

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEONATAL KOLESTAZ OLGULARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Emine Esra ÖZTÜRK

Trabzon

2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEONATAL KOLESTAZ OLGULARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Emine Esra ÖZTÜRK

Tez Danışmanı Prof.Dr.Murat ÇAKIR

Trabzon

2018

TEŞEKKÜR

Pediatri eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan sevgili hocalarıma,

Vazgeçmeyi düşündüğüm zamanlarda beni her zaman telkin edip, yorulduğum her yerde her an varlıklarıyla bana güç katan, sevgisini ve sabrını esirgemeyen sevgili aileme ve eşime,

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde bana destek veren Pediatri bölümündeki çalışma arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Çalışmanın konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında desteğini, bilgisini ve sabrını benden esirgemeyen ve bu çalışmada beraber çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murat ÇAKIR'a çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

OZTURK E. Neonatal kolestaz olgularının geriye dönük değerlendirilmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Trabzon, 2018.

Amaç: Kolestaz; safranin oluşumunda, sekresyonunda veya drenajındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Kolestaz bir hastalık adı değil, çok farklı karaciğer hastalıklarının önemli bir klinik belirtisidir. Ciddi bir klinik tablo olup hepatobiliyer disfonksiyonun bir göstergesidir. Özellikle yenidoğanlarda erken ve doğru tanı konulması tedavi başarısı ve prognoz açısından önemlidir. Kolestazlı hastaların değerlendirilmesi, kolestatik sendrom çeşitliliği ve klinik bulguların hastalıklara spesifik olmaması nedeniyle zordur. Bu çalışmada, neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş hastaların etiyolojik, demografik, klinik, laboratuvar ve tanısal olarak incelenmesi, etiyolojik subgrupların morbidite ve mortalitesi, karaciğer transplantasyonuna giden etiyolojik faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Ocak 2005-Ocak 2018 yılları arasında neonatal dönemde (<6 ay) kolestaz tanısı alıp Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı polikliniğinde en az altı ay süreyle takip edilen hastalar alındı. Klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları dosya kayıtları incelenerek kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 131 hastanın 51'i kız (%38.9), 80'i erkek (%61.1) olup sarılık başlangıç yaşı ortanca 6 gündü. Hastaların 32'si (%24.4) ekstrahepatik kolestaz, 99'u (%75.6) intrahepatik kolestaz grubunda idi. İntrahepatik kolestaz grubunda en sık total parenteral nutrisyon (TPN) ile ilişkili kolestaz (%27.3), ekstrahepatik kolestaz grubunda ise en sık biliyer atrezi (BA) (%71.9) mevcuttu. Diğer etiyolojik nedenler başlıca; metabolik (%12.2), enfeksiyöz (%7.6), sistemik (%19.1) ve herediter kolestatik hastalıklar (%9.9) idi. BA hastalarında Kasai yapılma yaşı ortanca 64 gündü. BA hastaları diğer kolestaz hastaları ile karşılaştırıldığında; GGT düzeyi [ortalama±SS (ortanca): 477.9±336.4 (327) U/L'ye 274.7±317.2 (176) U/L; p=0.001], sarılık başlama yaşı [ortalama±SS (ortanca): 13.4±22.8 (3) güne 24.7±36.9 (7.5) gün; p=0.028], doğum haftası [ortalama±SS (ortanca): 38.9±0.7 (39) haftaya 36.3±3.8 (38) hafta; p=0.001], akolik dışkı varlığı (%91.3'e %23.1;

$p < 0.001$, OR: 35) istatistiksel olarak anlamlıydı. BA hastalarında; GGT değerinin ≥ 242 U/L olması, akolik dışkı varlığı, sarılığın üç günden önce başlaması ve 38.5 hafta üzerinde doğum haftası olması BA için tanısallık anlamlı bulundu (AUROC değerleri sırasıyla; 0.722, 0.678, 0.645, 0.724). BA hastalarının beş ve 10 yıllık sağkalım oranları %86 idi. En yüksek mortaliteye sahip olan sistemik hastalık ilişkili kolestaz olgularının ise beş yıllık ve 10 yıllık sağkalımlarının %56 olduğu görüldü.

Sonuç: Özellikle son yıllarda prematüre çocukların yaşam oranlarının artması ile TPN kolestazı oranında artış olmuştur. BA ile ilgili sonuçlarımız diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. GGT yüksekliği (≥ 242 U/L), sarılık başlangıç yaşı (≤ 3 gün), doğum haftası (≥ 38.5 hafta) ve akolik dışkı varlığı BA için tanı koydurucudur.

Anahtar kelimeler: Neonatal kolestaz etiyolojisi, biliyer atrezi

SUMMARY

OZTURK E. Retrospective Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis. Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Trabzon, 2018.

Aim: Cholestasis is caused by dysfunction in the process of bile production, secretion or passage blockages. In fact the term cholestasis is not a disease itself but a very important sign of serious liver conditions. It might be a very dangerous clinical condition which tells us the problems of hepatobiliary system. Especially in newborns it is very essential to diagnose the condition in early stages for success of treatment and the prognosis. But it is a very hard process, evaluation of these patients because clinical findings are barely pathognomonic and the possible disease spectrum is wide. In this study, neonatal cholestasis patients are evaluated for etiological, demographical, clinical ways with laboratory studies, also evaluated for mortality and morbidity by etiological subgroups and finally factors that determine liver transplantation, after transplant life quality and mortality have been researched.

Patients and methods: Patients who has been included to this study are observed and clinically evaluated between January 2005 - January 2018 in Karadeniz Technical University Pediatric Gastroenterology and Hepatology. They had been followed for at least 6 months of time and their laboratory results, clinical findings and responses to therapies have been recorded.

Results: Total number of patients were 131 and 51 female (%38.9) 80 male (%61.1) have included the study. Median age was 6 days for being jaundiced. 32 of patients (%24.4) were intrahepatic cholestasis and 99 of them (%75.6) were extrahepatic cholestasis. TPN cholestasis (%27.3) was the most frequent cause of intrahepatic cholestasis and BA was the most common (%71.9) for extrahepatic cholestasis. Other causes of cholestasis were metabolic causes (%12.2), infectious causes (%7.6), systemic causes (%19.1) and hereditary cholestatic diseases (%9.9). Median age of Kasai procedure for BA patients was 64 days. It has been reported that GGT levels [mean±SS (median): 477.9±336.4 (327) U/L to 274.7±317.2 (176) U/L; p=0.001], beginning of jaundice time [mean±SS (median): 13.4±22.8 (3) day to 24.7±36.9 (7.5)

day; $p=0.028$], birth week [mean \pm SS (median): 38.9 \pm 0.7 (39) weeks to 36.3 \pm 3.8 (38) weeks; $p=0.001$] and acholic stool (%91.3 to %23.1; $p<0.001$, OR: 35) quantity of BA patients were significantly different from other extrahepatic cholestasis patients and very useful to diagnose. GGT levels of ≥ 242 U/L, presence of acholic stool, birth week of at least 38.5 weeks and jaundice time of this patients (at least 3 days early) were found significant for BA patients. (AUROC scores respectively; 0.722, 0.678, 0.645, 0.724). Overall survival rates for 5 and 10 year of BA patients were %86. Systemic disease-related cholestasis cases with the highest mortality were found to be 56% of 5-year and 10-year survival rates.

Conclusion: Especially increased survival rate for premature children has caused most of the TPN cholestasis in late years. Our findings of BA patients mostly match with the study conducted in the other countries. Increased GGT levels, jaundice age, birth week and acholic stool presence are diagnostic for BA.

Key words: Neonatal cholestasis etiology, biliary atresia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Neonatal Kolestaz Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Safra Oluşumu ve Kolestaz Mekanizması	3
2.3. Neonatal Kolestazın Ayırıcı Tanısı.....	4
2.4. Neonatal Kolestazın Ekstrahepatik Nedenleri	5
2.4.1. Biliyer Atrezi.....	5
2.4.1.1. Klinik Bulgular ve Tanı	5
2.4.1.2. Tedavi.....	7
2.4.2. Koledok Kistleri	8
2.4.3. Biliyer Hipoplazi.....	9
2.4.4. Kolelitiazis	10

2.5. Neonatal Kolestazın İntrahepatik Nedenleri	10
2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit	10
2.5.2. Enfeksiyon ile İlişkili Kolestaz	11
2.5.3. Herediter Kolestatik Hastalıklar.....	12
2.5.3.1. Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC)	12
2.5.3.1.1. PFIC Tip I	12
2.5.3.1.2. PFIC Tip II	13
2.5.3.1.3. PFIC Tip III.....	14
2.5.3.2. Alagille Sendromu	15
2.5.4. Metabolik hastalıklar.....	17
2.5.4.1. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları (Galaktozemi)	17
2.5.4.2. Aminoasit Metabolizma Bozukluğu (Tirozinemi)	18
2.5.4.3. Kistik Fibrozis.....	19
2.5.5. Total Parenteral Nutrisyon ile İlişkili Kolestaz.....	20
2.6. Kolestazlı Hastanın Değerlendirilmesi	21
2.6.1. Biyokimyasal İncelemeler.....	21
2.6.2. Ultrasonografi	23
2.6.3. Karaciğer Biyopsisi.....	23
2.6.4. Sintigrafi.....	23

2.7. Kronik Kolestazın Tedavisi.....	23
2.7.1. Kronik Kolestazın Medikal Tedavisi	24
2.7.1.1. Beslenme	24
2.8. Kronik Kolestazın Cerrahi Tedavisi	25
2.8.1. Kasai Portoenterostomisi	25
2.8.2. Parsiyel eksternal drenaj	26
2.8.3. Karaciğer Transplantasyonu.....	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Ekstrahepatik Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi	33
4.1.1. Biliyer Atrezi Hastalarının Değerlendirilmesi	33
4.1.2. Diğer Ekstrahepatik Kolestaz Hastalarının Değerlendirilmesi	34
4.2. İntrahepatik Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi	36
4.2.1. Total Parenteral Nutrisyon ile İlişkili Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi.....	37
4.2.2. Metabolik Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi	38
4.2.3. Herediter Kolestatik Sendromlu Olguların Değerlendirilmesi	39
4.2.4. Enfeksiyöz Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi.....	41
4.2.5. Sistemik Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi.....	42
4.2.6. Anatomik Bozukluk İlişkili Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi	45

4.2.7. İdiyopatik Neonatal Hepatit Tanılı Olguların Değerlendirilmesi	45
4.2.8. Tanı Konulamamış Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi.....	45
4.3. Biliyer Atrezi ve Diğer Kolestaz Hastalarının Karşılaştırması	46
4.4. Kolestaz Hastalarının Son Durumlarının Değerlendirilmesi	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	64
8. EK-1	74
9. EK-2	75
10. EK-3	81

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ARC	: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz
ASD	: Atriyal septal defekt
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUROC	: Area Under the Receiver Operation Curve
BA	: Biliyer Atrezi
BSEP	: Bile salt excretory pump
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CMV	: Sitomegalovirüs
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EKO	: Ekokardiyografi
FIC1	: Familial intrahepatik cholestasis 1
gr	: Gram
GALT	: Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz
GGT	: Gamaglutamil transferaz
H+	: Hidrojen
HIDA	: Hepatobiliyer imino-di-asetik asit
HLH	: Hemofagositik Lenfohistiositoz
HPE	: Hepatik portoenterostomi
IL-6	: İnterlökin-6
INH	: İdiyopatik Neonatal Hepatit
INR	: International normalized ratio
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KF	: Kistik fibrozis
Kg	: Kilogram
KK	: Koledok kisti
L	: Litre
LCTs	: Uzun zincirli trigliserid

LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
mg	: Miligram
MCT	: Orta zincirli trigliserid (Medium Chain Trigliseride)
MDR3	: Multidrug resistance 3
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASPGHAN	: North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NPD	: Negatif prediktif değer
NTCP	: Na taurocholate cotransporting polypeptide
NTBC	: 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclo-hexanedione
OATP	: Organik anyon taşıyıcı polipeptidler
OR	: Odds Ratio
ORPBH	: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction")
PFIC	: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz
PFO	: Patent foramen ovale
PPD	: Pozitif prediktif değer
ROC	: Receiver Operating Characteristics
SD	: Standart sapma
SPPG	: Sister of P glycoprotein
TNF	: Tümör nekrozu faktörü
TORCH	: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs
TPN	: Total parenteral nutrisyon
U	: Ünite
US	: Ultrasonografi
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
VSD	: Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

2.1. Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki transport mekanizmaları	3
2.2. Operatif kolanjiyografi sırasında çekilen, bağırsağa ve intrahepatik safra kanallarına kontrast geçişini gösteren görüntü.....	7
2.3. Koledok kistleri	9
2.4. Galaktoz Metabolizması	17
2.5. Tirozin Metabolizması	19
4.1. Ekstrahepatik kolestaz hastalarının son durumları ve tedavi sonuçları	36
4.2. İntrahepatik kolestazlı hastaların tanılara göre dağılımı	36
4.3. Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz olgularının son durumları	38
4.4. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların GGT değerlerinin gösterilmesi	47
4.5. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların ayırımında $GGT \geq 242$ U/L, doğum haftası ≥ 38.5 hafta ve sarılık başlangıç yaşı ≤ 3 gün olduğunda ROC eğrisi ..	48
4.6. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların sağ kalımlarını gösteren survival eğrisi.....	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1: Neonatal kolestaz ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların çalışmaya alınma yaşı	2
Tablo 2.2: Neonatal kolestaz sınıflaması	4
Tablo 2.3: Progresif familial intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları	15
Tablo 2.4: Konjuge hiperbilirubinemisi olan hastaların ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene bulguları.....	22
Tablo 2.5: Kolestatik hastalarda medikal destek tedavileri ve uygulama dozları	25
Tablo 4.1: Hastaların başvuru anındaki bazı demografik özellikleri	30
Tablo 4.2: Sarılığa ek olarak başvuru anındaki semptom ve bulgular	31
Tablo 4.3: Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	31
Tablo 4.4: Hastaların başvuru anındaki diğer tetkikleri	32
Tablo 4.5: Hastaların tanılara göre dağılımı	33
Tablo 4.6: Biliyer atrezi ve diğer ekstrahepatik kolestaz hastalarının karşılaştırması	35
Tablo 4.7: Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz olgularının demografik özellikleri	37
Tablo 4.8: Metabolik hastalıklar grubundaki olguların laboratuvar ve klinik bulguları	39
Tablo 4.9: Herediter kolestatik sendromlu olguların demografik özellikleri	41
Tablo 4.10: Enfeksiyöz hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri ...	42
Tablo 4.11: Sistemik hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri	44
Tablo 4.12: Biliyer atrezi ve diğer kolestaz hastalarının karşılaştırması	46
Tablo 4.13: Biliyer atrezi ve diğer kolestazlı hastalar arasında GGT, akolik dışkılama ve sarılık başlangıç yaşlarının sensitivitesi, spesifisitesi, PPD, NPD	48
Tablo 4.14: Kolestazlı hastaların son durumlarının değerlendirilmesi	49

1. GİRİŞ

Safra yapımı ve ekskresyonu, karaciğerin en temel fonksiyonlarından biridir. Kolestaz; safranın oluşumunda, sekresyonunda veya drenajındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Kolestaz bir hastalık adı değil, çok farklı karaciğer hastalıklarının önemli bir klinik belirtisidir.

Neonatal kolestaz; hepatositlerde bozulmuş safra yapımına veya intrahepatik/ekstrahepatik safra yolundaki obstrüksiyona bağlı olarak karaciğerde, kanda ve ekstrahepatik dokularda biliyer materyalin birikimi ile meydana gelir.

Kolestaz, ciddi bir klinik tablo olup hepatobiliyer disfonksiyonun bir göstergesidir. Kolestazın en kolay ortaya çıkan bulgusu bilirubin birikimi sonucu ortaya çıkan sarılıktır.

Özellikle yenidoğanlarda erken ve doğru tanı konulması tedavi başarısı ve prognoz açısından önemlidir. Kolestazlı hastaların değerlendirilmesi, kolestatik sendrom çeşitliliği ve klinik bulguların hastalıklara spesifik olmaması nedeniyle zordur. Ancak son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda geçmiş yıllarda sınırlı olan ayırıcı tanı, son dönemde gelişmeler göstermiştir.

Neonatal kolestatik hastalıklar, tanı konulamayan veya tanı konulmasında geç kalınan hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Neonatal kolestaz insidansı 1/2500 canlı doğumdur. Çoğu hastaya karaciğer transplantasyonu yapılması gerekmektedir. Çocukluk çağındaki karaciğer transplantasyonlarının büyük bir kısmını BA oluşturmaktadır (1/3'ini oluşturur).

Bu çalışmada 2005-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş hastaların etiyolojik, demografik, klinik, laboratuvar ve tanısal olarak incelenmesi, etiyolojik subgrupların morbidite ve mortalitesi, karaciğer transplantasyonuna giden etiyolojik faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Neonatal Kolestaz Tanımı ve Epidemiyolojisi

Neonatal kolestatik hastalıklar, hayatın ilk aylarında başlayan, safra yapımı veya ekskresyonunda bozulma sonucu direk bilirubin artışı ve sarılıkla seyreden bir grup hepatobiliyer hastalıktır (1). Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındayken direk bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olduğu veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken direk bilirubin totalin %20'sinden fazla olduğu durum kolestaz olarak tanımlanmaktadır (2). Neonatal terimi ilk altı ayı kapsamakla birlikte, neonatal kolestaz tanımında tam bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar karaciğerin immatür olmasından dolayı hayatın ilk aylarında özellikle prematüre bebeklerde kolestaz gelişebileceğini bildirmektedir. Bunun dışında kullanılan ilaçlar, respiratuvar problemler ve sistemik hastalıklar da geçici kolestaza yol açabilmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda ilk dört haftalık bebekleri almamışlardır. Tablo 2.1'de neonatal kolestaz ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların alındığı yaş grupları görülmektedir (3). Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi genel olarak neonatal kolestaz tanımındaki neonatal dönemle ilgili olarak daha çok ilk altı aylık süre kabul edilmiştir.

Tablo 2.1. Neonatal kolestaz ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların çalışmaya alınma yaşı

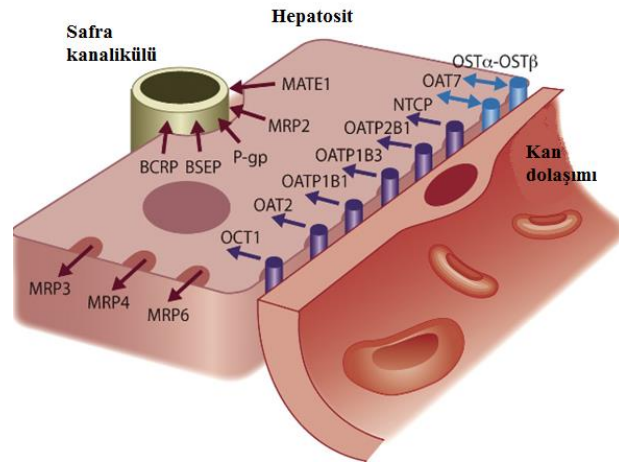
Çalışma	Çalışma yapılan ülke	Çalışmaya alınma yaşı
Hitch ve ark.	ABD	1.5-17 hafta
Tolia ve ark.	ABD	2-28 hafta
Tiker ve ark.	Türkiye	0-4 hafta
Humphrey ve ark.	Birleşik Krallık	1-21 hafta
Bazlul Karim ve ark.	Bangladeş	4-92 hafta
Jiang ve ark.	Çin	4-24 hafta
Fischler ve ark.	İsveç	1-39 hafta
Ipek ve ark.	Türkiye	0-10 hafta
Johnson ve ark.	Nijerya	0-24 hafta
Yachha ve ark.	Hindistan	8-24 hafta
Danks ve ark.	Avusturalya	0-6 hafta

Sarılığa, iki haftalık bebeklerde sık rastlanır ancak çoğunda indirek bilirubin hakimiyeti vardır (4). Kolestatik sarılık ise her 2500 canlı doğumda bir görülür. Neonatal kolestatik hastaların çoğunu intrahepatik kolestatik hastalar oluşturmaktadır (vakaların yaklaşık %60-70'i). İntrahepatik kolestatik olgularının da büyük kısmını çalışmanın yapıldığı döneme bağlı olarak idiyopatik neonatal hepatit (INH) oluşturmaktadır (3). INH; bir tanıdan çok etiyojisi bulunamayan ya da mevcut tetkiklerle spesifik tanı konulamayan hasta grubunu kapsamaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda, kolestatik infantların yarısından çoğunun, INH'li olduğu belirlenmiş olsa da son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda kolestatik etiyojisinde INH oranı çok azalmıştır (2). Ekstrahepatik kolestatik hastaların çoğu BA tanısı almaktadır. BA tüm vakaların yaklaşık %20-35'ini oluştururken; Alagille sendromu, ilerleyici ailevi intrahepatik kolestatik (PFIC) gibi herediter kolestatik sendromlar %10-15 oranında bildirilmektedir (3).

2.2. Safra Oluşumu ve Kolestatik Mekanizması

Safra yapımı veya ekskresyonunun azalmasıyla oluşan patolojik süreçte kolestatik meydana gelir ve birikimi sonucu karaciğerde hasar oluşturmaktadır. Safra hepatositlerden yapılarak safra kanallıklarına iletilmesinde bir takım proteinler rol oynar. Bu proteinlerin her birinin bozukluğunda genetik kolestatik sendromlar oluşur. Sepsis gibi durumlarda da bu proteinlerin ekspresyonunda azalma olarak kolestatik meydana gelir. Hepatositlerin sinüzoidal ve kanallıklar yüzeylerinde yer alan bu taşıma sistemleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir (5).

Şekil 2. 1. Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki taşıma mekanizmaları



2.3. Neonatal Kolestazın Ayırıcı Tanısı

Kolestaz; herhangi bir nedenle ortaya çıkan, hepatositlerde bozulmuş safra yapımına veya intrahepatik/ekstrahepatik safra yolundaki tıkanıklığa bağlı olarak karaciğerde, kanda ve ekstrahepatik dokularda biliyer materyalin birikimi ile meydana gelir (3). Nedenleri arasında, safra yollarının anomalileri, enfeksiyöz, metabolik, genetik veya toksik nedenler sayılabilir (6). Yenidoğan döneminde hastalar genellikle uzamış sarılık şikayeti ile gelirler. Altta yatan nedene göre hastaların başvuru şikayetleri ve muayene bulguları değişkenlik gösterir. Akolik dışkılama, büyüme geriliği, kanama, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma gibi şikayetler başvuru nedenleri arasındadır (7). Hepatomegali ve splenomegali muayenede vakaların çoğunda saptanır. Hastaların öyküleri dikkatle alınmalı, akraba evliliği sorgulanmalı, fizik muayene özenle yapılmalıdır (dismorfik yüz görünümleri ve konjenital anomaliler açısından). Neonatal kolestazın sınıflaması Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Neonatal kolestaz sınıflaması

Lokalizasyon	Etiyoloji
Ekstrahepatik kolestaz nedenleri	Biliyer atrezi Koledok kisti Biliyer hipoplazi Kolelitiazis
İntrahepatik kolestaz nedenleri	Total parenteral nutrisyon ile ilişkili kolestaz Sistemik hastalık ile ilişkili kolestaz Genetik-kromozomal hastalıklar Endokrinopatiler Hematolojik-İmmünojenik hastalıklar Konjenital kalp hastalığı Metabolik nedenler Karbonhidrat metabolizma bozukluğu Aminoasit metabolizma bozukluğu Lipid metabolizma bozukluğu Olası metabolik hastalık Kistik fibrozis Hereditör kolestatik hastalıklar PFIC Alagille sendromu Enfeksiyon ile ilişkili kolestaz Bakteriyel Viral Paraziter Anatomik bozukluk Konjenital hepatik fibrozis + ORPBH Caroli sendromu İdiyopatik neonatal hepatit Tanı konulamayan

2.4. Neonatal Kolestazın Ekstrahepatik Nedenleri

2.4.1. Biliyer Atrezi

Doğumdan sonra haftalar içerisinde ekstrahepatik safra yollarının tamamen veya kısmi tıkanması ile giden ilerleyici, inflamatuvar, destrüktif bir kolanjiyopati (4, 6). Bu tıkanıklık safra akımının bozulmasına neden olur ve sonucunda kronik kolestaz, hepatoselüler hücre hasarı, fibrozis ve siroz gelişir. Neonatal kolestazın ülkemizde ve tüm dünyadaki en sık nedeni, çocukluk çağı karaciğer nakillerinin de birincil endikasyonu BA'dir (2).

Biliyer atrezi yaklaşık 10000 canlı doğumda bir görülür (8). Sıklığı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte kızlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4). Klinikopatolojik olarak iki formu vardır.

- 1- **Perinatal veya Kazanılmış Form:** Klinik olarak daha sık karşılaşılr (%80-90). İzole BA olup, diğer konjenital anomaliler pek eşlik etmez. Bu hastalar bir süre normal dışkı çıkardıktan sonra yaşamın 2.-4. haftalarında uzamış sarılık ve akolik dışkılama şikayeti ile başvururlar (8).
- 2- **Fetal veya Embriyoner Form:** Tüm vakaların %10-20'sini oluşturur. Dalak, kardiyak veya intraabdominal anomaliler eşlik eder. Polispleni, portal ven anomalileri, karaciğerin orta hatta olması, vena kava inferior yokluğu, situs inversus, malrotasyon, özofagus atrezisi, kardiyak anomaliler (atriyal septal defekt-ASD, ventriküler septal defekt-VSD) gibi konjenital malformasyonlar eşlik eder. Sarılık daha erken başlangıçlıdır (8).

Biliyer atrezinin etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte beş ana teori üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar; biliyer sistemin morfogenezinde bozukluk, fetal-prenatal dolaşım bozukluğu, viral enfeksiyonlar, çevresel toksinlerle karşılaşma ve inflamatuvar/immünolojik disregülasyondur (9).

2.4.1.1. Klinik Bulgular ve Tanı

Biliyer atrezili olguların çoğunda normal bir gebelik süreci söz konusu olup, genellikle antenatal bir öykü söz konusu değildir. Normal bir gestasyonel yaş ve

ağırlık ile doğarlar. Doğduklarında normal mekonyumlarını çıkartmaları aslında intrauterin yaşamda bir süre safranın bağırsağa aktığını gösterir. Bu hastalar için en erken bulgu yenidoğan döneminde uzamış sarılıktır. Diğer ana bulgular ise akolik dışkı ve koyu renkli idrardır (10). Hepatomegali muayene esnasında genelde tüm hastalarda görülür. Splenomegalinin görülmesi ise hastalığın ilerlediğinin bir göstergesidir (11). Tanıda laboratuvar parametrelerinde, direk ve total bilirubin, hepatoselüler belirteçlerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kanaliküler belirteçlerden alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT) yüksek olabilir. Ancak, bu testlerin hiçbirisi özgül değildir.

Biliyer atrezinin tanısı ve ayırıcı tanısı son derece zordur, ancak erken ayırıcı tanı neonatal kolestazlı hastanın uygun tedavisinin başlanabilmesinde çok önemlidir. Ayırıcı tanıda, koledok kisti (KK), safra tıkaç sendromu gibi kolestazın diğer cerrahi nedenlerini dışlamak amacıyla hepatobiliyer ayrıntılı ultrasonografi (US) invaziv olmayan ve kolay erişilebilir bir yöntemdir (12). Koledokun görülebilmesi ya da safra kesesinin varlığı BA'yi ekarte ettirmez. İnvaziv olmayan diğer testler arasında Teknesyum-99m ile işaretli imino-di-asetik asit (HIDA) sayılabilir, ancak klinikte sık kullanılmamaktadır (9).

Kesin tanı; operatif kolanjiyografi (2, 13). Operatif kolanjiyografi safra kesesinin ve karaciğerin makroskobik görünümünün doğrudan gözlenmesine olanak tanımaktadır. Safra kesesinin duvar kalınlığı, kateterize edilebilir bir lümeninin olup olmadığı, lümen var ise kese içeriğinin özellikleri laparoskopi sırasında değerlendirilir. Safra kesesi içerisinde safra pigmenti içermeyen mukoid içerik beyaz safra olarak isimlendirilir ve BA için tipiktir. Kateterize edilebilir bir lümen belirlendiği takdirde ½ oranında sulandırılmış suda çözünür bir radyokontrast maddenin verilmesi ile de kolanjiyografi çekilerek intra ve ekstrahepatik safra yollarının durumu ve duodenuma geçiş değerlendirilir. Eğer, safra kesesi, ekstrahepatik safra yollarının görünümü ve/veya kolanjiyografi BA ile uyumlu ise aynı seansta Kasai prosedürü ile operasyona devam edilir. Laparoskopik kolanjiyografi, BA ile uyumlu değilse o zaman karaciğer biyopsisi alınarak operasyon sonlandırılır (14). Şekil 2.2'de operatif kolanjiyografi sırasında çekilen görüntü bulunmaktadır.

Laparoskopik kolanjiyografi dışında diğer tetkiklerin BA tanısında kesin sonuç vermediği görülmektedir. Dolayısı ile laparoskopik kolanjiyografi tanıda (en azından ülkemiz koşullarında) altın standart olarak yerini almaktadır. BA şüphesi olan hastalar olası en hızlı şekilde tüm tetkikleri tamamlanarak değerlendirilmeli ve tanısı kesinleştirilmelidir.

Şekil 2.2. Operatif kolanjiyografi sırasında çekilen, bağırsağa ve intrahepatik safra kanallarına kontrast geçişini gösteren görüntü



2.4.1.2. Tedavi

Biliyer atrezinin tedavisinde tek seçenek cerrahi tedavi olup iki aşamayı içermektedir. Birinci aşama Kasai operasyonu olup, yenidoğan döneminde biliyer drenajın sağlanması amacıyla palyatif hepatik portoenterostomi (HPE) uygulanır. Bu operasyon ile biliyer drenajın istenilen düzeyde elde edilemediği ve/veya son dönem karaciğer yetmezliği geliştiği durumlarda karaciğer transplantasyonu uygulanır (13). İlk kez 1950'li yıllarda Kasai tarafından gerçekleştirilen Rouex-en-Y portoenterostomisi günümüzde halen en sık kullanılan yöntemdir (15). Ekstrahepatik safra yollarının atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir Rouex-en-Y segmentinin karaciğer hilusuna anastomozu şeklindedir. Safra akışı sağlanır, siroz gelişimi önlenir.

Yani cerrahi girişim kararı verildiğinde ilk yapılacak işlem operatif kolanjiyografi olup, safra yollarının açık olduğunun gösterilmesi halinde karaciğerden wedge biyopsi alınarak işlem sonlandırılır. Ancak tanı BA geldiği takdirde ilk basamak tedavi seçeneği olarak portoenterostomi uygulanmaktadır.

Biliyer atrezilere uygulanan Kasai operasyonuna dair çoğu rapor, zamanlamanın önemini vurgulamaktadır. Cerrahi müdahalesi 60 günden önce iken uygulanan hastalarda, 90 günden sonra uygulananlara göre anlamlı fark gözlenmektedir (normal safra akışının sağlanma oranı sırasıyla $> \%80$ ve $< \%20$) (2). Bu nedenle erken tanı çok önemlidir.

Kasai operasyonu sonrası uygun safra drenajına rağmen kolanjit atakları görülebilmektedir. İlk yılda hastaların $\%40-70$ 'inde görülür. Enfeksiyon sonrası ateş, karın ağrısı, sarılık ve dışkıının akolik renge dönmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ile kendini gösterir. Patogenezi; intrahepatik safra kanallarının bağırsak segmenti ile direk ilişki yoluyla asendan olarak bakteriyel kontaminasyonudur. Postoperatif geç komplikasyonlar arasında portal hipertansiyon vardır. Sıklığı $\%35-75$ olarak bildirilmektedir (16). Varis kanamaları önemlidir. Portal hipertansiyonun diğer komplikasyonları ise asit, ensefalopati ve hipersplenizmdir. Karaciğer kaynaklı portal hipertansiyonun en son tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur.

Çocukluk çağı karaciğer transplantasyonlarının $\%50$ 'sinden fazlası BA nedeni ile gerçekleştirilmektedir. Portoenterostomi ile hastaların çoğunda safra akımı sağlansa bile hastaların $\%50$ 'si 2 yaşına, $\%70-80$ 'i de erişkin yaşa kadar karaciğer transplantasyonu gerektirmektedir (2, 16). Karaciğer transplantasyonu ile hastaların 10 yıllık sağ kalımları $\%86-90$ 'a ulaşmaktadır (2).

2.4.2.Koledok Kistleri

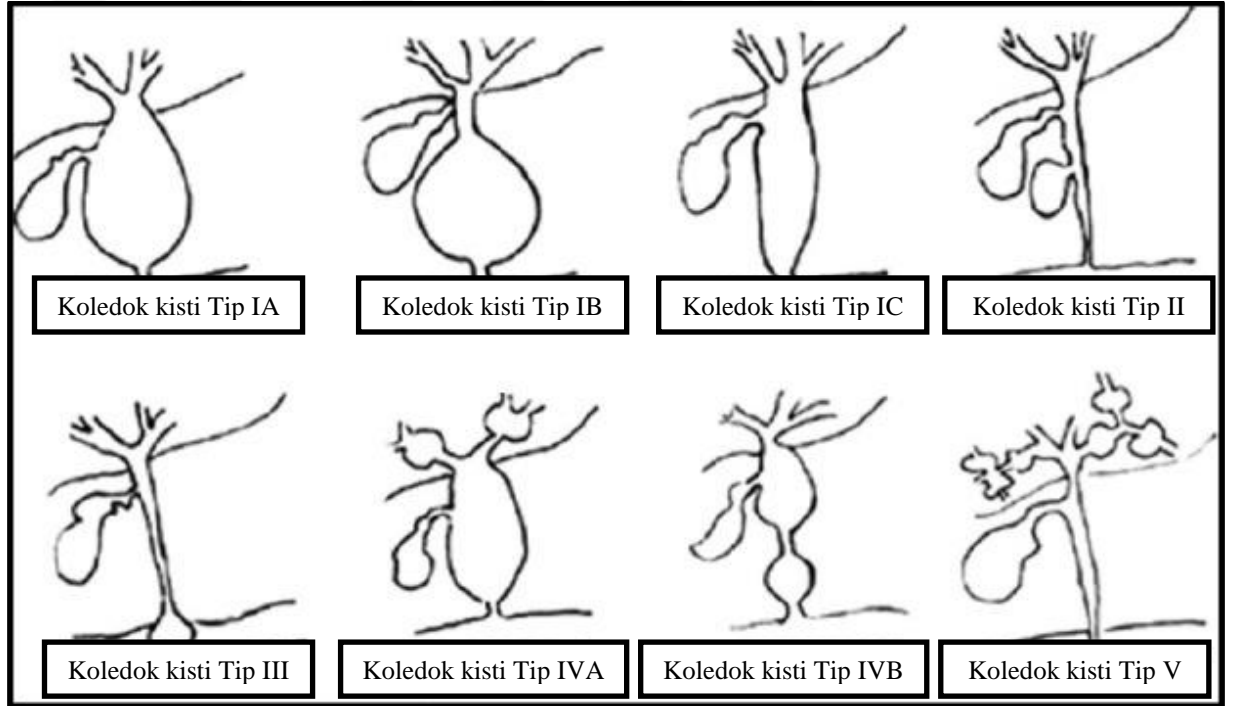
Koledok kistleri, ekstrahepatik veya intrahepatik safra yollarının kistik genişlemesi ile karakterize konjenital bir anomalidir (17). US'nin, yaygın olarak kullanılmasıyla daha sık karşılaşılmaktadır. İnsidansı 100000-150000 doğumda birdir. Kızlarda erkeklerden dört kat daha sık görülür (18).

Sebebi tam bilinmemektedir. En sık kabul gören teori ise pankreatiko-biliyer bileşke bozukluğuna bağlı ortak kanal uzunluğunun 15 mm üzerinde olmasıdır. Pankreatik sekresyonlar safra kanalına reflü olur, basınç artıp dilatasyon olur (19). KK tipleri Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

Direk bilirubin artışı, hepatomegali ve akolik dışkı görülür. Bu yönü ile BA ile karışır (20). Tip I en sık görülen, koledok kanalının genişlediği formdur. Sarılığa ek olarak ateş, kusma da eşlik edebilir (21).

Klasik tedavi; KK'nin çıkarılarak safra akışının sağlanması, kolanjit, portal hipertansiyon, asit, siroz riskinin ortadan kaldırılmasıdır (22).

Şekil 2.3 Koledok kistleri



2.4.3. Biliyer Hipoplazi

Biliyer hipoplazi safra kesesinin konjenital anomalisidir. Safra kesesi agenezisi ile benzer bir etiyojiye sahiptir. Hipoplazik safra kesesi, safra kesesi tomurcuğunun eksik gelişmesi veya solid primordiumun rekanalizasyonunun başarısız olmasından dolayı gelişebilir (23). Hipoplazik safra kesesi; kistik fibrozis (KF), kolanjit, INH ve BA gibi farklı durumlarla ilişkilidir.

Hipoplazik safra kesesi olan hastaların %33'ünün semptomsuz olduğu ve %54'ünün asemptomatik kaldığı tahmin edilmektedir. Biliyer hipoplazide US, büzülmüş ve küçülen safra kesesini gösterir. Ancak, US sonucu kesin değildir ve tanı koymak için sıklıkla cerrahi girişim gereklidir (24). Biliyer hipoplazi, safra kesesi intraoperatif olarak belirlenemediğinde dikkat edilmesi gereken nadir bir durumdur (23).

2.4.4. Kolelitiyazis

Kolelitiyazis; safra kesesi veya safra kanalları içinde safra taşının bulunmasını, koledekolitiyazis ise ortak safra kanalında safra taşının bulunmasını tanımlayan terimlerdir. US'nin yaygın olarak kullanıma girmesi ile çocuklarda daha sık görülmeye başlanmıştır (25). Hastalığın sıklığı çocuklarda %0.13-0.5 arasında bildirilmiştir (26). Yenidoğan döneminde hemolitik hastalıklar, erken doğum, sepsis, TPN, kısa bağırsak sendromu, KF ve ilaçlardan diüretik ve seftriakson kullanımları risk faktörleri arasındadır (25).

Tedavide ursodeoksikolik asit (UDKA) ve kenodeoksikolik asit kullanılır. Kolesterol salgısını azaltarak safranın kolesterol doygunluğunun düşmesine neden olurlar. Koledekolitiyaziste ise cerrahi tedavi uygulanır (27).

2.5. Neonatal Kolestazın İntrohepatik Nedenleri

2.5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit

İdiyopatik neonatal hepatit; yenidoğanlarda bilinen enfeksiyöz ve metabolik nedenleri dışlanmış olan karaciğer hasarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Diğer birçok farklı yenidoğan karaciğer hastalıklarında da görülebilen, değişken sayıda çok çekirdekli dev hücreler ile karakterizedir (28). Geçmişte yapılan çalışmalarda, kolestatik infantların yarısından çoğunun, INH'li olduğu belirlenmiş olsa da son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda kolestaz etiolojisinde INH oranı çok azalmıştır (%10-15). Prematürite ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu düşünülse de doğrudan bir ilişkisi bulunamamıştır. Bebeklerin düşük doğum ağırlığının olması patogeneizde intrauterin bir etkenin rol oynadığını düşündürmektedir (29).

Klinik değişken olup genellikle hayatlarının ilk bir haftası içinde sarılık ile başvururlar (30). Beslenme bozukluğu, kusma, gelişme geriliği, intrauterin büyüme geriliği eşlik edebilmektedir. Kolestazın ilerleyen dönemlerinde akolik dışkı görülebilir. Karaciğer hemen her zaman yumuşak, düzgün yüzeyle ve büyüktür, dalak ise hastaların yarısında ele gelecek şekilde büyümüştür. Biyokimyasal olarak bilirubin ve aminotransferazlarda yükseklik saptanır. ALP ve GGT düzeyleri değişik derecelerde artmış olabilir (31).

Tanısı, neonatal karaciğer hastalığına neden olan diğer kolestaz nedenlerinin dışlanması ve tipik karaciğer biyopsi bulguları ile konur. Patolojide, santral ven etrafında belirgin, yaygın dev hücre formasyonu belirleyici özelliğidir. Dev hücreler genelde safra pigment çökeltisi ile doludur, kanaliküller genelde boştur. Hepatoselüler hücre hasarının derecesi, genellikle kolestazın derecesi ile koreledir (29).

Tedavi genellikle destekleyicidir. Genel olarak prognozu iyidir. Hastaların çoğu ilk bir yıl içinde düzelir. Mortalite %13-25 olarak bildirilmektedir. Altı aydan uzun süren sarılık, akolik dışkı, hepatomegali ve biyopside inflamasyonun olması kötü prognostik faktörler olarak gösterilmektedir (2).

2.5.2.Enfeksiyon ile İlişkili Kolestaz

Konjenital enfeksiyonlar (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs-CMV, herpes simpleks); genellikle hepatosplenomegali, kolestaz, peteşiyal döküntü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi benzer klinik tablolarda görülür.

Konjenital viral enfeksiyonlar içinde en sık görüleni CMV'dir. Yenidoğanlarda %1-2 oranında görülür ve bunların %10-15'i doğumda semptomatiktir (3). Hepatosplenomegali, sarılık ve peteşiyal döküntü görülür. Ciddi nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit görülür. Nadiren CMV'ye ait inklüzyon cisimcikleri saptanır. Tanıda altın standart, hayatın ilk 2-3 haftasında kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya CMV antijenlerinin tespit edilmesidir (32).

Paraziter enfeksiyonlardan; konjenital toksoplazmozis nadir görülür, genellikle üçüncü trimesterde geçirilen maternal enfeksiyon sonucu ortaya çıkar. Kolestaza ek olarak santral sinir sistemi tutulumu, koriyoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal enfeksiyonlar da görülür (33) .

2.5.3 Herediter Kolestatik Hastalıklar

2.5.3.1. Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz

İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz, sıklıkla yenidoğan döneminde veya ilk bir yıl içinde gelişen, hepatoselüler kaynaklı kolestazla seyreden, değişken hızlarda son dönem karaciğer hastalığına ilerleyen, kalıtsal bir hastalık grubudur. Süt çocukluğu döneminden adölesan döneme kadar olan geniş bir sürede siroz gelişebilmektedir. Karaciğer kanaliküler membranında bulunan hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Genetik yerleşimine göre üç şekli tanımlanmıştır (2). Hastaların sınıflaması GGT düzeylerinin düşük veya yüksek oluşuna göre yapılmaktadır. Serum primer safra asitleri düzeyleri yükselmemiş ve kaşıntısı olmayan normal serum GGT aktiviteli karaciğer hastaları primer safra asit sentez bozukluğu olarak sınıflanırlar (34). Genel olarak kliniğe bakılırsa; sarılık, kaşıntı, hepatomegali, gelişme geriliği, huzursuzluk, tekrarlayan burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler ve portal hipertansiyon görülmektedir. Ayrıca ishal ve pankreatik yetmezlik gelişebilir. PFIC hastalarında ishalin nedeni olarak kolestaza bağlı yağ malabsorpsiyonu düşünülmektedir. Özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası ishalin düzelmemesi kolestaz dışında başka mekanizmaların da ishal etiopatogenezinde yer aldığını düşündürmektedir (35).

2.5.3.1.1 Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 1

İlk kez Byler ailesinde tanımlandığı için Byler hastalığı olarak da bilinmektedir. Kromozom 18q21-22 üzerinde yer alan familial intrahepatik kolestaz-1 (FIC-1) genindeki defektten dolayı oluşmaktadır. Bu gendeki defektin aminofosfolipidlerin membran dağılımının bozulmasına ve safra asitlerinin safraya atılımının dolaylı olarak bozulmasına neden olduğu sanılmaktadır. Karaciğer dahil olmak üzere çeşitli organlardan FIC-1 geni eksprese edilir. Ancak bağırsakta çok

daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu, PFIC-1’li çocukların bazılarında oluşan kronik ishal gibi ekstrahepatik bulguları açıklamaktadır (36). PFIC-1, sarılık ve kaşıntı ile seyreden, düzelmeyen kolestaz ile karakterizedir. Sarılık genellikle bir yaşından önce başlar. İshal, malabsorbsiyon ve büyüme geriliği genellikle hayatın ilk aylarında görülmeye başlar. Pankreatit, işitme kaybı ve ter testi yüksekliği de grlebilir. Kaşıntı hastaların çoğunda grlen, kolestazın en baskın belirtisidir ancak sarılığın derecesi ile orantılı değildir (35). Hepatomegali, splenomegali gelişir ve genellikle erken çocukluk döneminde siroz ardından karaciğer yetmezliğine gidiş vardır. Tipik olarak normal GGT düzeyleri bulunur (2).

Hastalığın erken döneminde biyopside, psdoasiner oluşum ve fibrozisle birlikte orta şiddette hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz vardır. İlerleyen dönemlerde siroz gelişir ve elektron mikroskopisinde sayıca azalmış ve kısalımış mikrovilluslarla genişlemiş safra kanalikülleri görülür. Kaba partiküllü granüler safra görülmesi ayırt edici bir histolojik bulgudur (Byler safrası olarak da adlandırılır). Genetik inceleme de önemli tanı yöntemlerinden biridir (37).

Tedavi, destek tedavisidir. Ancak son zamanlarda hidrofobik safra asitlerini azaltmak için parsiyel eksternal biliyer diversiyon ile klinik yarar sağlandığı gösterilmiştir. Kaşıntı azalır, siroz gelişmeden önce yapıldıysa karaciğer hasarının ilerlemesi yavaşlar (38). Siroz gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu endikedir. Ancak transplantasyon sonrasında ishal ve boy kısalığı gibi ekstrahepatik bulguların gerilemediği ve zamanla karaciğerde steatoz geliştiği bildirilmiştir (39).

2.5.3.1.2 Progresif Familial İntrohepatik Kolestaz Tip 2

Adenozin trifosfata bağlı safra asit taşıyıcısı, bile salt excretory pump (BSEP) genindeki (2q24) mutasyondan ve kanaliküler membrandaki BSEP’i kodlayan ABCB11 genindeki mutasyondan dolayı gelişmektedir. BSEP, safra asitlerinin kanaliküler membrandan atılımını sağlayan en önemli pompadır. Safra sekresyonunda yetersizlik durumunda safra tuzları ve diğer safra bileşikleri hepatosit içinde birikir ve ilerleyici karaciğer hasarına neden olur (40). İrritabilite ve K vitamini eksikliğine bağlı kanama en sık grlen bulgulardır. Kolestaz erken başlar, sarılık, kaşıntı, hepatomegali ve büyüme geriliği sık görülür. Klinik olarak PFIC-1 ve

2'nin ayrımı oldukça güçtür. Semptomlar PFIC-1'e göre daha ağır seyreder. PFIC tip 1 ve 2'de serum GGT aktivitesi normal veya normale yakındır. Serum aminotransferaz düzeyleri PFIC-1'in aksine en az beş kat yüksektir (37).

Karaciğer biyopsilerinde, hepatositlerin dev hücre formasyonu ve lobüler kolestaz görülür. Elektron mikroskopisinde silinmiş mikrovilluslar, filamentöz amorf safra içeren dilate safra kanalikülleri görülür (41).

Tedavide PFIC-1'de olduğu gibi kaşıntıyı ve karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurmak için biliyer diversiyon yapılabilmektedir. Ancak hastalar sıklıkla karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyarlar (38).

2.5.3.1.3 Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 3

Kalıtsal intrahepatik kolestazi olan ancak serum GGT düzeyi yüksek olan bir grup hastalıktır. Hepatositlerde kanaliküler fosfolipid taşınmasında aracı rol oynayan Multidrug Resistance 3 (MDR3) genindeki (7q21) defekt PFIC-3'e neden olmaktadır (2). Sarılık, hepatomegali, akolik dışkılama gibi semptomlarla seyreden hastalığın başlangıç yaşı çok geniş aralıktır. Genellikle yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar. Kaşıntı diğer PFIC tiplerine göre daha az görülür. Hastalık ilerledikçe büyüme geriliği görülür. Belirgin kolestatik sarılık olsun veya olmasın karaciğer hastalığı yavaşça biliyer siroza gitme eğilimindedir. Portal hipertansiyon, özofagus varisleri erken çocukluk döneminde gelişebilir. PFIC-3'te serum GGT düzeyi yüksektir. Bu, hastalığı diğer PFIC tiplerinden ayırır ancak genellikle serum GGT düzeyi yüksek olan diğer kolestatik karaciğer hastalıklarından ayırt etmez. Serum ALT, AST ve ALP düzeyleri de değişen derecelerde yüksektir (35).

Karaciğer biyopsisinde, safra kanal proliferasyonu ve inflamatuvar infiltrasyon görülür. Yaygın portal fibrozis ve siroz gelişmektedir (42).

Ursodeoksikolik asit endojen safra asitlerinin yerini alıp hidrofilik olduğu için toksisiteyi azaltmaktadır. Ancak UDKA'ya yanıt vermeyen hastalarda tedavi karaciğer transplantasyonudur (39).

Progresif familial intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

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

	PFIC I	PFIC II	PFIC III
Genetik	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal resesif
GGT	Düşük	Düşük	Yüksek
Gen	FIC 1	BSEP	MDR3
Defektif transport gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Gen lokalizasyonu	18q21-q22	2q24	7q21
Klinik	Neonatal başlangıçlı, değişken	Neonatal başlangıçlı, hızlı ilerleme	Neonatal veya geç başlangıçlı, değişken
Kaşıntı	++++	++++	+/-
İshal	+	±	-
Pankreatit	+	-	-
Histoloji	Kanaliküler kolestaz, EM'de kaba granüllü safra	Dev hücre formasyonu, EM'de filamentöz amorf safra	Kanaliküler proliferasyon, portal fibrozis

2.5.3.2. Alagille Sendromu

Alagille sendromu, sendromik intrahepatik kanal azlığıdır ve nonsendromik tipe göre daha sık görülür. İntrahepatik safra kanal azlığı patolojik bir bulgu olup interlobüler kanal/portal alan oranının 0.9'dan az olması ile tanımlanır. Normal oran 0.9-1.8 arasındadır (43). Alagille sendromu etkilenmiş aile içinde dahi yüksek oranda değişik klinik özelliklere sahip, çoklu sistemik tutulum gösteren, kalıtsal bir hastalıktır. İnsidansı 1/70000 olarak bildirilmektedir (2). İlk olarak 1969'da Alagille ve ark. tarafından, idiopatik safra kanal azlığı olan hastalarda klinik bulguların benzer olduğu saptanmış ve diğer aile bireylerinde de bu paternin olduğu bulunmuştur (44). Watson ve Miller ise 1975'te kardiyak hastalığı ve safra yollarında azalma olan çocuklarda sendromik yüz özellikleri tanımlamışlardır (45).

Alagille sendromu olan hastaların %88'inde NOTCH1 için protein ligandlar kodlayan JAG1 geninde mutasyon tespit edilmiştir. JAG1 geni 20p12 bölgesinde lokalize olan gendir. JAG1'deki mutasyon, normal proteinin aktivitesini inhibe eden mutant proteinin oluşmasına neden olur. Mutant proteinler glikoziledir, hücre yüzeyinde bulunmazlar. Bu nedenle NOTCH sinyal yolunda bozukluğa neden olurlar. Hastalık otozomal dominant kalıtım gösterir (4).

Karaciğer bulguları hafiften ağıra kadar değişen dereceldedir. Genellikle ilk altı ayda semptomatik olurlar. Alagille sendromu ilk zamanlarda konjenital kalp hastalığı ve neonatal kolestaz ilişkisi olarak tanımlanmıştır. En sık kardiyovasküler bulgu periferik pulmoner arter stenozudur (46). Diğer sık klinik bulgular ise iskelet anomalileri ve tipik yüz görünümüdür. Tipik yüz görünümü ters çevrilmiş üçgen şeklindedir, belirgin alın, derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, sivri ve küçük çene, semer burun görülür, belirgin kulaklar dikkat çekicidir. Yüz görünümü hayatın ilk aylarında belirgin olmayabilir. Vertebral gövdenin ön arklarının kaynamamasından kaynaklanan kelebek vertebralara, en sık torasik vertebralarda görülür. Göz bulguları posterior embriyotokson, retinal anomaliler, şaşılık, hipotrofik optik disk şeklindedir (47). Alagille sendromu ile ilişkili böbrek hastalıkları değişkendir. Yapısal anomaliler, simetrik küçük böbrekler, doğumsal tek böbrek, böbreğin kistik hastalığı görülebilir. Düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, anormal ağlama diğer anormalliklerdir. Hepatomegali ve splenomegali sık görülmektedir. Kaşıntı sıklıkla ilk üç yıl içerisinde görülür. Multipl ksantomlar ise ciddi kolestazda görülebilir (2).

Birçok vakada tanı, neonatal kolestaz araştırılırken yapılan karaciğer biyopsisinde safra yolları azlığının görülmesi ile klinik olarak konur. Tanı için safra yolları azlığına ek olarak diğer bulgulardan kolestaz, kardiyak bozukluk, iskelet anomalileri, tipik yüz görünümü ve oftalmolojik bozukluklardan en az üçünün olması gerekmektedir (43).

Alagille sendromu değişken bir seyre sahiptir. Bu hastalara yanlılıkla Kasai portoenterostomisi yapılmamalıdır, bu safra akışını artırmaz (48, 49). Tedavide, yağda eriyen vitamin desteği, beslenme düzenlenmesi önemlidir. Kolestaz genelde ilk bir yıldan sonra geriler veya düzelir, bu hastalarda genelde siroz gelişmez. Alagille sendromlu hastaların %15'inde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir. Bu hastalarda karaciğer nakli gereklidir (2). Son evre karaciğer hastalarında nakil sonrası beş yıllık sağkalım %80.4 iken, etkilenmiş hastaların %90'ında karaciğer fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir. Genel mortalitesi eşlik eden kardiyak hastalıktan, araya giren enfeksiyonlardan veya ilerleyici karaciğer hastalığından dolaydır ve %20-25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (50) .

2.5.4.2.Aminoasit Metabolizma Bozukluğu

Tirozinemi

Esansiyel olmayan bir aminoasit olan, tirozin metabolizmasında rol oynayan bazı enzimlerin bozulması sonucunda ortaya çıkan hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Tip I; fumaril asetoasetat hidrosilaz enzim defekti ile ortaya çıkar. Tip II, tirozin aminotransferaz (transaminaz) enzim defekti ile ortaya çıkar (53). Tirozin metabolizması Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

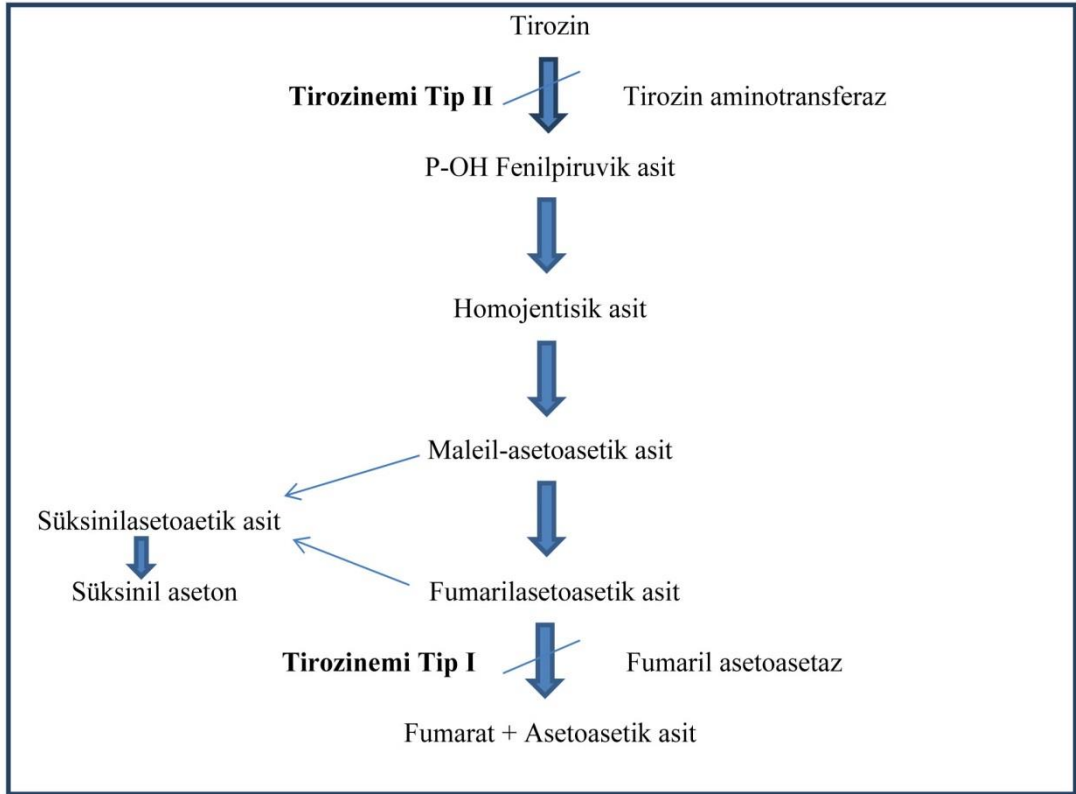
Semptomlar hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliğine bağlı olarak erken süt çocukluğu döneminde başlayabilir. Bu bulgular arasında kusma, ishal, sarılık, hipoglisemi, huzursuzluk, kanama mevcuttur. Yıllar içinde yavaş ilerleyen semptomlar da olabilir. Bunlar ise; hepatosplenomegali, büyüme gelişme geriliği, renal tübüler fonksiyon bozukluğudur. Bazı durumlarda idrarda yüksek, kanda düşük miktarda fosfat olup, D vitaminine dirençli raşitizm ortaya çıkabilir (54).

Tanıda, artmış süksinilaseton dışındaki biyokimyasal anormallikler özgül değildir. Tirozinemi düşünölen çocukların kan ve idrarlarında diagnostik süksinilaseton düzeyi artışı beklenmektedir. Tanı daha sonra mutasyon analizleri ile doğrulanmalıdır (55).

Karaciğer histopatolojisinde, yağlı infiltrasyon, demir depolanması, değişik derecelerde hepatosit nekrozu ve psödoasiner oluşumlar görölebilir. Hayatın erken dönemlerinde ciddi fibrozis olabilir ve kademeli olarak siroza doğru ilerleyebilir.

Tip I tirozineminin akut formu, tedavi edilmediğinde genellikle ilk bir yıl içinde ölümcöl seyreder, diyetle başlansa bile karaciğer hastalığının ilerlemesi engellenemez. Hastalıkla birlikte görölen karaciğer, nörolojik ve böbrek bulgularının gerilemesi için tek tedavi karaciğer transplantasyonudur (56). Sekeli olmayan hastalarda tirozin düzeyini etkileyen 2-nitro-4 trifluorometilbenzoil-1,3 sikloheksanedion (NTBC) tedavisi verilir ve metabolik bozuklukları düzeltir. İlaç tedavisiyle birlikte mutlaka uyulması gereken, fenilalanin ve tirozin içeriği düşük diyetler alınarak hasta yaşamını sürdürmektir. Proteinden fakir beslenme önerilir (53)

Şekil 2.5. Tirozin metabolizması



2.5.4.3. Kistik Fibrozis

Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan KF, epitel hücresi membranındaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (CFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar. Otozomal resesif olarak kalıtılır. CFTR; kolanjiyositler ve safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir (57). KF hastalarında, CFTR fonksiyonlarının olmayışı safranın akışkanlığı ve alkalinizasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Hastaların yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur (58). Periportal fibrozis gelişiminde de ilk basamak safra yolları hücrelerinin hasarıdır. Bununla birlikte beslenme eksiklikleri ve antibiyotik tedavilerinin de karaciğer üzerine olumsuz etkileri vardır (59). Etkilenen çocukların %2-10'unda yenidoğan kolestazi gelişir ve çoğu mekonyum ileusludur. Tipik KF hastasında yağ ve proteinlerin sindirim bozukluğu ve sonuçta emilim bozukluğu, steatore ve büyüme geriliği görülür (60).

Tedavideki hedef, safra koyuluğunu azaltmak veya hepatotoksik safra asitlerini uzaklaştırmaktır. KF ilişkili karaciğer hastalarında UDKA'nın yararlı olduğu bilinmektedir. Asıl tedavi ise klinik bulgulara dayalıdır, uygun kalorili diyet verilmesi, pankreatik enzim replasmanı önemlidir. Portal hipertansiyon, siroz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Son dönem karaciğer hastalığı olan KF'li hastalarda karaciğer nakli gereklidir. Sağkalım diğer organların fonksiyon bozukluklarından etkilendiği için yaş ilerledikçe prognoz da kötüleşmektedir (61).

2.5.5. Total Parenteral Nutrisyon ile İlişkili Kolestaz

Nutrisyon desteği, oral veya enteral yoldan sağlanamadığında intravenöz yolla beslenme yapılmasına TPN denir. TPN ilişkili kolestaz ise, TPN alan bir hastada, kolestazı açıklayabilecek altta yatan başka bir karaciğer hastalığı olmadığı durumda, direk bilirubin artışı olarak tanımlanmaktadır. Uzun dönem TPN, karaciğer enzim yüksekliğinden, transplantasyon gerektiren son dönem karaciğer yetmezliği arasında geniş bir hepatobiliyer hastalık spektrumunu ile ilişkilidir. Kolestaz genellikle prematüre infantlarda ve geniş bağırsak rezeksiyonu yapılan hastalarda gelişir. Genelde sarılık, masif/sert hepatosplenomegali, asit ve kanama görülür. TPN'nin indüklediği kolestazın patogenezi net değildir. Patogeneizde TPN içeriği, kalori miktarı, intestinal floradan bakteriyel endotoksin translokasyonu, toksik safra asit içeriğinin artması gibi birçok faktör rol oynamaktadır (62).

Total parenteral nutrisyona bağlı karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan çocuklarda sepsisin önlenmesi çok önemlidir. Bakteriler ciltten veya intestinal duvardan dolaşıma karışabilir. Viral ya da bakteriyel olsun vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon TPN'ye bağlı kolestazı şiddetlendirir (63).

Tedavide bir koleretik ajan olan UDKA kullanımının etkili ve güvenli olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Alternatif tedaviler de (örn; kolesistokinin, tauro-ursodeoksikolik asit) denenmiş ancak yeterli yanıt alınmamıştır. Etkinlik ve güvenilirliklerini saptayabilmek için daha geniş çaplı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Soya bazlı lipid solüsyonları Omega-6'dan zengindir ve TPN ilişkili kolestazda rolü olduğu, proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra trigliserid transportunu bozarak ve içerdikleri fitosteroller nedeniyle karaciğer hasarına yol açtıkları

bildirilmektedir (64). Omega-3 içeren balık yağı bazlı lipid solüsyonlarında ise lipid peroksidasyonuna yol açan ürünler karaciğerde birikmediğinden karaciğer hasarı daha az gelişmektedir. Bu ürünlerin kullanımıyla gelişmiş olan kolestazın da daha kısa sürede gerilediği gösterilmiştir (65). Özellikle uzun süreli TPN’de (>21 gün) lipid dozunun 1 g/kg/gün ile sınırlanması ve balık yağı bazlı emülsiyonların kullanılması önerilmektedir (66). Amerikan Pediatrik Cerrahi Derneğinin önerisi ise kolestaz durumunda parenteral lipid dozunun azaltılmasıdır (haftada iki veya üç kez 1 gr/kg/gün). TPN’ye bağlı belirgin progresif kolestazı olanlarda lipid infüzyonuna kısa bir süre ara verilebilir (67).

2.6. Kolestazlı Hastanın Değerlendirilmesi

Tüm hastalıklarda olduğu gibi kolestazlı hastalara yaklaşımda da dikkatli bir anamnez ve fizik muayene tanıda önemli ipuçları elde etmek için önemlidir. Yenidoğan sarılığı (fizyolojik veya anne sütü sarılığı) tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Neonatal kolestazda erken tanı hayat kurtarıcıdır. Yenidoğanlarda kolestatik sarılığın değerlendirilmesi konusunda 2017 yılında NASPGHAN yeni öneriler yayınlamıştır (68). NASPGHAN iki haftalık olup hala sarılığı devam eden hastalarda kolestaza yönelik değerlendirme yapılmasını, serum total ve direk bilirubin ölçülmesini önermektedir. Hastanın akut hastalığının olup olmadığı önemlidir. Örneğin İYE olan bir yenidoğanda direk hiperbilirubinemi beklenen bir bulgudur. Öykü ve muayenede dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo 2.4’te gösterilmiştir. Serum bilirubin düzeyleri dışında; ALT, AST, ALP, GGT, glukoz, albümin ve koagülasyon parametreleri (özellikle international normalized ratio-INR) ölçülmeli, tam kan sayımına bakılmalı ve gerekli durumlarda eşlik edebilecek enfeksiyonlar açısından kan ve idrar kültürleri alınmalıdır (2).

2.6.1. Biyokimyasal İncelemeler

Kolestazı gösteren biyokimyasal belirteçler arasında en sık kullanılanlar; GGT, ALP ve bilirubindir. GGT, hepatositlerde ve safra kanalı epitelinde bulunur. Gamaglutamil grubunun, gamaglutamil peptidlerden diğer peptidlere veya L-aminoasitlere transferini katalize eden bir sialoglikoproteindir. Hepatobiliyer hastalıkların çoğunda yüksek bulunur. En yüksek GGT artışı özellikle obstrüksiyon

durumlarında olur (69). PFIC-1 ve 2 gibi hastalıklarda normal olabilir. ALP; fosforik esterlerin hidrolizini katalizleyen bir grup çinko metalloproteindir. Karaciğer dışında; böbrek, kemik, plasenta ve bağırsaklarda da bulunabilir. Karaciğerde hepatositlerin ve kolanjiyositlerin apikal yüzeyinde bulunur, safraya salgılanır. Karaciğer hastalıklarına bağlı ALP yüksekliği safra epiteli hasarına bağlıdır (70). Aminotransferazlar (AST, ALT) da karaciğer hasarını gösteren testlerdir. Kolestatik hastalıklarda genellikle yüksek saptanırlar.

Tablo 2.4. Konjuge hiperbilirubinemi olan hastaların ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene bulguları

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

2.6.2.Ultrasonografi

Kolestatik süreçlerin ön değerlendirilmesinde ve izleminde önemli bir ayırıcı tanı aracıdır. US, kistik ve solid yapıların ayırıcı tanısında yol göstericidir. KK'leri gibi anatomik bozuklukları göstermede faydalıdır (71). Safra kesesinin kontrakte görülmesi veya hiç görülmemesi BA açısından anlamlı olabilmekle beraber kesenin varlığı bu tanıyı dışlamaz (12). Bu sonuçların US yapan doktorun deneyimi ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

2.6.3.Karaciğer Biyopsisi

Kanaliküler proliferasyon, dev hücre formasyonu, balon dejenerasyon, lobüler yapının bozulması, küçük safra kanalları içinde safra tıkaçları ve portal alanlarda fibrozis BA'yi düşündüren bulgulardandır (16). Biliyer hipoplazi, metabolik hastalıklar, enfeksiyon ve dev hücreli hepatit gibi hastalıklar da biyopsi ile tanınabilmektedir. Biyopsi, deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildiğinde duyarlılığının artacağı düşünülmektedir (72).

2.6.4.Sintigrafi

Teknesyum-99m ile işaretli imino-di-asetik asit ile yapılan sintigrafide radyoaktif madde belirli bir süre sonunda bağırsağa atılmaktadır. İzotopun hepatosit tarafından tutulumunun bozulması veya 24 saat içinde radyoaktif maddenin bağırsağa geçiş göstermemesi neonatal hepatit veya ağır kolestatik süreçleri işaret edebilir (73). Tıkanıklık olmadan da çoğu kolestatik hastanın sintigrafisinde bağırsağa radyoaktif madde geçişi görülmeyebilir. Geçmiş yıllara ait çalışmalarda etkinliği artırmak için sintigrafi öncesinde beş gün fenobarbital kullanımı önerilse de (74), son yıllarda fenobarbitalin herhangi bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. NASPGHAN kolestatik yenidoğanın değerlendirilmesinde hepatobiliyer sintigrafinin rutin incelemeye katkısının az olduğunu ancak biliyer obstrüksiyonun dışlanması için diğer yöntemler yetersiz kalırsa kullanılabileceğini belirtmektedir (68).

2.7. Kronik Kolestazın Tedavisi

Kolestazla giden karaciğer hastalıkları; diyetsel, medikal ve/veya cerrahi tedavi şansı olabilen, tanı gecikmesinde biliyer siroz gibi geri dönülmez bir hasara

yol açabilen ve her yaş grubunda yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan hastalıklardır. Tedavide ilk ve en önemli basamak doğru tanının olabildiğince erken konulmasıdır.

2.7.1. Kronik Kolestazın Medikal Tedavisi

İntrahepatik nedenli kolestazi olan veya BA'si olup, cerrahi tedavi ile yeterli safra drenajı sağlanamayan hastalarda medikal tedavi gerekmektedir. Kronik kolestazlı hastalarda en çok kullanılan ajan UDKA'dır. UDKA'nın yanı sıra tedavi ile hastaların beslenme durumunun iyileştirilmesi, büyümenin sağlanması ve semptomaya yönelik tedavi amaçlanmalıdır (2).

2.7.1.1. Beslenme

Akut, geçici sorunlar dışında kronik kolestatik hastalıklar malabsorbsiyona neden olmaktadır. Bu hastalarda, büyüme geriliğine yol açan protein enerji malnütrisyonu da sık görülmektedir. Kolestazlı hastaların kalori gereksinimi, artmış bazal metabolizma hızı ve yağ emilim bozukluğu nedeni ile normalden fazladır. Verilecek kalori miktarı ideal kiloya göre %30 daha fazla olmalıdır (75). Malnütrisyon, karaciğer transplantasyonunda sağkalım bakımından kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir. Bu nedenle hastaların transplantasyon öncesinde malnütrisyonlarının düzeltilmesi çok önemlidir (76).

Yağ malabsorpsiyonu, kolestaz hastalarındaki malnutrisyonun en önemli nedenlerindedir. Sağlıklı bireylerin tükettiği diyet yağlarının hemen tamamı uzun zincirli trigliseridlerdir (LCTs). Kolestatik süreçte ise kısmen suda eriyebilir özellikte olan, 12-18 karbonlu yağ asitlerinden oluşan orta zincirli trigliseridler (MCTs) seçilmelidir. Bağırsağa safra asit geçişinin azalması LCTs'lerin lipolizini ve emilimini bozar. MCTs suda daha çok çözünür ve safra asitlerinin yokluğunda bile bağırsak yüzeyinden emilebilir. Bu nedenle kolestazi olan bebeklerin beslenmesinde MCTs içeren mamalar tercih edilmelidir (2).

Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) emilimi için de safra asitleri gerekmektedir. Kolestaz varlığında emilim azalacağı için genellikle günlük önerilen miktarların 2-4 katı dozlarda vitamin desteği verilmesi gerekir (4).

Koagülasyon parametreleri yakın takip edilmeli ve INR uzaması saptanan hastalara düzenli olarak K vitamini desteği sağlanmalıdır. Kolestatik süreçte, yağ malabsorpsiyonu intestinal lümendeki yağların kalsiyum ve fosfor ile sabunlaşmasına, sonuçta rikets ve osteopeni gelişimine neden olur. Vitamin desteğine rağmen patolojik kırıklar görülebilir. Bu nedenle ek kalsiyum, fosfor ve magnezyum tedavileri önerilmektedir. Kolestatik hastalarda medikal destek tedavileri ve uygulama dozları Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Kolestatik hastalarda medikal destek tedavileri ve uygulama dozları

Tedavi tipi	İlaç	Günlük Doz
Koleretik ajanlar	UDKA	15-20 mg/kg
	Kolestiramin	250-500 mg/kg
Yağda eriyen vitaminler	A	5.000 - 25.000 IU/gün
	D	1.500 – 5.000 IU/gün
	E	50 -100 IU/gün
	K	2.5 – 5 mg/hafta
Suda eriyen vitaminler		Normalin 1-2 katı
Beslenme desteği	Kalori	140-150 kcal/kg
	Protein	1- 4 gr/kg
	Yağ	MCT (%50-60) + LCT
Mineraller	Kalsiyum	25-100 mg/kg
	Fosfor	25-50 mg/kg
	Çinko	1-2 mg/kg
	KC nakil hazırlık	Aile ve hastaya emosyonel destek ve bilgilendirme

2.8. Kronik Kolestatik Cerrahi Tedavisi

2.8.1.Kasai Portoenterostomisi

İlk kez 1950'li yıllarda Kasai tarafından uygulanan cerrahi tedavi, BA tedavisinde halen en sık kullanılan cerrahi işlemdir. Ekstrahepatik safra yollarının atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir Roux-en Y segmentinin karaciğer hilusuna anastomoz edilmesi şeklinde yapılır. Bu tedavideki amaç safra drenajının sağlanması, sarılığın ve akolik dışkının düzelmesidir. Portoenterostomi sonrasında yeterli safra drenajı sağlanamazsa transplantasyon yapılması önerilmektedir (77).

2.8.2.Parsiyel Eksternal Drenaj

İlk kez 1988'de Whittington tarafından, PFIC hastalarında kaşıntının kontrol edilmesi amacıyla cerrahi tedavi olarak uygulanmıştır (78). Bu işlem ile safra yolları önce bağırsağa, sonra cilde ağızlaştırılır. Böylece safra tuzları enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmış olur. Literatürde PFIC ve Alagille sendromu hastalarının kaşıntı açısından bu işlemde fayda gördüğü bildirilmiştir (38, 79). Dışarı alınan safra, ağırlıklı olarak kolik asit ve konjugatlarından oluşmaktadır. Bu durum kolat sentezinin uyarılmasına yol açar ve safra asit havuzu bileşiminin değişmesine neden olur. PFIC hastalarında parsiyel eksternal drenajın defektif safra oluşumunu ortadan kaldırdığı ve bu hastaların bir kısmında kaşıntının yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinin ve histolojisinin de düzeldiği bildirilmiştir (80).

2.8.3.Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalığına ilerlemiş olan hastalarda tek tedavi seçeneğidir. İki yaşın altında yapılanların %75'ini, 2-15 yaş arasında yapılanların da %43'ünü kronik kolestatik karaciğer hastalığına bağlı son dönem karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (81). Kronik kolestatik hastalıkların büyük bir kısmını da BA oluşturmaktadır. Başarısız cerrahi operasyon geçiren, medikal tedaviye dirençli olan, nutrisyonel veya hepatik komplikasyonları gelişen hastalara mutlak karaciğer nakli yapılması gerekmektedir (6). Alagille sendromu ve PFIC gibi intrahepatik kolestatik hastalıklarda; dekompanse siroz ve/veya portal hipertansiyon, beslenme desteğine rağmen malnütrisyon ve büyüme geriliği, medikal tedaviye yanıtız olması halinde transplantasyon yapılması gerekmektedir (82). Karaciğer transplantasyonu ile PFIC-2 ve 3 olan hastalarda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (83). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PFIC hastalarında karaciğer transplantasyonu sonrası kolestazın düzelmesinin yanı sıra büyüme hızı ve kemik mineral yoğunluğunun da arttığı gösterilmiştir (84). PFIC-1'de ise transplantasyon sonrası karaciğer enzim düzeylerinin normale gelmesine rağmen, kronik ishal ve büyüme geriliğinin düzelmediği ve steatoz görüldüğü bildirilmiştir (82).

Metabolik karaciğer hastalıkları da pediatrik karaciğer transplantasyonu endikasyonları içinde ikinci en sık karşılaşılan durumdur. Metabolik hastalıklar iki

yaş öncesi %9 sıklıkta nakil endikasyonu nedeni olurken, 2-15 yaş grubunda bu nedenle karaciğer nakli gerektiren hastaların oranı % 26'ya kadar yükselmektedir (81).

Transplantasyon sonrası iyi çalışan bir greftte karaciğer fonksiyon testleri, bilirubinler ve INR düzelmeye eğilimde olacaktır. Postoperatif bir komplikasyonun varlığında karaciğer enzimlerinin yükseldiği, değişken ateş ve letarji tablosunun eşlik ettiği özgül olmayan semptomlar ortaya çıkar. Erken dönem greft kayıplarının en önemli nedeni vasküler komplikasyonlardır. Hepatik arter trombozu genellikle ilk bir ay içerisinde görülen bir vasküler komplikasyon olup insidansı serilerde %1-18 arasında verilmektedir (16). Portal ven trombozu %5-10 sıklıkta görülür. Transplantasyon sonrası erken tromboz Doppler US ile belirlenir ve erken revizyon/trombektomi iyi sonuç verir. Geç tromboz ise platelet sayısının azalması, splenomegali veya gastrointestinal sistemde kanama ile kendisini gösterir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2005-Ocak 2018 yılları arasında neonatal dönemde (<6 ay) kolestaz tanısı alıp Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı polikliniğinde en az altı ay süreyle takip edilen 51 kız, 80 erkek toplam 131 hasta dahil edilmiştir. Kolestaz, serum direk bilirubin düzeyi 2 mg/dL üzerinde olması olarak kabul edilmiş olup, hayatın ilk altı ayında kolestazı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanıları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları dosya kayıtları incelenerek son durumları değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine ulaşılırken Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı hasta dosyaları kullanılmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları (özellikle sarılık, akolik dışkı, karın şişliği vb. gibi), sarılıklarının başlangıç zamanı, anne baba akrabalığı kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, atipik yüz bulguları (örn. Alagille sendromuna özgül), ekstremitte bulguları (örn. artrogripozis) kaydedildi (EK 1ve 2).

Hastalarda bakılan tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, total ve direk bilirubin, total protein, albümin, serum glukoz düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemler ile çalışıldı (AST: normal <40 U/L, ALT: normal < 40 U/L, ALP normal <310 U/L). GGT yüksekliği ≥ 132 U/L olarak kabul edildi (85). İlk başvuruda ALT, AST, ALP değerleri, GGT, total bilirubin, direk bilirubin başvuru sırasında ve izlem boyunca saptanan en yüksek değerleri kaydedildi. Ayrıca $INR \geq 1.5$ olması koagülopati, glukoz <50 mg/dL olması hipoglisemi olarak kabul edildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde hastalar son durumları bakımından; (i) kendi karaciğeri ile yaşayan hastalar, (ii) karaciğer transplantasyonu sonrasında yaşayan hastalar, (iii) kendi karaciğeri ile eksitus olan hastalar, (iv) transplantasyon sonrasında eksitus olan hastalar olacak şekilde dört kategoriye ayrıldı.

İstatiksel analizler “SPSS® for Windows version 16.0” kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı

ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma (SD) \pm minimum, maksimum, ortanca olarak verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. Tanısal karar verdirici özellikler, Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı. Area under the receiver operation curve (AUROC) değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şekilde yorumlandı. Değişkenlerin olma olasılığı ile olmama olasılığı arasındaki ilişki Odds Ratio (OR) olarak hesaplandı. Biliyer atrezili ve diğer kolestazlı hastaların GGT değerlerinin dağılımı dot plot grafiği ile sunulmuştur. Hastalık tanılarının sağkalım üzerine etkisi log rank test kullanılarak incelenmiştir. Sağkalım hızları Kaplan – Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Etik kurul no: 2016/128).

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 131 hastanın 51'i kız (%38.9), 80'i erkek (%61.1) olup kız/erkek oranı 0.64 idi. Ortalama başvuru yaşı 45.2 ± 41.3 gündü (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 35 gün).

Sarılık başlangıcı ise ortalama 22.7 ± 35.0 gün (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 6 gün) idi. Hastaların 43'ünde (%32.8) erken doğum öyküsü vardı. Anne baba arasında akrabalık 43 hastada (%32.8) mevcuttu. Hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru anındaki bazı demografik özellikleri

Başvuru anındaki bazı demografik özellikler	Hasta sayısı (n=131) n (%)
Başvuru yaşı, gün	
Ortalama \pm SS	45.2 ± 41.3
Ortanca	35
≤ 30 gün, n (%)	52 (39.7)
31-90 gün, n (%)	63 (48.1)
91-150 gün, n (%)	9 (6.9)
151-180 gün, n (%)	7 (5.3)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	51 (38.9)
Erkek	80 (61.1)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama \pm SS	22.7 ± 35.0
Ortanca	6
< 15 gün, n (%)	81 (61.8)
≥ 15 gün, n (%)	50 (38.2)
Prematürite, n (%)	43 (32.8)
34-37 hafta	23 (53.5)
30-33 hafta	12 (27.9)
< 30 hafta	8 (18.6)
Akrabalık, n (%)	43 (32.8)

Başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; sarılığa ek olarak hepatomegali 102 (%77.9), splenomegali 48 (%36.6) ve karın şişliği 46 hastada (%35.1) mevcuttu. Akolik dışkı 46 (%35.1) hastada görüldü. Hastaların yedisinde (%5.3) ekstremitte anomalisi (sindaktili, polidaktili, pes ekinovarus),

yedisinde (%5.3) atipik yüz görünümü, dokuzunda (%6.9) umblikal herni mevcuttu. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Sarılığa ek olarak başvuru anındaki semptom ve bulgular

Başvuru sırasındaki diğer bulgular	Hasta sayısı (n=131) n (%)
Akolik dışkılama	46 (35.1)
Hepatomegali	102 (77.9)
Splenomegali	48 (36.6)
Karın şişliği	46 (35.1)
Umblikal herni	9 (6.9)
Ekstremitte anomalisi	7 (5.3)
Atipik yüz görünümü	7 (5.3)

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hiperbilirubinemiye ek olarak başvuru sırasında 68 hastanın (%51.9) anemisi, 29 hastanın (%22.1) trombositopenisi ve dört (%3.0) hastanın lökopenisi mevcuttu. Hastaların başvuru sırasında 115’inde (%87.8) ALT yüksekliği, tümünde (%100) AST yüksekliği vardı. Hastaların 82’sinde (%62.6) GGT 132 U/L’nin üzerindeydi. Hastaların 40’ının (%30.5) koagülopatisi (INR \geq 1.5), 24’ünün (%18.3) hipoglisemisi (<50 mg/dL) olduğu görüldü. Hastaların biyokimyasal değerleri Tablo 4.3’te görülmektedir.

Tablo 4.3. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Başvuru sırasındaki laboratuvar testleri	Hasta sayısı (n=131) n (%)
Anemi *	68 (51.9)
Lökopeni (<4000/mm ³)	4 (3.0)
Trombositopeni (<150000/mm ³)	29 (22.1)
ALT yüksekliği (>40 U/L)	115 (87.8)
AST yüksekliği (>40 U/L)	131 (100)
GGT yüksekliği (\geq 132 U/L)	82 (62.6)
Hipoglisemi (<50 mg/dL)	24 (18.3)
Koagülopati (INR \geq 1.5)	40 (30.5)

*Yaş ve cinsiyete göre -2 SD seviyesinin altında olması

Hastaların kolestaz etiyojisi araştırılırken, hepatobiliyer sisteme ek olarak diğer sistem araştırma sonuçları Tablo 4.4’te görülmektedir. Hastaların 45’ine (%34.4) santral sinir sistemi görüntülemesi yapılmış olup 30’u (%66.7) normal olarak sonuçlandı. İkisinde (%4.4) korpus kallosum agenezisi, yedisinde (%15.6)

periventriküler lökomalazi, dördünde (%8.9) serebral atrofi, ikisinde de (%4.4) sağ temporal ve bilateral frontal loblarda kalsifikasyon görüldü. Renal US ise 65 hastaya (%49.6) çekildi. Bu hastaların 52'sinin (%80) sonucu normal olarak rapor edilmiş olup, üç hastada (%4.6) pelvikaliektazi, beş hastada (%7.7) nefrokalsinozis, dört hastada (%6.2) parankim ekojenitesinde artış, bir hastada (%1.5) ise polikistik böbrek tespit edildi. Eşlik edebilecek kardiyak patolojiler açısından 99 hastaya (%75.6) ekokardiyografi (EKO) çekildi. Bu hastaların 11'inin (%11.1) EKO'su normal olarak rapor edildi. Patent foramen ovale (PFO) veya küçük sekundum ASD 75 hastada (%75.8), sol ventrikül hipertrofisi (LVH) iki hastada (%2), VSD yedi hastada (%7.1), hipoplastik sol kalp bir hastada (%1), periferik pulmoner stenoz ise üç hastada (%3) tespit edildi.

Tablo 4.4. Hastaların başvuru anındaki diğer tetkikleri

Başvuru sırasındaki diğer tetkikleri	Hasta sayısı (n=131) n (%)
Santral sinir sistemi tetkik edilen hasta sayısı	45 (34.4)
Normal	30 (66.7)
Korpus kallosum agenezisi	2 (4.4)
Periventriküler lökomalazi	7 (15.6)
Serebral atrofi	4 (8.9)
Kalsifikasyon	2 (4.4)
Renal US çekilen hasta sayısı	65 (49.6)
Normal	52 (80)
Pelvikaliektazi	3 (4.6)
Nefrokalsinozis	5 (7.7)
Parankim ekojenitesinde artış	4 (6.2)
Polikistik böbrek	1 (1.5)
EKO çekilen hasta sayısı	99 (75.6)
Normal	11 (11.1)
PFO veya küçük sekundum ASD	75 (75.8)
LVH	2 (2)
VSD	7 (7.1)
Hipoplastik sol kalp	1 (1)
Periferik pulmoner stenoz	3 (3)

Hastalar tanılarına göre iki ana gruba ayrıldı. Ekstrahepatik kolestaz grubunda 32 (%24.4), intrahepatik kolestaz grubunda ise 99 hasta (%75.6) vardı. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 4.5'te görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların tanılara göre dağılımı

Lokalizasyon	Etyoloji	Hasta sayısı; n	(%)	Toplam
Ekstrahepatik kolestaz	Biliyer atrezi	23	17.6	% 24.4
	Koledok kisti	5	3.8	
	Kolelitiazis	2	1.5	
	Biliyer hipoplazi	2	1.5	
İntrahepatik kolestaz	TPN ilişkili kolestaz	27	20.7	% 75.6
	Sistemik hastalık ile ilişkili	25	19.1	
	Metabolik nedenler	16	12.2	
	Herediter kolestatik hastalıklar	13	9.9	
	Enfeksiyonla ilişkili	10	7.6	
	Tanı konulamayan	4	3.1	
	INH	2	1.5	
	Anatomik bozukluk	2	1.5	

4.1. Ekstrahepatik Kolestazlı Olguların Değerlendirilmesi

4.1.1. Biliyer Atrezi Hastalarının Değerlendirilmesi

Biliyer atrezi hastaları (n=23), ekstrahepatik kolestaz hastalarının %71.9'unu, tüm kolestazlı hastaların ise %17.6'sını oluşturmaktaydı. BA tanılı 23 hastanın 12'si (%52.2) kız, 11'i (%47.8) erkek olup kız/erkek oranı 1.09 idi. Bu hastalarda sarılık başlangıcı ortalama 13.4±22.8 gündü (dağılım; 1-88, ortanca; 3 gün). Ortalama başvuru zamanı ise 54.6±40.7 gün (dağılım; 1-159, ortanca; 60 gün) idi. Akolik dışkı BA hastalarının 21'inde (%91.3), anne-baba akrabalığı ise altısında (%26.1) görüldü. Bir hastada (%4.3) polispleni sendromu ile birliktelik mevcuttu. Bu hastaların 22'sine (%95.7) operatif kolanjiyografi ile BA tanısı konulup Kasai operasyonu ile işleme devam edildi, bir hastaya (%4.3) ise geç başvurduğu için Kasai operasyonu yapılmadı. Kasai operasyonu yapılma yaşı ortalama 68.6±33.5 (dağılım; 28-180, ortanca; 64 gün) gündü.

BA hastalarının 11'ine (%47.8) karaciğer transplantasyonu yapıldı, bunlardan 10'u (%90.9) Kasai operasyonu sonrasında idi. Bu 10 hastanın Kasai operasyonu ile transplantasyonu arasında geçen süre, ortanca 19.3 aydı (dağılım; 3-150 ay). Hastaların transplantasyon sırasındaki yaşı ise, ortanca 13 ay (dağılım; 5-152 ay) idi. Transplantasyon işlemi hastaların tamamında canlı donörden (beşi babadan, üçü anneden, ikisi teyzeden, biri amcadan) yapıldı. Transplantasyon yapılan hastaların

tümü yaşamaktaydı ve şu anki yaşları, ortanca 6.8 yıldır (dağılım; 0.9-13.5 yıl). Nakil yapılan hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 5.5 yıl (dağılım; 0-13.3 yıl) idi. Nakil yapılmayan 12 hastanın (%52.2) üçü (%25) transplantasyon için listede beklemekte iken dekompanse siroz nedeni ile kaybedildi. Yaşayan dokuz hastanın (%39.1) karaciğer fonksiyonları değerlendirildiğinde yedi hastanın (%30.4) kompanse siroz nedeni ile takibine devam edilmektedir. İki hasta (%8.7) ise dekompanse siroz nedeni ile halen transplantasyon için listede beklemektedir. Tüm BA hastaları içinde eksitus olan üç (%13) hasta, sağ kalan 20 (%87) hasta vardı. Yaşayan 20 hastanın dokuzu (%45) okul çağında olup okul başarısı iyiydi.

4.1.2. Diğer Ekstrahepatik Kolestaz Hastalarının Değerlendirilmesi

Diğer ekstrahepatik kolestaz hasta grubunda (n=9) beş KK, iki biliyer hipoplazi, iki kolelitiazis hastası bulunmaktaydı. Bu hastalar ekstrahepatik kolestazlı hastaların %28.1'ini, tüm kolestazlı hastaların ise %6.8'ini oluşturmaktaydı. Bu hastalarda sarılığın başlangıcı ortalama 29.4±41.9 gün (dağılım; 1-116 gün, ortanca; 5 gün) idi. Ortalama başvuru süresi ise 66.4±47.7 gündü (dağılım; 7-150, ortanca; 63 gün). Akolik dışkı hastaların altısında (%66.7) mevcuttu. Bu grupta yer alan dokuz hastanın ikisine (%22.2) operatif kolanjiyografi yapıldı. Bu iki hasta da biliyer hipoplazi tanısı alıp, biri kolanjiyografi sonrasında eksternal biliyer drenaja alındı. KK tanısı ile izlenen beş hastanın hepsine kistektomi operasyonu yapıldı. Bu hastalardan birinde dekompanse karaciğer hastalığı mevcut olup transplantasyona gidiş açısından yakın takip edilmekteydi. Kolelitiazis nedeni ile izlenen iki hastanın birine medikal tedavi verilmiş olup diğerine ise kolesistektomi yapıldı. Medikal tedavi verilen kolelitiazis hastası diyafragma hernisi nedeni ile opere edilmiş olup operasyon sonrası kaybedildi. Tüm diğer ekstrahepatik kolestaz hastaları içinde eksitus olan bir (%11.1) hasta, sağ kalan sekiz (%88.9) hasta vardı. Sağ kalan sekiz hastanın biri (%12.5) okul çağında olup okul başarısı iyiydi.

Biliyer atrezi tanısı olan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri diğer ekstrahepatik kolestaz hastaları ile karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Gruplar arasında cinsiyet, bazı demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; total bilirubin değerlerinin BA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı [ortalama±SS (ortanca): 20.1±15.8

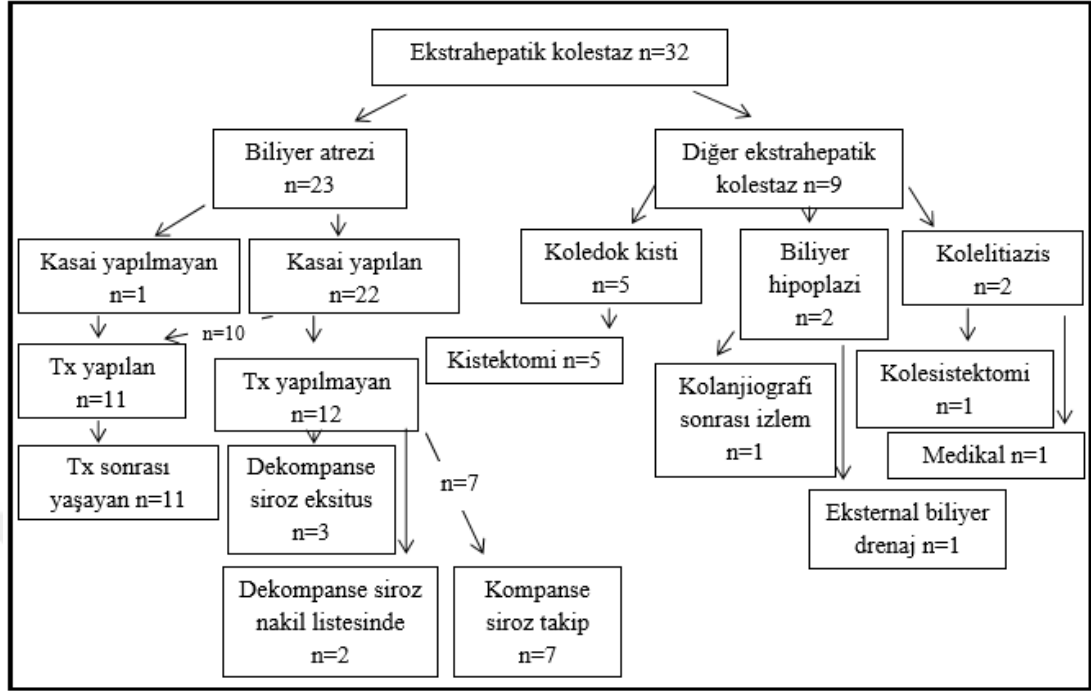
(15.1) mg/dL'ye 10.6±4.1 (11.3) mg/dL; p=0.022]. Direk bilirubin değerleri de BA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu [ortalama±SS (ortanca): 13.1±11.5 (9.9) mg/dL'ye 6.2±3.0 (5.9) mg/dL; p=0.014].

Tablo 4.6. Biliyer atrezi ve diğer ekstrahepatik kolestaz hastalarının karşılaştırması

Özellik	Biliyer atrezi n=23 (%)	Diğer ekstrahepatik kolestaz n=9 (%)	p
Cinsiyet, n (%)			
Kız	12 (52.2)	4 (44.4)	1.000
Erkek	11 (47.8)	5 (55.6)	
Tanı yaşı, gün			
Ortalama ± SS	54.6±40.7	66.4±47.7	0.476
Ortanca	60	63	
Sarılık başlama yaşı, gün			
Ortalama ± SS	13.4±22.8	29.4±41.9	0.241
Ortanca	3	5	
Akolik dışkılama, n (%)	21 (91.3)	6 (66.7)	0.121
Akrabalık, n (%)	6 (26.1)	1 (11.1)	0.640
Prematürite, n (%)	0	2 (22.2)	
GGT yüksekliği (≥132 U/L), n (%)	22 (95.7)	8 (88.9)	0.490
GGT değerleri (U/L)			
Ortalama ± SS	477.9±336.4	511.7±310.7	0.586
Ortanca	327	465	
Total bilirubin (mg/dL)			
Ortalama ± SS	20.1±15.8	10.6±4.1	0.022
Ortanca	15.1	11.3	
Direk bilirubin (mg/dL)			
Ortalama ± SS	13.1±11.5	6.2±3.0	0.014
Ortanca	9.9	5.9	
Koagülopati (INR≥1.5)	9 (39.1)	2 (22.2)	0.441

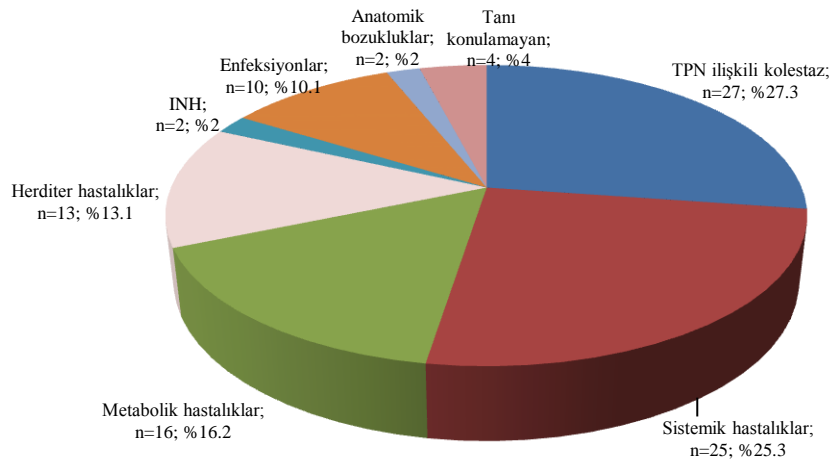
Ekstrahepatik kolestaz hastalarının son durumları ve tedavi sonuçları Şekil 4.1'de gösterilmektedir.

Şekil 4.1. Ekstrahepatik kolestaz hastalarının son durumları ve tedavi sonuçları



4.2. İntrahepatik Kolestazlı Olguların Değerlendirilmesi

İntrahepatik kolestaz grubu (n=99) tüm hastaların %75.6'sını oluşturmaktaydı. Bu gruptaki 99 hastanın 35'i kız (%35.4), 64'ü (%64.6) erkek olup kız/erkek oranı 0.55 idi. Sarılık başlangıcı ortalama 24.3 ± 36.6 gün (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 9 gün) idi. Ortalama başvuru yaşı ise 41.0 ± 40.4 gündü (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 32 gün). Hastaların tanılarına göre dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. İntrahepatik kolestazlı hastaların tanılarına göre dağılımı

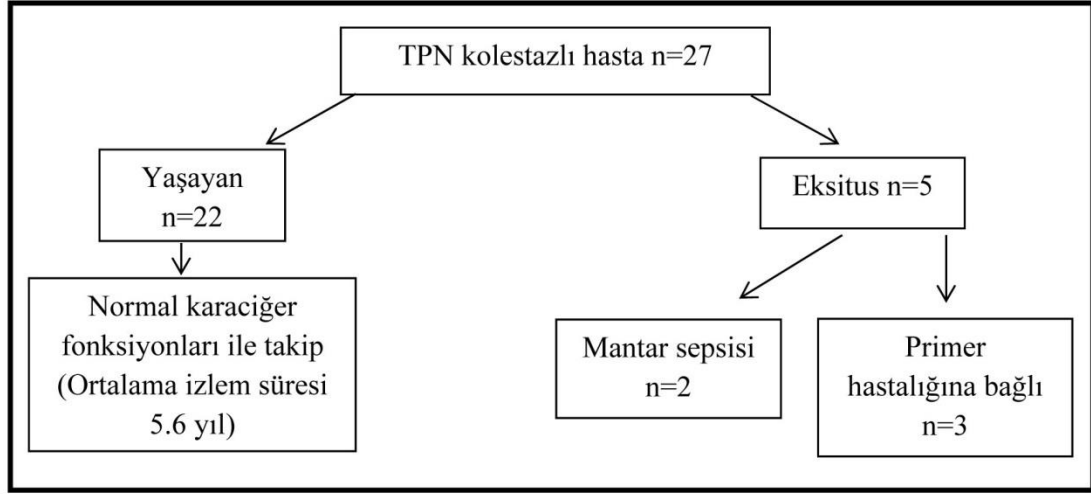
4.2.1. Total Parenteral Nutrisyon İlişkili Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi

Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz grubundaki hastalar (n=27) intrahepatik kolestazlı hastaların %27.3'ünü, tüm kolestazlı hastaların ise %20.7'sini oluşturmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.7'de görülmektedir. Hastaların 21'inde (%77.8) prematürite vardı. Olguların büyük bir kısmının TPN endikasyonunu nekrotizan enterokolit (NEK) (n=13, %48.1) oluşturmaktaydı. Hastalara tedavi protokolü olarak siklik yağ desteği (haftada üç gün 1 gr/kg/gün lipit) verilmişti. Dört hastaya (%14.8) ek olarak N-Asetil sistein tedavisi, 22 hastaya (%81.5) UDKA, bir hastaya (%3.7) ise Omegaven tedavisi (1-2 ml/kg) verilmişti. TPN ilişkili kolestaz olgularının son durumları Şekil 4.3'te görülmektedir. Yaşayan hastaların ortalama izlem süresi ortanca 5.6 yıl (dağılım; 1-11.5 yıl) idi. Sağ kalan 22 hastanın (%81.5) karaciğer fonsiyon testleri son başvuruda normaldi.

Tablo 4.7. Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz olgularının demografik özellikleri

Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz olgularının demografik özellikleri	Hasta sayısı (n=27) n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	7 (25.9)
Erkek	20 (74.1)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama ± SS	21.8±21.4
Ortanca	15
TPN başlangıcından sonra kolestaz oluşumu, gün	
Ortalama ± SS	28.5±19.0
Ortanca	24
Prematürite, n (%)	21 (77.8)
34-37 hafta	9 (33.3)
30-33 hafta	5 (18.5)
<30 hafta	7 (26)
GGT yüksekliği (≥132 U/L), n (%)	16 (59.3)
Maksimum GGT değerleri (U/L)	
Ortalama ± SS	498.4±604
Ortanca	287
Dağılım	77-2706
Maksimum direk bilirubin değerleri (mg/dL)	
Ortalama ± SS	6.5±3.9
Ortanca	5.6
Dağılım	3.01-18.7
TPN endikasyonları, n (%)	
NEK	13 (48.1)
Kısa bağırsak sendromu	7 (26)
Sepsis	5 (18.5)
Pierre-Robin varyantı	1 (3.7)
Anatomik problemler	1 (3.7)

Şekil 4.3. Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz olgularının son durumları



4.2.2. Metabolik Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi

Metabolik hastalıklar grubu (n=16) intrahepatik kolestazlı hastaların %16.2'sini, tüm kolestazlı hastaların ise %12.2'sini oluşturmaktaydı. Bu grupta dört hasta (%25) galaktozemi tanısı alırken, dört hasta (%25) tirozinemi, bir hasta (%6.25) Wollman hastalığı, iki hasta (%12.5) KF, beş hasta (%31.25) ise olası metabolik hastalık (klinik ve temel laboratuvar bulguları ile metabolik hastalık düşünülüp metabolik tarama tetkiklerinde metabolik anomaliler gözlenen ancak spesifik bir hastalık tanısı konulamayan hastalık grubu) tanısı aldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.8'de görülmektedir. Galaktozemi tanısı konulan dört hastanın hepsinden gönderilen genetik analizinde homozigot Q188R mutasyonu saptandı. Üç hastanın (%75) göz muayenesinde katarakt vardı. Tirozinemi tanısı alan dört hastanın da idrarında süksinilaseton artışı mevcuttu. Bir hastanın çekilen batın tomografisinde diffüz adrenal kalsifikasyon ve postmortem karaciğer biyopsisinde köpüksü histiosit birikimi olması üzerine Wollman hastalığı tanısı konuldu. İki hasta (%12.5) yenidoğan taraması sırasında gönderilen topuk kanında anormallik ve sarılık nedeni ile hastanemize başvurdu. Yapılan ter testinde yükseklik tespit edildi (99 ve 97 mmol/L). Genetik analiz gönderildi ve iki hastada da CFTR geni; p.F508del homozigot mutasyon tespit edildi. Olası metabolik hastalık tanısı konulan beş hastanın (%31.25) gönderilen metabolik taramalarında idrar organik asitlerinde nonspesifik atılımlar tespit edildi. Beş hastanın hepsinde koagülopati ve batında asit mevcuttu. Tüm metabolik hastalıklar grubunda

galaktozemi tanılı dört hastaya laktozsuz diyet başlandı, hala takiplerine devam edilmekte olup Wollman hastalığı tanısı konulan hasta dört aylıkken eksitus oldu. Tirozinemi tanısı ile izlenen hastalara uygun diyet tedavisi başlandı ve tedavilerine NTBC (1 mg/kg) eklendi. Bu dört hastanın birine hepatoselüler karsinom nedeni ile, diğerine ise dekompanse siroz nedeni ile karaciğer transplantasyonu yapıldı (biri kadavradan, biri anneden). Olası metabolik hastalık nedeni ile izlenen beş hastanın ikisi karaciğer transplantasyonu için nakil listesinde iken eksitus olmuştu.

Tablo 4.8. Metabolik hastalıklar grubundaki olguların laboratuvar-klinik bulguları

Metabolik hastalıklar grubundaki olguların özellikleri ve laboratuvar testleri	Hasta sayısı (n=16) n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	4 (25)
Erkek	12 (75)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama ± SS	44.3±55.7
Ortanca	27.5
Sarılığa ek pozitif laboratuvar bulguları, n (%)	
Hipoglisemi (<50 mg/dL)	5 (31.25)
Koagülopati (INR≥1.5)	8 (50)
Tübülopati	6 (37.5)
Asit-baz bozukluğu	7 (43.75)
Diğer sistem tutulumları, n (%)	
SSS tutulumu	3 (18.75)
Kardiyak patoloji	7 (43.75)
Son tanıları, n (%)	
Galaktozemi	4 (25)
Tirozinemi	4 (25)
Wollman sendromu	1 (6.25)
Kistik fibrozis	2 (12.5)
Olası metabolik hastalık	5 (31.25)
Son durum, n (%)	
Medikal tedavi (diyet + ilaç tedavisi)	10 (62.5)
Karaciğer nakli	2 (12.5)
Eksitus	4 (25)

4.2.3. Herediter Kolestatik Sendromlu Olguların Değerlendirilmesi

Herediter kolestatik sendromlu hastalar grubu (n=13) intrahepatik kolestatlı hastaların %13.1'ini, tüm kolestatlı hastaların ise %9.9'unu oluşturmaktaydı. Bu grupta yer alan hastaların yedisi (%53.8) PFIC tanısı almış olup altısı (%46.2)

Alagille sendromu tanısı aldı. Akolik dışkı hastaların sekizinde (%61.5), anne-baba akrabalığı ise 10'unda (%76.9) vardı. Fizik muayenede hepatomegali hastaların hepsinde görülürken, splenomegali altı (%46.2) hastada mevcuttu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.9'da görülmektedir. PFIC nedeni ile izlenen yedi hastanın, üçünde (%42.9) GGT yüksekliği mevcuttu. Gönderilen genetik sonuçlarında ABCB4 geni; p.Ala953Asp geninde homozigot mutasyon tespit edildi ve bu hastalar PFIC-3 olarak kabul edildi. Dört hastanın (%57.1) ise GGT düzeyleri normaldi. Bu hastaların üçünden gönderilen genetik sonucunda ABCB11 geni; p.E1302 geninde homozigot mutasyon tespit edildi ve hastalar PFIC-2 olarak kabul edildi. Diğer hasta ise PFIC-1 olarak kabul edildi. PFIC hastalarının dördüne (%57.1) karaciğer transplantasyonu yapıldı. Hastaların transplantasyon sırasındaki yaşı, ortanca 29.5 ay (dağılım; 5-66 ay) idi. Transplantasyon işlemi hastaların tamamında canlı donörden (üçü babadan, biri kuzenden) yapıldı. Transplantasyon yapılan hastaların tümü yaşamaktaydı ve şuanki yaşları, ortanca 8.8 yıld (dağılım; 3.7-13.5 yıl). Nakil yapılan hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 8.7 yıl (dağılım; 3.6-13.3 yıl) idi. Nakil yapılmayan üç hastanın (%42.9) ikisi transplantasyon için listede beklemekte olup, diğeri kompanse siroz nedeni ile takip edilmektedir. Tüm PFIC'lı hastalar yaşamaktaydı ve bu hastaların dördü (%57.1) okul çağında olup okul başarısı iyiydi.

Fenotipik, kardiyolojik ve iskelet sistemi bulgularıyla Alagille sendromu tanısı alan altı hasta mevcuttu. Alagille sendromlu hastaların üçünde (%50) periferik pulmoner stenoz, ikisinde ASD (%33.3) saptandı. Yine Alagille sendromu olan hastaların hepsinde literatürde tanımlanmış karakteristik "Alagille yüzü" fenotipi mevcuttu. Göz muayenelerinde bir hastada (%16.7) posterior embriyotokson, bir hastada (%16.7) koloboma rastlanmış olup dört hastanın (%66.6) göz muayenesi normaldi. Bu hastaların birine (%16.7) iki aylıkken canlı donörden (baba) karaciğer transplantasyonu yapıldı ancak transplantasyondan sekiz ay sonra organ rejeksiyonu nedeni ile hasta kaybedildi. Nakil yapılmayan beş hastanın (%83.3) ikisi (%40) transplantasyon için listede beklemekte iken eksitus olmuştu. Yaşayan hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 9.7 yıl (dağılım; 9.2-10.2 yıl) idi. Tüm Alagille sendromlu hastalar içinde eksitus olan üç (%50) hasta, sağ kalan üç (%50) hasta vardı. Sağ kalan üç hasta okul çağında olup okul başarısı iyiydi.

Tablo 4.9. Herediter kolestatik sendromlu olguların demografik özellikleri

Hereditör kolestatik sendromlu olguların demografik özellikleri	Hasta sayısı (n=13) n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	6 (46.2)
Erkek	7 (53.8)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama ± SS	25.5±50.4
Ortanca	5
Ortalama başvuru süresi	
Ortalama ± SS	46.7±45.6
Ortanca	35
Akolik dışkılama, n (%)	8 (61.5)
Anne-baba akrabalığı, n (%)	10 (76.9)
Son tanıları, n (%)	
Alagille sendromu	6 (46.2)
PFIC	7 (53.8)
PFIC Tip 1	1 (14.2)
PFIC Tip 2	3 (42.9)
PFIC Tip 3	3 (42.9)
Son durum, n (%)	
Medikal tedavi	5 (38.5)
Karaciğer nakli	5 (38.5)
Eksitus	3 (23)
Karaciğer Tx sonrası	1 (33.3)
Kendi karaciğeri ile	2 (66.7)

4.2.4. Enfeksiyöz Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi

Enfeksiyöz gruptaki hastalar (n=10) intrahepatik kolestatik hastaların %10.1'ini, tüm kolestatik hastaların ise %7.6'sını oluşturmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.10'da görülmektedir. Bu hastaların dördüne (%40) serum CMV IgM ve DNA pozitifliği (>100 kopya) gösterilerek klinik bulgularıyla birlikte CMV enfeksiyonu tanısı konuldu. CMV'li iki hastada (%50) çekilen beyin tomografisinde kalsifikasyonlar tespit edildi. Bu iki hastaya Gansiklovir tedavisi (6 mg/kg/g) verildi. Hastaların biri (%25) 13 günlükken eksitus oldu. Yaşayan üç hastanın ortalama izlem süresi, ortanca 6.6 yıl (dağılım; 3-10.2 yıl) idi. Sepsis ilişkili intrahepatik kolestatik düşünülen beş hasta (%50) vardı. Bu hastalardan dördü (%80) İYE, diğeri ise (%20) nozokomiyal sepsis olarak kabul edildi. İYE nedeni ile izlenen hastalara uygun antibiyoterapi verildikten sonra

kolestaz tablosunun düzeldiği görüldü. Nozokomiyal sepsis nedeni ile izlenen hasta ise dokuz günlükken eksitus oldu. Yaşayan dört hastanın (%80) biri (%25) okul çağında olup okul başarısı iyiydi. Toksoplazma enfeksiyonu olan bir hasta (%10) da bu grupta idi. Hastaya primetamin (1 mg/kg/g) ve sülfadiazin (100 mg/kg/g) tedavileri verildi. Kendi karaciğeri ile yaşamakta olan hastanın şuanki yaşı 2.6 yıl idi.

Tablo 4.10. Enfeksiyöz hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri

Enfeksiyöz hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri	Hasta sayısı (n=10) n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	2 (20)
Erkek	8 (80)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama \pm SS	18 \pm 22.8
Ortanca	4
Ortalama başvuru süresi	
Ortalama \pm SS	29.2 \pm 30.1
Ortanca	20
Son tanıları, n (%)	
CMV	4 (40)
Sepsis	5 (50)
Nozokomiyal sepsis	1 (20)
İYE	4 (80)
Toksoplazmozis	1 (10)
Son durum, n (%)	
Medikal tedavi	8 (80)
Eksitus	2 (20)

4.2.5. Sistemik Hastalıklar Grubundaki Olguların Değerlendirilmesi

Sistemik hastalık ile ilişkili kolestaz grubundaki hastalar (n=25) intrahepatik kolestazlı hastaların %25.3'ünü, tüm kolestazlı hastaların ise %19.1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların sekizi (%32) genetik-kromozomal hastalık grubuna dahil edilmiş olup, yedi hasta (%28) endokrinopatiler grubunda, dokuz hasta (%36) hematolojik-immünolojik hastalıklar grubunda, bir hasta ise (%4) konjenital kalp hastalığı grubunda idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.11'de görülmektedir.

Genetik-kromozomal hastalık grubuna dahil edilen hastaların dördü (%50) genetik sendrom, üçü (%37.5) Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC)

sendromu, biri (%12.5) down sendromu tanısı aldı. Genetik sendrom nedeni ile izlenen dört hastadan biri (%25) Trizomi 13 tanısı almış olup, diğer üç hastada (%75) multipl konjenital anomaliler mevcuttu (bilateral optik atrofi, nefrokalsinozis, yarı damak, kosta anomalisi, bilateral renal hipoplazi, vs). Bu hastaların biri yaşamakta olup özel eğitim almaktaydı ve şuan ki yaşı 7.6 yıldır. Diğer üç (%75) hasta ise eksitus oldu. ARC sendromu nedeni ile izlenen hastaların GGT düzeyleri normal olup artrogripozis ve renal tübüler disfonksiyon mevcuttu. Genetik analiz sonucunda VPS33B geninde homozigot mutasyon tespit edildi. Hastaların hepsi eksitus oldu. Hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 0.33 yıl (dağılım; 0.25-0.41 yıl) idi. Down sendromu tanısı olan hastanın şuan ki yaşı 7.7 yıl olup normal karaciğer fonksiyon değerlerine sahipti.

Endokrinopatiler grubunda bulunan (n=7) hastaların beşi (%71.4) konjenital hipotiroidizm (dördü dishormonogenezis, biri hipoplazi), biri (%14.3) hipopitütarizm, biri (%14.3) adrenal yetmezlik tanıları ile takip edildi. Konjenital hipotiroidizm nedeni ile izlenen beş hastanın biri (%20) sepsis nedeni ile 41 günlükken kaybedilmiş olup yaşayan dört hasta (%80) halen LT4 tedavisi (2 mcg/kg/g) almaktadır. Yaşayan hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 4.9 yıl (dağılım; 2-10.4 yıl) idi. Hipopitütarizm nedeni ile izlenen bir hasta (%14.3) vardı. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MR) nörohipofiz yokluğu olması üzerine tanısı konuldu. Hastanın şuan ki yaşı 10.3 yıl idi. Halen LT4 ve hidrokortizon tedavisi almakta olup okul başarısı iyiydi. Adrenal yetmezlik tanısı ile izlenen hasta ise 3.7 yaşında olup halen hidrokortizon (50-75 mg/m²/gün, 3-4 doza bölerek), fludrokortizon (0.1-0.2 mg/gün, iki doza bölerek) tedavileri almaktadır.

Sistemik hastalık ilişkili kolestaz grubunun %36'sını hematolojik-immünolojik hastalıklar (n=9) oluşturmaktaydı. Bunlardan biri (%11.1) kemik iliği aspirasyonu ve klinik bulguları ile kriterleri karşılayarak hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tanısı aldı. Ancak hastaya HLH protokolü verilemeden 37 günlükken eksitus oldu. Neonatal hemokromatozis düşünülen iki hastanın (%22.2) abdomen MR'ında demir birikimi görüldü. Tedavisinde desferoksamin (20-60 mg/kg) ve antioksidan tedaviler (selenyum 100 mg/gün) verildi. Hastaların biri (%50) transplantasyon için sevk edilmiş ancak listede beklemekte iken eksitus

olmuştu. Bir hastaya (%11.1) immün yetmezlik (CVID) tanısı konulmuş, hasta beş aylıkken pnömoni nedeni ile eksitus olmuştu. Toplam dört hastada (%44.4) hemolize bağlı kolestaz görüldü. Bunların birinde (%25) hem ABO hem de Rh uyuşmazlığı, birinde (%25) subgrup uyuşmazlığı, birinde (%25) ABO uyuşmazlığı, birinde (%25) Rh uyuşmazlığı görüldü. Tüm hastalar kendi karaciğeri ile yaşamakta olup hastaların ortalama izlem süresi ortanca 4.2 yıl (dağılım; 0.9-8.5 yıl) idi. Bir hasta (%11.1) otoimmün dev hücreli hepatit ve otoimmün hemolitik anemi nedeni ile takipli idi. Medikal tedaviye (steroid, UDKA, cellcept, vs) rağmen dekompanse siroza ilerlemesi nedeni ile dört aylıkken canlı donörden (baba) karaciğer transplantasyonu yapıldı. Halen takibine devam edilen hastanın şuan ki yaşı 4.75 yıl idi. Sistemik hastalık ilişkili kolestaz grubunun %4'ünü konjenital kalp hastalığı (n=1) oluşturmaktaydı. EKO'sunda LVH, aort kapak displazisi, pulmoner stenoz görülen hasta 48 günlükken eksitus oldu.

Tablo 4.11. Sistemik hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri

Sistemik hastalıklar grubundaki olguların demografik özellikleri	Hasta sayısı (n=25) n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	11 (44)
Erkek	14 (56)
Sarılık başlama yaşı, gün	
Ortalama ± SS	17.3±31.8
Ortanca	5.5
Ortalama başvuru süresi	
Ortalama ± SS	33.4±35.9
Ortanca	26
Son tanıları, n (%)	
Genetik-kromozomal hastalık	8 (32)
Genetik sendrom	4 (50)
ARC sendromu	3 (37.5)
Down sendromu	1 (12.5)
Endokrinopatiler	7 (28)
Konjenital hipotiroidizm	5 (71.4)
Hipopitüitarizm	1 (14.3)
Adrenal yetmezlik	1 (14.3)
Hematolojik-immünolojik hastalıklar	9 (36)
Hemofagositik lenfositosis	1 (11.1)
Neonatal hemokromatozis	2 (22.2)
İmmün yetmezlik (CVID)	1 (11.1)
Kronik hemoliz	4 (44.4)
Otoimmün dev hücreli hepatit + OİHA	1 (11.1)
Konjenital kalp hastalığı	1 (4)
Son durum, n (%)	
Medikal tedavi	13 (52)
Karaciğer nakli	1 (4)
Eksitus	11 (44)

4.2.6. Anatomik Bozukluk Olan Kolestaz Olgularının Değerlendirilmesi

Anatomik bozukluk ile ilişkili kolestaz grubundaki hastalar (n=2) intrahepatik kolestazlı hastaların %2'sini, tüm kolestazlı hastaların ise %1.5'ini oluşturmaktaydı. Bu hastalarda sarılığın başlangıcı ortalama 34.5±47.4 gün (dağılım; 1-68 gün, ortanca; 34.5 gün) idi. Bu hastalardan biri karaciğer biyopsisi ile Caroli sendromu tanısı almış olup tanı aldıktan beş gün sonra eksitus oldu. Diğer hastaya ise konjenital hepatik fibrozis ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı tanısı ile izlenmekte iken dekompanse siroz nedeni ile transplantasyon yapıldı. Karaciğer transplantasyonu (babadan) sonrası sepsis nedeni ile hasta eksitus oldu.

4.2.7. İdiyopatik Neonatal Hepatit Tanılı Olguların Değerlendirilmesi

İdiyopatik neonatal hepatit grubu (n=2) intrahepatik kolestazlı hastaların %2'sini, tüm kolestazlı hastaların ise %1.5'ini oluşturmaktaydı. Klinik ve laboratuvar bulguları özel bir hastalık grubuna uymayan ve kolestaz etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde herhangi bir neden saptanamayan hastalar INH olarak değerlendirildi. Fizik muayenede tüm hastalarda hepatomegali ve splenomegali vardı. INH hastalarının birine (%50) karaciğer transplantasyonu yapıldı. Hastanın transplantasyon sırasındaki yaşı yedi ay idi ve işlem canlı donörden (anneden) yapılmıştı. Yaşayan ve nakil yapılmayan hastanın normal karaciğer fonksiyonları ile takibine devam edilmektedir.

4.2.8. Tanı Konulamamış Kolestazlı Olguların Değerlendirilmesi

Tanı konulamamış olan dört hasta olup bu hastalar intrahepatik kolestazlı hastaların %4'ünü, tüm kolestazlı hastaların ise %3.1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastalarda sarılığın başlangıcı ortalama 10.3±17.8 gün (dağılım; 1-37 gün, ortanca; 1.5 gün) idi. Bu hastalardan biri (%25) iki aylıkken eksitus olup etiyojisi bulunamadı. Yaşayan hastaların ortalama izlem süresi, ortanca 5.8 yıl (dağılım; 0.9-10.7 yıl) idi. Yaşayan üç hastanın karaciğer fonksiyonları değerlendirildiğinde tamamen normale döndüğü görüldü. Sağ kalan hastalardan ikisi okul çağında olup okul başarısı iyiydi.

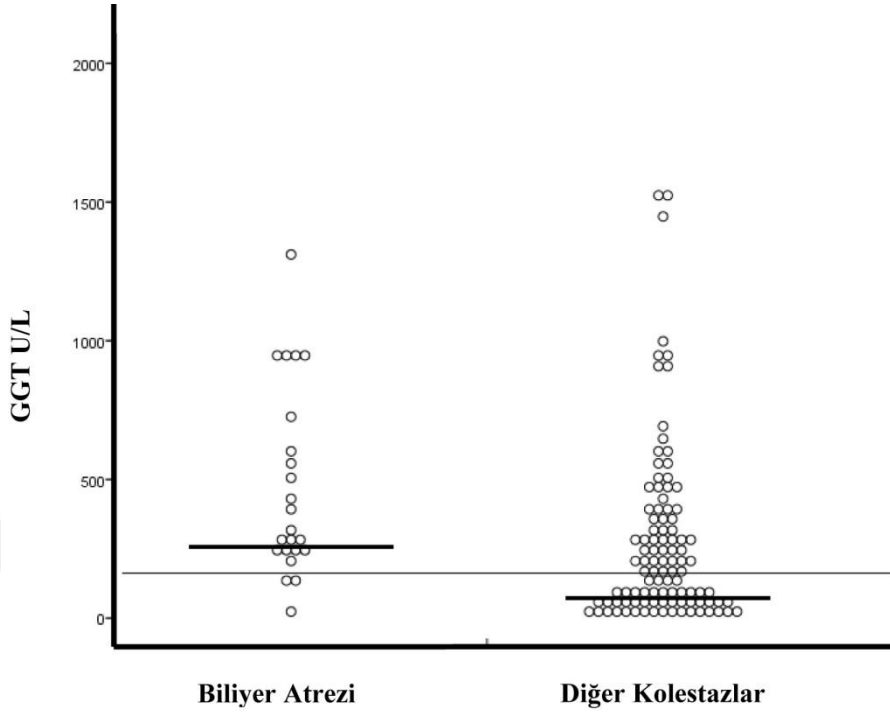
4.3. Biliyer Atrezi ve Diğer Kolestaz Hastalarının Karşılaştırması

Tablo 4.12’de, BA ve diğer kolestaz hastalarının bazı demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması gösterilmiştir. BA hastalarında sarılık başlangıç yaşı diğer kolestaz hastalarına göre daha erkendi [ortalama±SS (ortanca): 13.4±22.8 (3) güne 24.7±36.9 (7.5) gün; p=0.028]. Akolik dışkı BA’li hastalarda daha sık görülmekteydi (%91.3’e %23.1; p=<0.001, OR: 35). Her iki grup arasında cinsiyet, tanı yaşı, akrabalık açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; BA hastalarında GGT yüksekliği (≥132 U/L) daha sık görüldü (%95.7’ye %58.8, p=0.002, OR: 17.6). Ayrıca GGT değerlerinin BA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı [ortalama±SS (ortanca): 477.9±336.4 (327) U/L’ye 274.7±317.2 (176) U/L; p=0.001] (Şekil 4.4). Koagülopati açısından anlamlı fark bulunmadı. Doğum haftasına bakıldığında; BA hastalarının doğum haftalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı [ortalama±SS (ortanca): 38.9±0.7 (39) haftaya 36.3±3.8 (38) hafta; p=0.001].

Tablo 4.12. Biliyer atrezi ve diğer kolestaz hastalarının karşılaştırması

Özellik	Biliyer atrezi (n=23)	Diğer kolestaz (n=108)	p
Cinsiyet, n (%)			
Kız	12 (52.2)	39 (36.1)	0.231
Erkek	11 (47.8)	69 (63.9)	
Tanı yaşı, gün			
Ortalama ± SS	54.6±40.7	43.2±41.4	0.137
Ortanca	60	33.5	
Sarılık başlama yaşı, gün			
Ortalama ± SS	13.4±22.8	24.7±36.9	0.028
Ortanca	3	7.5	
Prematürite, n (%)	0	43 (39.8)	0.001
Doğum haftası			
Ortalama ± SS	38.9±0.7	36.3±3.8	0.001
Ortanca	39	38	
Akolik dışkılama, n (%)	21 (91.3)	25 (23.1)	<0.001
Akrabalık, n (%)	6 (26.1)	37 (34.3)	0.608
GGT yüksekliği (>132 U/L), n (%)	22 (95.7)	60 (58.8)	0.002
GGT değerleri (U/L)			
Ortalama ± SS	477.9±336.4	274.7±317.2	0.001
Ortanca	327	176	
Total bilirubin (mg/dL)			
Ortalama ± SS	20.1±15.8	13.4±8.4	0.011
Ortanca	15.1	11.5	
Direk bilirubin (mg/dL)			
Ortalama ± SS	13.1±11.5	7.9±5.7	0.002
Ortanca	9.9	6.0	
Koagülopati (INR≥1.5), n (%)	9 (39.1)	31 (30.1)	0.553

Şekil 4.4. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların GGT değerlerinin gösterilmesi



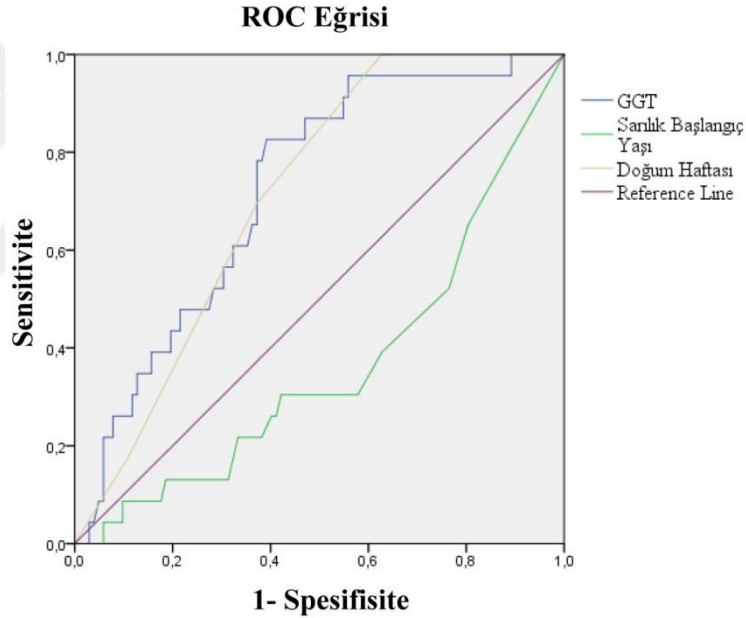
Biliyer atrezi ve diğer kolestaz grupları karşılaştırıldığında; GGT değerinin ≥ 242 U/L olması, akolik dışkı varlığı, sarılığın üç günden önce başlaması ve 38.5 hafta üzerinde doğum haftası olması BA için tanısal anlamlı bulundu (p sırasıyla 0.001, 0.001, 0.028 ve 0.001). GGT değeri için yapılan ROC analizinde AUROC 0.722, $p=0.001$ idi. $GGT \geq 242$ U/L alındığında BA için duyarlılık %82.6, özgüllük %60, PPD %31.7, NPD %93.8 idi. Sarılık başlangıç günü için yapılan ROC analizinde AUROC 0.645, $p=0.028$ idi. Sarılık başlangıç yaşı ≤ 3 gün olan 52 hasta vardı ve %47.8 duyarlılık, %77.8 özgüllük, %31.4 PPD, %87.5 NPD'e sahipti. Akolik dışkılama varlığının duyarlılığı %91.3, özgüllüğü %76.9, PPD %45.7, NPD ise %97.6 idi (Tablo 4.13). Doğum haftası için yapılan ROC analizinde AUROC 0.724, $p=0.001$ idi. Doğum haftası ≥ 38.5 hafta alındığında BA için duyarlılık %69.6, özgüllük %63.9, PPD %29.1, NPD %90.8 idi. $GGT \geq 242$ U/L, akolik dışkılama varlığı, doğum haftası ≥ 38.5 hafta ve sarılık başlangıç yaşı ≤ 3 gün olduğunda özgüllüğü %98.1'e yükselmekte, duyarlılık %30.4, PPD %77.8, NPD %86.9 olmaktadır.

Tablo 4.13. Biliyer atrezi ve diğer kolestazlı hastalar arasında GGT, akolik dışkılama ve sarılık başlangıç yaşlarının sensitivitesi, spesifisitesi, PPD, NPD

	Spesifisite	Sensitivite	PPD	NPD	P
GGT \geq 242 U/L (n=59)	60.0	82.6	31.7	93.8	<0.001
Akolik dışkılama (n=46)	76.9	91.3	45.7	97.6	<0.001
Sarılık başlangıç yaşı \leq 3 gün (n=52)	77.8	47.8	31.4	87.5	0.028
Doğum haftası $>$ 38.5 hafta (n=55)	63.9	69.6	29.1	90.8	0.001
GGT \geq 242 U/L, akolik dışkılama, sarılık başlangıç yaşı \leq 3 gün, doğum haftası $>$ 38.5 hafta (n=9)	98.1	30.4	77.8	86.9	<0.001

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

Şekil 4.5. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların ayırımında GGT \geq 242 U/L, doğum haftası \geq 38.5 hafta ve sarılık başlangıç yaşı \leq 3 gün olduğunda ROC eğrisi [sırasıyla; (AUROC: 0.722; p=0.001; % 95 güven aralığı intervali 0.61-0.82; en iyi cutoff değeri \geq 242 U/L), (AUROC: 0.724; p=0.001; % 95 güven aralığı intervali 0.63-0.81; en iyi cutoff değeri \geq 38.5 hafta), (AUROC: 0.645; p=0.028; % 95 güven aralığı intervali 0.51-0.77; en iyi cutoff değeri \leq 3 gün)]



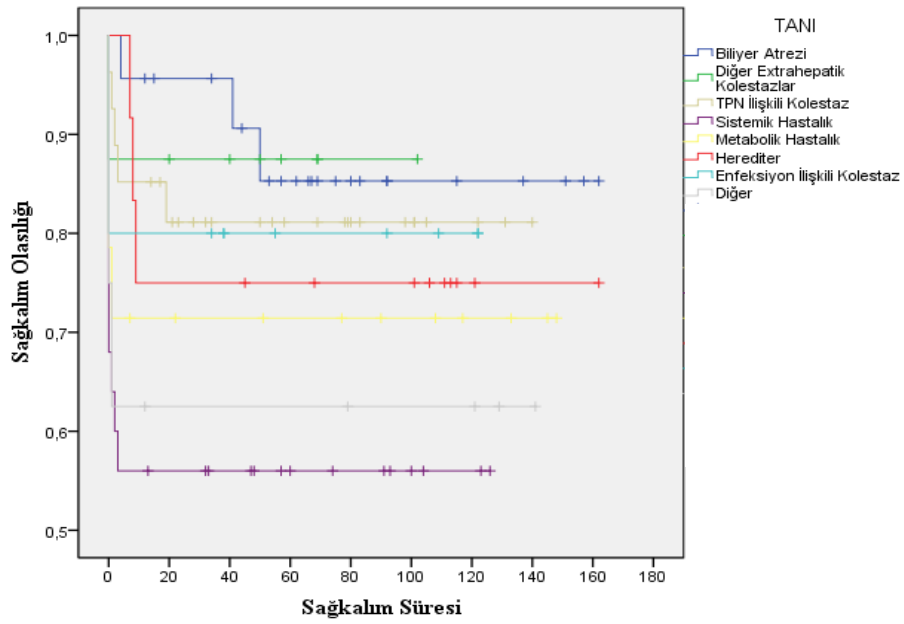
4.4. Kolestaz Hastalarının Son Durumlarının Değerlendirmesi

Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; 131 hastanın 99'u (%75.6) yaşamaktaydı. Bu hastaların da 80'i (%61.1) kendi karaciğeri ile, 19'u (%14.5) transplantasyon sonrasında idi. Hastaların 32'si (%24.4) eksitus olmuştu. Eksitus olanların da 30'u (%22.9) kendi karaciğeri ile, 2'si (%1.5) karaciğer transplantasyonu sonrasında idi. Hastaların son durumları Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kolestazlı hastaların son durumlarının değerlendirilmesi

Özellik	N	Kendi karaciğeri ile yaşayan n (%)	Karaciğer tx sonrasında yaşayan n (%)	Toplam yaşayan n (%)	Kendi karaciğeri ile eksitus olan n (%)	Tx sonrasında eksitus olan n (%)	Toplam eksitus olan n (%)
Biliyer atrezi	23	9 (39.2)	11 (47.8)	20 (87)	3 (13)	-	3 (13)
Diğer ekstrahepatik kolestaz	9	8 (88.9)	-	8 (88.9)	1 (11.1)	-	1 (11.1)
TPN ilişkili	27	22 (81.5)	-	22 (81.5)	5 (18.5)	-	5 (18.5)
Sistemik hastalıklar	25	13 (52)	1 (4)	14 (56)	11 (44)	-	11 (44)
Metabolik nedenler	16	10 (62.5)	2 (12.5)	12 (75)	4 (25)	-	4 (25)
Hereditör kolestatik	13	6 (46.2)	4 (30.8)	10 (77)	2 (15.4)	1 (7.6)	3 (23)
Enfeksiyon ilişkili	10	8 (80)	-	8 (80)	2 (20)	-	2 (20)
Diğer	8	4 (50)	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)
Toplam	131	80 (61.1)	19 (14.5)	99 (75.6)	30 (22.9)	2 (1.5)	32 (24.4)

Şekil 4.6. Biliyer atrezi ile diğer kolestazlı hastaların sağ kalımlarını gösteren survival eğrisi



Biliyer atrezi hastalarının hem beş yıllık, hem 10 yıllık sağkalım oranları %86 idi. En yüksek mortaliteye sahip olan sistemik hastalık ilişkili kolestaz olgularının ise beş yıllık ve 10 yıllık sağkalımlarının %56 olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Kolestazlı hastaların değerlendirilmesi, kolestatik sendrom çeşitliliği ve klinik bulguların hastalıklara spesifik olmaması nedeniyle zordur. Hepatobiliyer sistemin mekanizmalarının daha net anlaşılmasıyla geçmiş yıllarda daha sınırlı olan ayırıcı tanı, son dönemde gelişmeler göstermiştir. Bu çalışmada hayatın ilk altı ayında hastanemize başvuran neonatal kolestazlı hastaların tanılarının, klinik seyirlerinin, laboratuvar bulgularının, tanıda yardımcı olabilecek ayırıcı bulguların ve prognoza etki edebilecek faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda yer alan 131 hastanın etiyojisine bakıldığında; (i) olguların büyük çoğunluğunda intrahepatik kolestaz saptandığı (%75.6) ve bunun da büyük kısmının TPN ile ilişkili kolestaz olduğu gözlemlendi (%27.3), (ii) ekstrahepatik kolestazlı olguların büyük çoğunluğunu BA oluşturmaktaydı (%71.9), (iii) BA hastalarının Kasai operasyonu günü ortanca 64 gündü, (iv) karaciğer nakline giden olguların büyük kısmını BA oluşturmaktaydı (%52.4), (v) BA hastaları diğer ekstrahepatik kolestazlı olgularla karşılaştırıldığında klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir parametrede anlamlı fark saptanmadı, (vi) sistemik hastalıkla ilişkili kolestaz olgularının mortalitesi yüksekti (%44), (vii) akolik dışkı varlığı, GGT yüksekliği (≥ 242 U/L), doğum haftası (≥ 38.5 hafta) ve sarılık başlangıç yaşının (≤ 3 gün); BA'yi diğer kolestazlı hastalardan ayırmak için tanısız olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızla da uyumlu olarak, neonatal kolestazın etiyojisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da intrahepatik kolestaz daha sık gözlenmekte olup vakaların yaklaşık %60-70'ini oluşturmaktadır. İntrahepatik kolestaz olgularının da büyük kısmını çalışmanın yapıldığı döneme bağlı olarak INH ve TPN ilişkili kolestaz oluşturmaktadır (3). INH; bir tanıdan çok etiyojisi bulunamayan ya da mevcut tetkiklerle spesifik tanı konulamayan hasta grubunu kapsamaktadır. Son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda kolestaz etiyojisinde INH oranı çok azalmıştır (2). TPN kolestazının ise bizim çalışmamızda da olduğu gibi, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yenidoğan bakımlarının daha iyi yapılması ve komplikasyonların daha iyi tedavi edilebilmesi nedeni ile çalışmalarda sıklığı artmaktadır. NEK ya da diğer major cerrahiler bu hastaların uzun süre TPN almasına

sebeptir (86). TPN kolestazi için yapılan çalışmalarda yenidoğanlardaki risk faktörlerinin büyük kısmını NEK, sepsis ve major bağırsak cerrahileri oluşturmaktadır (87). Koruyucu bir takım tedaviler de önerilmekle birlikte, mümkün olan en kısa zamanda enteral beslenmenin başlanması ve parenteral nutrisyonun kesilmesi tedavi edicidir. Bunun yanında enteral beslenmenin mümkün olmadığı ya da uzun süre parenteral beslenme önerilen hastalara omega-3 uygulamaları ve lipid azaltıcı tedavi ile kolestazın iyileştiğine dair yayınlar mevcuttur (65). TPN kolestazında uzun dönemde, son dönem karaciğer yetmezliği ve siroz nedeniyle organ transplantasyonuna gerek duyulsa da bizim olgularımızın büyük kısmında minimal de olsa enteral beslenmenin başlanması ve parenteral beslenmenin çok uzun süre gerekmemesi nedeni ile karaciğer nakline giden olgumuz olmamıştır. Kaybedilen hastaların büyük çoğunluğu kateter ya da kan akımı ile ilişkili sepsis nedeni ile kaybedilmiştir.

Ekstrahepatik kolestazın en sık ve en önemli nedeni BA'dır (13). Merkezlerin hasta yoğunluğuna göre değişmekle birlikte tüm kolestazların %20-35'ini BA oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ekstrahepatik kolestaz tüm kolestazların %16.8'ini, BA ise bu ekstrahepatik kolestazların %75'ini oluşturmaktadır (88). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada BA'nin tüm kolestazlı olgulardaki oranı %26.1 bulunmuştur (89). Yine tüm neonatal kolestazların derlendiği bir çalışmada oran %25.9 (438/1692) bulunmuştur (3). Hastalık genel olarak sıklık yönünden coğrafi değişkenlikler göstermektedir. İnsidansı Japonya'da 10000 canlı doğumda 5 iken, Çin'de 3200 canlı doğumda bir, Tayvan'da ise 0.12-0.19/1000 oranında görülmektedir (90-92). Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise daha nadir olduğu görülmüştür. İtalyan verilerine göre sıklığı 6000-18000 canlı doğumda birdir (2). Amerika'da yapılan geniş çaplı çalışmada ise 1/15000 oranında olduğu belirtilmiştir (3).

Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde erken tanı amaçlı tarama programları oluşturulmuştur. Bu tarama programlarının amacı erken tanı konularak erken dönemde hastaların opere edilmesi ve böylece karaciğer nakline olan ihtiyacın azaltılmasıdır. Bu nedenle dışkı rengi kartı uygulaması ilk olarak Japonya'da 1994 yılında başlamıştır. Doğum yapmış annelere akolik dışkı rengini de içeren dışkı kartları verilerek akolik dışkı saptandığında sağlık merkezine başvurmaları

önerilmiştir (93). Uzun dönemli dışkı rengi kartı uygulaması sonuçları, 2016 yılında Tayvan'da yayınlanmış olup, uygulamadan önce Kasai ameliyatı günü 59.9 gün iken, kart uygulamasından sonra 48.2 güne düştüğü görülmüş ve 60 günden önce operasyon yapılma oranında da anlamlı olarak artış saptanmıştır (92). Son yıllarda da erken dönemde (ilk üç gün) ve ilk bir ay içerisinde direk bilirubin ölçümü dikkate alınarak laboratuvar tabanlı tarama yöntemleri geliştirilmiş olsa da klinik kullanımı konusunda tam bir görüş birliği yoktur (94).

Biliyer atrezi erken tanısı ve tedavisi prognoz açısından çok önemlidir (3). Erken tanı konulup erken yaşta Kasai ameliyatına giden olguların karaciğer nakline daha az ihtiyacı olduğu gözlenmiştir (13, 16). Merkezimizde Kasai yapılma yaşı ortanca 64 gündü. Erken tanı kriteri olarak Kasai yaşının alındığı çalışmalar ile merkezimiz kıyaslandığında, Kasai yaşının birçok merkez ile benzer olduğu görülmüştür. Amerika'daki organ nakil merkezindeki BA tanılı çocukların ortanca Kasai günü 63 gün olarak rapor edilmiştir (95). Londra merkezli başka bir çalışmada ise 66 gün olarak rapor edilmiştir (96). Singapur'daki bir çalışmada Kasai yaşı 53 gün olarak bulunmuştur (97). Japonya merkezli çalışmada ise 63 gün olarak rapor edilmiştir (98). Ülkemizde ise bu konuda veriler kısıtlıdır. Ege Üniversitesi'nin verilerinde hastalar iki gruba ayrılmış (1990-2002 ve 2003-2015), birinci dönemde 67.5 gün iken ikinci dönemde 47 gün olarak bulunmuştur (76).

Portekiz'de yapılan bir çalışmada 60-90 gün arasında yapılan Kasai operasyonu sonrasında sağkalım oranının, 100 günden sonra yapılan operasyon sonrası sağkalım oranına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (99). ABD'de yapılan bir çalışmada ise 1243 BA hastası taranmış ve Kasai operasyonu 60 günlükten sonra yapılan hastaların hastanede yatış sürelerinin uzadığı, yüksek maliyetlere neden olduğu gösterilmiştir (100). Yine Tayvan'da yapılan çalışmada, 60 günlükten önce yapılan Kasai operasyonu sonrası karaciğer transplantasyonu oranı %25.6 iken Kasai operasyonu 60 günlükten sonra yapılan hastalarda transplantasyon oranının %32.3 olduğu belirtilmiştir (92). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada BA olan 695 hastaya, doğumdan sonraki ilk 30 gün içinde Kasai prosedürü uygulanmış ve karaciğer nakli yapılmadan sağkalım oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir (101). Bu gibi çalışmaların sonuçları doğrultusunda BA olan hastaların erken tanısının ve

cerrahi yapılacak merkezlere erken gönderilmesinin önemi çalışmamızda da bir kez daha gösterilmiştir.

Prognozda en önemli kriter Kasai yaşı olsa da, bunun dışında merkezin operasyon deneyimi de (≥ 5 olgu/yıl) önemlidir. Bunun için bazı ülkelerde BA merkezleri kurularak hastalar tek merkezde toplanmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 59 hastanın 35'i merkez oluşturulduktan sonra tedavi edilmiş, bu hastalarda Kasai yapılma yaşının 73 günden 54 güne düştüğü ve kendi karaciğeri ile beş yıllık sağkalım oranının ise %68'den %94'e yükseldiği görülmüştür (102). Yine Finlandiya'da yapılan başka bir çalışmada merkez oluşturulduktan sonra 1987-2010 yılları arasında 64 BA tanısı olan bebeğin kendi karaciğerleri ile iki yıllık sağkalımlarının %25'ten %75'e yükseldiği, genel sağkalımlarının ise %64'ten %92'ye yükseldiği bildirilmiştir (103). 1999 yılından sonra İngiltere ve Galler'de BA'nin tedavisi için üç tedavi merkezi oluşturulmuş. BA tanısı olan 443 bebek incelendiğinde kendi karaciğerleri ile beş yıllık sağkalım oranlarının %46'dan %90'a yükseldiği, 10 yıllık sağkalımın ise %40'tan %89'a yükseldiği görülmüştür (104). Ege Üniversitesi'nin verilerine bakıldığında hastalar iki gruba ayrılmış (1990-2002 ve 2003-2015), birinci dönemde 27 hasta, ikinci dönemde 72 hasta mevcutmuş. Birinci dönemdeki hastaların 25'i, ikinci dönemdeki hastaların da üçü Kasai operasyonu başka merkezde yapıldıktan sonra başvurmuş. 99 BA hastasının 50'sine karaciğer transplantasyonu yapılmış (başka merkezden gelen 28, kendi merkezlerinden 22 hasta). Birinci grupta bulunup kendi merkezlerinde tanı konulan hastaların transplantasyon ihtiyacı olmamış. Merkezlerinde Kasai uygulanan ve diğer merkezlerden gelen hastalar arasında transplantasyon yaşı, Kasai ile transplantasyon arasında geçen süre ve PELD skorları açısından anlamlı farklar bulunmuş. Nakil yapılmayan hastaların bir yıllık sağkalım oranları %53.3 iken, beş yıllık sağkalım oranları %26 bulunmuş. Ayrıca 2002 yılı öncesinde transplantasyon yapılan hastaların bir yıllık sağkalım oranı %62.2, beş yıllık sağkalım oranı %37.5 iken 2002 yılı sonrasında nakil yapılan hastaların bir yıllık sağkalım oranının %86.3, beş yıllık sağkalım oranının %81 olduğu belirtilmiştir (76).

Nakil yaşı ve nakil sırasındaki nutrisyonel durumun da prognoz açısından önemli olduğu görülmüştür. Kolestazlı bebeklerde malnütrisyon kötü prognostik faktörlerden biri olup sık görülmektedir. Mortalite ve morbiditeyi artırmakta olup

%50-80 oranında görülmektedir. Hastanede yatış süresini uzatır ve kronik dönem komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle transplantasyon öncesinde nutrisyonel durumun düzeltilmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (105). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada neonatal kolestaz hastalarının %74'ünde ağır malnütrisyon saptanmıştır (106). Literatürdeki birçok çalışma Kasai operasyonu sonrası prognozu belirleyen faktörler içinde malnütrisyonun olduğunu belirtmektedir. Wendel ve ark.'nın yaptığı çalışmada 44 karaciğer yetmezliği olan hastaya transplantasyon yapılmış, bu hastaların 18'ine parenteral nutrisyon verilmiş. TPN alan hastalarda enfeksiyon riskinin ve ölüm oranının azaldığı görülmüştür (107). Eğer hastanın malnütrisyonu varsa hastalar postoperatif dönemde sepsis, kolanjit gibi komplikasyonlara daha yatkın olmakta, bu da mortaliteyi artırmaktadır. Bu hastaların operasyon öncesi ve sonrası beslenme durumlarının düzeltilmesi prognozu iyi yönde etkileyecektir (108).

Akolik dışkı her ne kadar BA için spesifik bir bulgu olsa da kesin tanı için çoğu hastada operatif kolanjiyografiye gereksinim duyulmaktadır. Yapılan objektif skorlama sistemleri ile gereksiz operatif kolanjiyografi ihtiyacı azaltılmaya çalışılmıştır. Amerika'da 11 yıllık dönemde yapılan bir çalışmada 875 bebeğin cerrahi öncesinde klinik ve demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve US bulguları değerlendirilmiştir (akolik dışkı varlığı, cinsiyet, sarılık başlangıç yaşı, vücut ağırlığı z skoru, yüz görünümü, hepatomegali, GGT, albümin ve trombosit değerleri, US bulguları). BA ve BA olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Akolik dışkı varlığı, GGT yüksekliği (>204 U/L) ve normal ağırlık z skoru olması BA tanısı için anlamlı bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan çalışmada GGT yüksekliği (>600 U/L), akolik dışkı varlığı, pozitif sintigrafi ve histopatolojinin BA'yi ayırt etmede önemli olduğu bulunmuştur (88). Yine ülkemizde yapılan diğer çalışmada ise GGT yüksekliği (>197 U/L), akolik dışkı varlığı ve US bulguları BA'yi ayırt etmede önemli bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak akolik dışkı ve GGT yüksekliği de BA tanısı açısından anlamlı bulunmuştur. Sintigrafi ülkemizde BA ile ilgilenilen merkezlerde rutin yapılabilen bir işlem olmadığı için (kit problemi olduğu için) çalışmamızda bu kriter dikkate alınmamıştır ve hastalarımızın büyük çoğunluğunda sintigrafi çekilememiştir. Diğer önemli parametre olan US ise BA tanısı için

güvenilir bir yöntemdir (BA dışındaki anomaliler ve hastalıkların tanısı için) ancak US görüntülemesi yapan kişinin tecrübesine bağımlı olduğu için ve bizim hasta grubumuzda da her US'u aynı kişi çekmediği için bu kriterin kullanılmasının doğru olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak doğum haftası BA tanısı açısından anlamlı bulunmuştur. Güney Kore'de yapılan geniş çaplı bir kohort çalışmasında 371 hastanın 97'sinin BA tanısı mevcutmuş. Bu 97 hastanın 94'ünde term doğum öyküsü olup BA açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir (89). Bizim çalışmamızda sarılığın başlangıç yaşı BA için anlamlı bulunmuş olup literatürden farklı olarak daha erken olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sarılık başlangıç yaşı ortanca yedi gün olarak bulunmuştur (76). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise sarılık başlangıç yaşının ortanca 10 gün olduğu belirtilmiştir (110). Hindistan'da yapılan bir çalışmada da 35 BA hastası ve 66 INH hastası karşılaştırılmış, BA hastalarında sarılığın daha erken başladığı ve tanısız olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (111).

Çalışmamızda BA hastalarının sağkalım oranlarına bakıldığında beş yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarının %86 olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada, cerrahi başarının safra atılımı ve sarılığın düzelmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve uzun dönem prognozun en önemli belirleyici faktörü olarak sarılık gösterilmiştir. Sarılığı düzelen hastaların 10 yıllık sağkalımının % 90 olduğu belirtilmiştir (2). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise nakil yapılan BA hastalarında beş yıllık sağkalımın %90.4, 10 yıllık sağkalımın %84.6 olduğu bildirilmiştir (112). Ülkemizde yapılan çalışmada 2002 yılı sonrasında nakil yapılan hastaların bir yıllık sağkalım oranının %86.3, beş yıllık sağkalım oranının %81 olduğu belirtilmiştir (76). Fransa'da 2006-2015 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada ise 185 BA hastasının transplantasyon sonrasında bir yıllık sağkalımlarının %92.1 olduğu görülmüştür (113).

Metabolik hastalıkların en önemli hedef organlarından bir tanesi karaciğerdir. Özellikle neonatal dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde bozuklukla birlikte kolestaz eşlik edebilir. Hastalarda özellikle kolestazın yanında tübülopati, hipoglisemi, asit-baz bozukluğu ve ağır koagülopatinin olması metabolik hastalıklar açısından düşündürücü bulgulardır. Hastaların büyük çoğunluğunu, neonatal dönemde akut karaciğer yetmezliği bulguları ile başvuran galaktozemi hastaları oluşturmaktadır. Tirozinemi de bir diğer sık görülen önemli metabolik

hastalıklardandır. KF hastaları da kolestaz ile başvurabilir. Yapılan bir çalışmada metabolik hastalık grubundaki 74 hastanın %36.49'u (27/74) galaktozemi, %8.11'i (6/74) tirozinemi tanısı almıştır. Aynı çalışmada genel taramada ise KF tanısı %0.89 (15/1692) oranında görülmüştür (3). Metabolik hastalıklar grubundaki olguların yaklaşık %30'u metabolik hastalık düşündürmesine rağmen spesifik bir tanı konulamamıştır. Bu, merkezimizin metabolizma bölümünün olmaması ile ilişkili olabilir ve bu hastaların prognozları daha kötü seyretmiştir. Anne-baba akrabalığı metabolik hastalıklarda %43.8 oranında görüldü. Çoğu otozomal resesif kalıtılan bu hastalıklarda aile öyküsü ve akrabalığın ayrıntılı sorgulanması önemlidir. Neonatal kolestaz ile başvuran hastalar, özellikle akrabalık ve aile öyküsü de mevcutsa, mutlaka metabolik hastalıklar yönünden araştırılmalıdır (54).

Özellikle son yıllarda moleküler çalışmaların artması ile herediter kolestatik sendromların tanısında artış gözlenmiştir. Genetik yöntemlerle tanı konulabilen PFIC, diğer kolestaz nedenlerine göre az görülmekle birlikte son yıllarda tanı oranı artmıştır. Literatürde oranı %10-15 olarak bildirilmektedir (2). Hastalarda sarılığa ek olarak kaşıntı, ishal, büyüme geriliği olması PFIC düşündürmelidir (36). Alagille sendromlu hastalarda diğer sistem bulguları eşlik etmektedir (iskelet anomalileri, tipik yüz görünümü, göz bulguları, böbrek anomalileri, düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, vs). Periferik pulmoner stenoz, bu hastalarda en sık bildirilen konjenital kalp anomalisi olup (46) bizim hastalarımızın da üçünde (%60) mevcuttu. Alagille sendromuna ait karakteristik yüz görünümü %70-98 arasında değişen oranlarda bildirilmiş olup (47), çalışmamızdaki hastaların hepsinde mevcuttu. Bu hastalarda hem karaciğer yetmezliğine bağlı hem de oluşan komplikasyonlara bağlı (özellikle PFIC tanılı hastalarda kaşıntı, büyüme gelişme geriliği,vs) karaciğer nakli gerekebilmektedir.

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı kolestaz literatüre bakıldığında, ülkemizde yapılan bir çalışmada %2.6 (5/190) oranında görülürken çalışmamızda %7.7 oranında görülmüştür (88). Konjenital CMV enfeksiyonu, konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen olup enfeksiyon ilişkili kolestaz hastalarımızın %40'ını oluşturmaktaydı. Bir hasta (%10) toksoplazma enfeksiyonu, beş hasta ise (%50) sepsis ilişkili kolestaz nedeni ile takip edildi. Sepsis saptanan hastaların dördünde İYE (%40), diğerinde ise nozokomiyal enfeksiyon olduğu görüldü. Amerika'da

yapılan geniş çaplı taramada enfeksiyona bağlı kolestaz %11.47 (194/1692) oranında görülmüş olup enfeksiyöz gruptaki hastaların %33.51'ini CMV enfeksiyonu, %3.61'ini toksoplazma enfeksiyonu, %24.74'ünü sepsis ve %9.79'unu İYE oluşturmaktaydı (3). Kolestaz, sıklıkla bakteriyel sepsise de eşlik edebilir. Mekanizması multifaktöriyeldir. Hemolize bağlı bilirubin yükü, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi inflamatuvar mediyatörler artar. Hepatoselüler hasar gelişir (114). Sepsiste, hepatik enfeksiyon ve belirgin transaminaz yüksekliği olmadan da safra akımında azalma olduğu bilinmektedir. Hepatik dolaşımdaki bu değişikliğin bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin yol açtığı mediyatörler ile geliştiği düşünülmektedir. Tiker ve ark. (115) en sık kolestaz nedeni olarak sepsisi saptamışlar ve ortalama 10. günde gelişen kolestaz bulgularını erken başlangıçlı olarak nitelendirmişlerdir. Sepsis etkeni olarak en sık izole edilen bakteri E. coli olarak bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında E. coli endotoksininin safra salgı fonksiyonunu bozduğu ve staza neden olduğu gösterilmiştir. Sepsise bağlı salınan sitokinlere hepatosit yanıtı olarak kolestaz geliştiği, fizyolojik düzeyde gerçekleşen kolestazın sitokinler tarafından şiddetlendirilebileceği ayrıca mikroorganizmaya bağlı gelişen hemolizin de bilirubin yükünü artırabileceği düşünülmektedir (114). İYE, özellikle neonatal dönemde enfeksiyon ilişkili kolestazın en yaygın nedenlerindedir. Hastalar enfeksiyonun başka belirtileri olmadan izole sarılık ile başvurabilirler. Erken tanı ve hızlı tedavi önemlidir. Genel prognoz altta yatan enfeksiyona bağlıdır. Altta yatan durum yeterince tedavi edilirse, genellikle hepatik disfonksiyon ve kolestaz hızla düzelir (116). Enfeksiyöz grupta yer alan hastalarda düşük doğum ağırlığı, prematürite ve maternal enfeksiyon gibi perinatal risk faktörleri görülebilmektedir. Bu nedenle neonatal kolestaz vakalarında prematürite, düşük doğum ağırlığı ve maternal enfeksiyon gibi risk faktörleri mevcutsa, enfeksiyona bağlı kolestaz akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların mortalitesine bakıldığında özellikle sistemik hastalıklar grubundaki olguların daha fazla mortaliteye sahip oldukları gözlemlendi. Sistemik hastalıklar grubunu oluşturan hastalıklarımız çok heterojendir. Genetik hastalıklar, hematolojik hastalıklar gibi birçok hastalık, bu grup içinde yer almaktadır. Özellikle genetik hastalıklar içinde yer alan ARC sendromu ve diğer genetik sendromların kolestazdan bağımsız mortalite riskleri zaten yüksektir. Bunun

dışında immün yetmezlik, HLH ve neonatal hemokromatozis tanıli hastalarımız ise çok ağır durumda gelmiş olup kaybedilmişlerdir. ARC sendromunda böbrek bulguları, artrogripozis ve kolestaz görülmekte olup (117) bu üç temel klinik bulgunun yanı sıra, ishal, büyüme geriliği, iktiyozis ve dismorfik bulgular da görülebilir. Hastaların GGT düzeyleri normal saptanır. Hastaların tamamı ilk bir yaşından önce, çoğu altı aydan önce kaybedilir (118). Çalışmamızdaki üç hastada, klinik ve fenotipik özellikleriyle ARC sendromu düşünüldü. Hastaların GGT düzeyleri normaldi ve üç hasta da erken dönemde kaybedilmiştir.

Neonatal kolestaz karaciğer hastalığının bir bulgusu olsa bile karaciğeri tutan diğer sistemik hastalıklar da kolestazla bulgu verebilir. Bunun için kolestatik bir hasta geldiğinde eşlik edebilecek anomaliler açısından kardiyak, renal ve eğer nörolojik bulgu varsa santral sinir sistemi malformasyonları açısından araştırılması önerilir. Çalışmamıza benzer şekilde Sinan S. ve ark. (88) yaptığı çalışmada EKO sonuçlarında çoğunlukla ASD, PFO ve periferik pulmoner stenoz bulunmuştur. Bu EKO bulguları, bazen hastalığa rastlantısal olarak eşlik edebilirken bazı kolestatik vakalarda da etiyojolojiye yönelik tanı koydurucu özellikleri vardır. Özellikle, Alagille sendromlu hastalarda periferik pulmoner stenoz görülmesi anlamlıdır. Renal bulgulara bakacak olursak; polikistik böbrek bulgularının olması Caroli hastalığı açısından, renal parankim ekusunda artış ise metabolik hastalıklar açısından önemlidir. İntrakraniyal kalsifikasyon neonatal enfeksiyöz hastalıklar açısından anlamlıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda neonatal kolestaz ile başvuran 131 hastanın tanıları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları, tanıda yardımcı olabilecek ayırıcı bulgular ve prognoza etki edebilecek faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda genel olarak sarılığın erken başladığı ancak hastaların geç başvurduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak, kolestatik sarılığın fizyolojik veya anne sütü sarılığı ile karıştırılmasından kaynaklanmaktadır. Uzamış sarılık ile başvuran tüm hastaların kolestatik sarılığının olup olmadığının saptanması gerekmektedir. Kolestatik hastalıklar arasında en önemlilerinden biri BA olup bu hastalarda erken tanı ve tedavi klinik seyri ve prognozu etkilemektedir. Klinik bulgular ve bazı laboratuvar incelemeleri BA'yi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada faydalı olabilse de kesin tanıda operatif kolanjiyografinin en önemli yöntem olduğu görülmüştür. Ayrıca

neonatal kolestaz birçok hastalıkla birliktelik göstermektedir. Son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda kolestaz etiyojisinin daha da aydınlatılmasıyla bu hastalıkların tanı spektrumu da oldukça genişlemiştir. Çalışmamızda intrahepatik kolestazlı hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle tanıya yönlendirmede daha ileri genetik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Ocak 2005-Ocak 2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında neonatal kolestaz nedeniyle izlenen hastaların tanıları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve son durumları araştırılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Toplam 131 hastanın 51'i (%38.9) kız, 80'i (%61.1) erkek olup, kız/erkek oranı 0.64 idi. Hastaların ortalama başvuru yaşı 45.2 ± 41.3 (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 35 gün) gündü.

2. Hastaların ortalama sarılık başlangıcı 22.7 ± 35.0 (dağılım; 1-180 gün, ortanca; 6 gün) gündü.

3. Hastaların 43'ünde (%32.8) erken doğum öyküsü vardı. Anne babası arasında akrabalık 43 hastada (%32.8) mevcuttu. Diğer yakınmalardan akolik dışkı 46 (%35.1) hastada mevcuttu.

4. Fizik muayene bulgularına bakıldığında sarılığa ek olarak, hepatomegali 102 hastada (%77.9), splenomegali 48 hastada (%36.6), karın şişliği 46 hastada (%35.1) mevcuttu.

5. Başvuru sırasında hiperbilirubinemiye ek olarak 68 hastanın (%51.9) anemisi, 29 hastanın (%22.1) trombositopenisi, dört hastanın (%3) ise lökopenisi mevcuttu. Başvuru sırasında ALT yüksekliği 115 (%87.8), AST yüksekliği 131 (%100), GGT yüksekliği 82 (%62.6), INR yüksekliği 40 (%30.5) hastada saptandı.

6. Çalışmada yer alan hastaların 32'si (%24.4) ekstrahepatik kolestaz, 99'u (%75.6) intrahepatik kolestaz grubunda yer almıştır.

7. Ekstrahepatik kolestaz grubunda yer alan hastaların 23'ü (%71.9) BA, beşi (%15.6) KK, ikisi (%6.25) biliyer hipoplazi, ikisi (%6.25) kolelitiazis tanısı almıştır.

8. Biliyer atrezi hastaları (n=23), ekstrahepatik kolestaz hastalarının %71.9'unu, tüm kolestazlı hastaların ise %17.6'sını oluşturmaktaydı. BA tanılı 23 hastanın 12'si (%52.2) kız, 11'i (%47.8) erkek olup kız/erkek oranı 1.09 idi. Bu

hastalarda sarılık başlangıcı ortalama 13.4 ± 22.8 gündü (dağılım; 1-88, ortanca; 3 gün). Ortalama başvuru zamanı ise 54.6 ± 40.7 gün (dağılım; 1-159, ortanca; 60 gün) idi.

9. Akolik dışkı BA hastalarının 21'inde (%91.3) görüldü.

10. Biliyer atrezi hastalarının 22'sine (%95.7) operatif kolanjiyografi ile tanı konulup Kasai operasyonu ile işleme devam edildi, bir hastaya (%4.3) ise geç başvurduğu için Kasai operasyonu yapılmadı. Kasai operasyonu yapılma yaşı ortalama 68.6 ± 33.5 (dağılım; 28-180, ortanca; 64 gün) gündü. BA hastalarının 11'ine (%47.8) karaciğer transplantasyonu yapıldı, bunlardan 10'u (%90.9) Kasai operasyonu sonrasında idi.

11. Transplantasyon yapılan hastaların tümü yaşamaktaydı ve şu anki yaşları, ortanca 6.8 yıld (dağılım; 0.9-13.5 yıl). Nakil yapılmayan 12 hastanın (%52.1) üçü (%25) transplantasyon için listede beklemekte iken dekompanse siroz nedeni ile kaybedildi.

12. Diğer ekstrahepatik kolestaz hasta grubunda (n=9) sarılığın başlangıcı ortalama 29.4 ± 41.9 gün (dağılım; 1-116 gün, ortanca; 5 gün) idi. Ortalama başvuru süresi ise 66.4 ± 47.7 gündü (dağılım; 7-150, ortanca; 63 gün). Akolik dışkı hastaların altısında (%66.7) mevcuttu.

13. Biliyer atrezi tanısı olan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri diğer ekstrahepatik kolestaz hastaları ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet, bazı demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı.

14. İntrahepatik kolestaz grubunda yer alan hastaların 27'si (%27.3) TPN ilişkili kolestaz, 25'i (%25.3) sistemik hastalık ile ilişkili kolestaz, 16'sı (%16.2) metabolik hastalıklar, 13'ü (%13.1) herediter kolestatik hastalıklar, 10'u (%10.1) enfeksiyonla ilişkili kolestaz, dördü (%4) tanı konulamayan, ikisi (%2) INH, ikisi (%2) anatomik bozukluklar grubunda yer aldı.

15. Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz grubundaki hastaların (n=27) 21'inde (%77.8) prematürite vardı. Olguların büyük bir kısmının TPN endikasyonunu nekrotizan enterokolit (NEK) (n=13, %48.1) oluşturmaktaydı.

16. Metabolik hastalıklar grubunda (n=16) dört hasta (%25) galaktozemi tanısı alırken, dört hasta (%25) tirozinemi, bir hasta (%6.25) Wollman hastalığı, iki hasta (%12.5) KF, beş hasta (%31.25) ise olası metabolik hastalık tanısı aldı.

17. Herediter kolestatik sendromlu hastalar grubunda (n=13) yer alan hastaların yedisi (%53.8) PFIC tanısı almış olup altısı (%46.2) Alagille sendromu tanısı aldı. Akolik dışkı hastaların sekizinde (%61.5), anne-baba akrabalığı ise 10'unda (%76.9) vardı.

18. PFIC hastalarının dördüne (%57.1) karaciğer transplantasyonu yapıldı.

19. Alagille sendromu tanısı alan hastaların üçünde (%50) periferik pulmoner stenoz, ikisinde ASD (%33.3) saptandı. Yine Alagille sendromu olan hastaların hepsinde literatürde tanımlanmış karakteristik "Alagille yüzü" fenotipi mevcuttu. Bir hastaya transplantasyon yapıldı ancak eksitus oldu.

20. Enfeksiyon ile ilişkili kolestaz grubunda konjenital CMV enfeksiyonu hastalarımızın %40'ını oluşturmaktaydı. Bir hasta (%10) toksoplazma enfeksiyonu, beş hasta ise (%50) sepsis ilişkili kolestaz nedeni ile takip edildi.

21. Sistemik hastalık ile ilişkili kolestaz grubundaki hastaların (n=25) sekizi (%32) genetik-kromozomal hastalık grubuna dahil edilmiş olup, yedi hasta (%28) endokrinopatiler grubunda, dokuz hasta (%36) hematolojik-immünolojik hastalıklar grubunda, bir hasta ise (%4) konjenital kalp hastalığı grubunda idi. En yüksek mortalite (%44) bu grupta idi.

22. Biliyer atrezi hastaları klinik ve laboratuvar bulguları ile diğer kolestaz hastaları ile karşılaştırıldı. Sarılığın BA hastalarında diğer kolestaz hastalarına göre daha erken başladığı görüldü. Akolik dışkılama BA'li hastalarda daha sık görüldü. Her iki grup arasında cinsiyet, tanı yaşı, akrabalık açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; BA hastalarında GGT yüksekliği (≥ 132 U/L) daha sık görüldü. Ayrıca GGT, total ve direk bilirubin değerlerinin BA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Koagülopati açısından anlamlı fark bulunmadı. Doğum haftasına bakıldığında; BA hastalarının doğum haftalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

23. 131 hastanın 99'u (%75.6) yaşamaktaydı. Bu hastaların da 80'i (%61.1) kendi karaciğeri ile, 19'u (%14.5) transplantasyon sonrasında idi. Hastaların 32'si (%24.4) eksitus olmuştu. Eksitus olanların da 30'u (%22.9) kendi karaciğeri ile, 2'si (%1.5) karaciğer transplantasyonu sonrasında idi.

24. Sonuç olarak, neonatal dönemde kolestaz nedenleri çeşitlilik göstermektedir. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Özellikle BA hastalarında erken tanı ve tedavi klinik seyri etkilemektedir. Sarılığı olan yenidoğanın kolestatik sarılığının olup olmadığının saptanması, kolestaz mevcutsa öncelikli olarak BA'nin diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayrılması, erken ve doğru tanı konulması gerektiği görülmektedir. Bu nedenle erken cerrahi gerektiren BA ve tedavisi mümkün olan metabolik hastalıkların tanısı büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Weiss AK, Vora PV. Conjugated Hyperbilirubinemia in the Neonate and Young Infant. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34(4): 280-3.
2. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 69.
3. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15: 192.
4. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis. *Neoreviews*. 2013; 14(2).
5. Fattah S, Augustijns P, Annaert P. Age-dependent activity of the uptake transporters Ntcp and Oatp1b2 in male rat hepatocytes: from birth till adulthood. *Drug Metab Dispos*. 2015; 43(1): 1-8.
6. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(11): 1019-30.
7. Siu SL, Chan LW, Kwong AN. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Med J*. 2018; 24(3): 270-6.
8. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(6): 342-52.
9. Govindarajan KK. Biliary atresia: Where do we stand now? *World J Hepatol*. 2016; 8(36): 1593-601.
10. Wang KS; Section on Surgery; Committee on Fetus and Newborn; Childhood Liver Disease Research Network. Newborn Screening for Biliary Atresia. *Pediatrics*. 2015; 136(6): e1663-9.
11. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child*. 2007; 92(12): 1132-5.
12. Zhou L, Shan Q, Tian W, Wang Z, Liang J, Xie X. Ultrasound for the Diagnosis of Biliary Atresia: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 206(5): W73-82.

13. Shneider BL, Moore J, Kerkar N, Magee JC, Ye W, Karpen SJ, et al; Childhood Liver Disease Research Network. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis-Is this biliary atresia? *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176275.
14. Ramachandran P, Safwan M, Srinivas S, Shanmugam N, Vij M, Rela M. The extended Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A preliminary report. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2016; 21(2): 66-71.
15. Kasai M. A new operation for "non-correctable" biliary atresia: hepatic portoenterostomy. *Shujutsu*. 1959; 13: 733-9.
16. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl*. 2017; 23(1): 96-109.
17. Tongprasert F, Traisrisilp K, Tongsong T. Prenatal diagnosis of choledochal cyst: a case report. *J Clin Ultrasound*. 2012; 40(1): 48-50.
18. Silva-Baez H, Coello-Ramírez P, Ixtabalán-Escalante EM, Sotelo-Anaya E, Gallo-Morales M, Cordero-Estrada E, et al. Treatment of choledochal cyst in a pediatric population. A single institution experience of 15-years. Case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015; 5: 81-5.
19. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Rastegar N, Anders R, Maithel S, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *J Am Coll Surg*. 2014; 219(6): 1167-80.
20. Soares KC, Goldstein SD, Ghaseb MA, Kamel I, Hackam DJ, Pawlik TM. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatr Surg Int*. 2017; 33(6): 637-50.
21. Gadelhak N, Shehta A, Hamed H. Diagnosis and management of choledochal cyst: 20 years of single center experience. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(22): 7061-6.
22. Zhen C, Xia Z, Long L, Lishuang M, Pu Y, Wenjuan Z, et al. Laparoscopic excision versus open excision for the treatment of choledochal cysts: a systematic review and meta-analysis. *Int Surg*. 2015; 100(1): 115-22.
23. Kosmidis CS, Koimtzis GD, Kosmidou MS, Ieridou F, Koletsa T, Zarampouka KT, et al. Gallbladder Hypoplasia, a Congenital Abnormality of the Gallbladder: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2017; 18: 1320-4.
24. Balakrishnan S, Singhal T, Grandy-Smith S, El-Hasani S. Agenesis of the gallbladder: lessons to learn. *JLS*. 2006; 10(4): 517-9.

25. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, Douda L, Hlava S, Zemkova D, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0196475.
26. Fakirullahoglu F, Dinler G, Kalaycı AG. Gallstones in childhood: retrospective analysis of 60 cases. *Turk Arch Ped*. 2010; 45(2): 119-23.
27. Özcan N, Kahrıman G, Görkem SB, Arslan D. Percutaneous management of bile duct stones in children: results of 12 cases. *Diagn Interv Radiol*. 2017; 23(2): 133-6.
28. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3): 279-84.
29. Kheir AE, Ahmed WM, Gaber I, Gafer SM, Yousif BM. Idiopathic neonatal hepatitis or extrahepatic biliary atresia? The role of liver biopsy. *Sudanese J Pediatr*. 2016; 16(1): 58.
30. McLin V, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. *Pediatr Gastroenterol Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 4th ed* Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc. 2004: 1079-91.
31. Tricarico A, Bianco V, Di Biase AR, Iughetti L, Ferrari F, Berardi A. Lotus Birth Associated With Idiopathic Neonatal Hepatitis. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(3): 281-2.
32. Goel A, Chaudhari S, Sutar J, Bhonde G, Bhatnagar S, Patel V, et al. Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by Polymerase Chain Reaction in Infants With Neonatal Cholestasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(7): 632-6.
33. Robino L, Machado K, Montano A. Neonatal cholestasis due to congenital toxoplasmosis. Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4): e105-8.
34. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010; 51(5): 1645-55.
35. Agarwal S, Lal BB, Rawat D, Rastogi A, Bharathy KG, Alam S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in Indian Children: Clinical Spectrum and Outcome. *J Clin Exp Hepatol*. 2016; 6(3): 203-8.
36. Morris AL, Bukauskas K, Sada RE, Shneider BL. Byler disease: early natural history. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(4): 460-6.
37. Shah I, Chilkar S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 in an Indian Child. *J Pediatr Genet*. 2017; 6(2): 126-7.

38. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, Superina RA. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2017; 52(2): 268-72.
39. Prusinskas B, Kathemann S, Pilic D, Hegen B, Küster P, Keitel V, et al. Cholestasis After Pediatric Liver Transplantation-Recurrence of a Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Phenotype as a Rare Differential Diagnosis: A Case Report. *Transplant Proc.* 2017; 49(7): 1628-33.
40. Varma S, Revencu N, Stephenne X, Scheers I, Smets F, Beleza-Meireles A, et al. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Hepatology.* 2015; 62(1): 198-206.
41. Evason K, Bove KE, Finegold MJ, Knisely AS, Rhee S, Rosenthal P, et al. Morphologic findings in progressive familial intrahepatic cholestasis 2 (PFIC2): correlation with genetic and immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5): 687-96.
42. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001; 120(6): 1448-58.
43. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical features, outcomes and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatr Int.* 2015; 57(4): 552-7.
44. Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr.* 1969; 301.
45. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child.* 1973; 48(6): 459-66.
46. Fattouh AM, Mogahed EA, Abdel Hamid N, Sobhy R, Saber N, El-Karaksy H. The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study. *Arch Dis Child.* 2016; 101(9): 803-7.
47. Pati GK, Singh A, Nath P, Narayan J, Padhi PK, Parida PK, et al. A 10-year-old child presenting with syndromic paucity of bile ducts (Alagille syndrome): a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10(1): 342.
48. Lee HP, Kang B, Choi SY, Lee S, Lee SK, Choe YH. Outcome of Alagille Syndrome Patients Who Had Previously Received Kasai Operation during Infancy: A Single Center Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18(3): 175-9.

49. Flores CD, Yu YR, Miloh TA, Goss J, Brandt ML. Surgical outcomes in Alagille syndrome and PFIC: A single institution's 20-year experience. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(5): 976-9.
50. Lee CN, Tiao MM, Chen HJ, Concejero A, Chen CL, Huang YH. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014; 55(2): 135-8.
51. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12: CD012272.
52. Berry GT, Walter J, Fridovich-Keil JL. Disorders of galactose metabolism. *Inborn metabolic diseases: Springer*; 2016. p. 139-47.
53. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017; 19(12).
54. Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Acute liver failure related to inherited metabolic diseases in young children. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(2): 69-74.
55. De Jesús VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab*. 2014; 113(1-2): 67-75.
56. McKiernan P. Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinaemia Type 1 in the United Kingdom. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 959: 85-91.
57. Ahmadi S, Bozoky Z, Di Paola M, Xia S, Li C, Wong AP, et al. Phenotypic profiling of CFTR modulators in patient-derived respiratory epithelia. *NPJ Genom Med*. 2017; 2: 12.
58. Ogawa M, Ogawa S, Bear CE, Ahmadi S, Chin S, Li B, et al. Directed differentiation of cholangiocytes from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2015; 33(8): 853-61.
59. Kumar S, Tana A, Shankar A. Cystic fibrosis-what are the prospects for a cure? *Eur J Intern Med*. 2014; 25(9): 803-7.
60. Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, Cipolli M, Gaskin KJ. Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes. *Arch Dis Child*. 2014; 99(5): 443-7.
61. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9(3): 136-41.

62. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(3): 215-22.
63. Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol.* 2012; 43(6): 826-33.
64. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5): 776-92.
65. Belza C, Thompson R, Somers GR, de Silva N, Fitzgerald K, Steinberg K, et al. Persistence of hepatic fibrosis in pediatric intestinal failure patients treated with intravenous fish oil lipid emulsion. *J Pediatr Surg.* 2017; 52(5): 795-801.
66. Cober MP, Killu G, Brattain A, Welch KB, Kunisaki SM, Teitelbaum DH. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr.* 2012; 160(3): 421-7.
67. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al; 2011 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(1): 225-40.
68. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 154-68.
69. Lu FT, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Chao CI, et al. γ -Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(6): 695-701.
70. Gura KM, Mulberg AE, Mitchell PD, Yap J, Kim CY, Chen M, et al. Pediatric Intestinal Failure-Associated Liver Disease: Challenges in Identifying Clinically Relevant Biomarkers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(2): 455-62.
71. Iorio R, Liccardo D, Di Dato F, Puoti MG, Spagnuolo MI, Alberti D, et al. Ultrasound scanning in infants with biliary atresia: the different implications of biliary tract features and liver echostructure. *Ultraschall Med.* 2013; 34(5): 463-7.

72. Lee JY, Sullivan K, El Demellawy D, Nasr A. The value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(5): 753-61.
73. Shah I, Bhatnagar S, Rangarajan V, Patankar N. Utility of Tc99m-Mebrofenin hepato-biliary scintigraphy (HIDA scan) for the diagnosis of biliary atresia. *Trop Gastroenterol.* 2012; 33(1): 62-4.
74. Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, Mohan P, Ghelani S, Majd M. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. *Pediatr Radiol.* 2013; 43(10): 1365-75.
75. da Silva FV, Ferri PM, Nascentes Queiroz TC, de Souza Haueisen Barbosa P, Cassiano de Oliveira MC, de Melo Pereira LJ, et al. Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(2): 197-205.
76. Karakoyun M, Baran M, Turan C, Kılıç M, Ergun O, Aydoğdu S. Infants with extrahepatic biliary atresia: Effect of follow-up on the survival rate at Ege University Medical School transplantation center. *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28(4): 298-302.
77. Khanna K, Bhatnagar V, Agarwala S, Srinivas M, Gupta SD. Ratio of Preoperative and Postoperative Serum Bilirubin Levels Predicts Early Outcome Following Biliary Atresia Surgery. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018; 23(2): 81-6.
78. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1988; 95(1): 130-6.
79. Erginel B, Soysal FG, Durmaz O, Celik A, Salman T. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(3): 468-71.
80. Ellinger P, Stindt J, Dröge C, Sattler K, Stross C, Kluge S, et al. Partial external biliary diversion in bile salt export pump deficiency: Association between outcome and mutation. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(29): 5295-303.
81. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57(3): 675-88.
82. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun.* 2018; 2(5): 515-28.

83. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016; 6(2): 278-90.
84. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant.* 2007; 11(6): 634-40.
85. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39(Pt 1): 22-5.
86. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol.* 2014; 20(5): 293-6.
87. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015; 15(2): e234-40.
88. Sarı S, Egritas Ö, Barıs Z. Infantile cholestatic liver diseases: retrospective analysis of 190 cases. *Turk Arch Ped.* 2012; 47: 167-71.
89. Kim JR, Hwang JY, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Kim JS, et al. Risk Estimation for Biliary Atresia in Patients with Neonatal Cholestasis: Development and Validation of a Risk Score. *Radiology.* 2018; 288(1): 262-9.
90. Gunadi, Gunawan TA, Widiyanto G, Yuanita A, Mulyani NS, Makhmudi A. Liver transplant score for prediction of biliary atresia patients survival following Kasai procedure. *BMC Res Notes.* 2018; 11(1): 381.
91. Chen SY, Lin CC, Tsan YT, Chan WC, Wang JD, Chou YJ. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1): 119.
92. Lee M, Chen SC, Yang HY, Huang JH, Yeung CY, Lee HC. Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(12): e3166.
93. Borgeat M, Korff S, Wildhaber BE. Newborn biliary atresia screening with the stool colour card: a questionnaire survey of parents. *BMJ Paediatr Open.* 2018; 2(1): e000269.
94. Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(12): 1305-13.

95. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatopertoenterostomy in the United States. *J Pediatr*. 2017; 187: 253-7.
96. Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(2): 264-7.
97. Chiang LW, Lee CY, Krishnaswamy G, Nah SA, Kader A, Ong C, et al. Seventeen years of Kasai portoenterostomy for biliary atresia in a single Southeast Asian paediatric centre. *J Paediatr Child Health*. 2017; 53(4): 412-5.
98. Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, et al. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32(9): 839-43.
99. Neto B, Borges-Dias M, Trindade E, Estevão-Costa J, Campos JM. Biliary Atresia-Clinical Series. *GE Port J Gastroenterol*. 2018; 25(2): 68-73.
100. Townsend MR, Jaber A, Abi Nader H, Eid SM, Schwarz K. Factors Associated with Timing and Adverse Outcomes in Patients with Biliary Atresia Undergoing Kasai Hepatopertoenterostomy. *J Pediatr*. 2018; pii: S0022-3476(18)30490-6.
101. 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.
102. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, Heikkilä P, Merras-Salmio L, Jahnukainen T, et al. Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies. *J Am Coll Surg*. 2018; 226(1): 46-57.
103. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H, et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(1): 99-107.
104. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(9): 1689-94.
105. Li D, Chen X, Fu K, Yang J, Feng J. Preoperative nutritional status and its impact on cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int*. 2017; 33(8): 901-6.
106. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, Baran M, Arikan C, Yagci RV, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(3): 803-8.

107. Wendel D, Mortensen M, Harneson A, Shaffer ML, Hsu E, Horslen S. Resolving Malnutrition With Parenteral Nutrition Before Liver Transplant in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(2): 212-7.
108. Grisotti G, Cowles RA. Complications in pediatric hepatobiliary surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25(6): 388-94.
109. Ağın M, Tümgör G, Alkan M, Özden Ö, Satar M, Tuncer R. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis. *Turk J Gastroenterol.* 2016; 27(1): 37-41.
110. al Alawi A, Crankson SJ, Abdullah A, al Zaben A. Extrahepatic biliary atresia in Saudi Arabia: the importance of early diagnosis and referral. *Trop Gastroenterol.* 2001; 22(1): 20-2.
111. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KL, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr.* 2009; 98(8): 1260-4.
112. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(12): 1289-95.
113. Kohaut J, Guérin F, Fouquet V, Gonzales E, de Lambert G, Martelli H, et al. First liver transplantation for biliary atresia in children: The hidden effects of non-centralization. *Pediatr Transplant.* 2018; e13232.
114. Oswari H, Widjaja RK, Rohsiswatmo R, Cleghorn G. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Pediatr Child Health.* 2013; 49(1): E6-11.
115. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr.* 2006; 73(5): 409-12.
116. Pereira NM, Shah I. Neonatal cholestasis mimicking biliary atresia: Could it be urinary tract infection? *SAGE Open Med Case Rep.* 2017; 5: 2050313X17695998.
117. Giraud A, Ramond F, Cremillieux C, Touraine R, Patural H, Stephan JL. The complex phenotype of ARC syndrome: A new case. *Arch Pediatr.* 2017; 24(2): 131-4.
118. Ilhan O, Ozer EA, Ozdemir SA, Akbay S, Memur S, Kanar B, et al. Arthrogryposis -renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome: a cause of neonatal cholestasis. *Case report. Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1): e9-12.

EK 1

Adı soyadı		Dosya No/Telefon	
Doğum tarihi		Cinsiyet	<input type="checkbox"/> Kız <input type="checkbox"/> Erkek
Sarılığın başlama zamanı		Anne-baba akrabalığı	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Akolik dışkı varlığı		Tanı tarihi	
Patolojik FM bulguları	<input type="checkbox"/> Sarılık: <input type="checkbox"/> Dalak büyüklüğü: <input type="checkbox"/> Karaciğer büyüklüğü: <input type="checkbox"/> Asit: <input type="checkbox"/> Diğer:		
Tam kan sayımı	Hb:	BK:	Plt: Htc:
Biyokimya:	AST:	ALT:	AFP:
	GGT (başvuru anı):		
	T/D Bilurubin (maksimum düzeyi):		
	ALP:	Total protein:	Alb:
	Glukoz:	Amonyak:	Laktat:
	α 1 AT:	TSH:	sT4:
Koagülasyon testleri	PT:	PTT:	INR: D-dimer:
Kan Gazı	pH:	pCO ₂ :	HCO ₃ : BE:
Metabolik Tarama			
Hepatobiliyer US			
EKO			
Diğer radyolojik tetkikler			
Karaciğer biyopsi sonucu			
Tanı			
Tedavi	<input type="checkbox"/> Medikal tedavi <input type="checkbox"/> Cerrahi tedavi/Tarih: <input type="checkbox"/> Kasai operasyonu: <input type="checkbox"/> Karaciğer Tx: <input type="checkbox"/> Diğer:		
Son durum	Yaşıyor <input type="checkbox"/> Kendi karaciğeri ile <input type="checkbox"/> Karaciğer Tx Okula gidiyor <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Okul başarısı: <input type="checkbox"/> Hayır Exitus/Tarih <input type="checkbox"/> Kendi karaciğeri ile yaşarken <input type="checkbox"/> Tx sonrası		

EK 2

	Cinsiyet	Sarılık başlama yaşı (gün)	Doğum haftası	Akolik dışkılama	Hb g/dL	BK /mm ³	Plt /mm ³	ALT U/L	AST U/L	GGT U/L	T.Bil mg/dL	D.Bil mg/dL	INR	Kasai yaşı (gün)	Son durum	Tam
1	E	5	39	Var	10	8400	306000	259	455	46	14.6	12.17	7.52		KY	Biliyer Hipoplazi
2	E	36	34	Yok	9.8	19700	113000	144	186	572	5.2	4.3	1.35		KY	Genetik sendrom
3	E	3	38	Yok	6.4	7800	143000	58	190	12	20.78	17.4	8.17		KE	Olası metabolik hastalık
4	E	61	32	Var	11.8	20500	108000	390	500	616	28.1	14.41	2.88		KE	Alagille Sendromu
5	K	4	39	Var	9.3	5240	420000	177	463	726	19.81	10.2	1.03	71	KY	Biliyer Atrezi
6	E	60	38	Var	11.5	14800	585000	65	142	465	5.13	3.01	1.56		KY	Koledok Kisti
7	E	3	39	Yok	12.1	20900	727000	31	58	37	7.48	7.0	1.08		KE	ARC Sendromu
8	K	21	40	Yok	7.7	14300	492000	268	319	134	16.3	8.85	1.28		KE	Konjenital Kalp Hastalığı
9	E	1	38	Yok	19.1	9100	119000	130	797	20	19.1	10.07	1.81		KY	Hemokromatozis
10	K	1	36	Yok	10	18800	102000	29	245	37	13.4	5.33	1.28		KY	Hemoliz
11	K	27	36	Yok	8.1	14300	268000	152	446	25	9.02	8.14	1.77		KY	Galaktozemi
12	K	32	25	Yok	14.8	22300	569000	106	190	20	9.4	4.3	1.2		KY	TPN ilişkili kolestaz
13	K	1	39	Var	15.5	15300	393000	469	1166	1311	16.9	4.77	1.03	33	TY	Biliyer Atrezi
14	K	9	38	Yok	14.8	25780	283000	103	433	141	18.4	10.8	1.1		KY	Genetik Sendrom
15	K	1	38	Yok	9.4	25200	87000	737	1258	52	10.14	7.75	3.82		KE	Sepsis
16	E	4	29	Yok	9.8	20600	13000	100	357	22	33.5	16.9	5.91		KE	CMV Enfeksiyonu
17	E	6	39	Yok	10.4	12000	37000	118	572	28	22.2	11.1	3.17		KE	Genetik Sendrom
18	E	69	34	Yok	7.1	23860	359000	301	394	152	8.15	3.99	2.49		KE	Kolelitiazis
19	E	32	38	Yok	5.9	23100	44000	539	2263	210	8.22	7.66	5.35		KE	HLH
20	K	2	32	Var	12.4	19300	160000	996	2334	466	39.6	22.18	1.04		KE	Alagille Sendromu
21	K	20	39	Yok	14	10100	612000	25	58	34	9.35	5.49	0.93		KY	Down Sendromu

22	K	8	35	Yok	17.9	3900	18000	93	131	81	8.0	4.39	1.28		KY	TPN ilişkili kolestaz
23	K	45	38	Var	10.9	18700	189000	554	352	296	9.38	8.89	1.7	69	TY	Biliyer Atrezi
24	K	5	39	Yok	17.3	9200	310000	47	71	512	17.9	5.7	1.01		KY	Hipotiroidi
25	K	1	38	Var	16.0	9400	292000	310	235	692	16.7	8.9	1.15		KY	Biliyer Hipoplazi
26	E	27	39	Var	16.2	12500	335000	798	730	940	71.6	29.98	3.31	46	TY	Biliyer Atrezi
27	E	1	40	Var	11.1	16500	414000	1092	1255	39	9.0	4.66	1.25		TY	PFIC
28	K	19	30	Yok	11	38500	115000	61	125	32	4.29	3.16	1.15		KE	Hipotiroidi
29	K	1	38	Var	13.5	20700	192000	88	182	275	47.27	46.4	1.53		KE	Genetik Sendrom
30	K	3	39	Var	12.3	7800	156000	631	956	554	5.1	4.3	1	40	TY	Biliyer Atrezi
31	E	3	39	Yok	7.6	8900	346000	169	664	50	14.4	8.03	3.1		KY	Hipopitütarizm
32	K	1	38	Var	10.3	29570	644000	335	332	1531	8.3	4.67	1.04		TE	KHF-ARPKBH
33	K	46	26	Yok	19	5940	198000	27	94	307	10.81	5.8	1.29		KY	TPN ilişkili kolestaz
34	K	88	38	Var	11.6	3600	79000	107	117	28	9.24	5.65	1.88	80	KE	Biliyer Atrezi
35	E	48	39	Yok	10.2	11200	298000	69	133	342	4.3	3.6	1.24		KY	CMV Enfeksiyonu
36	E	34	40	Yok	7.8	12920	325000	227	562	279	9.57	4.99	1.17		KY	Hemoliz
37	E	48	28	Yok	15.3	6700	203000	71	212	400	26.9	13.12	2.91		KE	Olası metabolik hastalık
38	K	2	35	Yok	19.5	11400	105000	84	207	85	11.5	7.26	1.72		KE	Tanı Konulamamış
39	K	6	39	Yok	12.2	11980	331000	77	83	26	17.8	10.0	2.35		KE	ARC Sendromu
40	E	49	38	Var	8	23100	753000	662	1091	31	12.15	11.25	1.27		KY	PFIC
41	E	1	36	Var	6.6	6300	470000	310	381	54	11.53	11.25	0.94		KE	ARC Sendromu
42	E	10	39	Yok	8.5	32600	544000	116	230	220	6.02	5.15	1.09		KY	INH
43	E	3	39	Var	8.9	4700	158000	222	210	327	14.9	12.9	1.27	72	TY	Biliyer Atrezi
44	E	2	38	Var	16.4	15300	427000	62	122	935	15.1	5.6	1.15	50	KY	Biliyer Atrezi
45	E	26	39	Yok	15.8	14650	401000	402	628	327	9.47	5.64	1.43		KY	TPN ilişkili kolestaz

46	E	135	34	Yok	7.5	5700	337700	380	1481	269	9.5	6.7	1.31		KE	Wollman Sendromu
47	K	1	39	Var	12.8	13580	256000	234	563	278	13.7	6.97	1.09		TE	Alagille Sendromu
48	K	3	40	Yok	8.7	9900	234000	67	171	895	12.4	7.95	1.02		KY	Koledok Kisti
49	E	3	34	Yok	21.1	10640	287000	70	104	462	13.55	4.02	1.06		KY	TPN ilişkili kolestaz
50	E	1	34	Var	7.7	7210	182000	306	1011	418	19.98	10.01	1.24		KY	TPN ilişkili kolestaz
51	K	1	40	Var	11.4	10600	270000	244	465	931	20.2	9.92	1.18	98	TY	Biliyer Atrezi
52	E	70	29	Yok	8.1	6900	393000	48	100	233	5.8	3.01	1.12		KY	TPN ilişkili kolestaz
53	E	3	32	Yok	18.5	7210	149000	54	128	91	14.7	8.28	0.9		KY	TPN ilişkili kolestaz
54	K	30	38	Var	9.3	12000	175000	155	406	43	11.9	7.5	2.4		TY	INH
55	K	26	39	Var	13.3	12300	306000	88	137	196	11.4	8.8	10.9	180	TY	Biliyer Atrezi
56	E	1	39	Yok	9.4	9400	439000	108	208	217	6.3	4.8	1.33		KY	Alagille Sendromu
57	E	13	39	Yok	13.9	11300	341000	38	61	998	15.9	6.31	1.02		KY	İdrar Yolu Enfeksiyonu
58	E	38	38	Yok	21.6	14600	178000	1131	726	379	18.8	18.7	1.44		KY	TPN ilişkili kolestaz
59	K	20	38	Yok	9.2	14460	682000	2752	8347	544	13.1	6.98	3.21		KE	TPN ilişkili kolestaz
60	K	1	39	Yok	14.2	12300	348000	216	405	66	8.9	4.8	1		KY	Hipotiroidi
61	K	1	32	Yok	15.8	15780	209000	349	434	192	12.4	4.68	1.22		KY	TPN ilişkili kolestaz
62	E	28	38	Yok	8.6	27800	162000	112	203	14	15.6	11.7	1.92		KY	Galaktozemi
63	E	168	39	Var	9.2	27900	209000	867	4995	242	12.4	10.4	1.99		KY	Olası metabolik Hastalık
64	K	16	30	Yok	18	13900	264000	164	341	295	17.1	13.01	1.19		KY	Alagille Sendromu
65	E	41	32	Var	9.3	5900	491000	150	738	194	12.8	8.0	1.19		KE	TPN ilişkili kolestaz
66	E	76	34	Yok	10.8	10300	464000	151	162	276	6.3	3.2	1.01		KY	TPN ilişkili kolestaz
67	E	5	35	Yok	7.4	6100	57000	7	69	30	14.26	13.9	1.1		KY	TPN ilişkili kolestaz
68	E	1	38	Var	11.2	10700	271000	3491	7529	261	15.6	8.13	1.12	87	KY	Biliyer Atrezi
69	E	7	39	Var	11.6	13700	488000	294	599	406	12.8	6.19	1.03		KY	Koledok Kisti
70	E	4	38	Yok	12.4	10900	260000	24	54	83	7.5	7.1	1.01		KY	İdrar Yolu Enfeksiyonu

71	E	3	40	Yok	15.4	9200	60000	34	137	9	28.4	8.17	5.06		KE	Hemokromatozis
72	E	57	31	Yok	9.5	3300	151000	93	167	26	5.83	3.4	1.66		KY	TPN ilişkili kolestaz
73	K	2	40	Var	10.6	6590	152000	195	296	148	25.2	11.5	1.66		TY	Biliyer Atrezi
74	K	16	39	Yok	9.8	9100	491000	204	646	963	12.52	10.26	1.34	81	KE	Biliyer Atrezi
75	K	1	38	Var	10.9	17210	781000	110	145	42	9.11	5.12	0.98		KY	Tam Konulamamış
76	E	9	38	Yok	12.5	7770	257000	155	206	287	15.57	5.6	1.41		KY	TPN ilişkili kolestaz
77	E	9	36	Yok	8.8	9520	192000	128	302	59	7.72	3.68	1.3		KY	Hemoliz
78	E	21	39	Yok	16.7	11320	117000	54	172	315	8.3	4.9	1.13		KY	TPN ilişkili kolestaz
79	E	1	39	Var	11	26600	609000	300	727	443	21.4	11.8	7.79	98	TY	Biliyer Atrezi
80	E	37	38	Yok	19	7800	269000	162	215	78	11.45	4.2	1.15		KY	Tam Konulamamış
81	E	20	34	Yok	13.7	5740	175000	24	44	135	13.2	5.89	1.18		KY	TPN ilişkili kolestaz
82	E	1	40	Var	11.9	18100	680000	166	277	499	11.36	6.6	0.92	107	KY	Biliyer Atrezi
83	E	42	31	Yok	7	6700	313000	58	294	74	11.2	3.7	1.31		KY	Hipotiroidi
84	E	16	35	Yok	8.5	11400	535000	63	68	135	6.86	6.5	1.25		KY	TPN ilişkili kolestaz
85	E	3	26	Yok	18.3	9400	33000	132	277	98	6.75	6.7	1.89		KY	TPN ilişkili kolestaz
86	K	1	34	Yok	17	11500	265000	30	74	505	14.5	5.4	1.25		KY	Galaktozemi
87	E	1	39	Var	19.7	13200	126000	510	991	247	54.1	51.8	1.64	59	TY	Biliyer Atrezi
88	K	4	38	Var	16.5	12300	343000	79	136	275	16.9	13.3	1.09	28	TY	Biliyer Atrezi
89	E	3	40	Var	16.9	13500	175000	300	1031	60	33.6	14.9	2.52		KE	Olası metabolik Hastalık
90	E	4	39	Yok	18.7	7560	45000	31	159	58	11.1	5.36	1.33		KY	Olası metabolik Hastalık
91	E	31	39	Yok	4.2	8500	220000	2141	3477	383	11.9	6.02	2.15		TY	Otoimmün Hepatit
92	E	116	38	Var	13.7	11910	599000	82	103	963	9.7	5.87	1.04		KY	Kolelitiazis
93	E	40	29	Yok	17.5	6600	91000	124	280	84	7.11	4.1	1.35		KY	TPN ilişkili kolestaz
94	E	1	38	Var	19.8	5300	159000	226	385	483	17.9	5.25	1.44		KY	Adrenal Yetmezlik
95	E	62	40	Yok	10.3	10600	358000	262	458	139	14.4	13.1	1.4	74	KY	Biliyer Atrezi

96	K	4	39	Yok	14.7	17800	71000	8	42	89	37.9	17.7	1.06		KY	İdrar Yolu Enfeksiyonu
97	K	1	30	Yok	8.3	11300	372000	57	208	208	7.2	5.1	1.22		KY	Hipotiroidi
98	K	13	36	Yok	17	10600	98000	103	282	22	16.9	6.8	1.06		KY	TPN ilişkili kolestaz
99	K	1	36	Yok	17.9	12600	276000	147	142	613	11.3	4.57	1.06		KY	Koledok Kisti
100	E	58	38	Yok	9	22600	314000	369	440	179	7.63	5.56	0.94		KY	CMV Enfeksiyonu
101	E	7	25	Yok	17.2	4700	140000	24	143	71	9.3	3.8	1.14		KY	TPN ilişkili kolestaz
102	E	15	33	Yok	17.6	11700	353000	68	110	217	10.66	5.1	1.13		KY	TPN ilişkili kolestaz
103	E	2	35	Yok	14	11700	206000	18	54	54	12.7	5.3	1.01		KY	Toksoplazmozis
104	K	1	39	Var	10.9	12300	485000	818	2087	403	18.5	15.53	19.1	55	KY	Biliyer Atrezi
105	K	2	40	Var	12	19800	320000	194	266	246	11.39	11.35	2.33		KY	Alagille Sendromu
106	K	1	38	Yok	11.4	6700	391400	234	462	51	16.8	10.2	2.02		KY	Tam Konulamamış
107	K	3	37	Yok	20.3	12650	322000	63	243	153	13.2	3.87	1.04		KE	TPN ilişkili kolestaz
108	K	5	39	Var	11.6	22400	445000	139	321	59	18.6	12.6	7		TY	PFIC
109	E	46	40	Yok	7	17400	488000	134	379	8	6.75	5.5	1.34		KY	Galaktozemi
110	E	1	38	Var	13.9	14500	364000	263	551	587	45.27	37.77	2.44	35	KE	Biliyer Atrezi
111	K	2	39	Var	12.5	9400	175000	345	698	243	11.1	8.3	1.19	45	KY	Biliyer Atrezi
112	K	3	40	Var	14.5	8900	312000	304	749	922	21.22	20.7	1.15		TY	PFIC
113	E	13	39	Var	10.1	15190	799000	120	222	280	14.1	7.45	0.91	47	KY	Biliyer Atrezi
114	K	3	40	Yok	10.4	14500	138000	72	211	356	44.23	11.84	0.99		KY	Hemoliz
115	E	4	39	Yok	13.3	11300	235000	119	155	37	15.1	3.02	1.02		KE	TPN ilişkili kolestaz
116	E	10	28	Yok	16.3	13400	112000	43	154	78	15.9	15.6	1.1		KY	TPN ilişkili kolestaz
117	E	3	38	Var	11	10400	580000	147	148	259	8.9	4.78	1.19	53	KY	Biliyer Atrezi
118	E	1	32	Yok	17.5	19800	31000	339	874	229	22.4	12.65	1.27		KY	CMV Enfeksiyonu
119	E	43	39	Var	3.5	8480	119000	177	304	243	7.66	4.34	1.83		KY	Kistik Fibrozis
120	E	68	38	Yok	13.4	8300	414000	358	209	942	7.8	7.3	1.25		KE	Caroli Sendromu

121	E	159	39	Yok	8	3600	129000	441	4983	647	4.99	3.9	4		KE	İmmün Yetmezlik
122	E	45	38	Yok	10.2	8800	339000	240	319	98	17.9	12.87	10.5		KY	İdrar Yolu Enfeksiyonu
123	E	5	40	Yok	13.8	5200	157000	64	55	17	3.5	3.0	1.07		TY	PFIC
124	E	180	39	Yok	10.4	13400	242000	145	395	158	22.3	11.34	2.69		KY	PFIC
125	E	5	39	Yok	12.4	12500	324000	53	79	1517	4.95	3.0	1.06		KY	PFIC
126	E	7	38	Yok	16.1	13200	274000	29	51	8	3.6	3.0	1.35		KY	Tirozinemi
127	E	3	39	Yok	11.6	9200	355000	22	41	10	3.8	3.0	1.14		KY	Tirozinemi
128	E	31	37	Yok	11	8100	268000	65	95	159	3.9	3.0	1.44		TY	Tirozinemi
129	K	3	36	Var	12.1	17820	418000	162	76	373	4.53	3.0	0.96		KY	Koledok Kisti
130	K	150	39	Yok	7.4	17800	253000	165	170	173	4.7	3.01	2.96		TY	Tirozinemi
131	K	12	38	Yok	13.4	10400	524000	141	653	1448	9.34	3.0	1.12		KY	Kistik Fibrozis

KY: Kendi karaciğeri ile yaşıyor, KE: Kendi karaciğeri ile yaşarken eksitus, TY:Transplantasyon sonrası yaşıyor, TE: Transplantasyon sonrası eksitus
E: Erkek, K: Kadın

EK 3

03.07.2018 tarihinde ‘‘Turnitin’’ programında bakılan benzerlik oranı %18 olarak bulunmuştur (kabul edilen oran %30’dur).

