yatış süresi ortalama değer 27,5 gün (min:6 - max:97 gün) iken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda hastanede yatış süresi ortalama değer 23 gün (min:2 - max:380 gün) idi. Her iki grup arasında yatış süresi için farklılık saptanmadı ($p=0,413$).

Biliyer atrezi tanısı alan hastaların hastaneye başvuru zamanı ortalama 8 gün (min:1 – max:30), kolestaz saptanma günü ortalama 4 gün (min:1 – max:30), kolestazda oldukları süre ortalama 97 gün (min:1 – max:300) olarak saptandı. Kasai operasyonu uygulanan dört hastanın olduğu ortalama değer 87,5 gün olarak saptandı. İzlem

sırasında bir hasta opera olmadan toplam 2 hasta hayatını kaybetti. Hastalar takiplerinde transplant merkezlerine yönlendirildi.

Geliş şikayetlerine göre bakıldığında hepatosellüler tip kolestaz grubunda solunum sıkıntısı (35 hastada, %48,1), beslenme güçlüğü (26 hastada, %32,1), sarılık (24 hastada, %29,6), batın distansiyonu (22 hastada, %27,2), kusma (11 hastada, %13,6) saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda ise solunum sıkıntısı (sekiz hastada, %57,4), sarılık (yedi hastada, %50), beslenmede güçlüğü, batın distansiyonu ve akolik gayta şikayetiyle gelenler eşit (iki hastada, %14,3) olarak saptandı. Geliş şikayetleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,005$).

Obstruktif tip kolestaz grubunda dış merkezden sevk ile gelen 10 hasta (%71,4), hepatosellüler tip kolestaz grubunda ise 62 hasta (%76,5) olarak saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda canlandırma öyküsü iki hastada (%14,2), hepatosellüler tip kolestaz grubunda canlandırma öyküsü 20 hastada (%24,6) saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda C/S ile doğum sekiz hastada (%57,1), hepatosellüler tip kolestaz grubunda C/S ile doğum 44 hastada (%54,3) saptandı. Canlandırma öyküsü, doğum şekli ve dış merkezden sevk ile gelen hastalar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,005$).

Obstruktif tip kolestaz grubunda fizik muayene bulgusu olarak en sık üfürüm (%64,8) görüldü. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda fizik muayene bulgusu olarak en sık sarılık (%34,6) görüldü. Obstruktif tip kolestaz grubunda üfürüm, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,028$), diğer fizik muayene bulguları hepatomegali, splenomegali, batın distansiyonu, kutis marmoratus açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Obstruktif tip kolestaz grubunda konjenital kalp hastalığı tanılı hasta sayısının (%85,7), hepatosellüler tip kolestaz grubuna (%80,2) göre daha yüksek görüldü ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (0,632). Hepatosellüler tip kolestaz grubunda sepsis varlığı (%53,1), obstruktif tip kolestaz grubuna (%35,7) göre daha yüksek saptandı ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,230$). İki grup arasında geliş nedeni olarak hipoksik iskemik ensefalopati, prematürite, kolestaz, cerrahi patolojiler ve nörolojik bulgular açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arasındaki cinsiyet, hastaneye yatış günü, gebelik haftası, doğum ağırlığı, geliş

şikayeti ve fizik muayene bulguları açısından Tablo 4.7’de karşılaştırma sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestaz olgularının demografik verileri, öykü ve fizik muayene bulgularına göre karşılaştırılması.

Özellik	Obstruktif n:14 n (%)	Hepatosellüler n:84 n (%)	p
Cinsiyet			
Kız	9 (64,3)	41 (50,6)	0,347
Erkek	5 (35,7)	40 (49,4)	
Başvuru şikayeti			
Kusma	0 (0)	11 (13,6)	0,145
Sarılık	7 (50)	24 (29,6)	0,135
Solunum sıkıntısı	8 (57,4)	39 (48,1)	0,536
Beslenme güçlüğü	2 (14,3)	26 (32,1)	0,179
Batın distansiyonu	2 (14,3)	25 (30,9)	0,207
Öykü			
Aile öyküsü var	13 (92,9)	3 (3,7)	0,605
Kardeş ölüm öyküsü	3 (21,4)	15 (18,5)	0,770
Akrabalık	4 (28,6)	20 (24,7)	0,713
Fizik muayene			
Vücut ağırlığı <10 P	1 (7,1)	17 (21)	0,639
Gelişme geriliği	4 (28,6)	24 (29,6)	0,936
Sarılık	6 (42,9)	28 (34,6)	0,552
Hepatomegali	4 (28,6)	26 (32,1)	0,794
Splenomegali	1 (7,1)	11 (13,6)	0,505
Üfürüm	9 (64,3)	27 (33,3)	0,028
Dismorfik bulgular	2 (14,3)	14 (17,3)	0,783
Hipotoni	4 (28,6)	13 (16,7)	0,262
Nöbet	3 (21,4)	22 (27,2)	0,655
Akolik gayta	5 (6,2)	2 (14,3)	0,286
Batın distansiyonu	2 (14,3)	25 (30,9)	0,207
Kutis marmoratus	1 (7,1)	6 (7,4)	0,972
Solunum yetmezliği	8 (57,1)	47 (58)	0,951

P: Persentil

Hastalara eşlik eden durumlar açısından değerlendirildiğinde obstruktif tip kolestaz grubunda en sık %85,7 (n=12) ile konjenital kalp hastalığı tespit edildi. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda da en sık eşlik eden durum %80,2 (n=65 hasta) ile konjenital kalp hastalığı saptandı. İki grup arasında konjenital kalp hastalığı varlığı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,632).

Obstruktif tip kolestaz grubunda TPN alan %57,1 (n=8), hepatosellüler tip kolestaz grubunda TPN alan %59,3 (n=48) hasta saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda UVK öyküsü %42,9 (n=6) olarak, hepatosellüler tip kolestaz grubunda UVK öyküsü %59,3 (n=48) olarak saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda DİK %42,9 (n=6) olarak, hepatosellüler tip kolestaz grubunda DİK %46,9 (n=38) olarak saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda NEK %7,1 (n=1) olarak, hepatosellüler tip kolestaz grubunda NEK %11,1 (n=9) olarak saptandı. Obstruktif tip kolestaz grubunda asfiksi öyküsü %28,6 (n=4) olarak, hepatosellüler tip kolestaz grubunda asfiksi öyküsü %22,2 (n=18) olarak saptandı. Karaciğer yetmezliği hastalara obstruktif tip kolestaz grubunda %50 eşlik ederken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda %56,8 eşlik ettiği saptandı.

Obstruktif tip kolestaz grubunda TPN alım süresi ortalama 18,5 gün (min:4 - max:70) iken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda ortalama 16 gün (min:2 - max:115) olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,419). Eşlik eden durumlar ve TPN alım süreleri Tablo 4.8'de açıklanmıştır.

Tablo 4.8. Obstruktif ve hepatosellüler neonatal kolestazda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	Obstruktif n:14	Hepatosellüler n:81	p
Konjenital kalp hastalığı	12 (85,7)	65 (80,2)	0,632
Asfiksi	4 (28,6)	18 (22,2)	0,553
RDS	0 (%0)	2 (2,5)	0,552
Sepsis	5 (35,7)	43 (53,1)	0,230
NEK	1 (7,1)	9 (11,1)	0,293
DİK	6 (42,9)	38 (46,9)	0,779
Nöbet	3 (21,4)	22 (27,2)	0,754
Kanama	6 (42,9)	35 (43,2)	0,980

Hipotiroidi	0 (%0)	6 (7,4)	0,293
Hipoglisemi	3 (21,4)	20 (24,7)	0,793
Adrenal yetmezlik	1 (7,1)	2 (2,5)	0,356
UVK öyküsü	6 (42,9)	48 (59,3)	0,253
İVK	1 (7,1)	21 (25,9)	0,124
TPN	8 (%57,1)	48 (%59,3)	0,882

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK:** İntraventriküler kanama, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **TPN:** Total parenteral beslenme, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında obstruktif tip kolestaz grubunda ortalanca lökosit değeri $11,4 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (min:2,5 - max:16), hepatosellüler tip kolestaz grubunda lökosit ortalanca değeri $12 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (min:0,9 - max:106) olarak saptandı ($p=0,349$). Obstruktif tip kolestaz grubunda hemoglobin ortalanca değeri 12,7 (min:8,3 - max:19,4), trombosit ortalanca değeri $212 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (min:18 - max:573), INR ortalanca değeri 1,3 (min:1 - max:3,6) iken, hepatosellüler tip kolestaz grubunda hemoglobin ortalanca değeri 14 (min:6,2 - max:22,6), trombosit ortalanca değeri $146 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (min:5 - max:877), INR ortalanca değeri 1,6 (min:1 - max:5,7) olarak bulundu. Her iki grupta hemoglobin, trombosit sayısı ve INR değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Obstruktif ve hepatosellüler tip kolestaz grupları için başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları Tablo 4.9'da belirtilmiştir.

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

Başvuru tetkikleri	Obstruktif n:14 n (%)	Hepatosellüler n:81 n (%)	P
Direk bilirubinemi	5 (35,7)	33 (40,7)	0,724
Anemi	3 (35,7)	22 (27,2)	0,515
Trombositopeni	5 (35,7)	43 (53,1)	0,232
AST yüksekliği	9 (64,3)	54 (66,7)	0,863
ALT yüksekliği	6 (42,9)	35 (43,2)	0,980
ALP yüksekliği	1 (7,1)	18 (22,2)	0,195

GGT yüksekliği	4 (28,6)	15 (18,5)	0,636
INR yüksekliği	7 (50)	46 (56,8)	0,638
Albümin düşüklüğü	36 (44,4)	45 (55,6)	0,172

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

Başvuru sırasındaki ortanca direk bilirubin değeri iki grubun aynı olup, direk bilirubin maksimum ve direk bilirubin son değeri obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı. İki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Total bilirubin başlangıç ortanca değeri hepatosellüler kolestaz grubunda, obstruktif kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,345$). Başvuru sırasındaki AST ortanca değeri hepatosellüler tip kolestaz grubunda, obstruktif tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,912$). AST son ve AST maksimum ortanca değeri obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,331$ / $p=0,159$). ALT başlangıç ortanca hepatosellüler grupta, obstruktif tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,611$). ALT maksimum ve GGT son ortanca değeri obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,016$ / $p=0,008$). Diğer (Lökosit, hemoglobin, trombosit, INR, aPTT, PT, albümin, total ve direk bilirubin başlangıç, izlem ve son değeri, AST başlangıç, ALT son, GGT ve ALP başlangıç ve ALP son değeri) laboratuvar değerleri arasında her iki grup için istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Obstruktif tip ve hepatosellüler tip kolestaz grubu laboratuvar bulguları Tablo 4.10'da belirtilmiştir. Sonuç laboratuvar bulgusu taburculuk öncesi laboratuvar sonucunun, geliş laboratuvar bulgusu ise geliş anındaki laboratuvar bulgusu olarak belirtilmiştir. Maksimum ve minimum değerler, izlem süresinde ölçülen en yüksek ve en düşük değerler olarak not edilmiştir.

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

Laboratuvar bulguları	Obstruktif (min - max) n:14	Hepatosellüler (min - max) n:81	p
------------------------------	--	--	----------

Lökosit	10,7 x 10 ³ /μ (2,5-16)	12 x 10 ³ /μ (0,9-106)	0,488
Hemoglobin	12,7 (8,3-19,4)	14 (6,2-22,6)	0,132
Trombosit	212 x 10 ³ /μL (18-573)	146 x 10 ³ /μL (5-877)	0,440
INR	1,3 (1-3,6)	1,6 (1-5,7)	0,136
aPTT	35,5 (25-86)	36,9 (23-137,5)	0,850
PT	13,6 (11,6-39,7)	17,6 (11,4-55,9)	0,258
Albümin	3,1 (2-3,9)	2,9 (1,2-4,3)	0,222
Total bilirubin başlangıç	5,8 (2,8-16,5)	7,3 (1-24,9)	0,345
Direk bilirubin başlangıç	1,5 (0,2-9,1)	1,5 (0,1-10,5)	0,521
Total bilirubin maksimum	14,2 (1,3-26,9)	13,9 (2,1-41,6)	0,983
Direk bilirubin maksimum	6,95 (0,3-14,4)	5,1 (21,3)	0,761
Total bilirubin son	10,3(0,4-24,8)	5 (0,3-40,8)	0,261
Direk bilirubin son	6,1 (0,2-19,21)	2,3 (0,1-18,9)	0,289
AST başlangıç	80 (46-343)	127 (23-2541)	0,912
AST maksimum	412 (225-1157)	283 (28-4202)	0,159
AST son	72 (46-350)	58 (12-4202)	0,331
ALT başlangıç	36 (11-166)	48 (6-691)	0,611
ALT maksimum	189 (161-531)	140 (13-2635)	0,016
ALT son	76 (26-189)	32 (6-1807)	0,102
GGT başlangıç	442 (31-1508)	93 (16-605)	0,079
GGT son	626 (24-1707)	71 (13-511)	0,008
ALP başlangıç	221 (132-388)	197 (90-1144)	0,386
ALP son	380 (153-1000)	293 (36-1634)	0,807

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

Obstruktif tip kolestaz grubunda hastaneye başvuru anında postnatal yaş günü ortalama 7,5 gün (min:1 - max:30), hepatosellüler tip kolestaz grubunda hastaneye başvuru anında postnatal yaş günü ortalama 5 gün (min:1- max:82) idi ($p=0,402$). Çalışmamızdaki dokuz hastada (%27,2) ilk 72 saat içinde kolestaz saptandı ve izlem sırasında iki tanesi BA, bir tanesi PFIC tanısı aldı. Hastanede yatış süresi obstruktif tip kolestaz grubunda ortalama değer 27,5 gün (min:6 - max:97), hepatosellüler tip kolestaz grubunda ortalama yatış süresi 23 gün (min:2 - max:380 gün) idi ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,413$). Obstruktif tip kolestaz grubunda yedi hastanın (%50) exitus olduğu, hepatosellüler tip kolestaz grubunda ise 47 hastanın (%58) exitus olduğu görüldü ($p=0,578$). Mortalite, hastanede kalım süreleri ve postnatal yatış günleri açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Her iki grubun hastanede kalım süresi, postnatal yatış günleri ve prognozları Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

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

İzlem	Obstruktif n:14 (min - max)	Hepatosellüler n:81 (min - max)	p
Hastanede yatış süresi*	27,5 (6-97)	23 (2-380)	0,413
Postnatal yatış günü*	7,5 (1-30)	5 (1-82)	0,402
Prognoz			
İyileşen	7 (%50)	34 (%42)	0,578
Exitus	7 (%50)	47 (%58)	

* n (%) verilmiştir.

4.2 HEPATOSELLÜLER TİP KOLESTAZ GRUBUNUNUN ALT TİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hepatosellüler tip grupta hastalar enfeksiyon kaynaklı, metabolik hastalık kaynaklı, konjenital kalp hastalığı kaynaklı, TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler kaynaklı, diğer grubu olmak üzere beş gruba ayrıldı. Enfeksiyon grubunda 15 hastadan (%18,5) dokuzu (%9,5) sepsis, üçü (%3,2) idrar yolu enfeksiyonu, ikisi (%2,1) RDS, biri (%1,1) konjenital CMV tanısı aldı.

Metabolik hastalık grubunda 19 hastadan (%23,4), altısı (%6,3) tanımlanmamış metabolik hastalıklar grubunda, beşi (%5,3) galaktozemi, üçü (%3,2) NPC, birisi (%1,1) VLCAD, birisi (%1,1) MMA, birisi (%1,1) arjininosüksinin asidüri, birisi (%1,1) sitrölinemi tip 1, birisi (%1,1) neonatal hemokromatozis tanısı aldı. Konjenital kalp hastalığı grubuna 11 hastada (%11,6) dahil edildi. TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi grubunda 12 hastadan (%12,6), 10'unda (%10,5) NEK, ikisinde (%2,1) TPN bağımlı toksik-cerrahi patolojiler saptandı. Diğer grubunda 24 hastadan (%25,2), dokuzunda (%9,5) asfiksi, dördünde (%4,2) PFIC, üçünde (%3,2) HLH, ikisinde (%2,1) portosistemik şant, ikisinde (%2,1) hemolitik anemi, ikisinde (%2,1) portal ven trombozu, birinde (%1,1) İNH, birinde (%1,1) Caroli hastalığı infantil tip polikistik böbrek hastalığı tanısı aldı.

Metabolik hasta grubunda galaktozemi saptanan beş hastadan dört tanesinin idrar redüktan maddesi pozitif saptandı, hastaların hepsinde GALT enzim aktivitesi düşük saptandı ve dört tanesinde GALT enzim geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. Bir tanesinde GALT enzim geni mutasyon sonucuna dış merkezde gönderilmesi sebebiyle ulaşılamadı. Katarakt galaktozemi tanılı iki hastada saptanırken bir hastada koryoretinal atrofi, gelişim geriliği, galaktozemi sekeli olarak değerlendirildi. HSV ensefaliti bir hastaya eşlik ederken, bir hasta ex oldu. Exitus olan hastanın dış merkeze eşlik eden diğer metabolik hastalıklar açısından metabolik hastalık gen paneli gönderildi ancak sonucuna erişilemedi. Diğer dört hastanın kolestazının gerilediği hastaların klinik takiplerine devam ettiği görüldü. Bir hastada idrar redüktan madde iki pozitif saptandı. Dış merkezde indirek hiperbilirubinemi nedeniyle kan exchange yapılma öyküsü olması nedeniyle GALT enzim aktivitesi gönderilemedi. GALT enzim mutasyon analizi hastanemizde çalışılmaması üzerine dış

merkeze gönderildi ancak hasta takiplerine gelmemesi üzerine sonuç öğrenilemedi. Hasta tanımlanmamış metabolik hastalıklara dahil edildi.

Gelişinde kolestaz ve hepatosplenomegali olan bir hasta NPC 1 geninde birleşik heterozigot mutasyon saptandı ve NPC tanısı aldı. Bir hastada indirek hiperbilirubinemi nedeniyle yatışında izlem sırasında kolestaz ve hepatosplenomegali gelişti ve C.3571C>T (P. Leu1191Phe) (P.L1191F) homozigot mutasyon saptanarak hastanın NPC tanısı kondu. Dış merkezde indirek hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi verilmiş bir hastanın ancak bilirubin değeri gerilemeyen hasta tarafımıza sevk edilmiş, izleminde kolestaz gelişmiş olup, dokuz aylık kardeşinde NPC nedeniyle ex olma öyküsü olması nedeniyle genetik analiz gönderildi ve NPC2 geninde c.434T>A homozigot mutasyonu tespit edilerek NPC tanısı aldı.

Kardeş ölüm öyküsü, gelişme geriliği, hipotoni, kolestaz nedeniyle izlenen bir hastada ACADVL geninde homozigot mutasyon saptanarak VLCAD eksikliği tanısı aldı. Kardeşinde metabolik asidoz, hiperamonyemi nedeniyle yatışı olmuş, postnatal 33. gün exitus olan bir hastanın prenatal 16. haftada CVS (koryon villüs biyopsisi) yapılarak MMA tanısı aldı.

Kolestaz, karaciğer yetmezliği ön tanılı sevk ile gelen bir hasta ferritin yüksekliği, abdominal MR sonucu karaciğerde hafif düzeyde, kalpte orta düzeyde demir birikimi saptanmış olup neonatal hemokromatozis düşünüldü. Etiyolojiye yönelik tetkikleri gönderilmiş ancak ex olması nedeniyle sonucuna ulaşamamıştır. Hasta metabolik hastalıklarda tanımlanamayan metabolik hastalıklar içerisinde incelendi.

Konjenital diyare, metabolik asidoz, kardeş ölüm öyküsü olan bir hasta (35 günlükken gastroenterit ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle exitus olmuş) ve birinci derece akrabalık öyküsü olması nedeniyle metabolik hastalık ve konjenital diyare ön tanıları düşünüldü. ancak hasta exitus olması nedeniyle tanısı netleştirilemediği için hasta tanımlanmamış metabolik hastalıklar grubuna dahil edildi. Göz muayene sonucunda iki hastanın posteriyor embriyotokson saptanmış olup JAG1 mutasyonu gönderildi ancak hastanın exitus olması nedeniyle genetik sonucu öğrenilemedi. Tanımlanmamış metabolik hastalıklar grubuna dahil edildi. Malnutrisyon ve kolestaz kliniğinde gelen bir hastadan genetik mutasyon istendi fakat hasta takiplerine

devam etmemesi üzerine sonucu öğrenilemedi. Hasta tanımlandırılmamış metabolik hastalıklar grubuna dahil edildi.

Kolestaz, hepatosplenomegali, bisitopeni (anemi, trombositopeni), ferritin yüksekliği trigliserid yüksekliği olan bir hasta nedeniyle hemofagositik lenfositik lenfositik düşünöldü, hastaya yapılan kemik iliğı aspirasyonunda hemofagositer hücreler görölmedi, hipersellüler kemik iliğı olarak değeriendirildi, hasta klinik HLH kabul edilip HLH protokolü başlandı. Hasta HLH grubuna dahil edildi.

Kolestaz, bisitopeni ile izlenen bir hasta etiyolojiye yönelik tetkik (PFIC, lizozomal enzimler, exom testi) gönderilmiş ancak ex olması nedeniyle sonucuna ulaşılammıştır. Hasta tanımlandırılmamış metabolik hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Kolestaz, sendromik görünüm, hiperamonyemisi mevcut bir hasta daha exitus olması nedeniyle tanısı netleştirilememiş ve tanımlandırılmamış metabolik hastalıklar grubuna dahil edilmiştir.

Hastalardan NEK ile takiplilerin çoğunlukla oral kapalı izlendiğı ve bu hastaların tümünün TPN alım süresi 15 günden fazla olması sebebiyle TPN ilişkili kolestaz ve cerrahi patolojiler grubu içerisinde dahil edildi. TPN alımı ilişkili kolestaz ve cerrahi grubundaki TPN alımına bağı grubu dahil edilen hastaların kolestazı açıklayacak eşlik eden ek hastalığı yoktu. Bu gruptaki TPN alımı ortanca değeri 35,6 gün (min:3-max:115) olarak saptandı.

Diğer grubunda 24 hasta incelendiğinde, prematürite, kolestaz, hiperinsülinemik hipoglisemi, SGA, polisitemi, sendromik görünüm ile izlenen bir hasta etiyolojiye yönelik tetkik edilmiş olup CDG tip 2 tanısı almış yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda hasta ön planda safra tuzu eksikliği MDR3 eksikliği yönünde düşünölmüştür. Hasta PFIC tip 3 lehine düşünölerek diğer grubuna dahil edilmiştir.

Kolestaz ile izlenen GGT sonucu normal, bir hastanın karaciğer biyopsisi sonucu histopatolojik bulgular sonucu PFIC tip 2 olarak düşünölmüş, ABCB11 (BSEP) genetik çalışılması önerilmiştir. Tetkik hastanemizde çalışılammış olup, hasta takiplerine gelmediğı için sonucu öğrenilememiştir. Biyopsi bulguları sonucu PFIC tanısı ile uyumlu saptanmış olup diğer hastalıklar grubuna dahil edilmiştir.

Uzamış sarılık, idrar yolu enfeksiyonu ile izlenen bir hasta kolestazı sebat etmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histopatolojik bulgular laboratuvar ve klinik birlikte değerlendirildiğinde ön planda ABCB11 (BSEP) eksikliği PFIC tip 2 lehine düşünülmüştür. Biyopsi bulguları sonucu PFIC tanısı ile uyumlu olup, diğer hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. PFIC grubu altındaki başka bir hastada karaciğer biyopsi sonucu PFIC tip 1 lehine düşünülmüş olup genetik tetkik hastanede çalışılmaması nedeniyle gönderilememiştir.

Diğer grubundaki üç hasta HLH tanısıyla incelendi. Bir hasta pansitopeni, kolestaz ile izleminde genetik tetkik sonucu FHL-2, perforin geninde mutasyon saptanarak HLH tanısıyla incelendi. Hastalardan biri kolestaz, karaciğer yetmezliği, bisitopeni ile izleminde kemik iliği aspirasyonunda üç adet hemofagositoz hücresi, NK aktivitesinde düşüklük, fibrinojen düşüklüğü, splenomegali, ferritin ve INR yüksekliği olması üzerine HLH lehine düşünülerek diğer grubuna dahil edildi. Hastalardan biri bisitopeni, kolestaz, splenomegali, ferritin yüksekliği mevcut olup, kemik iliğinde hemofagositer hücre görülmedi, hasta klinik HLH tanısıyla incelendi.

Diğer grubunda yer alan Caroli hastalığı ve infantil tip polikistik böbrek hastalığı aynı zamanda Faktör 7 eksikliği tanısı almıştır. Hepatosellüler neonatal kolestaz tanılı hastaların demografik verileri, cinsiyet, vücut ağırlığı, başvuru şikayeti, fizik muayene bulgusu Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hepatosellüler neonatal kolestazlı olguların özellikleri.

Etiyoloji / Gruplar	Enfeksiyon n:15 n (%)	Metabolik n:19 n (%)	Konjenital kalp hastalığı n:11 n (%)	TPN ilişkili-Cerrahi n:12 n (%)	Diğer n:24 n (%)
Cinsiyet					
Kız	5 (33,3)	11 (57,9)	4 (36,4)	8 (66,7)	13 (54,2)
Erkek	10 (66,7)	8 (42,8)	7 (63,6)	4 (33,3)	11 (45,8)
Vücut ağırlığı					
SGA	3 (20)	4 (21)	3 (27,3)	2 (16,7)	5 (20,8)

AGA	9 (60)	6 (31,6)	6 (54,5)	4 (33,3)	13 (54,2)
LGA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	2 (8,3)
Baş çevresi <10 P	0 (0)	2 (10,5)	1 (9,1)	2 (16,7)	2 (8,3)
Geliş şikayeti					
Kusma	2 (13,3)	3(15,8)	1 (9,1)	5 (41,7)	0 (0)
Sarılık	2 (13,3)	9(47,4)	0 (0)	1 (8,3)	12 (50)
Solunum sıkıntısı	10 (66,7)	4 (21,4)	6 (54,5)	7 (58,3)	12 (50)
Beslenmede güçlüğü	5 (33,3)	8 (42,8)	2 (18,2)	8 (66,7)	3 (12,5)
Akolik gayta	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)	3 (12,5)
Huzursuzluk	1 (6,7)	4 (21)	1 (9,1)	0 (0)	2 (8,3)
Fizik muayene					
Dismorfik bulgular	1 (6,7)	3 (15,8)	5 (45,5)	1 (8,3)	4 (16,7)
Hipotoni	0 (0)	6 (31,6)	1 (9,1)	0 (0)	6 (25)
Üfürüm	3 (20)	6 (31,5)	11 (100)	4 (33,3)	3 (12,5)
Gelişme geriliği	4 (26,7)	6 (31,6)	1 (9,1)	5 (41,7)	8 (33,3)
Sarılık	4 (26,7)	11 (57,9)	0 (0)	2 (16,7)	11 (45,8)
Hepatomegali	3 (20)	11 (57,9)	1 (9,1)	1 (8,3)	10 (41,7)
Splenomegali	2 (13,3)	4 (21,1)	0 (0)	0 (0)	5 (20,8)
Batın distansiyonu	3 (20)	4 (21,1)	0 (0)	10 (83,3)	8 (33,3)
Aile öyküsü					
Ailede karaciğer hastalık	0 (0)	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kardeşte ölüm öyküsü	1 (6,7)	8 (42,1)	0 (0)	2 (16,7)	4 (16,7)
Akrabalık	3 (20)	10 (52,6)	1 (9,1)	3 (25)	3 (12,5)
Doğum şekli					
C/S	9 (60)	6 (31,6)	8 (72,7)	9 (75)	12 (50)
NSVY	5 (33,3)	12 (63,1)	1 (9,1)	2 (16,7)	12 (50)

AGA: Appropriate for gestational age, **C/S:** Sezaryan, **LGA:** Large for gestational, **NVY:** normal spontan vajinal yolla doğum, **SGA:** Small for gestational age, **P:** Persentil.

Enfeksiyon grubunda başvuru sırasında en sık solunum sıkıntısı (%66,7), metabolik hastalıklar grubunda başvuru sırasında en sık sarılık (%47,4), konjenital kalp hastalığı grubunda başvuru sırasında en sık solunum sıkıntısı (%54,5), TPN ilişkili kolestaz-cerrahi patolojiler grubunda başvuru sırasında en sık beslenmede güçlük (%66,7), diğer grubunda başvuru sırasında en sık sarılık (%50) ve solunum sıkıntısı (%50) saptandı.

Hastaların geliş şikayetlerine göre değerlendirildiğinde sarılık ile başvuru sıklığı diğer grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt tiplerine göre daha yüksek saptandı ($p=0,002$). Beslenme gücü nedeniyle başvuru sıklığı TPN ilişkili kolestaz-cerrahi patolojiler grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt tiplerine göre daha yüksek saptandı ($p=0,014$). Kusma şikayetiyle başvuru sıklığı TPN ilişkili kolestaz-cerrahi patolojiler grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt tiplerine göre daha yüksek saptandı ($p=0,018$).

Fizik muayene bulgularına göre bakıldığında enfeksiyon grubunda dört hastada (%26,7) sarılık ve dört hastada (%26,7) gelişme geriliği olduğu görüldü. Metabolik hastalıklar grubunda fizik muayene bulgularında 11 hastada (%57,9) hepatomegali, 11 hastada (%57,9) sarılık saptandı. Konjenital kalp hastalığı grubunda 11 hastada (%100) üfürüm, beş hastada (%45,5) dismorfik bulgular saptandı. TPN ilişkili toksik kolestaz- cerrahi patolojilerde 10 hastada batın distansiyonu (%83,3), beş hastada (%41,7) gelişme geriliği saptandı. Diğer grubunda ise 11 hastada sarılık (%45,8), 10 hastada (%41,7) hepatomegali saptandı. Fizik muayene bulgularından sarılık ve hepatomegali bulgusu metabolik hastalıklar grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,009$). Fizik muayene bulgularından batın distansiyonu TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Akrabalık öyküsü en fazla %52,6 metabolik hastalık grubunda, %25 TPN ilişkili toksik kolestaz grubunda, enfeksiyon hastalıklar grubunda ise %20 olarak saptandı. Ailede karaciğer hastalığı ve kardeşte ölüm öyküsü metabolik hastalık grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt tiplerine göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,025$ / $p=0,002$).

Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon grubunda sekiz hastada (%53,3), metabolik hastalık grubunda beş hastada (%26,3), konjenital kalp hastalığında beş hastada (%45,4), TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler grubunda yedi hastada (%58,3), diğer grubunda 13 hastada (%54,1) DİK eşlik ettiği görüldü. Kanama bulgusu varlığı en sık %66,7 TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler grubuna, sırasıyla %50 diğer grubuna, %40 enfeksiyon grubuna, %36,8 metabolik hastalıklar grubuna eşlik ettiği görüldü. Sepsis TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler grubunda dokuz hastaya (%75), enfeksiyon grubunda 11 hastaya (%73,3), diğer grubunda 11 hastaya (%45,8), konjenital kalp hastalığı grubunda beş hastaya (%45,5), metabolik hastalıklar grubunda yedi hastaya (%36,8) eşlik ettiği görüldü.

Enfeksiyon grubunda 14 hastada (%93,3), metabolik hastalıklar grubunda 13 hastada (%68,4), TPN ilişkili toksik kolestaz – cerrahi patolojiler grubunda sekiz hastada (%66,6), diğer grubunda ise 19 hastada (%79,1) konjenital kalp hastalığı eşlik ettiği saptandı. Tablo 4.13’de eşlik eden durumlar ve prognoz tabloda belirtilmiştir. Tablo 4 13’te eşlik eden tüm hastalıklar ve prognoz diğer hastalıklar da tabloda belirtilmiş.

Tablo 4.13. Neonatal kolestaza eşlik eden durumlar ve prognoz.

	Enfeksiyon n:15 (%)	Metabolik n:19 (%)	Konjenital kalp Hastalığı n:11 (%)	TPN ilişkili Cerrahi n:12 (%)	Diğer n:24 (%)
Nöbet	5 (33,3)	2 (10,5)	3 (27,3)	3 (25)	9 (37,5)
Sepsis	11 (73,3)	7 (36,8)	5 (45,4)	9 (75)	11 (45,8)
RDS	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DİK	8 (53,3)	5 (26,3)	5 (45,4)	7 (58,3)	13 (54,1)
NEK	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (83,3)	0 (0)

Konjenital kalp hastalığı	14 (93,3)	13 (68,4)	11 (100)	8 (66,6)	19 (79,1)
Hipoglisemi	3 (20)	5 (26,3)	0 (0)	4 (33,3)	8 (33,3)
Hipotiroidi	1 (6,7)	1 (5,3)	0 (0)	1 (8,3)	3 (12,5)
Adrenal yetmezlik	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,3)
Fetal distres	3 (20)	3 (15,8)	1 (9,1)	1 (8,3)	10 (41,7)
Sürfaktan uygulaması	3 (20)	0 (0)	0 (0)	5 (41,7)	3 (12,5)
Canlandırma öyküsü	4 (26,7)	2 (10,5)	1 (9,1)	5 (41,7)	8 (34,8)
UVK	9 (60)	6 (31,5)	9 (81,8)	9 (75)	15 (62,5)
TPN	7 (46,7)	7 (36,8)	10 (90,9)	12 (100)	13 (54,1)
İVK	6 (%40)	1 (5,3)	3 (27,3)	5 (41,7)	6 (25)
Kanama bulgusu	2 (13,3)	4 (21)	0 (0)	4 (33,3)	6 (25)
Sevk durumu	11 (73,3)	12 (63,1)	11 (100)	11 (91,6)	17 (70,8)
Prognoz					
İyileşmiş	7 (46,7)	9 (47,4)	2 (18,2)	4 (33,3)	10 (41,7)
Exitus	8 (53,3)	10 (52,6)	8 (72,7)	9 (75)	12 (50)

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK:** İntraventriküler kanama, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **TPN:** Total parenteral beslenme, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

İyileşme sıklığı sırayla metabolik hastalıklarda %47,4, enfeksiyon grubunda %46,7, diğer grubunda %41,7, TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojilerde %33,3, konjenital kalp hastalığı grubunda %18,2 olarak saptandı. Exitus olan hasta sayısı TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojilerde %75 (n:9), konjenital kalp hastalıklarında %72,7 (n:8), enfeksiyon grubunda %53,3 (n:8), metabolik hastalıklarda %53,3 (n:8), diğer grubunda %50 (n:12) olarak saptandı. Hastalar TPN alımı varlığı açısından karşılaştırıldığında beş grup arasında farklılık saptandı (p=0,001). Hastaların TPN

alımını ortanca günü TPN ilişkili kolestaz ve cerrahi grubunda 22 gün, konjenital kalp hastalığı grubunda 13,5 gün, metabolik hastalıklar grubunda 3 gün, diğer grubunda 16 gün, enfeksiyon hastalıkları grubunda ise 14 gün olarak saptandı. Hastaların TPN aldıkları gün sayıları olarak karşılaştırıldığında beş grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Eşlik eden durumlar içinde NEK ve sürfaktan alımı TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$ / $p=0,010$). Fetal distress diğer grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı ($p=0,019$). UVK öyküsü konjenital kalp hastalığı grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı ($p=0,048$). Diğer eşlik eden durumlar açısından beş grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları beş grup arasındaki ilişki karşılaştırıldığında direk bilirubinemi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,007$). Metabolik hastalıklar ve diğer grubundaki geliş direk bilirubinemi oranı, konjenital kalp hastalıkları grubundaki geliş direk bilirubinemi oranına göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,035$ / $p=0,007$). Hastaların gruplar arasında diğer başvuru laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında beş grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Tablo 4.14'te beş alt grubun geliş laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hepatosellüler neonatal kolestazda başvuru anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Başvuru tetkikleri*	Enfeksiyon n:15 (%)	Metabolik n:19 (%)	Konjenital kalp hastalığı n:11 (%)	TPN ilişkili - cerrahi n:12 (%)	Diğer n:24 (%)	p
Direk bilirubinemi	8 (53,3)	9 (47,4)	1 (9,1)	1 (8,3)	14 (58,3)	0,007
Anemi	3 (20)	5 (26,3)	1 (9,1)	3 (25)	10 (41,6)	0,316

Trombosit düşüklüğü	8 (53,3)	7 (36,8)	7 (63,6)	8 (66,6)	13 (54,1)	0,499
GGT yüksekliği	4 (26,6)	5 (26,3)	0 (0)	2 (16,6)	4 (16,6)	0,534
AST yüksekliği	9 (60)	11 (57,8)	7 (63,6)	7 (58,3)	20 (83,3)	0,364
ALT yüksekliği	6 (40)	10 (52,6)	3 (27,2)	4 (33,3)	12 (50)	0,595
ALP yüksekliği	1 (6,6)	5 (26,3)	1 (9,1)	3 (25)	8 (33,3)	0,279
INR yüksekliği	7 (46,6)	10 (52,6)	9 (81,2)	6 (50)	14 (58,3)	0,438
Albümin düşüklüğü	8 (53,3)	7 (36,8)	7 (63,6)	8 (66,6)	15 (%62)	0,638

*n (%) şeklinde verilmiştir. **ALP:** Alkalen Fosfataz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

Hepatosellüler tip kolestazın beş alt grubu laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında ALP ve direk bilirubin başlangıç ortanca değeri açısından istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,027/ p=0,035$). Başvuru anındaki direk bilirubin ortanca değeri enfeksiyon hastalıkları grubunda konjenital kalp hastalıkları grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,045$). Başvuru anındaki direk bilirubin değeri ortanca değeri metabolik hastalıklar grubunda konjenital kalp hastalıkları grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,015$). Başvuru anındaki direk bilirubin ortanca değeri diğer grubunda ise konjenital kalp hastalığı grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,018$). Başvuru anındaki ALP ortanca değeri açısından beş grup arasında karşılaştırıldığında metabolik hastalıklar grubunda enfeksiyon grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,008$). ALP yüksekliği metabolik hastalıklar grubunda konjenital kalp hastalığı grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,028$). ALP yüksekliği TPN ilişkili toksik kolestaz cerrahi patolojiler grubunda konjenital kalp hastalığı grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,031$). Hepatosellüler tip kolestaz beş alt grubu arasında diğer laboratuvar sonuçları açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarının laboratuvar sonuçları tablo 4. 15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hepatosellüler neonatal kolestazda laboratuvar bulguları.

	Enfeksiyon n:15	Metabolik n:19	Konjenital kalp hastalığı n:11	TPN ilişkili - cerrahi n:12	Diğer n:24	p
Lökosit	12,6 x 10 ³ /μ (1,3-19,6)	11,1 x 10 ³ /μ (5-25,4)	13 x 10 ³ /μ (4,8-7,37)	11,5 x 10 ³ /μ (0,9-106)	10,8 x 10 ³ /μ (2,5-26)	0,812
Hemoglobin	14,2 (8,6-17,7)	16,5 (8,4-20,8)	17 (10,6-8,7)	13,55 (9,9-19,5)	12,45 (6,2-22,6)	0,165
Trombosit	13 x 10 ³ /μL (5-877)	182 x 10 ³ /μL (18-446)	136 x 10 ³ /μL (34-327)	112 x 10 ³ /μL (11-279)	146 x 10 ³ /μL (26-625)	0,417
INR	1,6 (1-4,5)	1,6 (1-5,1)	1,83 (1,3-5,7)	1,51 (1-2,7)	1,53 (1-3,7)	0,361
aPTT	36,7 (25,8-137,5)	36 (28-103,2)	40,95 (31-62,6)	35,5 (23-98,7)	38,55 (27,8-82)	0,588
PT	19,9 (12,2-49,9)	15,5 (11,4-55,9)	16,1 (12,8-40,7)	17,15 (11,6- 29,5)	17,7 (11,9-38)	0,873
Albümin	2,9 (1,8-4,3)	3,3 (1,2-4,1)	2,8 (2,3-3,5)	2,75 (2,3-3,7)	2,9 (1,7-4,3)	0,524
Total bilirubin başlangıç	8,1 (2,8-18,4)	13,9 (1,4-24,9)	6,7 (3,7-15,1)	5,6 (1-17,2)	5,9 (1,7-24,2)	0,259
Direk bilirubin başlangıç	2,3 (0,3-9)	1,9 (0,1-9,4)	0,4 (0,3-3,1)	0,95 (0,3-2,2)	2,4 (0,3-10,5)	0,035
Total bilirubin maksimum	13,4 (3,3-31,6)	15,1 (2,1-28,2)	9,8 (3,6-17,4)	14,4 (7,3-23,5)	15,8 (5,1-41,6)	0,372
Direk bilirubin maksimum	5,2 (2-19,7)	4,5 (1-12,6)	3,1 (1,2-10,1)	5,2 (2,9-13,1)	7,1 (2,2-21,3)	0,076
Total bilirubin son	3,3 (0,6-40,8)	4,2 (0,8-28)	2,4 (0,5-16,2)	4,5 (0,6-23,5)	9,7 (0,3-34,9)	0,377
Direk bilirubin son	2 (0,2-18,9)	2 (0,3-13,2)	1,5 (0,1-5,3)	2,4 (0,3-13,1)	4,2 (0,1-18,2)	0,457
AST başlangıç	111 (23-2541)	123 (25-603)	79 (27-1379)	79 (27-890)	150 (23-1404)	0,621
AST maksimum	298 (27-4203)	186 (26-3282)	1379 (35-4202)	306 (104-5159)	225 (28-6985)	0,186
AST son	50 (22-496)	71 (17-746)	74 (17-4202)	51 (12-288)	71 (14-457)	0,970

ALT başlangıç	22 (6-691)	51 (11-612)	15 (8-366)	24 (4-233)	48 (5-393)	0,494
ALT maksimum	100 (16-965)	94 (19-2635)	355 (12-1807)	153 (18-528)	132 (13-1893)	0,478
ALT son	28 (7-107)	37 (8-179)	42 (6-1807)	41 (1-140)	34 (3-419)	0,782
GGT başlangıç	174 (25-442)	171 (18-528)	41 (16-106)	114 (29-287)	99 (38-605)	0,344
GGT son	110 (47-472)	69 (13-511)	42 (14-583)	231 (15-483)	92 (25-540)	0,610
ALP başlangıç	196 (79-408)	305 (90-979)	182 (112-450)	270 (140-1012)	224 (36-1188)	0,027
ALP son	234 (77-397)	238 (118-1438)	171 (70-486)	186 (26-855)	224 (36-1634)	0,161
Albümin	2,9 (1,8-4,3)	3,3 (1,2-4,1)	2,8 (2,3-3,5)	2,8 (2,3-3,7)	2,9 (1,7-4,3)	0,851

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **ALP:** Alkalen Fosfataz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz.

Yatış süresi ve exitus olan hasta sayısı açısından beş grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Hastaneye postnatal yatış günü ortanca değeri açısından beş grup karşılaştırıldığında metabolik hastalıklar, konjenital kalp hastalığı, TPN ilişkili toksik kolestaz cerrahi patolojiler ve diğer grubuna göre daha fazla gün sayısı olarak saptandı ve (sırasıyla $p=0,013$ / $p=0,001$ / $p=0,007$) olarak saptandı. Hepatoesellüler tip kolestaz alt gruplarının hastanede yatış süreleri, postnatal yatış günleri ve exitus olan hasta sayısı Tablo 4.16’da belirtilmiştir.

Tablo 4.16. Hepatosellüler neonatal kolestaz olgularında prognoz, başvuru günleri ve izlem süreleri.

İzlem*	Enfeksiyon n:15 (%)	Metabolik n:19 (%)	Konjenital kalp hastalığı n:11 (%)	TPN ilişkili - cerrahi n:12 (%)	Diğer n:24 (%)	p
Yatış süresi	25 (4-122)	15 (2-155)	25 (7-75)	31.5 (5-210)	21.5 (4-384)	0,121
Postnatal Yatış günü	3 (1-62)	14 (3-29)	3 (1-25)	2.5 (1-19)	3 (1-82)	0,027
Ex olan hasta sayısı	8 (%53,3)	10 (%52,6)	8 (%72,7)	9 (%75)	12 (%37,5)	0,501

* Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

4.3. GEBELİK HAFTASINA GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar gebelik haftasına göre 32 haftadan önce (n:14), 32 -36^{6/7} hafta (n:21), 37 hafta ve üzerinde ise (n:57) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Cinsiyetlerine göre üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,465). Hastaların hastaneye postnatal başvuru günü ortanca değeri <32 hafta olan hasta grubunda 9,5 gün (min:1-max:82), 32 -36^{6/7} hafta arası olan hasta grubunda 3 gün (min:1-max:30), 37 hafta ve üzeri olan hasta grubunda ise 7 gün (min:1-max:62) şeklinde bulundu. Hastaneye başvuru gün sayıları üç grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,351).

Her üç grupta da en sık hastaneye başvuru şikayeti solunum sıkıntısı idi ve üç grup arasında solunum sıkıntısı ile başvuru açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,487). Diğer başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldığında batın distansiyonu açısından <32 hafta olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek olarak saptandı (p=0,009). Canlandırma öyküsü varlığı üç grup arasında karşılaştırıldığında farklılık saptandı (p=0,02). Bu farklılık canlandırma öyküsünün 32 -36^{6/7} hafta olan hasta grubunda, 37 hafta ve üzeri olan gruba göre daha yüksek saptanması nedeniyle bulundu (p<0,01). Sezaryan ile doğum oranı 32 hafta altı ve 32-36^{6/7} hafta olanlarda, 37 hafta ve üzeri olanlara göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,005).

Fizik muayene bulgularına göre üfürüm açısından >37 hafta olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,03). Fizik muayene bulgusu olarak batın distansiyonu, gelişme geriliği ve kardeş ölüm öyküsü <32 hafta olan grupta, diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,009 / p<0,001 / p=0,009). Sezaryan ile doğum <32 hafta olan grupta, NVY ile doğum >37 hafta olan grupta daha yüksek saptandı (p=0,006). Gebelik haftasına göre diğer başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları açısından her üç grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0,05). Gebelik haftasına göre cinsiyet, başvuru şikayetleri, doğum şekli, öykü ve fizik muayene bulgularının her üç grup arasında karşılaştırılması Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Gebelik haftasına göre cinsiyet, başvuru şikayetleri, doğum şekli, öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

	<32 hafta n (%)	32-36 ^{6/7} hafta n (%)	≥37 hafta n (%)	p
Cinsiyet				
Kız	7 (50)	14 (66,7)	28 (49,1)	0,374
Erkek	7 (50)	7 (33,3)	29 (59,9)	
Başvuru şikayeti				
Kusma	4 (28,6)	2 (9,5)	5 (8,8)	0,114
Sarılık	2 (14,3)	9 (42,9)	20 (35,1)	0,202
Solunum sıkıntısı	9 (64,3)	11 (52,4)	26 (45,6)	0,487
Beslenme güçlüğü	6 (42,9)	5 (23,8)	17 (29,8)	0,481
Batın distansiyonu	8 (57,1)	5 (23,8)	10 (17,5)	0,009
Öykü				
Aile öyküsü var	0 (0)	2 (9,5)	1 (1,8)	0,088
Kardeş ölüm öyküsü	3 (21,4)	2 (9,5)	1 (1,8)	0,009
Akrabalık	3 (21,4)	4 (19)	17 (29,8)	0,459
Fizik muayene				
İkter	3 (21,4)	9 (42,9)	21 (36,8)	0,504
Hepatomegali	1 (7,1)	7 (33,3)	21 (36,8)	0,09
Splenomegali	0 (0)	3 (14,3)	8 (14)	0,387
Üfürüm	0 (0)	8 (38,1)	26 (45,6)	0,030
Dismorfik bulgular	1 (7,1)	4 (19)	15 (16,3)	0,783
Hipotoni	0 (0)	5 (23,8)	12 (21)	0,145
Akolik gayta	1 (7,1)	3 (14,3)	3 (5,3)	0,504
Batın distansiyonu	9 (64,3)	5 (23,8)	12 (21)	0,005
Kutis marmoratus	2 (14,3)	1 (4,8)	3 (5,3)	0,308
Gelişme geriliği	11 (78,6)	5 (23,8)	12 (21,2)	<0,001
Doğum şekli				
C/S	11 (78,6)	16 (76,2)	25 (43,9)	0,006
NVY	3 (21,4)	3 (14,3)	30 (52,6)	

C/S: Sezaryen, **HM**: Hepatomegali, **NVY**: Normal vajinal yol, **P**: Persentil, **SM**: Splenomegali.

Eşlik eden bulgular üç hasta grubu arasında karşılaştırıldığında intraventriküler kanama, TPN alımı ve sepsis ve NEK varlığı açısından istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla $p<0,001$ / $p=0,007$ / $p=0,031$ / $p<0,001$). İntraventriküler kanama için <32 hafta olan hastalar, $32-36^{6/7}$ hafta ile >37 hafta olan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). TPN alımı açısından <32 hafta olan hastalar, $32-36^{6/7}$ hafta ve >37 hafta olan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,012$). TPN alım ortanca günleri <32 hafta olan hasta grubunda 20 gün, $32-36^{6/7}$ hafta olan hasta grubunda 18 gün, >37 hafta olan grupta 12 gün olarak saptandı. Sepsis eşlik eden hastalar üç grup arasında karşılaştırıldığında <32 hafta olan hastalarda, $32-36^{6/7}$ hafta ve >37 hafta olan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p=0,031$). NEK varlığı <32 hafta olan grupta, $32-36^{6/7}$ hafta olan ve >37 hafta olan gruba göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Gebelik haftasına göre diğer eşlik eden durumlar açısından (Konjenital kalp hastalığı, asfiksi, RDS, nöbet varlığı, kanama bulgusu, hipotiroidi, hipoglisemi, adrenal yetmezlik ve UVK öyküsü) üç grup arasında farklılık saptanmadı ($p<0,05$). Gebelik yaşına göre eşlik eden durumların karşılaştırılması Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Gruplarda gebelik yaşına göre eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	<32 hafta n:14 n (%)	$32-36^{6/7}$ hafta n:21 n (%)	≥ 37 hafta n:57 n (%)	P
Konjenital kalp hastalığı	9 (64,3)	17 (81)	48 (84,2)	0,243
Asfiksi	2 (14,3)	5 (23,8)	22 (39,0)	0,639
RDS	1 (7,1)	1 (4,8)	0 (0)	0,064
Sepsis	11 (78,6)	12 (57,1)	23 (40,4)	0,031
NEK	6 (42,9)	1 (4,8)	2 (3,5)	<0,001
DİK	7 (50)	10 (47,6)	26 (45,6)	0,759
Nöbet	5 (35,7)	6 (28,6)	12 (21)	0,479
Kanama	8 (57,1)	10 (47,6)	22 (38,6)	0,435
Hipotiroidi	2 (14,3)	2 (9,5)	1 (1,7)	0,083
Hipoglisemi	6 (42,9)	6 (28,6)	11 (19,3)	0,173
Adrenal yetmezlik	0 (0)	1 (4,8)	2 (3,5)	0,639
Solunum yetmezliği	8 (57,1)	12 (57,1)	33 (57,9)	0,998

UVK öyküsü	10 (71,4)	14 (66,7)	27 (47,4)	0,153
İVK	9 (64,3)	4 (19)	21 (22,8)	<0,001
TPN	13 (92,9)	13 (61,9)	28 (49,1)	0,012

DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK:** İntraventriküler kanama, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **TPN:** Total parenteral beslenme, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

Başvuru anındaki ve izlemdeki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında her üç grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 4.19’da gebelik yaşına göre laboratuvar sonuçları karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Gruplarda gebelik yaşına göre başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Başvuru tetkikleri	<32 hafta	32-36 ^{6/7} hafta	≥37 hafta	p
	n:14 n (%)	n:21 n (%)	n:57 n (%)	
Direk bilirubinemi	6 (42,9)	8 (38,1)	23 (40,4)	0,961
Anemi	6 (42,9)	6 (28,6)	14 (24,6)	0,395
Trombositopeni	8 (57,1)	11 (52,4)	28 (49,1)	0,857
AST yüksekliği	6 (42,9)	14 (66,7)	41 (71,9)	0,119
ALT yüksekliği	4 (28,6)	7 (33,3)	29 (50,9)	0,076
ALP yüksekliği	4 (28,6)	5 (23,8)	10 (17,5)	0,607
GGT yüksekliği	1 (7,1)	5 (23,8)	13 (22,8)	0,653
INR yüksekliği	8 (61,5)	12 (63,2)	40 (71,4)	0,688
Albümin düşüklüğü	9 (64,3)	13 (61,9)	26 (45,6)	0,276

*n (%) şeklinde verilmiştir. **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

Gebelik haftasına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ALP başlangıç ortanca değeri <32 hafta olan hastalarda, 32-36 ^{6/7} hafta ve ≥37 hafta olan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,013). Diğer laboratuvar sonuçları (Lökosit, hemoglobin, trombosit, INR, aPTT, PT, albümin, total bilirubin başlangıç, total bilirubin maksimum, total bilirubin son ve direk bilirubin başlangıç, direk bilirubin maksimum, direk bilirubin son değeri, GGT başlangıç ve son, ALP son ortanca değerleri) açısından her üç gebelik haftasına göre istatistiksel farklılık saptanmadı. (p>0,05). Tablo 4.20’de gebelik yaşına göre laboratuvar sonuçları karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Gebelik yaşına göre hastaların laboratuvar bulguları.

	<32 hafta n:14	32-36 ^{6/7} hafta n:21	≥37 hafta n:57	p
Lökosit	7,3 x 10 ³ /μ (1,3-22,4)	11,6 x 10 ³ /μ (0,9-106)	12 x 10 ³ /μ (2,5-27,3)	0,483
Hemoglobin	13,15 (8,6-18,2)	16,2 (8-22,6)	13,7 (6,2-21,1)	0,209
Trombosit	141 x 10 ³ /μL (5-625)	140 x 10 ³ /μL (10-428)	149 x10 ³ /μL (18-877)	0,192
INR	1,35 (1-2,4)	1,42 (1-5,1)	1,68 (1-5)	0,254
aPTT	35,45 (23-98,7)	39,1 (30-137,5)	38,2 (25-86)	0,343
PT	15,4 (11,6-28,9)	15,7 (11,6-55,9)	17,6 (11,4-46,5)	0,699

Albümin	2,75 (1,7-4,3)	2,9 (1,2-4,1)	3,1 (1,9-4,3)	0,282
Total bilirubin başlangıç	4.8 (1-17,9)	6.4 (2,8-19,7)	8 (1,4-24,9)	0,146
Direk bilirubin başlangıç	1.7 (0,3-7,2)	1.3 (0,2-9)	1.5 (0,1-10,5)	0,556
Total bilirubin maksimum	12.9 (2,5-31,6)	12.1 (3,3-28,2)	15.1 (1,3-41,6)	0,256
Direk bilirubin maksimum	6.6 (2,1-15,1)	5.2 (1,1-19,8)	4.8 (0,3-21,3)	0,867
Total bilirubin son	7.45 (0,8-15,5)	5.6 (0,3-23,5)	5 (0,3-40,8)	0,664
Direk bilirubin son	2.95 (0,3-11,5)	3.2 (0,1-13,1)	2 (0,1-19,2)	0,782
AST başlangıç	53.5 (23-328)	88 (27-949)	126 (18-2541)	0,924
ALT başlangıç	23.5 (4-142)	23 (6-666)	51 (5-691)	0,264
AST maksimum	182 (26-5159)	298 (35-1431)	396 (27-6985)	0,250
ALT maksimum	140 (13-528)	169 (12-666)	171 (13-2635)	0,193
AST son	50.5 (12-350)	71 (17-746)	72 (14-4202)	0,838

ALT son	37.5 (1-170)	28 (6-419)	36.5 (3-1807)	0,637
GGT başlangıç	82.5 (38-178)	117 (18-442)	133 (16-1508)	0,189
GGT son	85 (35-483)	108 (15-1707)	91 (13-1534)	0,316
ALP başlangıç	246 (95-1144)	202 (79-932)	226 (36-1188)	0,013
ALP son	279.5 (26-1004)	301 (77-1634)	208.5 (62-1438)	0,165

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz.

Gruplar arası prognoz açısından karşılaştırıldığında exitus sayısı ve postnatal yatış günleri için anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,328$ / $p=0,347$). Gebelik haftasına göre hastanede yatış süresi açısından karşılaştırıldığında <32 hafta olanlarda, 32-36^{6/7} hafta arasında olanlar ve >37 hafta olanlara göre daha yüksek saptandı ($p=0,036$). Gebelik haftasına göre grupların prognoz, yatış süresi ve postnatal yatış günleri Tablo 4.21’de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Gebelik haftasına göre grupların prognoz ve izlem süreleri.

	<32 hafta n:14 n (%)	32-36^{6/7} hafta n:21 n (%)	≥37 hafta n:57 n (%)	P
Yatış süresi	45 (2-110)	27 (4-248)	20 (4-384)	0,036
Postnatal yatış günü	10 (1-82)	3 (1-30)	7 (1-62)	0,347
Ex olan hasta sayısı	10 (71,4)	13 (61,9)	29 (50,9)	0,328

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.4. TOTAL PARENTERAL BESLENME SÜRELERİNE GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar TPN alım günü 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grupların öykü, fizik muayene bulguları, eşlik eden durumlar ve seyri karşılaştırıldı. Neonatal kolestaz ile izlenen 95 hastadan 57 tanesinde (%60) TPN alımı mevcuttu. 57 hastanın 31'inde (%32,6) >15 gün üzerinde TPN alımı mevcuttu, 26'sında (%27,4) ise ≤15 gün TPN alımı saptandı. TPN >15 gün üzeri olan grupta hastaneye başvuru zamanı ortanca günü üç gün (min:1-max:28) ve ≤15 gün alan grupta ise dört gündü ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,672/ 0,739). Doğum ağırlıkları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0,384). Başvuru sırasında kolestazı olan hasta >15 gün TPN alan grupta 10 hasta (%32,3), ≤15 gün olan grupta ise sekiz hasta (%30,8) idi ve iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0,121).

Geliş şikayetleri açısından karşılaştırıldığında batın distansiyonu >15 gün TPN alan hastalarda, ≤15 gün TPN alan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,034). Kardeşte ölüm öyküsü >15 gün TPN alan hastalarda, ≤15 gün TPN alan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,049). Canlandırma öyküsü >15 gün TPN alan grupta 13 hastada (%41,9), ≤15 gün TPN alan grupta ise beş hastada (%19,2) saptandı ve iki grup arasında farklılık yoktu (p=0,066). Diğer öykü, fizik muayene bulgularında farklılık saptanmadı (p>0,005). Grupların öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Parenteral beslenme süresi 15 günden kısa ve uzun olan gruplarda öykü ve fizik muayene bulguları.

Özellik	>15 gün (n:31) n (%)	≤15 gün (n:26) n (%)	P
Cinsiyet			0,973
Kız	17 (54,8)	12 (46,2)	
Erkek	14 (45,2)	14 (53,8)	
Başvuru şikayeti			0,070
Kusma	6 (19,4)	0 (0)	

Sarılık	7 (22,6)	4 (15,4)	0,727
Solunum sıkıntısı	19 (61,3)	12 (46,2)	0,263
Beslenme güçlüğü	13 (41,9)	5 (19,2)	0,149
Batın distansiyonu	14 (45,2)	4 (15,4)	0,034
Öykü			
Aile öyküsü var	1 (3,2)	1 (3,8)	0,097
Kardeş ölüm öyküsü	6 (26,1)	4 (14,8)	0,049
Akrabalık	8 (25,8)	3 (11,5)	0,173
Fizik muayene			
Vücut ağırlığı <10 P	5 (21,7)	7 (36,8)	0,469
Baş çevresi <10 P	2 (6,5)	4 (15,4)	0,425
Gelişme geriliği	12 (38,7)	6 (23,1)	0,374
İkter	7 (22,6)	6 (23,1)	0,965
Hepatomegali	8 (25,8)	4 (15,4)	0,525
Splenomegali	4 (12,9)	1 (3,8)	0,226
Üfürüm	13 (41,9)	12 (46,2)	0,249
Dismorfik bulgular	6 (19,4)	3 (11,5)	0,694
Hipotoni	4 (12,9)	5 (19,2)	0,665
Nöbet	10 (32,3)	9 (34,6)	0,516
Akolik gayta	2 (6,5)	0 (0)	0,137
Batın distansiyonu	15 (48,4)	7 (26,9)	0,097
Kutis marmoratus	5 (16,1)	1 (3,8)	0,074
Doğum şekli			
C/S	20 (64,5)	17 (65,4)	0,431
NVY	7 (22,6)	8 (30,8)	

C/S: Sezaryen, **HM:** Hepatomegali, **HSM:** Hepatosplenomegali, **NVY:** Normal spontan vajinal yolla doğum, **P:** Persentil.

Gruplar arasında eşlik eden durumlara baktığımızda konjenital kalp hastalığı ve NEK açısından iki grup arasında farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,018$ / $p=0,001$). Konjenital kalp hastalığı ≤ 15 gün TPN alan grupta, >15 gün TPN alan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,018$). Diğer eşlik eden durumlar (Asfiksi, RDS, DİK, UVK öyküsü, İVK varlığı, sepsis, nöbet, kanama bulgusu, hipotiroidi, hipoglisemi, adrenal

yetmezlik varlığı) açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Neonatal kolestaza eşlik eden durumlar TPN alım süresine göre Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Parenteral beslenme gününe göre 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan gruplarda eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	>15 gün (n:31) (%)	≤15 gün (n:26) (%)	P
Konjenital kalp hastalığı	25 (80,6)	26 (100)	0,018
Asfiksi	6 (19,3)	7 (26,9)	0,370
RDS	0 (0)	2 (7,7)	0,116
Sepsis	19 (61,3)	17 (65,4)	0,750
NEK	10 (31,2)	0 (0)	0,001
DİK	17 (54,8)	18 (69,2)	0,266
Nöbet	10 (32,2)	9 (34,6)	0,851
Kanama	16 (51,6)	16 (61,5)	0,452
Hipotiroidi	5 (16,1)	1 (3,8)	0,132
Hipoglisemi	6 (19,3)	11 (42,3)	0,059
Adrenal yetmezlik	1 (3,7)	1 (3,4)	0,959
Solunum yetmezliği	21 (67,7)	22 (84,6)	0,140
UVK öyküsü	24 (77,4)	20 (76,9)	0,965
İVK	10 (32,2)	7 (26,9)	0,661

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK:** İntraventriküler kanama, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

Gruplar arasında laboratuvar bulgularına bakıldığında hemoglobin ve INR sonucu TPN ≤15 gün alan grupta, TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,024 / 0,005$). Takip sırasında taburculuk öncesi total bilirubin ve direk bilirubin değerine baktığımızda TPN ≤15 gün alan grupta, TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,029 / 0,034$). ALT maksimum ölçülen değeri TPN ≤15 gün alan

grupta, TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,048). Diğer laboratuvar bulguları (Lökosit, trombosit, aPTT, PT, albümin, total bilirubin başlangıç ve maksimum, direk bilirubin başlangıç ve maksimum, AST geliş-maksimum-son değeri, ALT geliş-son değeri, ALP geliş-son ve GGT geliş-son değeri) açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı (p>0,05). TPN alım gününe göre laboratuvar sonuçları Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Parenteral beslenme günü 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan grupların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları*	>15 gün (n:31)	≤15 gün (n:26)	p
Lökosit	12,2 x 10 ³ /μ (6,3-106)	10,8 x 10 ³ /μ (7,5-19,4)	0,724
Hemoglobin	13,6 (8-17,1)	16,5 (13,4-22,6)	0,024
Trombosit	149 x 10 ³ /μL (34-428)	101 x 10 ³ /μL (18-150)	0,548
INR	1,7 (1-2,9)	1,9 (1-5,1)	0,005
aPTT	34,2 (27-98,7)	35 (30-103)	0,132
PT	19,2 (11,6-33,6)	18,7 (12-56)	0,093
Albümin	2,9 (1,7-4,1)	3,2 (2,2-3,5)	0,630
Total bilirubin başlangıç	5,8 (1-19,7)	7 (1,6-17,9)	0,506
Direk bilirubin başlangıç	1,3 (0,2-7,9)	1 (0,3-9,1)	0,949
Total bilirubin maksimum	13 (3,6-31,6)	14,7 (2,5-41,6)	0,892
Direk bilirubin maksimum	7,3 (1,2-19,8)	4,8 (0,3-21,3)	0,136

Total bilirubin son	2,4 (0,4-23,5)	7,2 (0,3-40,8)	0,029
Direk bilirubin son	1,5 (0,1-13,1)	3,1 (0,1-19,2)	0,034
AST başlangıç	103 (23-890)	138 (37-2541)	0,171
AST maksimum	251 (66-1157)	944 (72-4202)	0,093
AST son	55 (30-164)	80 (31-4202)	0,481
ALT başlangıç	43 (6-233)	54 (8-691)	0,320
ALT maksimum	152 (58-531)	324 (19-1807)	0,048
ALT son	36 (10-123)	21 (1-1807)	0,631
GGT başlangıç	185 (127-1012)	196 (90-932)	0,579
GGT son	50 (15-1707)	47 (14-403)	0,865
ALP başlangıç	197 (47-1012)	202 (90-1188)	0,328
ALP son	338 (102-1634)	203 (112-671)	0,949

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

Hastaların postnatal yatış günleri ve prognoz karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastanede izlem süresi TPN >15 gün alan grupta $\leq$ TPN 15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). TPN >15 gün ve TPN ≤ 15 gün alan gruplar arası APRI değeri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,284$). TPN alım günlerine göre postnatal yatış günleri, hastanede izlem süresi ve prognozları Tablo 4.25'te belirtilmiştir.

Tablo 4.25. Parenteral beslenme süresi 15 günden fazla, 15 gün ve daha azı olan gruplarda prognoz, postnatal yatış günleri ve hastanede izlem süreleri.

	>15 gün (n:31)	≤15 gün (n:26)	p
Postnatal yatış günü	3 (1-28)	4 (1-62)	0,395
Hastanede izlem süresi	50 (13-384)	23 (2-98)	<0,001
Ex olan hasta sayısı	24 (%77,4)	17 (65,3)	0,318

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.5. DOĞUM AĞIRLIĞINA GÖRE GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğan dönemi kolestazı ile izlenen hastalar doğum ağırlıklarına göre 2000 g altı ve 2000 g üzeri doğanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı <2000 g olan 22 hasta (%23,7), ≥ 2000 g olan 71 hasta (%76,3) saptandı. İki grup öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, eşlik eden bulgular ve prognoz açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyetler açısından fark saptanmadı ($p=0,774$). Ortanca başvuru gün sayısı <2000 g olanlarda üç gün (min:1 - max:22) diğer grupta ise 7 gün (min:1 - max:82) olarak saptandı. Çalışmamızda <2000 g olan hastalarda kolestaz saptanma yaşı ortalama değeri 12 gün, ≥ 2000 g olan hastalarda kolestaz saptanma yaşı ortalama değeri 10 gün idi ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,862$). Doğum ağırlığı <2000 g olan doğan bebeklerde ortalama gebelik haftası 31 hafta (min:24 - max:39), ≥ 2000 g olan grupta 38 hafta (min:28 - max:41) olarak hesaplandı.

Geliş şikayetleri açısından baktığımızda solunum sıkıntısı ve batın distansiyonu <2000 g olan grupta, ≥ 2000 g olan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,046$ / $0,017$). Diğer geliş şikayetleri açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aile öyküsü, kardeşte ölüm öyküsü ve akrabalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sezaryan ile doğum <2000 g olan grupta, NVY ≥ 2000 g üzeri olan grupta daha yüksek ve istatistiksel farklılık mevcut idi ($p=0,016$).

Başvuru sırasında kolestaz <2000 g doğan grupta sekiz hastada (%36,4), ≥ 2000 g üzeri doğan 30 hastada (%42,3) saptandı ve iki grup arasında farklılık görülmedi ($p=0,623$). Canlandırma öyküsü açısından <2000 g olan grupta %36,4, ≥ 2000 g olan grupta %18,8 idi ve her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,091$).

Fizik muayene bulgularına göre bakıldığında üfürüm, hepatomegali ve splenomegali ≥ 2000 g olan grupta, <2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$ / $p=0,043$ / $p=0,040$). Fizik muayene bulgusu olarak batın distansiyonu ve gelişme geriliği doğum ağırlığı <2000 g olan hasta grubunda, ≥ 2000 g olan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,003$ / $p=0,004$). Diğer fizik muayene bulgularında iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Doğum ağırlığına göre öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarının öykü ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

Özellik	<2000 g (n:22) n (%)	≥2000 g (n:75) n (%)	P
Cinsiyet			
Kız	11 (50)	38 (53,5)	0,774
Erkek	11 (50)	33 (46,5)	
Başvuru şikayeti			
Kusma	4 (18,2)	7 (9,9)	0,293
Sarılık	6 (27,3)	25 (35,2)	0,492
Solunum sıkıntısı	15 (68,2)	31 (43,7)	0,046
Beslenme güçlüğü	8 (36,4)	19 (26,8)	0,388
Batın distansiyonu	10 (45,5)	14 (19,7)	0,017
Öykü			
Aile öyküsü var	0 (0)	3 (4,2)	0,315
Kardeş ölüm öyküsü	5 (25)	13 (19,7)	0,219
Akrabalık	4 (18,2)	20 (28,2)	0,200
Fizik muayene			
Vücut ağırlığı <10 P	7 (36,8)	11 (22,4)	0,718
Baş çevresi <10 P	4 (18,2)	4 (5,6)	0,685
Gelişme geriliği	12 (54,5)	16 (22,2)	0,004
Sarılık	6 (27,3)	27 (38)	0,360
Hepatomegali	3 (3,6)	26 (36,6)	0,043
Splenomegali	0 (0)	12 (16,9)	0,040
Üfürüm	0 (0)	35 (49,3)	<0,001
Dismorfik bulgular	3 (13,6)	12 (16,9)	0,717
Hipotoni	2 (9,1)	14 (19,7)	0,251
Nöbet	7 (31,8)	17 (23,9)	0,463
Akolik gayta	1 (4,5)	6 (8,5)	0,546
Batın distansiyonu	12 (54,5)	15 (21,1)	0,003
Kutis marmoratus	2 (9,1)	5 (7)	0,752
Doğum şekli			
C/S	17 (77,3)	35 (49,3)	0,016

NVY	5 (22,7)	30 (42,3)	
-----	----------	-----------	--

C/S: Sezaryen, **HM**: Hepatomegali, **NVY**: Normal vajinal yol, **SM**: Splenomegali.

Eşlik eden bulgular karşılaştırıldığında umbilikal ven kateter öyküsü, RDS ve NEK varlığı <2000 g olan hastalarda, ≥2000 g üzeri olan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,029 / 0,011 / <0,001). İVK ve hipoglisemi varlığı <2000 g altı olan grupta, ≥2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,001 / 0,030). Diğer eşlik eden bulgular açısından doğum ağırlığına göre iki grup arasında farklılık saptanmadı (p>0,05). TPN alımı <2000 olan grupta 19 hasta (%86), ≥2000 g olan hasta grupta 37 hasta (%49,3) saptandı. TPN alımı ortanca gün sayısı <2000 g olan grupta 18, ≥2000 g olan grupta 14 gün olarak saptandı. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g olan gruplarda eşlik eden durumlar Tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥2000 g gruplarında eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	<2000 g (n:22) n (%)	≥ 2000 g (n:75) n (%)	p
Konjenital kalp hastalığı	18 (81,8)	57 (80,3)	0,874
Asfiksi	5 (22,7)	17 (23,9)	0,990
RDS	2 (9,1)	0 (0)	0,011
Sepsis	15 (68,2)	32 (45,1)	0,060
NEK	5 (22,7)	1 (1,4)	<0,001
DİK	12 (54,5)	32 (45,1)	0,439
Nöbet	7 (31,8)	17 (23,9)	0,463
Kanama	13 (59,1)	28 (39,4)	0,107
Hipotiroidi	3 (13,6)	3 (4,2)	0,118
Hipoglisemi	9 (40,9)	13 (18,3)	0,030
Adrenal yetmezlik	1 (4,5)	2 (2,8)	0,690
Solunum yetmezliği	13 (59,1)	41 (57,7)	0,912
UVK öyküsü	17 (77,3)	36 (50,7)	0,029
İVK	11 (50)	11 (15,59)	0,001
TPN	19 (86)	37 (49,3)	0,156

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **İVK**: İntraventriküler kanama, **NEK**: Nekrotizan enterokolit, **RDS**: Respiratuvar distres sendromu, **TPN**: Total parenteral nutrisyon, **UVK**: Umbilikal ven kateterizasyonu.

Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit ortanca değeri ≥2000 g olan hasta grubunda, <2000 g olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (p= 0,016). AST ve ALT başlangıç ortanca değeri ≥2000 g olan hasta grubunda, <2000 g olan

hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,021$ / $p=0,021$). Diğer laboratuvar bulguları (Hemoglobin, trombosit, INR, aPTT, PT, albümin, total bilirubin geliş-maksimum-son değeri, direk bilirubin geliş-mmaksimum-son değeri, AST maksimum ve son değeri, ALT maksimum ve son değeri, GGT başlangıç ve son, ALP başlangıç ve son değeri) açısından iki grup arasından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Doğum ağırlığına göre laboratuvar bulguları Tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g gruplarında laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları*	<2000 g (n:22)	≥ 2000 g (n:71)	p
Lökosit	$8,54 \times 10^3 / \mu$ (1,3 - 19,4)	$12 \times 10^3 / \mu$ (0,9 - 106)	0,016
Hemoglobin	13,9 (8 - 22,6)	13,5 (6,2 - 21,1)	0,694
Trombosit	$141 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (5 - 428)	$149 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (10 - 877)	0,846
INR	1,6 (1 - 5,1)	1,5 (1 - 5,7)	0,575
aPTT	36 (23 - 137,5)	40 (25 - 86)	0,823
PT	18,7 (11,6 - 55,9)	16,1 (11,4 - 46,5)	0,808
Albümin	2,8 (1,7 - 3,7)	3 (1,2 - 4,3)	0,096
Total bilirubin başlangıç	5,2 (1 - 17,9)	8 (1,4 - 24,9)	0,076
Direk bilirubin başlangıç	1,4 (0,3 - 9,1)	1,5 (0,1 - 10,5)	0,444
Total bilirubin maksimum	12,9 (2,5 - 31,6)	13,9 (1,3 - 41,6)	0,588
Direk bilirubin maksimum	5,9 (2,1 - 19,8)	4,7 (0,3 - 21,3)	0,224
Total bilirubin son	9,5 (0,8-23,6)	4,4 (0,3-40,8)	0,240
Direk bilirubin son	4,2 (0,3-13,2)	1,6 (0,1-19,2)	0,094
AST başlangıç	71 (23-949)	126 (18-2541)	0,021
AST maksimum	184(26-5159)	386(27-6985)	0,133

AST son	64(12-496)	71(14-4202)	0,800
ALT başlangıç	24 (4-666)	47(5-691)	0,021
ALT maksimum	125(13-666)	173(12-2635)	0,118
ALT son	38(1-140)	36(3-1807)	0,894
GGT başlangıç	87(18-442)	109(16-1508)	0,354
GGT son	108(23-1707)	87(13-1534)	0,685
ALP başlangıç	217(95-1012)	221(36-1188)	0,942
ALP son	299(26-1634)	217(62-1438)	0,295

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

Doğum ağırlığına göre iki grup arasında hastanede yatış süresi, postnatal yatış günü, ex olan hasta sayısı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Doğum ağırlığına göre grupların yatış süresi, postnatal yatış günü ve prognozu Tablo 4.29'da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Doğum ağırlığı <2000 g ve ≥ 2000 g olan grupların prognoz ve izlem süreleri.

İzlem	<2000 g (n:22)	≥ 2000 g (n:75)	p
	n (%)	n (%)	
Yatış süresi	37 (2-210)	22(4-384)	0,089
Postnatal yatış günü	3 (1-22)	7(1-82)	0,097
Ex olan hasta sayısı	16 (72,7)	36(50,7)	0,071

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.6 YAŞAYAN VE EKSİTUS OLAN HASTA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Neonatal kolestaz ile takip edilen hastalar iyileşen ve ex olan hastalar olarak ikiye ayrıldı. Yaşayan hasta sayısı 41 (%43,2), kaybedilen hasta sayısı 54 (%56,8) olarak görüldü. Beş hasta sevk edildi. Yaşayan ve exitus olan hastalar arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,059$ / $p=0,218$ / $p=0,515$). Hastaların hastaneye yatış ortalama günü yaşayan hasta grubunda altı gün (min:1 - max:82), exitus olan hasta grubunda beş gün (min:1 - max:62) olarak saptandı. Doğum ağırlığı ortalama değeri yaşayan hasta grubunda 2893 gr (min:1260 - 3700), exitus olan hasta grubunda 2790 gr (min:805 - max:4340) olarak saptandı. Yaşayan hasta grubunda ortalama gebelik haftası 38 hafta olduğu (min:26 - max:41), exitus olan hasta grubunda ortalama gebelik haftası 37 hafta (min:24 - max:41) olduğu görüldü. Yaşayan hasta grubunda 41 hastanın 11'i (%26,8) <37 hafta olarak, exitus olan hasta grubunda 54 hastanın 21'i (%38,8) <37 hafta olarak saptandı. Prematürite olan hastalarda exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,014$). Yaşayan yedi hastada (%7,1), exitus olan yedi hastada (%12,9) obstruktif tip kolestaz saptandı.

Başvuru sırasında solunum sıkıntısı ve batin distansiyonu varlığı exitus olan hastalarda, yaşayan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,009$ / $0,039$). Diğer başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında sarılık yaşayan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,037$). Fizik muayenede batin distansiyonu, kutis marmoratus ve dismorfik bulgular varlığı exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,033$ / $p=0,017$ / $p=0,031$). Diğer fizik muayene bulguları için her iki grup için anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Cinsiyet, doğum şekli, öykü, fizik muayene ve geliş şikayetleri Tablo 4.30'da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarının öykü ve fizik muayenelerinin karşılaştırılması.

Özellik	Eksitus (n:54) n (%)	İyileşen (n:41) n (%)	P
Cinsiyet			
Kız	30 (55,6)	20 (48,8)	0,515
Erkek	24 (44,4)	21 (51,2)	
Başvuru şikayeti			
Kusma	5 (9,3)	6 (14,6)	0,417
Sarılık	14 (25,9)	17 (41,5)	0,110
Solunum sıkıntısı	33 (61,1)	14 (34,1)	0,009
Beslenme güçlüğü	17(31,5)	11 (26,8)	0,622
Batın distansiyonu	18 (33,3)	6 (14,6)	0,039
Öykü			
Aile öyküsü var	3 (5,6)	0 (0)	0,297
Kardeş ölüm öyküsü	12 (23,5)	6 (16,2)	0,392
Akrabalık	13 (24,1)	11 (26,8)	0,573
Fizik muayene			
Vücut ağırlığı <10 P	11 (28,9)	7 (23,3)	0,408
Sarılık	14 (25,9)	20 (48,8)	0,037
Hepatomegali	17 (31,5)	13 (31,7)	0,981
Splenomegali	7 (13)	5 (12,2)	0,911
Üfürüm	21 (38,9)	15 (36,6)	0,819
Dismorfik bulgular	13 (24,1)	3 (7,3)	0,031
Hipotoni	10 (18,5)	7 (17,1)	0,856
Gelişme geriliği	12 (22,2)	16 (39)	0,075
Akolik gayta	3 (5,6)	4 (9,8)	0,438
Batın distansiyonu	20 (37)	7 (17,1)	0,033
Kutis marmoratus	7 (13)	0 (0)	0,017
Doğum şekli			
C/S	33 (61,1)	19 (46,3)	0,199
NVY	17 (31,5)	19 (46,3)	

C/S: Sezaryen, NVY: Normal vajinal yol, P: Persentil.

Eşlik eden bulgular açısından iki grup arasında değerlendirildiğinde DİK, solunum yetmezliği, kanama bulgusu ve UVK öyküsü exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$ / $p<0,001$ / $p<0,001$ / $p=0,027$). TPN alan hasta sayısı yaşayan hasta grubunda 16 hasta (%39), exitus olan hasta grubunda 40 hasta (%74,1) idi. TPN alan hasta sayısı exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). TPN alımı ortanca değeri yaşayan hasta grubunda 15 gün (min:3-max:28), exitus olan hasta grubunda ortanca 16 gün (min:2 - max:15) olarak saptandı. TPN 15 gün üzerinde alım yaşayan hasta grubunda yedi hasta (%17,1), exitus olan hasta grubunda 20 hasta (%37) olarak saptandı. TPN ≥ 15 gün alımı exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).

Takip sırasında böbrek yetmezliği varlığı exitus olan hasta grubunda (%37,3), yaşayan hasta grubuna (%7,5) göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). İzlemde periton diyalizi öyküsü exitus olan hasta grubunda (%31,5), yaşayan hasta grubuna (%2,4) göre daha yüksek saptandı ($p=0,004$). Santral kateter öyküsü olan hasta sayısı exitus olan hasta grubunda (%53,7), yaşayan hasta grubuna (%19,5) göre daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Canlandırma öyküsü yaşayan hasta grubunda yedi hastada (%17,5), exitus olan hasta grubunda 15 hastada (%28,3) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,227$). Yaşayan ve exitus olan hasta gruplarına göre diğer eşlik eden bulgular istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Yaşayan ve exitus olan hasta gruplarına göre diğer eşlik eden bulgular Tablo 4.31’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında eşlik eden durumlar.

Eşlik eden durum	Eksitus (n:54)	İyileşen (n:41)	p
Konjenital kalp hastalığı	47 (87)	30 (73,2)	0,089
Asfiksi	11 (20,4)	11 (26,8)	0,382
RDS	1 (1,9)	1 (2,4)	0,884
Sepsis	32 (59,3)	16 (39)	0,052
NEK	4 (7,4)	2 (4,9)	0,618
DİK	37 (68,5)	7 (17,1)	<0,001

Nöbet	14 (259)	11 (26,8)	0,922
Kanama	32 (59,3)	9 (22)	<0,001
Hipotiroidi	5 (9,3)	1 (2,4)	0,178
Hipoglisemi	13 (24,1)	10 (24,4)	0,972
Adrenal yetmezlik	1 (1,9)	2 (4,9)	0,406
Solunum yetmezliği	43 (79,6)	12 (29,3)	<0,001
UVK öyküsü	36 (66,7)	18 (43,9)	0,027
İVK	14 (25,9)	8 (19,5)	0,465
TPN alımı	40 (%74,1)	16 (%39)	0,001

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **TPN:** Total parenteral nutrisyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

Yaşayan ve exitus olan hasta grupları arasında başvuru anındaki tetkik sonuçları karşılaştırıldığında INR yüksekliği ve albümin düşüklüğü olan hasta sayısı exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0,008$ / $0,028$). Başvuru sırasında GGT yüksekliği saptanan hasta sayısı yaşayan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı ($0,005$). Diğer başvuru tetkikleri açısından her iki grupta farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Başvuru laboratuvar sonuçları Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında başvuru anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Başvuru tetkikleri*	Eksitus (n:54)	İyileşen (n:41)	p
Direk bilirubinemi	6 (11,1)	0 (0)	0,104
Anemi	19 (35,2)	8 (19,5)	0,095
Trombositopeni	31 (57,4)	17 (41,5)	0,126
AST yüksekliği	39 (72,2)	24 (58,5)	0,164
ALT yüksekliği	22 (40,7)	19 (46,3)	0,587
ALP yüksekliği	10 (18,5)	9 (21,9)	0,680
GGT yüksekliği	8 (14,8)	11 (26,8)	0,05

INR yüksekliği	39 (72,2)	14 (34,1)	0,008
Albümin düşüklüğü	6 (11,1)	0 (0)	0,028

*n (%) şeklinde verilmiştir. **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (İnternational Normalized Ratio).

İzlem sürecinde laboratuvar sonuçlarına baktığımızda INR, PT, aPTT ortanca değeri exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,008 / p=0,007 / p=0,039). Albümin, total bilirubin son ve ALP son ortanca değeri yaşayan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,001 / p=0,019 / p<0,001). Direkt bilirubin maksimum ve direkt bilirubin son ortanca değeri exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,011/ 0,003). Total bilirubin son ve AST maksimum ortanca değeri exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,019/ 0,009). İzlem sürecinde diğer laboratuvar sonuçlarına (lökosit, hemoglobin, trombosit, direkt bilirubin başlangıç, total bilirubin maksimum, AST başlangıç, AST son, ALT başlangıç-maksimum-son, GGT başlangıç, GGT son, ALP başlangıç değeri) baktığımızda iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0,05). Eksitus olan ve yaşayan hasta gruplarında laboratuvar sonuçları Tablo 4.33'te gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Eksitus (n:54)	İyileşen (n:41)	p
Lökosit	11,9 x 10 ³ /μ (0,9-106)	11,1 x 10 ³ /μ (3,2-22,4)	0,381
Hemoglobin	13,4 (6,2-20,1)	14,7 (6,3-22,6)	0,215
Trombosit	136 x 10 ³ /μL (5-579)	182 x 10 ³ /μL (10-877)	0,161
INR	1,7 (1-5,7)	1,3 (1-4)	0,008
aPTT	40,3 (23-137)	36 (25-72,5)	0,039
PT	18,9 (11,4-55,9)	14,1 (11,4-37,3)	0,007

Albümin	2,8 (1,2-4,3)	3,2 (2,2-4,3)	0,001
Total bilirubin başlangıç	5,9 (1-24,9)	10,4 (1,4-24,2)	0,005
Direk bilirubin başlangıç	1 (0,2-9,9)	2,1 (0,1-10,5)	0,063
Total bilirubin maksimum	14,8 (1,3-41,6)	13,4 (2,1-27,8)	0,115
Direk bilirubin maksimum	6,2 (0,3-21,3)	4 (1-10,8)	0,011
Total bilirubin son	7,1 (0,3-40,8)	4,2 (0,3-22,9)	0,019
Direk bilirubin son	3,5 (0,1-19,2)	1,4 (0,1-13)	0,003
AST başlangıç	114 (18-2541)	111 (23-949)	0,568
AST maksimum	458 (26-6985)	245 (27-3793)	0,009
AST son	74 (12-4202)	52 (14-350)	0,884
ALT başlangıç	34 (4-691)	39 (5-666)	0,970
ALT maksimum	176 (13-1893)	125 (12-2635)	0,097
ALT son	40 (1-1807)	30 (6-419)	0,884
GGT başlangıç	100 (18-665)	117 (16-1508)	0,446
GGT son	92 (15-1707)	105 (13-1534)	0,859
ALP başlangıç	228 (47-1012)	221 (36-1188)	0,822
ALP son	173 (26-1634)	293 (107-1438)	<0,001

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

Yaşayan hasta grubunda 10 hastada (%24,4), exitus olan hasta grubunda 19 hastada (%35,2) kan kültüründe üreme saptandı ve kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Tablo 4.34'te eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültürü üremeleri gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Eksitus olan ve yaşayan hastalarda kan kültürü üremeleri.

Kan kültür üremesi	Eksitus (n:54) (%)	İyileşen (n:41) (%)
Kültürde üreme olan hasta sayısı	19 (35,2)	10 (24,4)
Staphylococcus epidermidis	8 (42,1)	2 (20)
Klebsiella pneumoniae (ESBL)	6 (31,6)	4 (40)
Candida albicans	2 (10,5)	0 (0)
Escherichia coli	1 (5,3)	1 (10)
Enterobakter	1 (5,3)	1 (10)
Streptococcus pneumoniae	1 (5,3)	0 (0)
Metisiline dirençli Stafilokok aureus	0 (0)	1 (10)
Stenotrophomonas maltophilia	0 (0)	1 (10)

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Yaşayan ve exitus olan hasta gruplarında yatış süresi ve postnatal yatış günü ortanca değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Exitus olan ve yaşayan hastalarda grupların hastanede izlem süresi ve postnatal yatış günleri Tablo 4.35'te gösterilmiştir.

Tablo 4.35. Exitus olan ve yaşayan hastalarda grupların hastanede izlem süreleri ve postnatal yatış günleri.

İzlem	Eksitus (n:54)	İyileşme (n:41)	p
Yatış süresi	24 (2 - 384)	23 (4 - 98)	0,441
Postnatal yatış günü	5 (1 - 62)	6 (1 - 82)	0,471

*Veriler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışmamızda karaciğer fibrozise gidişi ve prognozu değerlendirebilmek için bakılan APRI hesaplandığında yaşayan grupta 0,0035 idi, exitus olan grupta ise 0,0105 olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı ($p=0,005$). TPN >15

gün ve TPN ≤ 15 gün alan gruplar arası APRI değeri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,051$).

Yaşayan ve exitus hastalarda istatistiksel farklı bulunan parametreler ile mortaliteyi predikte eden bağımsız değişkenleri göstermek için lojistik regresyon analizi yapıldı. INR yüksekliği, DİK varlığı ve dismorfik bulguların eşlik etmesi mortalite üzerine anlamlı bir etkiye sahip saptandı. Tablo 4.36’da mortaliteyi predikte edebilecek parametrelerin lojistik regresyon analizi, odd oranı ve güven aralığı gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Mortaliteyi predikte edebilecek parametrelerin lojistik regresyon analizi.

Parametre	P	Odd Oranı	Güven Aralığı (95% CI)	
INR yüksekliği	0,002	5,833	1,905	17,858
GGT yüksekliği	0,267	1,915	0,608	6,028
Geliş şikayeti solunum sıkıntısı	0,417	0,496	0,091	2,694
Batın distansiyonu	0,733	1,527	0,135	17,315
Sarılık	0,364	0,407	0,058	2,832
Dismorfik bulgular	0,004	100,654	4,249	2,384
Solunum yetmezliği	0,115	7,179	0,619	83,232
DİK varlığı	0,018	35,388	1,825	686,070
Kanama	0,232	0,191	0,013	2,819
UVK öyküsü	0,276	0,361	0,058	2,260
İnotrop alımı öyküsü	0,153	4,521	0,572	35,718
TPN alımı	0,546	2,850	0,095	85,640
Santral kateter öyküsü varlığı	0,296	2,558	0,439	1,910

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, **GGT:** Gamaglutamil Transferaz, **INR:** Uluslararası Standardize Oran (International Normalized Ratio), **MV:** Mekanik ventilator varlığı, **TPN:** Total parenteral nutrisyon, **UVK:** Umbilikal ven kateterizasyonu.

5. TARTIŞMA

Neonatal kolestazın 2500 canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir (4, 55). Yenidoğan döneminde ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir hastalıktır. Literatüre göre neonatal kolestaz mortalite oranı %10,8 saptanmıştır (150). Klinik ve histopatolojik bulguların spesifik olmaması nedeniyle etiyolojinin aydınlatılması zor olan, tanı ve tedavide ileri gelişmelere ihtiyaç duyan bir hastalıktır. Karaciğer ve safra yollarının patofizyolojisi alanındaki gelişmeler tanı ve tedavide önemli gelişmeler kazandırsa da kolestazın etiyolojisini aydınlatmak zor olabilmektedir. Çalışmamızda yenidoğan kolestazı nedeniyle izlenen hastaların tanılarını, klinik ve laboratuvar özelliklerini, fizik muayene bulgularını, tanıda yol gösterecek bulguları ve prognoza etki edecek durumları saptamayı amaçladık.

Çalışmaya dahil olan 95 hastanın 50'si kız (%52,6), 45'i (%47,3) erkek idi ve kız/erkek oranı 1,1 olarak kız cinsiyet daha yüksek saptandı. Iwatani ve ark. (151) yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 0,8 saptanmış olup %52,8'inin erkek olduğu görülmüştür. İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada %56,5'i erkek olup, kız/erkek oranı 0,76 olarak saptanmıştır. Literatürde çoğu çalışmada erkek sayısı daha yüksek (150, 153) saptansa da Sökücü ve ark.'nın çalışmasında (154) da çalışmamıza benzer şekilde kız/erkek oranı 1,1 saptanmış olup %52,5'i kız olarak saptanmıştır.

Hastaların hastaneye ortanca başvuru zamanı altı gün, hastaların ortanca kolestaz saptanma günü 10 gün, ortanca kolestazda kaldığı süre 18 gün olduğu görüldü. İrk ve ark.'nın (155) yaptığı çalışmada ortanca hastaneye başvuru yaşı çalışmamıza benzer şekilde 6,7 gün, ortanca kolestaz saptanma günü dokuz gün, hastaların ortanca kolestaz süresi 20 gün olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Iwatani ve ark.'nın (151) yaptığı çalışmada hastaneye ortanca başvuru yaşı yedi gün, ortanca kolestaz anındaki tanı yaşı 13 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda başvuru anında kolestazı olan 38 hastanın ortanca başvuru zamanı 12 gün, ortanca kolestaz saptanma günü 13 gün olarak bulundu. Çalışmamızda gelişinde kolestazı olan hastaların başvuru zamanı ile kolestaz saptanma arasında geçen sürenin kısa olması, takipte direk bilirubineminin kısa sürede saptanmış olması hastalarda eşlik eden patolojik bulguların (hepatomegali, splenomegali, akolik gayta gibi) varlığı nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Farkındalık arttıkça başvuru yaşı daha erkene kaydığı düşünülmektedir. İzlem sürecinde kolestazı gelişen 57 hastanın ortanca başvuru

zamanı üç gün, ortanca kolestaz saptanma günü 10 gün olarak bulundu. Hastaların takibinde kolestaz saptanması oral alamama, TPN alımı, sepsis, gibi nedenlerle olduğu görüldü.

Gökçebay ve ark.'nın (156) yaptığı çalışmasında neonatal kolestaz hastaların ortanca referans merkeze geliş süresi 60 gün olarak saptanmıştır. McKiernan ve ark.'nın (157) yaptığı çalışmada sarılık olan hastaların ilk hastaneye başvuru zamanı ortanca yaşı 26 gün, bir çocuk doktoruna sevk edildiğinde ortanca yaşı 32 gün, cerrahi olan bir merkeze sevk edildiğinde ortanca yaşı 40 gün olarak saptanmıştır. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ve North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) tarafından 2017 yılında yayınlanan rehberde sarılığı 14 günü geçen infantlarda direk bilirubin ölçülmesi önerilmektedir (1). Türk neonatoloji derneğinin 2014 yılında yayınlanan rehberinde ise tedavi gerektiren sarılık varlığında, hasta bebeklerde ve uzamış sarılık (term 14 gün, preterm 21 günü geçen sarılık) varlığında direk bilirubin bakılması önerilmektedir (158). Literatüre göre Sloan ve ark.'nın (159) yaptığı çalışmada ilk 72 saat içinde 3715 hastadan 63'ünde (%1,5) kolestaz saptanmıştır ve bu çalışmada hayatın ilk gününde direk bilirubinemi saptanan hastaların izleminde üç tanesinde BA, bir tanesinde koledok kisti saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise literatüre göre daha yüksek olarak ilk 72 saat içindeki kolestaz dokuz hastada (%27,2) saptanmıştır ve bu hastaların izleminde ikisi BA, biri PFIC tanısı aldı. Çalışmalar gösteriyor ki ilk 14 günde de kolestaz görülebilmekte, tanı gecikmesini önlemek adına klinik bulgular göz önünde bulundurularak 14 gün beklemeden direk bilirubin bakılması düşünülmelidir. Bizim çalışmamızdaki ilk 72 saat içindeki kolestaz saptanan hastaların Sloan ve ark.'nın (159) çalışmasına göre daha yüksek saptanması hastanemizin hipoksik iskemik ensefalopati ve metabolik hastalık ön tanılarıyla erken dönemde sevk kabul edilmesi ve bu hastalarda direkt billiurubin düzeyinin takip edilmesinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hastaların doğum ağırlığı ortanca 2805 saptanırken, Bıçakçioğlu ve ark.'nın (160) yaptığı çalışmada doğum ağırlığı ortanca 1680 g, Choi ve ark.'nın (150) yaptığı çalışmada doğum ağırlığı ortanca 2360 g, Bellomo-Brandão ve ark.'nın (161) yaptığı çalışmada doğum ağırlığı ortanca 2160 g olarak bulunmuştur. Çalışmamızda doğum ağırlığı ortanca değerinin literatüre göre daha yüksek olması, çalışmamızdaki prematürite oranının daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Başvuru sırasındaki vücut ağırlığı ortalanca 2860 g idi, 18 hasta (%18,9) vücut ağırlığı <10 P olarak saptandı. Irk ve ark.'nın (155) çalışmamızla benzer başvuru anındaki vücut ağırlığı ortalanca 2835 g idi, sekiz hasta (%15,4) vücut ağırlığı <10 P olarak saptanmıştır. Dick ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer %18,5'inde vücut ağırlığı <10 P saptandı. Hoerning ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak geliş vücut ağırlığı ortalanca 4200 g olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların ortalanca gebelik haftası 37,5 hafta idi, Bıçakçioğlu ve ark.'nın (160) yaptığı çalışmada ortalanca gebelik haftası 34,7 hafta saptanmıştır. Çalışmamızda prematürite öyküsü %36,8, SGA varlığı %18,9 olarak saptandı. İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada prematürite öyküsü %39,1 iken, SGA öyküsü %18,9 olarak benzer saptanmıştır.

Çalışmamızda akrabalık varlığı %25,3 saptandı, Irk ve ark.'nın (155) yaptığı çalışmada akrabalık varlığı benzer %23,1 olarak bulunmuş ve bu çalışmada kardeşte ölüm öyküsü ve ailede karaciğer hastalığı öyküsü saptanmamıştır. Santos Silva ve ark.'nın (162) akrabalık oranı %6, Stormon ve ark.'nın (163) yaptığı çalışmada da akrabalık oranı farklı olarak %6 olarak saptanmıştır. Dehghani ve ark.'nın (164) yaptığı çalışmada %11,4 akrabalık varlığı, %7,3 ailede karaciğer hastalığı öyküsü saptanmıştır. Çalışmamızda kadeşte ölüm öyküsü %18,9 iken ailede karaciğer hastalığı öyküsü %3,2 olarak saptandı. Kardeş ölüm öyküsü hastalarımızın öyküsüne benzer şekilde idi ve bu durum hasta popülasyonunun sosyokültürel düzeyinin düşüklüğüne ve akraba evliliği oranının bulunduğu bölgede yüksekliğine bağlı olabileceği düşünüldü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre akrabalık evlilik oranı kırdı yaşayan kadınlarda %29 iken kentte yaşayan kadınlarda %22 saptanmıştır (165). Çalışmamızdaki akraba evlilik oranının yüksekliğini desteklemektedir.

Geliş şikayetlerinde en sık solunum sıkıntısı %49,5 ve sarılık %32,6 olarak saptandı. Çalışmamızda geliş şikayetlerinde literatüre benzer olarak beslenme güçlüğü %29,5, akolik dışkı varlığı %7,4 olarak saptandı. Jain ve ark.'nın (166) yaptığı çalışmada sarılık %100, beslenme güçlüğü %29, akolik gayta %38 olarak saptanmıştır. Ongun ve ark.'nın (167) çalışmasında ise sarılık %45,5, solunum sıkıntısı %23,6, batin distansiyonu %9,1, beslenme güçlüğü %7,3 saptanmıştır. Solunum sıkıntısı yüksek saptanması sevk ile gelen entübe hasta sayısının fazla olmasına yönelik olduğu

düşünüldü. Kolestaz ile gelen hastalarda batın distansiyonu (%25,3) ve metabolik asidoz (%35,8) gibi ek durumların eşlik ediyor olması solunum sıkıntısı ile başvurunun artışına neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki geliş fizik muayene bulguları sırasıyla solunum yetmezliği %57,9, üfürüm %37,9, sarılık %35,8, batın distansiyonu %28,4, hepatomegali %31,6, splenomegali %12,6 olarak saptandı. Jacquemin ve ark.'nın (168) yaptığı çalışmada hepatomegali %98, sarılık %58, splenomegali %42, akolik gayta %14 olarak saptanmıştır. Dehghani ve ark.'nın (164) yaptığı çalışmada sarılık %100, hepatomegali %76,4, akolik gayta %44,3, splenomegali %23,8 saptanmıştır. Irk ve ark.'nın (155) çalışmasında ise %40 cilt kuruluğu, %36,5 sarılık, %25 üfürüm saptanmıştır. Çalışmamızda üfürümün yüksek olma nedeni hastanemiz konjenital kalp merkezi olması sebebiyle olduğu düşünüldü.

Eşlik eden durumlar olarak çalışmamızda en sık konjenital kalp hastalığı %80, UVK öyküsü %56,8, sepsis varlığı %50,5, DİK varlığı %46,3, kanama bulgusu %43,2 olarak saptandı. Robinson ve ark.'nın (169) yaptığı çalışmada %80 sepsis, %51 NEK, %51 BPD eşlik ettiği saptanmıştır. Bıçakçıoğlu ve ark.'nın (160) çalışmasında NEK varlığı %29,7, anemi varlığı %28,4, RDS varlığı %25,5, intrakraniyal kanama %13,8 olarak saptandı. Tufano ve ark.'nın (170) yaptığı çalışmada, solunum yetmezliği %70, konjenital kalp hastalığı varlığı %66,6, nörolojik bulguların varlığı %62,9 olarak saptanmıştır.

Hastaların MV'de izlem oranı %64,2, sürfaktan alım oranı %11,6 olarak saptandı. Özlü ve ark.'nın (171) yaptığı bir çalışmada MV'de izlem oranı %86,3, sürfaktan alım oranı ise %45,4 olarak saptanmıştı. Çalışmamızda ventilatörde izlem süresi ortanca değeri 17 gün iken, Özlü ve ark.'nın (171) çalışmasında ventilatörde izlem süresi ortanca değeri 29,1 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MV'de izlem oranı, sürfaktan alım oranı ve MV izlem süresinin kısa olmasının nedeni term hasta oranının (%60) daha yüksek saptanması, non invaziv ventilasyona çabuk geçiş kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 57 hastada (%60) TPN alım öyküsü vardı. Hastaların ortanca TPN alım süresi 16 gün ve TPN alım süresi >15 gün olan 31 hasta (%54,3) saptandı. Tufano ve ark.'nın (170) 1289 yenidoğanın dâhil edildiği bir çalışmada TPN <14 gün

alan hastaların %7'sinde, TPN ≥ 14 gün alan hastaların %55'inde kolestaz geliştiği görüldü. Tufano ve ark.'nın (170) yaptığı çalışmada hastaların %88,8'inde TPN alım öyküsü vardı ve ortalama TPN alım süresi 11 gün olarak saptandı. Tufano ve ark.'nın (170) çalışmasında prematürite oranı çalışmamıza göre daha yüksek olduğu görüldü. İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada TPN alan hastaların oranı %34,7, bu hastaların TPN >14 gün olan hasta oranı %40,6'sında TPN alımı saptanmıştır. Çalışmamızda TPN alımı yüksek olması metabolik hastalık, NEK, ve sepsis nedeniyle oral alıma geç geçilmesi kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda göz muayenesi yapılan hastalar içinde %4,2 katarakt saptandı. Gökçebay ve ark.'nın (156) çalışmasında %1,3 katarakt saptanmıştır. Sarı ve ark.'nın (172) çalışmasında ise %1,6 katarakt saptandı. Çalışmamızda yüksek saptanma nedeni galaktozemi ve metabolik hastalıkların yüksek görülmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Hastaların ekokardiyografi (EKO) bulguları değerlendirildiğinde en sık %43,2 PFO ve %43,2 PDA saptandı. ASD %40, kapak anomalisi %31,6, VSD %17,9, pulmoner hipertansiyon (PHT) %15,8 olarak izlendi. BA tanılı hastalar arasında iki hastada PFO, bir hastada hipoplastik sol kalp, ASD, kapak yetmezliği ve sol atriyal izomerizm aynı anda eşlik ettiği saptandı. İki hastanın ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Benzer şekilde Sarı ve ark.'nın (172) yaptığı çalışmada en sık ASD ve PFO saptandı. Hızal ve ark.'nın (173) yaptığı çalışmada BA tanılı dokuz olguya EKO yapılmış, beşi normal, ikisi ASD, biri komplet atriyoventriküler septal defekt, biri PFO olarak saptanmıştır. El-Guindi ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada BA olan dört hastanın ikisine PFO, birisine PDA ve VSD, birisine ASD eşlik ettiği görülmektedir.

Hastaların hastanede ortalama izlem süresi 23 gün olarak saptandı. Gökçebay ve ark.'nın (156) yaptığı çalışmada ortalama izlem süresi 120 gün olarak saptanmıştır. Robinson ve ark.'nın (169) yaptığı çalışmada hastanede ortalama izlem süresi 106 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki ortalama izlem süresinin diğer çalışmalara göre düşük saptanmasının nedeni çalışmamızdaki hastaların daha erken dönemde kaybedilmesi, BA gibi uzun süreli takip gerektiren hastaların çalışmamızda daha düşük saptanması ve kliniğimizin karaciğer nakil merkezi olmaması nedeniyle bu hastaların bizde takip edilememesi kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda exitus olan hasta sayısı 54 (%56,8) olarak saptandı. İpek ve ark.'nın (152) çalışmasında exitus olan 30 hasta (%32,6), Lee ve ark.'nın (175) yaptığı çalışmada exitus olan 37 hasta (%25,3), Bachtar ve ark.'nın (176) yaptığı çalışmada exitus olan 59 hasta (%42,7) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ölüm oranının yüksek saptamamızın nedeni olarak TPN ilişkili kolestaz- cerrahi patolojiler (%75) grubu ve konjenital kalp hastalığı (%72,7) grubu hastaların çalışmamızda yüksek görülmesi kaynaklı düşünülmüştür. Moss ve ark.'nın (177) yaptığı çalışmada NEK'in tek başında karaciğer histolojisinde bozukluğa neden olabileceği, TPN alımının spesifik ilerleyici bir hasara neden olmadığı saptanmıştır (177). Çalışmamızda NEK olan hastaların exitus oranı %80 olarak saptanması, TPN ilişkili kolestaz ve cerrahi patolojiler grubunun exitus oranının yüksek olmasını desteklemektedir. Konjenital kalp hastalıklarına baktığımızda ise kardiyak cerrahi sonrası kolestaz ile birliktelikte exitus oranının yüksek görülmesi hastalarda sağ kalp yetmezliği durumunda daha yüksek transaminaz gelişmesi ve postoperatif kardiyak hastalarda hepatik sentrilobüler nekroz, inflamasyon ve hemoraji, fibrozisin sık rastlanması ile açıklanmaktadır (178). Shteyer ve ark.'nın (29) kardiyak cerrahi sonrası hastalarda yaptığı çalışmada yüksek ALT ve AST seviyeleri (normalin üst sınırının 20 kat üzerinde yükselme) ile mortalite arasında anlamlı farklılık saptandığı görülmüştür ($p<0,05$). Kardiyak hastalarımızın hepsinde operasyon öyküsü mevcut olup bu sonucu desteklemektedir. Çalışmamızda ortanca AST maksimum değeri ($n=1379$) olup en yüksek konjenital kalp hastalığı ve TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubunda ($n=306$) görüldü, exitus oranı da aynı şekilde TPN ilişkili kolestaz cerrahi grubunda (%75) ve konjenital kalp hastalıkları grubunda (%72,7) bulunmuştur. Literatür verileri çalışmamızı desteklemektedir.

Hastalar hepatosellüler ve obstruktif olarak iki grupta incelendi. Cinsiyetlere bakıldığında literatürden farklı olarak her iki grupta da kız cinsiyet daha yüksek saptandı (hepatosellüler grupta %50,6 kız, obstruktif grupta %64,3 kız). Hayashida ve ark.'nın (179) yaptığı çalışmada %56,8 kız cinsiyet, Ağın ve ark.'nın (180) yaptığı çalışmada BA olan grupta %55 kız, nonobstruktif tip kolestaz olan grupta %48,1 kız cinsiyet saptanmıştır. Diğer literatürlere bakıldığında çalışmamızdan farklı olarak BA olan grupta kız cinsiyet, hepatosellüler tip kolestaz grubunda erkek cinsiyet daha fazla olduğu saptanmıştır (181, 182).

Obstruktif ve hepatosellüler grupları arasında başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında solunum sıkıntısı ve sarılık her iki grup için ön planda olmakla

beraber, beslenme güçlüğüne hepatosellüler grupta daha yüksek (hepatosellüler grup %32,1, obstruktif grupta ise %14,3) saptandı. Geliş şikayetleri, eşlik eden durumlar açısından literatürlerle benzer şekilde gruplar arasında farklılık saptanmadı (183, 184).

Fizik muayene bulgularına baktığımızda üfürüm obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,028$). Diğer fizik muayene bulguları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Fizik muayene bulguları açısından literatürle benzerlik görüldü (156, 185).

Robie ve ark.'nın (186) yaptığı çalışmada yüksek GGT düzeyinin neonatal kolestaz tanılı hastalar arasında BA lehine anlamlı yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Hastaların >300 U/L GGT değerinin BA için %38 duyarlı, %98 özgül olarak saptanmıştır (186). Bizim çalışmamızda izlem sürecinde ortalanca ALT maksimum ve ortalanca GGT taburculuk öncesi kontrol değerleri obstruktif grupta, hepatosellüler gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,016 / 0,008$). Benzer şekilde Yaccha ve ark.'nın (187) yaptığı çalışmada ortalanca ALT değeri obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. El-Guindi ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak ortalanca GGT değeri obstruktif tip kolestaz grubunda, hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). El-guindi ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada ortalanca INR ve aPTT değerleri hepatosellüler tip kolestaz grubunda obstruktif kolestaz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001 / p=0,001$) ve bu çalışmada ortalanca hemoglobin, AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin değerlerinde çalışmamız ile benzer şekilde farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ortalanca INR ve aPTT değerlerinde hepatosellüler tip kolestaz grubunda daha yüksek saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,136 / p=0,850$). Farklılık saptanmama nedeni olarak hepatosellüler tip kolestaz grubunda eşlik eden karaciğer yetmezliği (%56,7) obstruktif tip kolestaz grubuna (%50) yakın yükseklikte saptanması kaynaklı olabileceği düşünüldü. Lagunzad ve ark.'nın (188) yaptığı çalışmada hepatosellüler ve obstruktif tip kolestaz grubunda ortalanca AST, ALP, PT, total ve direk bilirubin değerleri arasında çalışmamıza benzer olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0,005$). Bizim çalışmamızda diğer laboratuvar sonucu (total bilirubin ve direk bilirubin geliş, maksimum ve taburculuk öncesi son değeri, AST'nin geliş, maksimum ve son değeri, lökosit, hemoglobin, aPTT, PT, albümin) açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda 12 hastaya (%12,6) karaciğer biyopsisi yapıldığı görüldü. BA saptanan tüm hastalarda fibrotik aktivite daha yüksek saptandı. Hepatosellüler tip kolestaz olan grupta dev hücre formasyonu, extramedüller hematopoez, mikst inflamasyon bulguları daha yüksek olduğu görüldü. Rastogi ve ark.'nın (189) yaptığı çalışmada BA'lerde portal fibrozis, safra kanalı proliferasyonu hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda extramedüller hematopoez, dev hücre ve psödoglandüler formasyon daha yüksek olduğu görüldü (189). Bizim çalışmamızda da fibrozis saptanma oranının %91,6 olduğu görüldü. Lemoine ve ark.'nın (190) yaptığı çalışmada biyopsi yapılan altı hastadan %83'ünde dev hücre formasyonu, %67'sine safra yolunda tıkanıklık, %67 portal fibrozis, %67'sinde psödorozet formasyonu, %50 'sinde portal inflamasyon, %17'sinde safra yolunda proliferasyon, %17'sinde safra yollarında azlık, %17'sinde extramedüller hematopoezis saptanmıştır. Mahmud ve ark.'nın (191) yaptığı çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan 40 hastadan %60'ında portal fibrozis, %60'ında duktal proliferasyon, %35'inde inflamasyon, %35'inde dev hücre formasyonu, %5'inde safra kanal hipoplazisi saptanmıştır. Karaciğer biyopsi bulguları literatürle uyumlu sonuçlandı. Çalışmamızda hastalarımızın unstabil ve kanama riski olması karaciğer biyopsisinin daha az yapılmış olmasına neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda BA saptanan hastaların ortalanca başvuru gün sayısı sekiz gün olup, Kasai operasyonu olmadan bir hasta exitus olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların Kasai operasyonu olduğu ortalanca değer 87,5 gün olarak saptanmıştır. Shneider ve ark.'nın (192) Biliary Atresia Research Consortium (BARC) merkezinde yapılan çalışmada hastaların ortalanca yaşı 53 gün, Kasai operasyonu olduğu ortalanca yaşı 61 gün olarak saptanmıştır. Ling ve ark.'nın (193) yaptığı çalışmada BA saptanan hastalarda direk bilirubinemi saptanma yaşı ortalanca 18 gün, Kasai operasyonu olduğu ortalanca yaş 53 gün olarak saptanmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada HPE ortalanca yaşı 63 gün iken, Taiwan'da 2004'ten itibaren yenidoğan sağlık taramasına dışkı rengi skalası eklenerek BA tanı yaşı 47 günden 43 güne inmiştir. Böylelikle 60 gün öncesinde yapılan HPE sağkalım oranını arttırmıştır (194, 195). Hastanemizde Kasai operasyon yaşının literatüre göre yüksek saptanmış olup nedenleri arasında patoloji verilerinin net değerlendirilememesi ve ikinci kez biyopsi yapılma ihtiyacının gelişmesi tanı koymadaki gecikmenin nedenlerinden biri olarak düşünülmüştür. Ayrıca hastaların takiplerine düzenli gelmemeleri de operasyon zamanının

gecikmesine neden olmuştur. Hastaların iki tanesi biyopsi sonucunu öğrenmeye gelmemiş olup sistemde kayıtlı telefon ile kendilerine ulaşılmaya çalışılmıştır. Sağlık sisteminde bu sürenin kısaltılmasına yönelik aileler ve hekimlerin daha fazla bilgilendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Santos Silva ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada 2000 yılı öncesinde BA saptanan hastaların Kasai operasyonu ortalama yaşı 84 gün iken, 2000 yılından sonra BA saptanan hastaların Kasai operasyonu ortalama yaşı 47 gün olarak saptanmıştır. Literatüre göre çalışmamızda direk ve indirek hiperbilirubinemi ayırımı daha erken saptanmıştır. Kliniğimizde sarılık nedeniyle tetkik edilen hastalardan kan alınırken direk bilirubin dahil bilirubin paneli içerisinde alınmasının bu sonuca neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda abdomen USG'sinde %29,4 normal, %36,8 böbrek ekojenite artışı, %10,4 NEK, %5,2 BA, %4,2 karaciğer ekojenite artışı saptandı. Kuloğlu ve ark.'nın (33) yaptığı çalışmada %58 normal, %4 koledok kisti, %16 safra yolu atrezik, %22 karaciğer parankim eko artışı saptanmıştır ve abdomen USG normal saptanan üç hasta karaciğer biyopsisinde BA saptanmıştır. Çalışmamızda USG ve biyopsi bulguları uyumlu sonuçlandı.

Çalışmamızda obstruktif tip kolestaz grubunda exitus olan hasta oranı %50, hepatosellüler tip kolestaz grubunda %58 idi ve iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p=0,578$). Lee ve ark.'nın (175) yaptığı çalışmada ise obstruktif tip kolestaz grubunda exitus oranı %56,5, hepatosellüler tip kolestaz grubunda exitus oranı %11 olarak saptanmıştır. Lee ve ark.'nın (175) yaptığı çalışmada BA tanılı hastalar exitus oranı %59,5, biliyer atrezi olmayan (non-BA) grupta exitus oranı %11,5 olarak çalışmamızdan farklı saptanmıştır. Çalışmamızdaki hepatosellüler tip kolestaz grubunda eşlik eden mortal seyredebilecek durumların daha fazla eşlik etmesi bu sonuca neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki tüm hastalar içinde kan ve idrar kültüründe üreme olan hasta sayısı 29 hasta (%30,5) idi. Bunların içinde kan kültüründe en sık Klebsiella pneumoniae (%10,5) ve Stafilokok epidermidis (%10,5) saptandı. İdrar kültüründe en sık Klebsiella pneumoniae (%8,5) üremesi görüldü. İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada %24,3 enfeksiyon sıklığı saptanmıştır. Gottesman ve ark.'nın (196) yaptığı çalışmada enfeksiyon sıklığı daha düşük %11,5 olarak saptanmış olup, bu çalışmadaki verilere göre %33,5 CMV, %10,8 Escherichia coli saptanmıştır. Bachtiar ve ark.'nın

(176) yaptığı çalışmada %41,3 *Acinetobacter calcoaceticus*, %15,9 *Enterobacter aerogenes*, %10,9 *Klebsiella pneumoniae* saptanmıştır. Saptanan mikroorganizmaların çeşitliliği merkezlerin kolonizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Tiker ve ark.'nın (197) çalışmasında sepsis sıklığı %35,7 olup, en sık etken *Escherichia coli* %46,7 olarak saptanmıştır. Literatürde erken neonatal sepsisinin en sık nedeni %43 - %58 GBS (Grup B streptokok) ve *E.coli* (%18-%29) saptanmıştır (198). GBS nin çalışmamızda saptanmama nedeni tüm gebelere 35.-37.hafta GBS taraması yapılmış ve intrapartum antibiyotik profilaksisi başlanmış olmasının bu duruma etkisinin olabileceği düşünüldü (199). Geç neonatal sepsis için ise *staphylococcus epidermidis* en sık olmak üzere koagülaz negatif stafilokokların (%53,2 - %77,9) sık görüldüğü bilinmektedir (200) bu da çalışmamızdaki *Stafilokok epidermidis* etkeninin sık saptanmasıyla örtüşmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyon kaynaklı (%15,8), metabolik hastalıklar (%20), konjenital kalp hastalığı (%11,6), NEK (%10,5), asfiksi (%9,5), galaktozemi (%5,3), BA (%5,2), PFIC (%4,2), HLH (%3,2), NPC (%3,2), TPN ilişkili kolestaz (%2,1), İNH (%1,1) olarak saptandı. İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada perinatal asfiksi (%11,9), konjenital kalp hastalığı (%9,7), galaktozemi (%3,2), TPN ilişkili kolestaz (%8,2), İNH (%7,6) olarak saptanmıştır. Storman ve ark.'nın (163) çalışmasında obstruktif nedenler (%20), AAT eksikliği (%26), KF (%21,7), neonatal hemokromatozis (%10,8), galaktozemi (%2,1), Niemann-Pick hastalığı (%2,1), %25 idiyopatik, %20 TPN ilişkili kolestaz, %9 enfeksiyöz grup, %7 safra kanalı hipoplazi saptanmıştır. Ling ve ark.'nın (193) yaptığı çalışmada %6,4 BA, %0,7 konjenital kalp hastalığı, %3,5 genetik metabolik hastalıklar, %2,8 idiyopatik, %5 enfeksiyöz grup olarak saptanmıştır. Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı ve metabolik hastalıkların diğer çalışmalara göre daha fazla görülmesi çok sayıda merkezden sevk kabul edilmesi olarak düşünüldü. TPN kolestazı diyebilmek için TPN alım süresinin 14 gün üzerinde olup, TPN kesimi ile kolestazda gerileme görülmesi durumunda kullanılan bir tanımdır ve kabul edilmiş spesifik tanı tetkiki yoktur (201). TPN ilişkili kolestaz sıklığının literatüre göre daha düşük saptanması hastaların kolestazı açıklayacak primer tanısı olması ve bu nedenle TPN ilişkili kolestaz grubuna dâhil edilmemesi kaynaklı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda KF gibi tanıların olmama sebebi hastanemizdeki tetkik kısıtlılığı nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda iki hastanın posteriyor embriyotokson saptanmış olup JAG1 mutasyonu gönderilmiş ancak, hastanın exitus olması nedeniyle sonuçlara ulaşılamamıştır. KF kliniği mevcut (malnutrisyon, kolestaz) bir hastadan da genetik mutasyon istenmiş ancak hastanın takiplerine devam etmemesi üzerine sonuca ulaşılamamıştır. Gottesman ve ark.'nın (196) yaptığı çalışmada %1 ALGS, %4,1 AAT eksikliği %0,89 kistik fibrozis saptanmış, Sokucu ve ark.'nın (154) çalışmasında %5 AAT eksikliği, %5 ALGS saptanmıştır. Lykavieris ve ark.'nın (202) 1474 yenidoğanın dâhil edildiği bir çalışmada dokuzunda (%0,6) kistik fibrozis saptanmıştır. Diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasında tanımlarla ilgili farklılık saptanmasının nedeninin hastanemizdeki tetkik kısıtlılığı ve hastalara ulaşım sıkıntısından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmamızdaki NEK oranı (%10,5), Robinson ve ark.'nın (169) çalışmasındaki NEK oranından (%51) düşük saptanması çalışmamızdaki ortanca gebelik haftası 37,5 olup, prematür hasta sayısının daha düşük saptanmış olması kaynaklı olduğu düşünüldü. Perinatal asfiksiye baktığımızda Bıçakçioğlu ve ark.'nın (160) çalışmasında bu oran (%3,2) saptanmış olup bizim çalışmamızda perinatal asfiksi oranı (%9,5) şeklindeydi. Diğer çalışmalara göre perinatal asfiksi oranının çalışmamızda yüksek saptanma nedeni hastanemizin hipotermi merkezi olması ve bu hastaların hastanemize fazla sayıda kabul edilmesi kaynaklı olduğu düşünüldü.

Hayatta kalım oranları her iki grup arasında karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı. BA saptanan iki hasta (%40) exitus olarak saptandı. Kuloğlu ve ark.'nın (33) yaptığı çalışmada BA saptanan üç hasta (%27) exitus olarak saptanmıştır. Yachha ve ark.'nın (187) yaptığı çalışmada BA saptanan beş hasta (%15,6) exitus olarak saptanmıştır. Çalışmamızda BA tanılı üç hastanın operasyon olma yaşı 60 gün üzerinde olması bu oranın yüksekliğine neden olabileceği düşünüldü. Mieli ve Vergani'nin (203) yaptığı çalışmada BA'lı hastaların 60 gün öncesinde opera olması sonucu hastaların %80'inde sarılık geçerken, 60 gün sonrasında opere olan hastaların %25-30'unda safra drenajı sağlanabilmiştir bu yüzden operasyon zamanı sağkalım açısından önemli bulunmaktadır.

Hepatosellüler tip kolestaz grubu kendi içinde beş grupta incelendiğinde %18,5 enfeksiyon grubu, %23,4 metabolik hastalıklar grubu, %11,6 konjenital kalp hastalığı, %12,6 TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi grubu, %25,2 diğer grubu olarak

saptandı. En sık diğer grubu (%9,5 Asfiksi, %4,2 PFIC, %3,2 HLH, %2,1 portosistemik şant, %2,1 hemolitik anemi, %2,1 portal ven trombozu, %1,1 İNH, %1,1 Caroli hastalığı infantil tip polikistik böbrek hastalığı), ikinci sıklıkta metabolik hastalıklar saptandı. Çalışmamızdaki etiyolojik dağılıma benzer olarak İpek ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada en sık %30,4 iskemik nedenler (%11,9 perinatal asfiksi, %9,7 konjenital kalp hastalığı), ikinci sıklıkta %22,8 koyulaşmış safra yapan nedenler, %12 metabolik hastalıklar görüldü. Choui ve ark.'nın (150) yaptığı çalışmada %35,4 prematürite, %18,6 konjenital kalp hastalığı, %4,3 genetik ve kromozomal bozukluklar, %9,2 gastrointestinal anomaliler ve BA grubu, %5,5 respiratuar anomaliler ve diğer olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki etiyolojik dağılım literatürle benzer saptandı.

Literatürde neonatal kolestaz olguların içerisinde BA oranı %25 - %41 arasında görülmektedir (204). Gottesman ve ark.'nın (196) yaptığı çalışmada %25,8 oranında BA, %26 İNH saptanmıştır. Gökçebay ve ark.'nın (156) çalışmasında %28 BA, %72 hepatosellüler nedenler olarak saptanmıştır. Takcı ve ark.'nın (205) yaptığı çalışmada %2,4 BA, %97,6 hepatosellüler tip kolestaz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise %5,3 BA, %1 İNH saptanmıştır.

Çalışmamızda BA hasta sayısının literatüre göre az sayıda olması ve hastaneye başvuru gününün çalışmamızda daha düşük bulunması hastaların yenidoğan döneminden ziyade süt çocukluğu döneminde hastaneye başvurması nedeniyle olabileceği düşünüldü. İdiyopatik neoanatal hepatit tanılı hasta sayısının az olması ise günümüzde gelişmiş tanı testleriyle diğer tanılar konabildiği için İNH tanı konma oranı azaldığı düşünüldü (206). Aynı zamanda neonatal kolestazın erken saptanması K vitamini eksikliğine bağlı kanamaları önleyebilmek için önemlidir (207, 208). Hastalarımızın %11,6'sını konjenital kalp hastalığı grubuna dahil edildi. Ancak hastalarımıza %81,1 oranında konjenital kalp hastalığı eşlik ettiği saptandı. Konjenital kalp hastalığında sağ kalp yetmezliğinin şiddeti, hipotansiyon, hipoksemi, kan transfüzyon miktarı, preoperatif total bilirubin değeri, preoperatif karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kardiyopulmoner bypass süresi postoperatif hiperbilirubinemi ile kolestazın ilişkili olduğu bulunmuştur (209, 210). BA'ya eşlik eden anomaliler arasında en sık konjenital kalp hastalığına rastlanır ve bu oran bebeklerin %6,3 - %15'ine eşlik ettiği bulunmuştur (211). Çalışmamızda bir hastamızın takibinde BA'ya hipoplastik sol kalp, ASD, sol atriyal izomerizm eşlik ettiği saptandı. Konjenital kalp

hastalığında bir haftayı geçen direk hiperbilirubinemiye tetkik ederken BA'yı de akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik (210).

Geliş laboratuvar bulguları incelendiğinde çalışmamızdaki ortanca direk bilirubin ve geliş ALP başlangıç değerleri hepatosellüler tip kolestazın beş alt grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p=0,035$ / $p=0,027$). Metabolik hastalıklar ve diğer grubundaki geliş direk bilirubinemi oranı, konjenital kalp hastalıkları grubundaki geliş direk bilirubinemi oranına göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,035$ / $p=0,007$). Geliş ALP ortanca değeri metabolik hastalıklar grubunda, enfeksiyon hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,008$ / $p=0,028$). Geliş ALP ortanca değeri enfeksiyon hastalık grubunda, TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler grubunda olanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,015$). Diğer laboratuvar ortanca değerleri (hemoglobin, trombosit, GGT, AST, ALT, ALP, INR) açısından beş grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bellomo-Brandão ve ark.'nın (161) çalışmasında hepatosellüler tip kolestaz enfeksiyöz, genetik-endokrin-metabolik ve idiyopatik olmak üzere üç grupta incelendiği görülmüştür. Bu çalışmada genetik-endokrin-metabolik grubundaki INR ortanca değeri, enfeksiyöz ve idiyopatik gruplarındaki INR ortanca değerine göre daha yüksek saptanmış ($p=0,033$) olup diğer laboratuvar bulguları açısından (ALT, AST, ALP, GGT, albümin, direk bilirubin) üç grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hızal ve ark.'nın (173) yaptığı çalışmada hepatosellüler tip kolestaz İNH, metabolik hastalıklar, PFIC, safra kanal hipoplazisi ve enfeksiyöz grup olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Hepatosellüler kolestaz alt grupları içerisinde ortanca GGT değeri PFIC grubunda diğer gruplara göre daha düşük saptanmış olup, AST, ALT, ALP, INR, albümin, total ve direk bilirubin açısından hepatosellüler tip kolestaz alt grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki ALP değerindeki farklılığın saptanma nedeni prematür hasta grubunun gruplar arasında homojen dağılmaması kaynaklı olabileceği düşünüldü. Örneğin konjenital kalp hastalığı grubunda prematüre oranı %18,1 iken, TPN ilişkili kolestaz grubunda prematürite oranı %75 olarak saptandı.

Mortalite açısından karşılaştırıldığında El-Guindi ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızdaki hepatosellüler tip kolestazın alt grupları arasında mortalite oranları açısından farklılık saptanmamıştır ($p=0,501$) ve bunun sebebi çalışmamızdaki BA

oranının (%5,2), El-Guindi ve ark.'nın (174) çalışmasındaki BA oranına (%37) göre daha düşük saptanması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Postnatal yatış günleri açısından hepatosellüler tip kolestaz beş alt grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p=0,027$). Akyıldız ve ark.'nın (183) çalışmasında hepatosellüler tip kolestaz alt grupları arasında hastaneye başvuru zamanı karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,388$). İzlem süresi ve mortalite oranı açısından çalışmamızda Akyıldız ve ark.'nın (183) çalışmasına benzer şekilde istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda gebelik haftasına göre karşılaştırıldığında batın distansiyonu ile başvuru sayısı <32 hafta olan grupta $32-36^{6/7}$ hafta ve >37 hafta olan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,009$). Eşlik eden durumlar içerisinde NEK'in <32 hafta olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek saptanması gebelik haftası azaldıkça NEK sıklığının artmasıyla açıklanabilir (212). Eşlik eden durumlar karşılaştırıldığında sepsis, İVK, TPN alımı <32 hafta olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı. 32 haftanın altında olan bebeklerde NEK sıklığındaki artış hastanede yatış süresinde uzamaya TPN alım sıklığında ve TPN alım süresinde uzamaya yol açmıştır. Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi klavuzuna (213) göre preterm bebeklerde sepsis term bebeklere göre üç - 10 kat daha yüksek olduğu belirtilmiş olup çalışmamızda sepsis saptanan <32 hafta olan hastalarda $32 - 36^{6/7}$ hafta olan ve >37 hafta olan gruba göre daha yüksek saptanması literatür ile uyumlu bulundu. Dong ve ark.'nın (200) yaptığı çalışmada geç neonatal sepsiste doğum ağırlığı arttıkça sepsis oranının azaldığı saptanmıştır (200).

Çalışmamızda doğum ağırlığı <2000 g olan hastalarda sepsis, doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan gruba göre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,06$). Link ve ark.'nın (193) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde gebelik haftası azaldıkça NEK, TPN alan hasta sayısı, hastaların TPN alım gün sayısı ve sepsis riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda İVK sıklığı hem <32 hafta olan grupta $32 - 36^{6/7}$ hafta ve >37 hafta olan gruplara göre, hem de <2000 g olan grupta ≥ 2000 g olan gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$ / $p=0,001$). Literatürde İVK sıklığı immatürite ile doğru orantılı olarak 32 gebelik haftası ve 1500 g altı doğan bebeklerde daha sık olarak rastlandığı görülmekte olup çalışmamızı desteklemektedir (214). Gebelik haftasına göre laboratuvar bulguları

karşılaştırıldığında <32 hafta olan grupta ortalanca direk bilirubin ve ALP başlangıç değerleri 32 - 36 ^{6/7} hafta ve >37 hafta olan gruplara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,037 / p=0,013). Shamir ve ark.'nın (215) yaptığı çalışmada kan kültüründe gram negatif üremesi olan hastalarda direk bilirubin daha yüksek saptandığı görülmüştür. Çalışmamızdaki kan kültüründe gram negatif üremesi oranı <32 hafta olan grupta (%21,4), 32 - 36 ^{6/7} hafta olan grupta (%19,1), >37 hafta olan grupta (%12,4) saptandı. Çalışmamızdaki <32 hafta olan hastalarda direk bilirubin geliş değerindeki yükseklik, <32 hafta olan hastalarda kan kültüründe gram negatif üremesinin yüksekliğinden dolayı olabileceği düşünüldü. Akyıldız ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada da direk bilirubin ve ALP geliş değerleri çalışmamıza benzer yüksek saptanmıştır.

Gebelik haftasına göre üç grup arasında mortalite açısından karşılaştırıldığında <32 hafta olan grupta en yüksek exitus oranı (%71) saptanmış olup, 32-36 ^{6/7} hafta olan grubun exitus oranı (%61,9) ve >37 hafta olan grubun exitus oranına (%50,9) göre istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,328). Gebelik haftasına göre mortalite üzerinde fark olmamasının nedeni her üç grupta benzer oranda mortal seyredebilecek hastalıkların yer alması olarak düşünüldü.

Doğum ağırlığı ≥ 2000 g olan ve <2000 g olan hastaların geliş şikayetleri karşılaştırıldığında solunum sıkıntısı, batın distansiyonu, gelişme geriliği <2000 g olan grupta ≥ 2000 g olan gruba göre istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla p=0,046 / p=0,017 / p=0,004). Eşlik eden durumlar doğum ağırlığına göre karşılaştırıldığında RDS, NEK, UVK, İVK, sepsis, TPN alan hasta sayısı <2000 g olan grupta ≥ 2000 g olan gruba göre yüksek saptandı (p<0,05). Bu farklılıklar <2000 g olan grupta prematürite (%95,4) eşlik ediyor olması sonucu olarak prematürite ve prematüritenin sonuçlarına bağlı olarak düşünüldü.

Fizik muayene bulgularına göre karşılaştırıldığında ≥ 2000 g olan grupta <2000 g olan gruba göre hepatomegali, splenomegali ve üfürüm daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0,043 / p=0,040 / p<0,001). Bellomo-Brandão ve ark.'nın (216) yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak 2500 g üzeri olan grupta hepatomegali ve üfürümün yüksek saptandığı görülmüştür. Konjenital kalp hastalığının tümünün ≥ 2000 g olan grupta yer alması üfürümün en sık ≥ 2000 g olan grupta saptanmasını açıklamaktadır. Laboratuvar bulgularına bakıldığında doğum ağırlığına göre ≥ 2000 g olan grupta lökosit, AST ve ALT başlangıç değerleri <2000 g olan gruba göre daha

yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,016$ / $p=0,021$ / $p=0,021$). Doğum kilosuna göre bakıldığında <2000 g olan ve ≥ 2000 g olan grupta yatış süreleri ve mortalite açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Choi ve ark.'nın (150) yaptığı çalışmada INR, PT, AST, CRP, total ve direk bilirubin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda <2000 g ve ≥ 2000 g olan hastalarda INR, PT, AST, total ve direk bilirubin değerleri arasında farklılık saptanmaması mortalite farkı olmamasını açıklamaktadır. Santos Silva ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı neonatal kolestaz için risk olarak gösterilmiştir. Takçı ve ark.'nın (205) yaptığı çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ALP ve GGT yüksekliği yaşayan bebeklerde daha yüksek saptanmış, exitus olan bebeklerde kolestazın daha erken ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda <2000 g hastalarda kolestaz saptanma yaşı ortanca değeri 12 gün, ≥ 2000 g olan hastalarda kolestaz saptanma yaşı ortanca değeri 10 gün olup, iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,862$). Bu durum mortalite oranında farklılık olmamasını desteklemektedir. Hastaların TPN >15 gün alanlarda NEK sıklığı yüksek olması nedeniyle geliş şikayeti batin distansiyonu TPN ≤ 15 gün alan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı (0,034).

Çalışmamızda hastaların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında ortanca total bilirubin ve direk bilirubin son değerleri, ortanca ALT maksimum değeri TPN ≤ 15 gün alan hastalarda, TPN >15 gün alan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,029$ / $p=0,034$ / $p=0,048$). Akyıldız ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada ise TPN ≤ 15 gün alan hastalarda ortanca AST, total bilirubin ve direk bilirubin başlangıç değeri TPN >15 gün alan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda TPN >15 gün üzeri alan grupta hastanede izlem süresi TPN ≤ 15 gün alan hastalara göre daha yüksek saptandı.

Hastalarda karaciğer fibrozu ve siroza gidişi göstermek için karaciğer biyopsisi altın standart bir yöntem ancak biyopsinin invaziv oluşu, işlemi sırasındaki riskleri ve hastaların unstabil olabilmesi biyopsi işlemini kısıtlamaktaydı. Bu nedenle noninvaziv, güvenilir, seri ölçümle değerlendirilebilecek biyobelirteç APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) ihtiyacı doğdu. APRI (%) değeri= $(AST / 40) / PLT \times 100$ olarak hesaplanmaktadır. Karaciğer fibrozu ve siroza gidişi göstermek için geliştirilen APRI değeri Jin ve ark.'nın (35) yaptığı dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında fibrozis ve siroz prevalansı sırasıyla %53,1 ve

%13,5 olarak saptanmıştır (n=1798). APRI değerinde anlamlı fibrozis diyebilmek için eşik değer 0,5 olarak %84 duyarlı ve %41 spesifik bulunmuştur. Siroz diyebilmek APRI eşik değeri 1-1,5 iken %54 duyarlı, %78 spesifik olarak bulunmuştur. Çalışmamızda APRI değeri (izlem sırasındaki AST değeri ile APRI değeri hesaplandı) exitus ve yaşayan hastalar arasında karşılaştırıldığında APRI değeri exitus olan grupta yaşayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,005). APRI değerinde TPN alımı >15 gün olan hastalarda, TPN ≤15 gün alan hastalara göre istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,284). Bu sonuç TPN >15 gün alan hastalarda fibrozisin geri döndürülebilir olduğu sonucunu düşündürmüştür. TPN >15 gün alan hastalar ile TPN ≤15 gün alan hastalar arasında mortalite farkının olmaması bu sonucu desteklemektedir.

Çalışmamızdaki iyileşen hasta sayısı 41 (%43,2), exitus olan hasta sayısı 54 (%56,8) olarak görüldü. İyileşen grupta prematürite oranı %30,6, exitus olan grupta prematürite oranı %42 olarak saptandı. Prematüre hastalarda iyileşme oranı daha düşüktür, exitus olan grupta prematürite oranının yüksek saptanması exitus oranının yüksekliğini açıklamaktadır. Yaşayan ve exitus olan hastalar değerlendirildiğinde solunum sıkıntısı nedeniyle başvuru exitus olan hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (p=0,09). Çalışmamızda Takçı ve ark.'nın (205) çalışmasına benzer şekilde yaşayan ve exitus olan hastalarda gebelik haftası, doğum ağırlığı açısından farklılık saptanmadı (p>0,05).

İyileşen ve exitus olan hastalar arasında fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde dismorfik bulgular, batın distansiyonu, kutis marmoratus, solunum yetmezliği exitus olan grupta yaşayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (p>0,05). Hastaların fizik muayene bulgusu olarak sarılık görülme sıklığı Akyıldız ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmaya benzer şekilde yaşayan hastalarda exitus olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,037). Başvuru sırasındaki total bilirubinin yaşayan grupta exitus olan gruba göre daha yüksek saptanmasının yaşayan gruptaki sarılık oranının daha yüksek olmasını desteklediğini düşündürmekteyiz.

Eşlik eden durumlar yaşayan ve exitus olan grupta karşılaştırıldığında DİK, UVK varlığı, TPN alan hasta sayısı ve TPN >15 gün alan hasta sayısı exitus olan grupta yaşayan gruba göre daha yüksek saptandı (p>0,05). Prematüre hastaların sağkalımının artması, intestinal cerrahi sonrası enteral beslenememe, postoperatif

kalori ihtiyacı gelişmesi gibi nedenlerle yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda TPN ihtiyacı gelişmektedir. Uzun süre TPN alan hastalarda PN'a bağlı karaciğer hasarı (PNALD) gelişme sıklığı %40 - %85 idi (217-220). TPN alan hastalarda ikinci haftadan sonra %20 TPN ilişkili kolestaz bulguları, altıncı haftadan sonra karaciğerde fibrozis bulguları gösterilmiştir (218).

Literatüre göre GGT, indirgenmiş glutatyonun (GSH) hücre içi sentezine olanak sağlayarak, antioksidan işlevi görmektedir. GGT yüksekliğinin neonatal kolestazda prognozu iyi yönde etkilediğine dair literatürler bulunmaktadır (221, 222). Oswari ve ark.'nın (222) yaptığı çalışmada sepsisin eşlik ettiği neonatal kolestaz hastalarında GGT yüksekliği olan hastaların daha iyi prognoza sahip oldukları görülmüştür. Takçı ve ark.'nın (205) yaptığı çalışmada GGT ortalama değeri iyileşen grupta exitus olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda da başvuru anındaki GGT yüksekliğinin yaşayan gruptaki hastalarda, exitus olan gruptaki hastalara göre daha yüksek saptanması literatürü desteklemektedir ($p=0,05$).

Hızal ve ark.'nın (173) yaptığı çalışmada albümin değeri hayatını kaybeden grupta yaşayan gruba göre daha düşük saptanmış olup albümin düşüklüğünün mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Literatüre göre üçüncü basamak yoğun bakımda izlenen hastalarda hipoalbuminemi riski yüksek olan prematüre ve operasyon geçirmiş hastalarda yüksek mortalite riski olması nedeniyle erken tetkik istenmesi ve hipoalbumineminin düzeltilmesi göz önünde bulundurulmalıdır (223). Akyıldız ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer INR değeri exitus olan grupta yaşayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Tufano ve ark.'nın (170) çalışmasında total ve direk bilirubin yüksekliği prognozu kötüleştirdiği saptanmıştır. Çalışmamızda exitus olan hastalarda ortalanca total ve direk bilirubin taburculuk öncesi son değerleri iyileşen gruba göre daha yüksek saptanması literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda DİK varlığı, dismorfik bulguların eşlik etmesi ve INR yüksekliği ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptandı. Akyıldız ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada INR yüksekliği ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. INR yüksekliği ve DİK açısından hastaların yakın izlemi ve DİK'e gidişi önlemenin mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ekim 2015 ile Ekim 2020 tarihleri arasında neonatal kolestaz ile takip edilen 95 hasta retrospektif değerlendirildi.

- Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın 50'si kız (%52,6), 45'i erkek (%47,3) idi. Başvuru anında hastaların ortalama yaşı 6 gün (min:1 - max:82), başvuru anındaki vücut ağırlığı ortalama değeri 2860 g (min:765 - max:4700) olarak, hastanede izlem süresi ortalama 23 gün (min:2 - max:384) olarak saptandı. Hastaların gebelik haftası ortalama 37,5 hafta (min:24 – max:41) olarak saptandı.

- Tüm hastaların içinde geliş şikayeti en sık solunum sıkıntısı 47 hasta (%49,5) olup, sırasıyla sarılık 31 hasta (%32,6), beslenme güçlüğü 28 hasta (%29,5), batin distansiyonu 24 hasta (%25,3) olarak saptandı.

- Hastalara eşlik eden durumlara bakıldığında 44 hastaya (%46,3) DİK, 10 hastaya (%10,5) NEK, iki hastaya (%2,1) RDS tanısı eşlik etmekteydi. İzlem sırasında 54 hastada (%56,8) umbilikal ven kateteri (UVK) varlığı, 37 hasta (%38,9) santral ven kateteri olduğu görüldü. Takip sürecinde 23 hastada (%24,2) hipoglisemi, 22 hastada (%23,2) intraventriküler kanama, altı hastada (%6,3) hipotiroidi, üç hastada (%3,2) adrenal yetmezlik saptandı. TPN alan 57 hasta (%60) olup, TPN alım gün sayısının ortalama değeri 16 gün (min:2-max:115) olarak saptandı.

- Hastalar içerisinde 48 hastada (n=95) sepsis (%50,4) olup, hepatosellüler tip kolestaz grubunda %53,1, obstruktif tip kolestazda grubunda %35,7 olarak saptandı. 29 hastanın kan kültüründe, 12 hastanın idrar kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe en sık üreyen etken %10,5 Stafilokok epidermidis ve %10,5 Klebsiella pneumoniae (ESBL) idi. Sırasıyla kan kültüründe görülen etkenler %2,1 Enterobacteriaceae, %2,1 Candida albicans, %2,1 Escherichia coli, %1,1 Metisilin rezistan Stafilokok epidermidis, %1,1 Streptokok pneumonia ve %1,1 Stenotrophomonas maltophilia saptandı.

- Hastaların 22 tanesine (%23,2) doğum sonrası doğdukları merkezlerde canlandırma uygulandığı (pozitif basınçlı ventilasyon canlandırmaya dahil edildi.) saptandı. Asfiksi öyküsü 22 hastada (%23,2) saptandı. Sürfaktan kullanımı 11 hastada

(%11,6) kaydedildi. Mekanik ventilatörde (MV) izlenen hasta sayısı 61 (%64,2) ve MV’de izlem süresi ortanca değeri 17 gün (min:1 - max:380) olarak saptandı.

- Fizik muayene bulgularında en sık 47 hasta (%49,5) solunum sıkıntısı görülürken, sırayla 36 hastada (%37,9) üfürüm, 34 hastada (%35,8) ciltte sarılık, 30 hastada (%31,6) hepatomegali, 28 hasta beslenme güçlüğü (%29,5) olarak saptandı.

- Anne baba arasında akrabalık varlığı 24 hastada (%25,3), kardeşte ölüm öyküsü 18 hastada (%18,9), ailede benzer hastalık öyküsü varlığı üç hastada (%3,2) saptandı. Dış merkezden sevk ile gelen hasta sayısı 72 hasta (%75,8), izlem süresince dış merkeze sevk edilen hasta beş hasta (%5,3) olarak bulundu.

- Başvuru sırasında kolestazi olan 33 hastanın takip sürecinde 21’inde, AST değeri başvuru anında yüksek olan 63 hastanın 29’unda, ALT değeri yüksek saptanan 41 hastanın 24’ünde, GGT yüksekliği saptanan 19 hastanın sekizinde, ALP yüksekliği saptanan 19 hastanın yedisinde değerlerin normale geldiği görüldü. Koagülasyon parametrelerine bakılan 91 hastanın 53’ünde (%55,8) INR yüksekliği saptandı.

- Takip sürecinde 54 hastanın exitus olduğu görüldü (n=95). Hayatını kaybedenlerden 12 hasta diğer grubu içerisinde, 10 hasta metabolik hastalık grubu içerisinde, dokuz hasta TPN ilişkili toksik kolestaz-cerrahi patolojiler grubu içerisinde, sekiz hasta enfeksiyon kaynaklı kolestaz grubu içerisinde, sekiz hasta konjenital kalp hastalıkları grubu içerisinde, yedi hasta ise obstruktif kolestaz grubu içerisinde olduğu görüldü. 32 hastada iyileşme saptandı. Dokuz hastanın takibe devam etmediği görüldü.

- Obstruktif tip kolestaz tanısı alan 14 hastanın dokuzu kız (%64,3), beşi erkek (%35,7) olarak, hepatosellüler tip kolestaz tanısı alan 81 hastadan 41’i kız (%50,6), 40’ı erkek (%49,4) olarak saptandı.

- Hastaneye başvuru şikayeti obstruktif tip kolestaz olan grupta en sık solunum sıkıntısı (sekiz hasta %57,4), ikinci sırada sarılık (yedi hastada %50) saptandı. Hepatosellüler tip kolestaz grubunda ise en sık başvuru şikayeti solunum sıkıntısı (35 hastada, %48,1), sırasıyla beslenmede azalma (26 hastada, %32,1), sarılık (24 hasta, %29,6), batın distansiyonu (22 hasta, %27,2) olarak saptandı.

- Obstruktif tip kolestaz grubunda 14 hastanın %35,7’si BA olarak saptandı.

- Obstruktif tip kolestaz grubunda üfürüm ile başvuru (9 hasta, %64,3) hepatosellüler tip kolestaz grubuna (27 hasta, %33,3) göre daha yüksek saptandı.

- Obstruktif tip kolestaz grubunda ALT maksimum ve GGT taburculuk öncesi sonuç değeri hepatosellüler tip kolestaz grubuna göre daha yüksek saptandı.

- Obstruktif tip kolestaz grubunda exitus oranı %50, hepatosellüler tip kolestaz grubunda exitus oranı %58 idi ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

- Hepatosellüler tip kolestaz grubunda 85 hastadan (%89,4), %15,8'i enfeksiyon hastalıkları grubu, %20'si metabolik hastalıkları, %11,6'sı konjenital kalp hastalığı, %12,6'sı TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubu, %25,3'ü diğer grubu olarak incelendi.

- Gruplarda en sık bulunan tanılara bakıldığında enfeksiyon grubunda en sık %60 sepsis, metabolik hastalıklar grubunda en sık %31,5'i tanımlanmamış metabolik hastalıklar ve sırasıyla %26,3'ü, galaktozemi, 15,7'si NPC olarak saptandı. TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubunda %83,3'ü NEK, diğer grubunda en sık %37,5'u asfiksi, %16,7'si PFIC, %12,5'i HLH olarak saptandı.

- Diğer grubundaki hastaların sarılık nedeniyle hastaneye başvuru sıklığı (%50), hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı. TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubunda beslenme güçlüğü ve kusma şikayeti ile başvuru sıklığı, diğer hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı.

- Fizik muayene bulgularından sarılık ve hepatomegali metabolik hastalıklar grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı. TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi grubunda fizik muayene bulgusu olarak batında distansiyonu diğer hepatosellüler tip kolestaz gruplarına göre daha yüksek saptandı.

- Total parenteral nutrisyon ilişkili toksik kolestaz- cerrahi grubunda <32 hafta olan hastalar, diğer gebelik haftalarına göre daha yüksek, yine bu grupta <2000 g olan hastalar, ≥2000 g olan hastalara göre daha yüksek saptandı.

- Başvuru şikayetlerinden solunum sıkıntısı, batın distansiyonu <2000 g olan grupta, ≥2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Fizik muayene bulgularından hepatomegali, splenomegali, üfürüm bulguları ≥2000 g olan grupta, <2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Başvuru sırasında solunum sıkıntısı ve batın distansiyonu exitus olan hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek saptandı. Yaşayan ve exitus olan gruplarda fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında sarılık yaşayan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Dismorfik bulguların exitus olan hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek görüldüğü saptandı.

- Fizik muayene bulgularında solunum yetmezliği ve kanama bulgusu exitus olan hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek görüldüğü saptandı. Kutis marmoratus bulgusunun exitus olan hastalarda, yaşayan hastalara göre daha yüksek görüldüğü saptandı.

- Eşlik eden bulgulara baktığımızda DİK, kanama bulgusu, UVK öyküsü, TPN alımı exitus olan hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı.

- Metabolik hastalıklar grubundaki hastaların hastanede yatış günü ortanca değeri hepatosellüler tip kolestazın alt gruplarındaki hastaların hastanede yatış günü ortanca değerine göre daha yüksek saptandı. Ailede karaciğer hastalığı ve kardeşte ölüm öyküsü metabolik hastalık grubunda diğer hepatosellüler tip kolestaz alt tiplerine göre daha yüksek saptandı.

- Eşlik eden durumlar içinde NEK ve sürfaktan alımı TPN ilişkili kolestaz cerrahi patolojiler grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı. Fetal distress diğer grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı. UVK öyküsü konjenital kalp hastalığı grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı.

- Başvuru sırasında direk bilirubin yüksekliği diğer grubunda hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı.

- Laboratuvar bulgularından direk bilirubin başlangıç değeri diğer grubunda hepatosellüler tip kolestaz alt grubuna göre daha yüksek saptandı. ALP başlangıç değeri TPN ilişkili toksik kolestaz ve cerrahi patolojiler grubunda hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı.

- Hepatosellüleri tip kolestaz alt grupları arasında postnatal yatış günü ortanca değeri karşılaştırıldığında metabolik hastalıklar grubunda, hepatosellüler tip kolestaz alt gruplarına göre daha yüksek saptandı. Hepatosellüler tip kolestaz alt grupları arasında mortalite açısından farklılık saptanmadı.

- Hastalar gebelik haftasına göre <32 hafta (n:14), 32 -36^{6/7} hafta (n:21), ≥37 hafta (n:57) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gebelik haftasına göre hastalar karşılaştırıldığında üç grupta da en sık hastaneye başvuru şikayeti solunum sıkıntısı idi. Başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldığında batın distansiyonu açısından <32 hafta olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek olarak saptandı.

- Sepsis, NEK, IVK, TPN alımı eşlik etmesi <32 hafta olan grupta, 32-36^{6/7} hafta ve 32-36^{6/7} hafta ve ≥37 hafta olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Direkt bilirubin başvuru ve ALP başlangıç değeri <32 hafta olan hastalarda, 32-36^{6/7} hafta olan ve ≥37 hafta olan hastalara göre daha yüksek saptandı.
- Gebelik haftasına göre hastanede yatış süresi ortanca değeri <32 hafta olan hastalarda, diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı. Mortalite açısından her üç grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.
- Çalışmamızdaki 95 hastadan 57 tanesinde (%60) TPN alımı mevcuttu. 57 hastanın 31'inde (%32,6) >15 gün üzerinde TPN alımı mevcuttu, 26'sında (%27,4) ≤15 gün TPN alımı saptandı.
- Geliş şikayeti olarak batın distansiyonu, kardeşte ölüm öyküsü ve >15 gün TPN alan hastalarda, ≤15 gün TPN alan hastalara göre daha yüksek saptandı.
- TPN alımı ≤15 gün ve >15 gün iki grup arasında eşlik eden bulgular karşılaştırıldığında konjenital kalp hastalığı TPN ≤15 alan grupta, TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı. NEK ise TPN >15 gün alan grupta, TPN ≤15 alan gruba göre daha yüksek saptandı.
- TPN alım gününe göre iki grup arasında laboratuvar bulgularına bakıldığında hemoglobin ve INR sonucu TPN ≤15 gün alan grupta TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı.
- Takip sırasında taburculuk öncesi total bilirubin ve direkt bilirubin, ALT maksimum değerine baktığımızda TPN ≤15 gün alan grupta TPN >15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı.
- TPN alım günü >15 gün alan grupta hastanede izlem süresi, TPN ≤15 gün alan gruba göre daha yüksek saptandı ve her iki grup arasında mortalite açısından farklılık saptanmadı.
- Doğum ağırlığı <2000 g olan 22 hasta (%23,7), ≥2000 g olan 71 hasta (%76,3) saptandı. Canlandırma öyküsü açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı.
- Geliş şikayetleri açısından baktığımızda solunum sıkıntısı ve batın distansiyonu, fizik muayene bulgusu olarak batın distansiyonu <2000 g olan grupta ≥2000 g olan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı.
- Başvuru sırasında kolestaz <2000 g doğan grupta sekiz hastada (%36,4), ≥2000 g olan 30 hastada (%42,3) saptandı ve iki grup arasında farklılık görülmedi.
- Fizik muayene bulgularına göre bakıldığında üfürüm, hepatomegali ve splenomegali ≥2000 g olan grupta <2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Eşlik eden bulgulara bakıldığında RDS, NEK, UVK, İVK ve hipoglisemi varlığı <2000 g olan grupta, ≥ 2000 g olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ≥ 2000 g olan hasta grubunda lökosit ortanca değeri <2000 g olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. AST ve ALT başlangıç değeri ≥ 2000 g olan hastalarda, <2000 g olan hastalara göre daha yüksek saptandı.

- Mortalite, hastanede izlem süresi açısından <2000 g olan ve ≥ 2000 g olan grupta farklılık saptanmadı.

- Yaşayan hasta sayısı 41 (%43,2), exitus olan hasta sayısı 54 (%56,8) olarak görüldü. İyileşen ve exitus olan hastalar arasında doğum ağırlığı, cinsiyet, başvuru günü için farklılık saptanmadı.

- Gebelik haftası ortanca değeri yaşayan hastalarda 38 hafta (min:26 - max:41), exitus olan hastalarda gebelik haftası ortanca değeri 37 hafta (min:24 - max:41) idi. Yaşayan 41 hastanın 11'i (%26,8) <37 hafta olarak, exitus olan 54 hastanın 21'i (%38,9) <37 hafta olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel fark vardı.

- Başvuru sırasındaki şikayetler karşılaştırıldığında exitus olan hastalarda solunum sıkıntısı ve batin distansiyonu yaşayan hastalara göre daha yüksek saptandı.

- Fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında sarılık hayatta kalan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Dismorfik bulgular exitus olan hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı.

- Eşlik eden durumlara bakıldığında solunum yetmezliği, kanama bulgusu, kutis marmoratus ve DİK exitus olan hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

- Takip sırasında exitus olan hastalarda böbrek yetmezliği, periton diyalizi, santral kateter öyküsü, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Canlandırma öyküsü oranı yaşayan grupta (%17,5), exitus olan grupta (%28,3) idi ve iki grup arasında farklılık saptanmadı.

- Total parenteral nutrisyon alımı exitus olan grupta (%74,1), yaşayan gruba (%39) göre daha yüksek olduğu görüldü ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı. TPN alımı ortanca değeri yaşayan hasta grubunda ortanca 15 gün (min:3 - max:28), exitus olan hasta grubunda ortanca 16 gün (min:2 - max:15) olarak benzer saptandı. TPN >15 gün alan hasta oranı yaşayan hasta grubunda (%17,1), exitus olan hastalar grubunda (%37) idi ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı.

- Yaşayan hasta grubunda başvuru anında GGT yüksekliği, exitus olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Exitus olan hasta grubunda başvuru sırasında INR yüksekliği ve albümin düşüklüğü yaşayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı.

- İzlem sürecinde laboratuvar sonuçlarına baktığımızda INR, PT, aPTT exitus olan grupta, yaşayan gruba göre daha yüksek saptandı. Direkt bilirubin maksimum ve direkt bilirubin sonuç değeri exitus olan grupta daha yüksek saptandı. Albümin, total bilirubin son ve ALP son değeri ise hayatta kalan grupta exitus olan gruba göre daha yüksek saptandı.

- Exitus olan grupta 19 hastada (%35,2) ve yaşayan hasta grubunda 10 hastada (%24,4) kan kültüründe üreme saptandı ve kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

- Yaşayan ve eksitus olan iki hasta grubu yatış süresi ve postnatal yatış günü açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

- Çalışmamızda DİK varlığı, dismorfik bulguların eşlik etmesi ve INR yüksekliği ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptandı.

7. KAYNAKÇA

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 Nutrition. 2017;64(1):154-68.
2. Dick M, Mowat AJAodic. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. 1985;60(6):512-6.
3. Feldman AG, Sokol RJ, editors. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. Seminars in pediatric surgery; 2020: Elsevier.
4. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2004;39(2):115-28.
5. Önür N. Safra asit metabolizması. 2001;54(1).
6. Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Kubitz R, Schmitt M, Häussinger D, Stieger B, et al. Stable expression and functional characterization of a Na⁺-taurocholate cotransporting green fluorescent protein in human hepatoblastoma HepG2 cells. 2000;34(1):1-9.
7. Stieger B, Meier PJ. Bile acid and xenobiotic transporters in liver. Curr Opin Cell Biol. 1998;10(4):462-7.
8. Grüne S, Engelking L, Anwer MSJJoBC. Role of intracellular calcium and protein kinases in the activation of hepatic Na⁺/taurocholate cotransport by cyclic AMP. 1993;268(24):17734-41.
9. Boyer JL, Soroka CJJJoH. Bile formation and secretion: an update. 2021;75(1):190-201.
10. Noé B, Hagenbuch B, Stieger B, Meier PJ. Isolation of a multispecific organic anion and cardiac glycoside transporter from rat brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94(19):10346-50.
11. Reichel C, Gao B, Van Montfort J, Cattori V, Rahner C, Hagenbuch B, et al. Localization and function of the organic anion-transporting polypeptide Oatp2 in rat liver. Gastroenterology. 1999;117(3):688-95.
12. Bergwerk AJ, Shi X, Ford AC, Kanai N, Jacquemin E, Burk RD, et al. Immunologic distribution of an organic anion transport protein in rat liver and kidney. The American journal of physiology. 1996;271(2 Pt 1):G231-8.
13. Kool M, de Haas M, Scheffer GL, Scheper RJ, van Eijk MJ, Juijn JA, et al. Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. 1997;57(16):3537-47.
14. Stieger B, Meier PJJCoicb. Bile acid and xenobiotic transporters in liver. 1998;10(4):462-7.
15. Hirohashi T, Suzuki H, Sugiyama YJJoBC. Characterization of the transport properties of cloned rat multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3). 1999;274(21):15181-5.

16. Kool M, Van Der Linden M, de Haas M, Scheffer GL, De Vree JML, Smith AJ, et al. MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. 1999;96(12):6914-9.
17. Paulusma CC, van Geer MA, Evers R, Heijn M, Ottenhoff R, Borst P, et al. Canalicular multispecific organic anion transporter/multidrug resistance protein 2 mediates low-affinity transport of reduced glutathione. The Biochemical journal. 1999;338 (Pt 2)(Pt 2):393-401.
18. Medina JF, Martínez-Ansó E, Vázquez JJ, Prieto JJH. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis. 1997;25(1):12-7.
19. Baiocchi L, LeSage G, Glaser S, Alpini GJJoh. Regulation of cholangiocyte bile secretion. 1999;31(1):179-91.
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 (Baltimore, Md). 2005;42(1):222-35.
21. Giacomini KMJJop, biopharmaceutics. Membrane transporters in drug disposition. 1997;25(6):731-41.
22. Gorboulev V, Ulzheimer JC, Akhoundova A, Ulzheimer-Teuber I, Karbach U, Quester S, et al. Cloning and characterization of two human polyspecific organic cation transporters. 1997;16(7):871-81.
23. Zhang L, Dresser MJ, Gray AT, Yost SC, Terashita S, Giacomini KMJMp. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. 1997;51(6):913-21.
24. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJJG. Drug-and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. 2000;118(2):422-30.
25. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. 1999;22(4):347-51.
26. Geme JWS. Nelson textbook of pediatrics: Elsevier; 2020.
27. Van Mil S, Houwen R, Klomp LJJomg. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. 2005;42(6):449-63.
28. Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely A, Davenport M, et al. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. 2009;49(4):435-41.
29. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilschanski M, Goldin EJJopg, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. 2012;55(2):142-5.
30. Keil R, Snajdauf J, Rygl M, Pycha K, Kotalova R, Drabek J, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates—a retrospective study on a large series. 2010;42(02):121-6.
31. Chardot CJJopg, nutrition. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with neonatal cholestasis: an additional diagnostic tool for selected indications. LWW; 2009. p. 380-1.
32. Liu B, Cai J, Xu Y, Peng X, Zheng H, Huang K, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary atresia in infants and neonates. 2014;9(2):e88268.

33. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N, et al. Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi. 2008;51(3):140-6.
34. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Geramizadeh BJWJoGW. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. 2006;12(36):5893.
35. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan SJBg. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. 2012;12(1):1-8.
36. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. Lancet (London, England). 2009;374(9702):1704-13.
37. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. Journal of autoimmunity. 2016;73:1-9.
38. Pang X, Cao J, Chen S, Gao Z, Liu G, Chong Y, et al. Unsupervised Clustering Reveals Distinct Subtypes of Biliary Atresia Based on Immune Cell Types and Gene Expression. Frontiers in immunology. 2021;12:720841.
39. Matsui A, Ishikawa TJTL. Identification of infants with biliary atresia in Japan. 1994;343(8902):925.
40. Haber BA, Russo PJGC. Biliary atresia. 2003;32(3):891-911.
41. Diao M, Li L, Cheng WJJops. Timing of surgery for prenatally diagnosed asymptomatic choledochal cysts: a prospective randomized study. 2012;47(3):506-12.
42. Yamaguchi MJTAJoS. Congenital choledochal cyst: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. 1980;140(5):653-7.
43. Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. Hepatology (Baltimore, Md). 1989;10(1):21-3.
44. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JJTJop. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. 1975;86(1):63-71.
45. Kul M, Tunç TJTKJP. Neonatal kolestaz. 2009;18(2):105-16.
46. Tosun Y. Neonatal kolestazda histopatolojik ayırıcı tanı. 2013;3(1).
47. Turnpenny PD, Ellard SJEJoHG. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. 2012;20(3):251-7.
48. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DAJH. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. 1999;29(3):822-9.
49. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray DJC, hepatology ri, gastroenterology. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. 2012;36(6):530-5.
50. Desmet VJH. What is congenital hepatic fibrosis? 1992;20(6):465-78.
51. Torra R, Badenas C, Darnell A, Brú C, Escorsell A, Estivill XJKi. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PKD1 mutation Rapid Communication. 1997;52(1):33-8.
52. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. 2002;30(3):259-69.
53. Taylor A, Palmer KRJEjog, hepatology. Caroli's disease. 1998;10(2):105-8.
54. Jung G, Benz-Bohm G, Kugel H, Keller K-M, Querfeld UJPr. MR cholangiography in children with autosomal recessive polycystic kidney disease. 1999;29(6):463-6.

55. Venigalla S, Gourley GR, editors. Neonatal cholestasis. Seminars in perinatology; 2004: Elsevier.
56. Torbenson M, Hart J, Westerhoff M, Azzam RK, Elgendi A, Mziray-Andrew HC, et al. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings. 2010;34(10):1498-503.
57. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. Pediatric gastrointestinal and liver disease E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
58. Roberts EA, editor Neonatal hepatitis syndrome. Seminars in neonatology; 2003: Elsevier.
59. Suchy FJJPir. Neonatal cholestasis. 2004;25(11):388-96.
60. Fischler B, Lamireau TJC, hepatology ri, gastroenterology. Cholestasis in the newborn and infant. 2014;38(3):263-7.
61. Gunaydin M, Cil ATBJHME, Research. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. 2018;10:95.
62. Amer S, Hajira AJGR. A comprehensive review of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): genetic disorders of hepatocanalicular transporters. 2014;7(2):39.
63. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. 1997;25(3):519-23.
64. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. 2008;135(1):131-41.
65. Kliegman R. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 th ed: Elsevier; 2020.
66. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely A, Bull L, Freimer N, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2on chromosome 2q24. 1997;61(3):630-3.
67. Jansen P, Müller MJG. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. 1998;42(6):766-7.
68. Knisely A, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. 2006;44(2):478-86.
69. Patel KR, Harpavat S, Finegold M, Eldin K, Hicks J, Firan M, et al. Post-transplant recurrent bile salt export pump disease: a form of antibody-mediated graft dysfunction and utilization of C4d. 2017;65(4):364-9.
70. Jacquemin E, Bernard O, Hadchouel M, Cresteil D, De Vree JML, Paul M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. 2001;120(6):1448-58.
71. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. Gastroenterology. 2008;135(1):131-41.
72. Fein F, Hermelin B, Becker M-C, Felix S, Arbonnel FJGceb. Acute recurrent biliary pancreatitis associated with the ABCB4 gene mutation. 2007;31(1):106-9.
73. Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, Wang L, Kerkar N, Wang J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency. 2015;62(6):1914.

74. Summerskill W, Walshe JJTL. Benign recurrent intrahepatic" obstructive" jaundice. 1959;274(7105):686-90.
75. Summerfield JA, Scott J, Berman M, Ghent C, Bloomer JR, Berk PD, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: studies of bilirubin kinetics, bile acids, and cholangiography. *Gut*. 1980;21(2):154-60.
76. de Pagter AG, van Berge Henegouwen GP, ten Bokkel Huinink JA, Brandt KH. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? *Gastroenterology*. 1976;71(2):202-7.
77. Biempica L, Gutstein S, Arias IMJG. Morphological and biochemical studies of benign recurrent cholestasis. 1967;52(3):521-35.
78. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(1):51-3.
79. Uegaki S, Tanaka A, Mori Y, Kodama H, Fukusato T, Takikawa H. Successful treatment with colestimide for a bout of cholestasis in a Japanese patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis caused by ATP8B1 mutation. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(7):599-602.
80. Lee MJ, Suh CR, Shin JH, Lee JH, Lee Y, Eun B-L, et al. A novel VPS33B variant identified by exome sequencing in a patient with arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome. 2019;22(6):581-7.
81. Zhou Y, Zhang JJJop. Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. 2014;40(1):1-7.
82. Bull LN, Mahmoodi V, Baker AJ, Jones R, Strautnieks SS, Thompson RJ, et al. VPS33B mutation with ichthyosis, cholestasis, and renal dysfunction but without arthrogryposis: incomplete ARC syndrome phenotype. 2006;148(2):269-71.
83. Jang JY, Kim KM, Kim G-H, Yu E, Lee J-J, Park YS, et al. Clinical Characteristics and VPS33B Mutations in Patients With ARC Syndrome. 2009;48(3):348-54.
84. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Frontiers in pediatrics*. 2014;2:65.
85. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Seminars in liver disease*. 1998;18(3):217-25.
86. Lomas DA, Hurst JR, Gooptu BJJH. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: new therapies. 2016;65(2):413-24.
87. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM, Brenner DAJCG, *Hepatology*. Diagnosis and management of patients with α 1-antitrypsin (A1AT) deficiency. 2012;10(6):575-80.
88. Silverman GA, Pak SC, Perlmutter DHJTJop. Disorders of protein misfolding: alpha-1-antitrypsin deficiency as prototype. 2013;163(2):320-6.
89. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *The New England journal of medicine*. 1976;294(24):1316-21.
90. Teckman JH, Rosenthal P, Abel R, Bass LM, Michail S, Murray KF, et al. Baseline Analysis of a Young α -1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease Cohort Reveals Frequent Portal Hypertension. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(1):94-101.

91. Teckman J, Rosenthal P, Hawthorne K, Spino C, Bass LM, Murray KF, et al. Longitudinal Outcomes in Young Patients with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency with Native Liver Reveal that Neonatal Cholestasis is a Poor Predictor of Future Portal Hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2020;227:81-6.e4.
92. Parizotto E, Bertuzzo CJJomg. Molecular characterisation of cystic fibrosis patients in the State of São Paulo (Brazil). 1997;34(10):877.
93. Feldman AG, Whittington PFJJoc, hepatology e. Neonatal hemochromatosis. 2013;3(4):313-20.
94. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. 2009;155(4):566-71. e1.
95. Whittington PF, Kelly SJP. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. 2008;121(6):e1615-e21.
96. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):e934-63.
97. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatric radiology*. 1999;29(2):104-8.
98. Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *The Journal of pediatrics*. 1976;88(3):434-8.
99. Russo P, O'Regan S. Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type I. *American journal of human genetics*. 1990;47(2):317-24.
100. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD, et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *European journal of pediatrics*. 1999;158 Suppl 2:S49-54.
101. Miele LA, Esquivel CO, Van Thiel DH, Koneru B, Makowka L, Tzakis AG, et al. Liver transplantation for tyrosinemia. A review of 10 cases from the University of Pittsburgh. *Digestive diseases and sciences*. 1990;35(1):153-7.
102. Barton DE, Yang-Feng TL, Francke U. The human tyrosine aminotransferase gene mapped to the long arm of chromosome 16 (region 16q22----q24) by somatic cell hybrid analysis and in situ hybridization. *Human genetics*. 1986;72(3):221-4.
103. al-Essa MA, Rashed MS, Ozand PT. Tyrosinaemia type II: an easily diagnosed metabolic disorder with a rewarding therapeutic response. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 1999;5(6):1204-7.
104. Heylen E, Scherer G, Vincent MF, Marie S, Fischer J, Nassogne MC. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: management and outcome. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;107(3):605-7.
105. Elleder M, Cihula J. Niemann-Pick disease (variation in the sphingomyelinase deficient group). Neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. *European journal of pediatrics*. 1983;140(4):323-8.
106. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(4):554-9.

107. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson B-J, Lidove OJOjord. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). 2017;12(1):1-13.
108. Erickson RP, Fiorenza MTJTL. A hopeful therapy for Niemann-Pick C diseases. 2017;390(10104):1720-1.
109. Schapira AH. Mitochondrial diseases. Lancet (London, England). 2012;379(9828):1825-34.
110. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, Horslen S, Magee JC, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. 2013;57(3):269.
111. 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). 2007;30(2):139-44.
112. Chen ST, Su YN, Ni YH, Hwu WL, Lee NC, Chien YH, et al. Diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using high-resolution melting analysis and a clinical scoring system. The Journal of pediatrics. 2012;161(4):626-31.e2.
113. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. 2012;35(2):279-86.
114. Ficicioglu C, Thomas N, Yager C, Gallagher PR, Hussa C, Mattie A, et al. Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. 2008;95(4):206-12.
115. Potter NL, Nievergelt Y, Shriberg LD. Motor and speech disorders in classic galactosemia. JIMD Reports-Volume 11: Springer; 2013. p. 31-41.
116. Kumpf VJNicp. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. 2006;21(3):279-90.
117. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle Interventions Including Nutrition, Exercise, and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. Digestive diseases and sciences. 2016;61(5):1375-86.
118. Wang YL, Chen LJ, Tsao LY, Chen HN, Lee CH, Hsiao CC. Parenteral nutrition with fish oil-based lipid emulsion reduces the risk of cholestasis in preterm infants. The Journal of international medical research. 2021;49(5):3000605211011805.
119. Pichler J, Simchowitz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. European journal of clinical nutrition. 2014;68(10):1161-7.
120. Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C, et al. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. 2011;55(8):622-7.
121. Sheehan A, Martin S, Stephure D, Scott RJJopg, nutrition. Neonatal cholestasis, hypoglycemia, and congenital hypopituitarism. 1992;14(4):426-30.
122. Eshraghian A, Jahromi AHJWjogW. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. 2014;20(25):8102.
123. Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, Haneda Y, Mushimoto Y, Hasegawa Y, et al. A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. 2017;26(4):251-7.
124. Henter JJ, Elinder G, Söder O, Öst ÅJAP. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. 1991;80(4):428-35.

125. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. 2016;137(1):188-96. e4.
126. Lehmborg K, Ehl SJBjoh. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2013;160(3):275-87.
127. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* (London, England). 2014;383(9927):1503-16.
128. McClain K, Gehrz R, Grierson H, Purtilo D, Filipovich A. Virus-associated histiocytic proliferations in children. Frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1988;10(3):196-205.
129. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli CJIJoP. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. 2015;41(1):1-12.
130. Aydogdu S. Kolestazda Medikal Tedavi. *J Curr Pediatr* 2006;4.
131. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonneville M, Sfeir R, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. 2008;122(6):e1236-e41.
132. Dinler G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *The Turkish journal of pediatrics*. 1999;41(1):91-8.
133. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(7):1150-8.
134. Arnon R, Annunziato RA, D'Amelio G, Chu J, Shneider BL. Liver Transplantation for Biliary Atresia: Is There a Difference in Outcome for Infants? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(2):220-5.
135. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009;123(5):1280-6.
136. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *The Journal of pediatrics*. 2001;138(2):224-8.
137. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *Journal of hepatology*. 2013;58(6):1209-17.
138. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, Hadchouel M, Odièvre M, Valayer J, et al. Long-term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving for more than 10 years. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1793-7.
139. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(4):443-50.
140. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2014;60(1):362-98.

141. Jiang CB, Lee HC, Yeung CY, Sheu JC, Chang PY, Wang NL, et al. A scoring system to predict the need for liver transplantation for biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *European journal of pediatrics*. 2003;162(9):603-6.
142. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005;11(10):1193-200.
143. Okamoto T, Yokoi A, Okamoto S, Takamizawa S, Satoh S, Muraji T, et al. Pretransplant risk factors and optimal timing for living-related liver transplantation in biliary atresia: experience of one Japanese children's hospital and transplantation center. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):489-94.
144. Fenton TR, Kim JHJBp. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. 2013;13(1):1-13.
145. Gomella TL. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
146. Reinhold Kerbl RK, Reinhard Roos, LW., KR. *Checklist Pediatri*. Kerbl R, editor: Georg Thieme Verlag KG; 2022 .
147. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatasez-scores in different types of rickets. 2011;3(1):7.
148. Reading R, Ellis R, Fleetwood AJEhd. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. 1990;22(2):81-7.
149. Wu JT, Book L, Sudar KJPr. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. 1981;15(1):50-2.
150. Choi HJ, Kim I, Lee H-J, Oh HJ, Ahn MK, Im Baek W, et al. Clinical characteristics of neonatal cholestasis in a tertiary hospital and the development of a novel prediction model for mortality. 2022;77:103890.
151. Iwatani S, Kataoka D, Tamaki S, Yokota T, Yoshimoto SJPI. High prevalence of cholestasis at a tertiary neonatal intensive care unit. 2020;62(6):749-51.
152. İpek M, Aydın M, Zenciroğlu A, Gökçe S, Okumuş N, Gülaldı NC. Conjugated hyperbilirubinemia in the neonatal intensive care unit. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2013;24(5):406-14.
153. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis—the experience of a tertiary pediatric center in Germany. 2014;2:65.
154. Sokucu S. Süt Çocukluğu Dönemi Kolestazlı Hastalarımızda Etyolojik Dağılım. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji*. 1991;2:130-4.
155. İrk T, Soylu O, Calkavur S, Olukman O, ÇELİK KJIDBUCHD. Evaluation of Patients with Conjugated Hyperbilirubinemia in Neonatal Period. 2020;10(2).
156. Gökçebay RDG, Gülerman HF, Arda N, Atavcı SJTKJMS. Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis: Experience of a Tertiary Referral Center in Turkey. 2015;35(4):218-24.
157. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DAJTL. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. 2000;355(9197):25-9.
158. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy TJTPA. *Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi*. 2018;53(Supp: 1):172-9.

159. Sloane A, Nawab U, Carola D, Aghai ZJJOP. Utility of measuring direct bilirubin at first 72 h of age in neonates admitted to the neonatal intensive care unit. 2017;37(5):536-40.
160. Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA, Profesörü İÜTFPJÇSvHD. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. 2017;60:129-38.
161. Bellomo-Brandão MA, Porta G, Hessel GJAdG. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. 2008;45:152-5.
162. Santos Silva E, Almeida A, Frutuoso S, Martins E, Valente MJ, Santos-Silva A, et al. Neonatal cholestasis over time: changes in epidemiology and outcome in a cohort of 154 patients from a Portuguese tertiary center. 2020;8:351.
163. Stormon M, Dorney S, Kamath K, O'Loughlin E, Gaskin KJJop, health c. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. 2001;37(1):47-50.
164. Dehghani SM, Efazati N, Shahramian I, Haghighat M, Imanieh MHJG, bench hfbt. Evaluation of cholestasis in Iranian infants less than three months of age. 2015;8(1):42.
165. Çavlin A. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. 2019.
166. Jain M, Adkar S, Waghmare C, Jain J, Jain S, Jain K, et al. Neonatal cholestasis-Single centre experience in Central India. 2016;41(4):299.
167. Ongun H. Yenidoğan Bebeklerde Neonatal Kolestaz İnsidansı ve Etiyolojisi. 2021;7(1):143-54.
168. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard OJTJop. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. 1998;133(4):563-7.
169. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. The Journal of pediatrics. 2008;152(1):59-62.
170. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio RJAP. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. 2009;98(11):1756-61.
171. Özlü F, Yapıcıoğlu PH, Mer K, Satar M, Narlı N, Serdemir YJTJoM-F, et al. The effect of two different parenteral nutrition regimens on parenteral nutrition-associated cholestasis. 2013;26(7):724-7.
172. Sari S, EĞRİTAŞ GÜRKAN Ö, Baris Z, Unlusoy A, Bukulmez A, Dalgic BJTPA-TAOP. Infantile cholestatic liver diseases: retrospective analysis of 190 cases. 2012;47(3).
173. Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. 2009.
174. El-Guindi MA-S, Saber MA, Shoeir SA, Abdallah AR, Sira AMJC, Hepatology E. Variant etiologies of neonatal cholestasis and their outcome: a Middle East single-center experience. 2021;7(1):1-10.
175. Lee WS, Chai P, Boey CCM, Looi LMJSmj. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. 2010;51(5):434-9.
176. Bachtar KS, Oswari H, Batubara JR, Amir I, Latief A, Firman KJMJoI. Cholestasis sepsis at neonatology ward and neonatal Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital 2007: incidence, mortality rate and associated risk factors. 2008;17(2):107-13.
177. Moss RL, Das JB, Raffensperger JGJN. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. 1996;12(5):340-3.

178. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrech D, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. 2003;37(2):393-400.
179. Hayashida M, Matsuura T, Kinoshita Y, Esumi G, Yoshimaru K, Yanagi Y, et al. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases. 2017;59(12):1261-5.
180. Ağın M, Tümgör G, Alkan M, Özden Ö, Satar M, Tuncer RJTJG. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis. 2016;27(1):37-41.
181. Cavallo L, Kovar EM, Aqul A, McLoughlin L, Mittal NK, Rodriguez-Baez N, et al. The Epidemiology of Biliary Atresia: Exploring the Role of Developmental Factors on Birth Prevalence. 2022.
182. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjørnland K, Gatzinsky V, Stenström P, et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries—a multicenter study of 158 patients during 2005–2016. 2018;53(8):1509-15.
183. Akyıldız M. Hastanemizde izlenen neonatal kolestaz olgularının değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlı Tezi TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi. 2019.
184. Karim A, Kamal MJJG. Cholestatic jaundice during infancy: experience at a tertiary-care center in Bangladesh. 2005;24(2):52-4.
185. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KN, Singh KJAP. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. 2009;98(8):1260-4.
186. Robie DK, Overfelt SR, Xie LJ TAS. Differentiating biliary atresia from other causes of cholestatic jaundice. 2014;80(9):827-31.
187. Yachha S, Khanduri A, Kumar M, Sikora S, Saxena R, Gupta R, et al. Neonatal cholestasis syndrome: an appraisal at a tertiary center. 1996;33:729-34.
188. Lagunzad NRM, Gregorio GEVJAMP. Factors Predictive of an Obstructive Pathology among Filipino Infants with Neonatal Cholestasis. 2022;56(9).
189. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal RJJog, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. 2009;24(1):97-102.
190. Lemoine C, Melin-Aldana H, Brandt K, Mohammad S, Superina RJJops. The evolution of early liver biopsy findings in babies with jaundice may delay the diagnosis and treatment of biliary atresia. 2020;55(5):866-72.
191. Mahmud S, Gulshan J, Parvez M, Tasneem F, Ahmed SSJELJ. Etiology and outcome of neonatal cholestasis: an experience in a tertiary center of Bangladesh. 2022;12(1):1-11.
192. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. 2006;148(4):467-74. e1.
193. Ling DX, Bolisetty S, Krishnan UJJOP, Health C. Cholestatic jaundice in neonates: How common is biliary atresia? Experience at an Australian tertiary centre. 2021;57(1):87-95.
194. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. 2008;47(4):1233-40.

195. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JHJH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. 2007;46(2):566-81.
196. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SCJBp. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. 2015;15(1):1-8.
197. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gürakan BJTIIJoP. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. 2006;73(5):409-12.
198. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. 2011;127(5):817-26.
199. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2010.
200. Dong Y, Speer CPJAoDiC-F, Edition N. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. 2015;100(3):F257-F63.
201. Teitelbaum DH, Tracy T, editors. Parenteral nutrition-associated cholestasis. Seminars in pediatric surgery; 2001: Elsevier.
202. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel MJAodic. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. 1996;75(1):67-70.
203. Mieli-Vergani G, Portman B, Howard E, Mowat AJTL. Late referral for biliary atresia—missed opportunities for effective surgery. 1989;333(8635):421-3.
204. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FMJJopg, nutrition. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. 2003;37(1):4-21.
205. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit ŞJÇSvHD. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. 2013;56:175-80.
206. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. Seminars in neonatology : SN. 2003;8(5):357-74.
207. McLin V, Balistreri WJPGDP, Diagnosis, Management. Hamilton, Ontario. Approach to neonatal cholestasis. 2004:1079-93.
208. Suchy FJLdic. Approach to the infant with cholestasis. 2001.
209. Philip J, Samraj RS, Lopez-Colon D, Gonzalez-Peralta R, Chandran A, Bleiwies MSJWJfP, et al. Severe direct hyperbilirubinemia as a consequence of right heart failure in congenital heart disease. 2018;9(4):470-4.
210. Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Watanabe M, Sato K, Hoshino N, et al. Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart disease. 2018;60(2):179-82.
211. Carmi R, Magee CA, Neill CA, Karrer FMJAjomg. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. 1993;45(6):683-93.
212. 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. 2010;126(3):443-56.
213. Derneği TN. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. 2018.
214. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. Volpe's Neurology of the Newborn: Elsevier; 2018. p. 637-98. e21.

215. Shamir R, Maayan-Metzger A, Bujanover Y, Ashkenazi S, Dinari G, Sirota LJTPidj. Liver enzyme abnormalities in gram-negative bacteremia of premature infants. 2000;19(6):495-8.
216. Bellomo-Brandao MA, Arnaut LT, Tommaso A, De M, Hessel GJJdP. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: clinical and laboratory parameters. 2010;86:40-4.
217. Xu Z-W, Li Y-SJH, International PD. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. 2012;11(6):586-93.
218. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, Gura KM, Puder MJAiN. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. 2013;4(6):711-7.
219. De Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder MJJoP, Nutrition E. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. 2009;33(5):541-7.
220. Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HEJJoP, et al. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with ω -6/9 lipid emulsions. 2012;36(5):587-95.
221. Bai C, Zhang M, Zhang Y, He Y, Dou H, Wang Z, et al. Gamma-Glutamyltransferase Activity (GGT) Is a Long-Sought Biomarker of Redox Status in Blood Circulation: A Retrospective Clinical Study of 44 Types of Human Diseases. 2022;2022.
222. Oswari H, Widjaja RK, Rohsiswatmo R, Cleghorn GJJop, health c. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. 2013;49(1):E6-E11.
223. Morioka I, Iwatani S, Koda T, Iijima K, Nakamura H, editors. Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2015: Elsevier.

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

02/06/2021

Sayı: 2020-KAEK-141/181

Protokol No: E-21/06-175

Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

‘Neonatal Kolestaz ile İzlenen Olguların Takip ve Tedavi Sürecinin Retrospektif İncelenmesi’ adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/06-175
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080)ALTINDAĞ /ANKARA
	TELEFON	0312 305 61 83
	FAKS	---
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. NURDAN DİNLEN FETTAH			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	NEONATOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANAKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR. AYŞEGÜL ZENCİROĞLU			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz. UZMANLIK TEZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Prof. Dr. Can İsmir KARACAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/06-175

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-175	Tarih: 02.06.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. CAN DEMİR KARACAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Can Demir KARACAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	KATILMADI
Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	KATILMADI

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/06-175							
Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Leyla AYDIN	Fizyoloji	ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysun ÖZDEMİR SOYDAN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	NEONATAL KOLESTAZ İLE İZLENEN OLGULARIN TAKİP VE TEDAVİ SÜRECİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/06-175

2021/06-175 nolu retrospektif çalışmada neonatal kolestaz ilaç tedavisi bilgilerine yer verilmiştir. Bu hastaların çocuk gastroenteroloji bölümünde tetkik ve tedavisi yapılmaktadır. Çalışmada çocuk gastroenterologu, Dosya bilgileri ile yenidoğan yan dalının kullanmadığı ilaç bilgilerine doğru ulaşma ve literatüre doğru bilgi aktarmada hata olabilir.

Saygılarımla 02/06/2021

*:Toplantıda Bulunma *

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı-Soyadı: Gülmelek Duranoğlu
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyruğu:
- Medeni durumu:
- İletişim adresi ve telefonu:
- Yabancı dili:

II- Eğitimi

- 2018-2023 yılları arasında; SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
- 2009-2016 yılları arasında; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp Eğitimi
- 2004-2008 yılları arasında; Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde Lise Eğitimi
- 1996-2004 yılları arasında; Isparta Ülkü İlköğretim Okulu'nda İlköğretim Eğitimi

III- Ünvanları

- 2016 yılında Ege Üniversitesi'nde Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp Doktoru ünvanı

IV- Mesleki Deneyimi

- 2018 Ekim- 2018 Aralık ayı arasında Rize Kaçkar Devlet Hastanesi'nde Pratisyen Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- 2020 Mart Başkent Üniversitesi 5. Bahar Pediatri Günlerinde; Tedavi edilebilir masif hepatomegali ve kardiyomiyopati nedeni 'Primer Karnitin Eksikliği' poster sunumu,
- 2020 Aralık Milli Pediatri Kongresinde; İzole kusmanın nadir bilinen bir nedeni: Yabancı cisim (mıknatı) yutulmasına bağlı barsak perforasyonu poster sunumu

VII- Diğer Bilgiler

- Nisan 2010 Ege Üniversitesi İntörn Hekimlik Kongresi
- Mayıs 2019 Neonatal Resüsitasyon Programı
- Ocak 2020 Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi
- Mart 2020 Adana 5. Bahar Pediatri Günleri, Çocuk Yoğun Bakım Kursu
- Eylül 2020 SIATT (Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi, Sosyal İletişim Alan, Gelişim Tarama Testi) Kursu
- Eylül 2020 42. Pediatri Günleri
- Eylül 2020 Pediatriye Yenilikler Sempozyumu
- Aralık 2020 64. Türkiye Milli Pediatri Kongresi
- Mart 2021 6. Genç Pediatristler Kongresi
- Nisan 2021 Direk Grafi Kursu

- Şubat 2021 3. Aşı Kursu
- Haziran 2021 43. Pediatri Günleri
- Ekim 2021 7. Klinik İmmunoloji Kongresi
- Aralık 2021 Mantar Enfeksiyonları: Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım ve Koruma Sempozyumu
- Mart 2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Sempozyumu
- Nisan 2022 Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri
- Nisan 2022 44. Pediatri Günleri

