TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE İZLENEN BEBEKLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bensu Bersun GÖK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE İZLENEN BEBEKLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bensu Bersun GÖK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Kolestatik Karaciğer Hastalığı İle İzlenen Bebeklerin Retrospektif Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından, 15.08.2022 tarihinde İ07-443-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Bensu Bersun GÖK
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Bensu Bersun GÖK
Ödev başlığı:	Tezler
Gönderi Başlığı:	bensutez
Dosya adı:	bensutezdosyası.docx
Dosya boyutu:	2.19M
Sayfa sayısı:	83
Kelime sayısı:	21,409
Karakter sayısı:	154,009
Gönderim Tarihi:	29-Nis-2024 04:41ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2365541662

ORİJİNALLİK RAPORU

%10	%9	%5	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Bensu Bersun GÖK	**Sınav tarihi:** 02/05/2024
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Kolestatik Karaciğer Hastalığı ile İzlenen Bebeklerin Retrospektif Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Ceyda Tuna KIRSAÇOĞLU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Aydan KANSU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışması sürecim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, emek ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU'na

Uzmanlık eğitimi süresinde bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilme şansını bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tayfun Uçar olmak üzere değerli tüm saygıdeğer hocalarıma, değerli uzmanlarımıza,

Çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tüm zorlukların beraber üstesinden geldiğim, güzel dostluklar kurduğum tüm eşkıdemlerime, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize

Hayatım boyunca her ihtiyacım olduğunda yanımda olup bana destek olan, her konuda beni destekleyen, tüm seçimlerimde arkamda olan, emeklerini ve güvenlerini hep hissettiğim annem Hikmet Gök, babam Mustafa Gök, kardeşim Berkay Gök'e

Tez sürecimde tüm desteği için Oğuz Altunkaş'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bensu Bersun GÖK

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar x
Şekiller Dizini xiv
Tablolar Dizini xv

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. Karaciğerde Safra Sentezi, Safranın İçeriği, İşlevi ve Atılımı 7
4.2. Kolestaz Tanımı ve Nedenleri 10
4.2.1. Obstrüktif Nedenler 13
4.2.1.1. Biliyer Atrezi 13
4.2.1.2. Koledok Kistleri 14
4.2.1.3. Safra Kanal Azlığı 16
4.2.1.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit 16
4.2.1.5. Safra Taşı ve Çamuru 17
4.2.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz 17
4.2.3. Genetik ve Metabolik Kolestaz Nedenleri 19
4.2.3.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz (PFİK) 19
4.2.3.1.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 1 (PFİK-1) (Byler hastalığı) 20
4.2.3.1.2. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFİK-2) 21
4.2.3.1.3. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 3 (PFİK-3) 21
4.2.3.1.4. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 4 (PFİK-4) 22
4.2.3.1.5. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 5 (PFİK-5) 22
4.2.3.2. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları 22
4.2.3.3. Bilirubin Metabolizma Bozuklukları 23
4.2.3.3.1. Dubin-Johnson Sendromu 23

4.2.3.3.2. Rotor Sendromu 23
4.2.3.4. Artrogriposis Multipleks Konjenita, Renal Disfonksiyon ve Kolestaz Sendromu 24
4.2.3.5. α-1 Antitripsin Eksikliği 24
4.2.3.6. Kistik Fibrozis 25
4.2.3.7. Gestasyonel Alloimmün Karaciğer Hastalığı 25
4.2.3.8. Tirozinemi 25
4.2.3.9. Galaktozemi 26
4.2.3.10. Lipit Metabolizma Bozuklukları 27
4.2.3.11. Üre Siklus Defektleri 28
4.2.3.12. Mitokondriyal Bozukluklar 28
4.2.4. Endokrin Nedenler Kaynaklı Kolestaz 29
4.2.5. Hepatotoksik Nedenler 30
4.2.5.1. İlaç İlişkili Kolestaz 30
4.2.5.2. Total Parenteral Nütrisyon İlişkili Kolestaz 30
4.2.6. Kardiovasküler Nedenler 31
4.3. Kolestazlı Hastanın Değerlendirilmesi 31
4.3.1. Öykü 31
4.3.2. Fizik İnceleme Bulguları 32
4.3.3. Laboratuvar Değerlendirme 33
4.3.4. Radyolojik Değerlendirme 35
4.3.5. Karaciğer Biyopsisi 35
4.4. Kolestatik Karaciğer Hastalığında Görülen Komplikasyonlar 36
4.5. Tedavi 37
4.5.1. Etiyolojik Nedene Yönelik Tedavi 37
4.5.2. Destekleyici Tedavi 37
4.5.3. Beslenme Desteği 37
4.5.4. Kaşıntı Tedavisi 39
4.5.5. Karaciğer Nakli 41
5. GEREÇ VE YÖNTEM 42
5.1. Hasta Seçimi 42
5.2. Öykü, Fizik İnceleme ve Beslenme Durumu Değerlendirilmesi 42
5.3. Laboratuvar, Görüntüleme ve Histopatolojik Değerlendirmeler 43
5.4. Hastaların İzlemi 45
5.5. İstatistiksel Analiz 46

6. BULGULAR **47**
6.1. Hastalarının Başvurudaki Demografik Özellikleri **47**
6.2. Hastaların Öyküdeki Yakınmaları, Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri **47**
6.3. Hastaların Başvuruda Antropometrik Değerlendirmesi ve Fizik İnceleme Bulguları **49**
6.4. Hastaların Başvuru Laboratuvar Değerleri **50**
6.5. Başvuruda Child Pugh ve Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalığı (Pediatric End Stage Liver Disease, PELD) Skorları **53**
6.6. Başvuruda Yapılan Radyolojik ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi **53**
6.7. Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi **55**
6.8. Genetik Değerlendirme **56**
6.9. Kronik Kolestatik Karaciğer Hastalığı Olan Bebeklere Verilen Tedaviler, Yapılan Girişimsel İşlemler ve Cerrahi Tedavi **57**
6.10. Kronik Kolestatik Karaciğer Hastalığı Olan Bebeklerde İzlemde Gelişen Komplikasyonlar **57**
6.11. Kolestaz Hastalarının Tanılarına Göre Bulgularının Karşılaştırılması **59**
6.11.1. Tanı Grupları ve Demografik Özellikleri **59**
6.11.2. Tanı Gruplarına Göre Başvuru Yakınmalarının, Özgeçmiş ve Soygeçmiş Öykülerinin Değerlendirilmesi **60**
6.11.3. Tanı Gruplarına Göre Başvuruda Nütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi **61**
6.11.4. Başvuruda Tanı Gruplarına Göre Karaciğer İlişkili Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi **62**
6.11.5. Tanı Gruplarına Göre Başvuru Ultrasonografi Bulguları **63**
6.11.6. Tanı Gruplarına Göre Histopatolojik Değerlendirme **63**
6.11.7. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Başvuru Sırasındaki Child-Pugh Sınıflaması ve Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalığı (PELD) skorlaması **65**
6.11.8. Tanı Gruplarına Göre Hastaların İzlemi **65**
6.12. Hastaların Başvuruda ve Son Kontrolde Nütrisyon Durumlarının Değerlendirilmesi **66**
7. TARTIŞMA **67**
7.1. Hastaların Demografik Verilerinin Yorumlanması **67**

7.2. Belirtilerin, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulgularının Başvuruda Değerlendirilmesi 71
7.3. Hastaların Endoskopik ve Histopatolojik Bulguların Yorumlanması 74
7.4. Hastaların Tedavi, Prognoz, Sağkalım Özelliklerinin Yorumlanması 75
7.5. Child Pugh Skoru/PELD Yorumlanması 77
7.6. Nütrisyon Durumu Değerlendirilmesi 77
8. SONUÇ 79
9. KAYNAKLAR 84
10. EKLER 104
Ek-1: Veri Tarama Formu 104

SİMGELER ve KISALTMALAR

α1AT : Alfa-1 antitripsin

ABC : Adenozin trifosfat bağlayıcı kaset

AE : Apikal klorür-bikarbonat anyon değiştirici

AFP : Alfafetoprotein

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

ARC : Artrogripozis renal disfonksiyon ve kolestaz sendromu

ASBT : Apikal sodyum bağımlı safra asidi taşıyıcısı

ASD : Atriyoseptal defekt

AST : Aspartat aminotransferaz

ATP : Adenozin trifosfat

β : Beta

BA : Biliyer atrezi

BCSIL : Ubikinol-sitokrom c redüktaz kompleks şaperon eksikliği

BGA : Boya göre ağırlık

BKİ : Beden kitle indeksi

BRİK : Bening rekürren intrahepatik kolestaz

BSEP : Safra tuzu atılım pompası

BT : Bilgisayarlı tomografi

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CFTR : Kistik fibrozis transmembran regulatör

Cl : Klor

CMV : Sitomegalovirüs

CP : Child-Pugh skorlaması

CRP : C-reaktif protein

ÇUZYA : Çok uzun zincirli yağ asiti

DGUOK : Deoksiguanozin kinaz

DNA : Deoksiribonükleik asit

EBV : Epstein Barr virüs

ERKP : Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

FAA : Fumarilasetoasetat

FAH : Fumariloasetoasetat hidrolaz

FIC : Familyal intrahepatik kolestaz geni

FXR : Farnesoid X reseptörü

GALD : Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı

GALT : Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz

GGT : Gama glutamil transpeptidaz

HCC : Hepatoselüler karsinom

HCO3 : Bikarbonat

HSV : Herpes simplex virüsü

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA : İnsan lökosit antijeni

HPE : Hepatik portoenterostomi

HSV : Herpes simpleks virüs

Ig : İmmunglobülin

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü

K : Potasyum

KF : Kistik fibrozis

LAL : Lizozomal asit lipaz

LCT : Uzun zincirli trigliserit

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LXR : Karaciğer X reseptörü

MCT : Orta zincirli trigliserit

MDR : Multidrug rezistans ilişkili protein

MHC : Major doku uygunluk kompleksi

MPV 17 : Mitokondriyal iç zar proteini

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MRKP : Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

MRP : Multidrug rezistans protein

mtDNA : Mitokondrial deoksiribonükleik asit

Na : Sodyum

NR1H : Nükleer reseptör alt subfamilyal 1, grup H

NTCP : Na-taurokolat ko-transport proteini

OATP : Organik anyon taşıyıcı polipeptit ailesi

OD : Otozomal dominant

OEH : Ortalama eritrosit hacmi

OR : Otozomal resesif

OST : Organik salut taşıyıcısı

PAS : Periodik asit-schiff boyası

PELD : Pediyatrik son dönem karaciğer hastalığı skorlaması

PFİK : Progresif familyal intrahepatik kolestaz

PH : Portal hipertansiyon

PKHD : Polikistik böbrek ve karaciğer hastalığı

PPAR : Peroksizom proliferatör aktive reseptör

PT : Protrombin zamanı

SCO1 : Sitokrom C oksidaz

SERAC1 : Serin aktif alan içeren protein 1

TJP **:** Tight junction protein (Sıkı bağlantı proteini)

TORCH **:** Toxoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs ve diğerleri

TPN **:** Total parenteral nütrisyon

TRMU **:** Mitokondriyal tRNA-özgül 2-tiyouridilaz eksikliği

TSH **:** Tiroid stimulan hormon

UDKA **:** Ursodeoksikolik asit

USG **:** Ultrasonografi

VSD **:** Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Safra içeriği 8
Şekil 2. Karaciğerde sinüzoidal ve kanaliküler taşıyıcı sistemler 9
Şekil 3. Todani Sınıflaması ve insidansları 15
Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı 47
Şekil 5. Hastaların sağkalım özellikleri 58
Şekil 6. İzlemde yaşamlarını kaybeden hastaların tanı dağılımı 59
Şekil 7. Hastaların tanı alt grupları 59
Şekil 8. Hastaların başvuruda ve son kontrolde nütrisyon durumunun değerlendirilmesi 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hepatoselüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar 10
Tablo 2. Bebeklik döneminde kolestaz nedenleri 12
Tablo 3. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 1-5'in temel özellikleri 20
Tablo 4. Kolestatik karaciğer hastalığında tanıya yaklaşıma yardımcı laboratuvar tetkikleri 34
Tablo 5. Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda önerilen makrobesin ve mikrobesin desteği 39
Tablo 6. Beş yaşından küçük çocukların beslenme durumu değerlendirilmesi 43
Tablo 7. Yaşa göre hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi alt değerleri 43
Tablo 8. Hastaların öyküdeki özellikleri 48
Tablo 9. Başvuruda nütrisyon durumu ve patolojik fizik inceleme bulguları 50
Tablo 10. Tanıda patolojik laboratuvar bulguları 51
Tablo 11. Tanıda etiyolojiye yönelik yapılan tetkikler 52
Tablo 12. Tanıda Child Pugh sınıflaması ve Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorları 53
Tablo 13. Hastaların ultrasonografi bulguları 54
Tablo 14. Hastaların ekokardiyografi bulguları 54
Tablo 15. Hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları 55
Tablo 16. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları 55
Tablo 17. Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması ve sağkalım oranları 56
Tablo 18. Hastaların tanı gruplarına göre başvuruda demografik özellikleri, yakınmaları, özgeçmiş soygeçmiş öyküleri 61
Tablo 19. Tanı gruplarına göre başvuruda yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık z-skorları ve nütrisyon durumları 62
Tablo 20. Tanı grupları laboratuvar tetkikleri kıyaslaması 63
Tablo 21. Tanı gruplarına göre histopatolojik değerlendirme 64
Tablo 22. Tanı grupları başvuru Child Pugh sınıflaması ve Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorlaması 65
Tablo 23. Tanı gruplarına göre karaciğer nakil durumu 65
Tablo 24. Hastaların başvuruda ve son kontrolde nütrisyon durumunun değerlendirilmesi 66

1. ÖZET

Amaç: Kolestatik karaciğer hastalıkları bebeklik döneminde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Tanının erken dönemde konulması ve tedaviye erken başlanması prognozu etkilemektedir. Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen bebeklerin demografik özellikleri, öykü, fizik inceleme, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik tetkiklerinin değerlendirilerek etiyolojik nedenlerin ortaya konması, tedavilerin ve izlemde görülen komplikasyonların incelenerek prognoza etki edebilecek durumların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 01.01.2012-01.01.2022 tarihleri arasında kolestatik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmiş olan 0-12 ay aralığındaki 87 bebeğin demografik verileri, başvuru ve izlem sürecinde klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, aldıkları tanılar, başlanan tedaviler, komplikasyonlar ve prognozları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortanca başvuru yaşı 78 gün (4-357 gün) idi ve 50'si (%57,5) erkekti. Etiyolojik gruplandırmada en sık obstrüktif nedenler ile ilişkili kolestaz (36 hasta, %41) olup, 32'si (%36,7) biliyer atrezi, 2'si (%2,2) kolelitiyazis/safra çamuru ilişkili kolestaz, 2'si (%2,3) koledok kisti ilişkili kolestazdı. Genetik ve metabolik nedenli kolestazı olan 18 (%20) hasta vardı. Bunların 4'ü (%4,5) PFİK tip 1, 6'sı (%6,8) PFİK tip 2, 2'si (%2,3) PFİK tip 3, 3'ü (%3,4) tirozinemi, 1'i (%1,1) Alagille sendromu, 1'i (%1,1) galaktozemi, 1'i (%1,1) Zellweger sendromu idi. İlaç-toksin ilişkili kolestaz tanı grubunda beş (%5,7) hastada total parenteral nütrisyon ilişkili kolestaz gelişmişti. Geri kalan 28 (%32,2) hastanın kolestaz nedeni belirlenemedi.

Tüm hastalarda başvuruda sarılık mevcuttu. Hastaların %55,2'sinde akolik dışkı, %37,9'unda karın şişliği, %33,3'ünde kilo alamama, %21,8'inde kusma, %17,3'ünde kaşıntı, %10,3'ünde ishal, %2,3'ünde hematemez, %2,3'ünde burun kanaması vardı. Akolik dışkılama sıklığı obstrüktif kolestazı olanlarda genetik/metabolik hastalık ve nedeni bilinmeyen kolestaz gruplarına göre göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,0001, p=0,0001). Kaşıntı sıklığı genetik/metabolik nedenlerle kolestazı olanlarda, obstrüktif ve nedeni bilinmeyen gruba göre daha sıktı (sırasıyla p= 0,006, p=0,01). Obstrüktif nedenlerle kolestaz gelişen grupta preterm doğum sıklığı genetik/metabolik hastalık ve nedeni bilinmeyen kolestaz gruplarına göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,001, p=0,006,). Ailede

karaciğer hastalığı öyküsü genetik/metabolik tanı grubunda obstrüktif tanı grubuna göre daha fazla olduğu görüldü (p=0,001). Obstrüktif nedenlerle gelişen kolestaz grubunda GGT düzeyleri diğer genetik/metabolik ve nedeni bilinmeyen kolestatz gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Karaciğer biyopsi değerlendirmelerinde hepatositlerde dev hücre formasyonu da genetik/metabolik hastalık grubunda obstrüktif nedenli kolestaza göre istatisitiksel olarak anlamlı olarak daha sık gözlendi (p=0,03).

Hastaların toplam izlem süresi ortanca 2 yıl (2,4 ay-11 yıl) idi. Biliyer atrezi tanılı 32 hastanın 26'sına (%29,9) ortanca 2 ayda (12 gün - 4 ay) Kasai operasyonu yapılmıştı. Kolestatik karaciğer hastalığı ile izlenen hasta grubumuzun 26'sına (%29,9) izlemlerinin ortanca 13,2 ayında (4,8 ay- 8,8 yıl) karaciğer nakli yapıldı. Karaciğer nakli olma sıklığı açısından gruplar arası anlamlı fark görülmedi. (p>0,05)

Başvuruda nedeni bilinmeyen kolestazı olan hastalarda, obstrüktif ve genetik/metabolik hastalık ilişkili kolestazı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük kilolu olma sıklığı yüksekti (p=0,04). Hastaların başvurudaki ve son kontroldeki beslenme durumları karşılaştırıldığında akut malnütrisyon sıklığında anlamlı olarak azalma olduğu belirlendi (p=0,005).

Sonuç: Bebeklerde kolestatik karaciğer hastalıkları birçok farklı nedenle ortaya çıkmaktadır. Semptomlar, muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, histopatolojik incelemeler, görüntüleme yöntemlerinde özgül bulgular sınırlıdır. Günümüzde tanısal yöntemlerin gelişmesi, genetik testlerin yaygınlık kazanması nedeniyle tanısız olguların sayısı giderek azalmaktadır. Uygun ve erken başlanan tedaviyle nütrisyonel durumun düzelmesi, komplikasyonların azaltılması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Bebeklik dönemi, karaciğer hastalığı, kolestaz.

2. ABSTRACT

Aim: Cholestatic liver diseases cause serious morbidity and mortality in infancy. Early diagnosis and early initiation of treatment may affect prognosis. In our study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, history, physical examination, laboratory, radiologic and histopathologic findings of infants who were followed up with cholestatic liver disease, to reveal the etiologic causes and to determine the conditions such as treatments and complications that may affect the prognosis.

Materials and Methods: Demographic data, clinical, laboratory and radiological findings, diagnoses, treatment, complications and prognoses of 87 infants between 0-12 months of age who were followed up with a diagnosis of cholestatic liver disease between 01.01.2012-01.01.2022 in the Department of Pediatric Gastroenterology, Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, were evaluated retrospectively.

Results: The median age at presentation was 78 days (4 - 357 days) and 50 (57.5%) were male. The obstructive conditions related cholestasis (36 patients, 41%) were the most common causes, included biliary atresia (32 patients, 36.7%), cholelithiasis/biliary sludge (2 patients,2/2%), choledochal cyst (2 patients, 2.3%). There were 18 patients (20%) with cholestasis due to genetic and metabolic diseases. Of these, 4 patients (4.5%) were diagnosed with PFIC type 1, 6 patients (6.8%) with PFIC type 2, 3 patients (3.4%) with tyrosinemia, 2 patients (2.3%) with PFIC type 3, 1 patient (1.1%) with Alagille syndrome, 1 patient (1.1%) with galactosemia and 1 patient (1.1%) with Zellweger syndrome. In the drug-toxin associated cholestasis group, 5 patients (5.7%) were diagnosed with total parenteral nutrition-associated cholestasis. The cause of cholestasis could not be determined in the remaining 28 (32.2%) patients.

All patients had jaundice at presentation. The complaints of the patients were as following; acholic stools (55.2%), abdominal distension (37.9%), weight loss (33.3%), vomiting (21.8%), pruritus (17.3%), diarrhea (10.3%), hematemesis (2.3%), and epistaxis (2.3%). The frequency of acholic stool was significantly higher in patients with obstructive cholestasis compared to the genetic/metabolic diseases and unknown etiology (respectively p=0.0001, p=0.0001). Pruritus was more frequent in patients with cholestasis due to genetic/metabolic causes compared to obstructive causes and unknown etiology (p= 0.006, p=0.01). The frequency of preterm delivery was lower in the group with cholestasis due to obstructive causes compared to the patient with cholestasis related to genetic/metabolic

disease and unknown etiology (respectively, p=0.006, p=0.001). Family history of liver disease was higher in the genetic/metabolic diagnosis group than in the obstructive diagnosis group (p=0.001). Patients with cholestasis related to obstructive causes had significantly higher gamma glutamly tranferase levels than cholestasis related to genetic/metabolic disease and unknown etiology (p<0.001, p<0.001). In liver biopsy evaluations, giant cell formation in hepatocytes was also statistically significantly more frequent in the genetic metabolic disease group than in the obstructive cholestasis group (p=0.03).

The median total follow-up period was 2 years (2.4 months - 11 years). Kasai operation was performed in a median of 2 months (12 days-4 months) in 26 (29.9%) patients who diagnosed of biliary atresia. Liver transplantation was performed in 26 patients (29.9%) at a median follow-up of 13.2 months (4.8 months-8.8 years). There was no significant difference between the groups in terms of liver transplantation status (p>0.05).

The frequency of underweight was statistically significantly higher in patients with cholestasis of unknown cause at admission compared to the obstructive and genetic metabolic groups (p=0.04). The evaluation of nutritional status at the last follow-up visit revealed a significantly decrease in acute malnutrition frequency compared to first evaluation (p=0.005).

Conclusion: Cholestatic liver diseases in infants occur for many different reasons. Specific findings in physical symptoms, examination findings, laboratory tests, histopathologic examinations and imaging methods are limited. Today, the number of undiagnosed cases is gradually decreasing due to the development of diagnostic methods and the widespread use of genetic tests. Improvement in nutritional status and reduction of complications are possible with appropriate and early treatment.

Key Words: Cholestasis, liver disease, infancy

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestaz; safra sentez, sekresyon ya da akım bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan ve konjuge bilirubin artışı ile karakterize bir durumdur. Total serum bilirubin düzeyi >5mg/dl olduğunda direkt bilirubin düzeyinin total bilirubin düzeyinin %15-20'sinden fazla olması ya da total serum bilirubin düzeyi <5mg/dl ise direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dl'nin üzerinde olması kolestaz olarak tanımlanmaktadır (1).

Kolestaz ilk 28 günde ortaya çıktığında yenidoğan kolestazı olarak adlandırılmaktadır, ancak her yaşta kolestaz görülebilir. Safra oluşumunun ve/veya akımının azalmasına neden olan obstrüktif, metabolik, genetik, enfeksiyöz, otoimmün, sistemik hastalıklar, toksin maruziyeti, ilaç kullanımı gibi nedenlerle gelişebilir. Kolestatik karaciğer hastalığına yol açan nedenin ortadan kaldırılması ya da etkin tedavisi ilerleyici karaciğer hasarını önlemekte ve sağkalımı artırabilmektedir. Bu nedenle kolestatik sarılığın erken dönemde fark edilmesi ve doğru tanı konulması prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Yaklaşık 2500 canlı doğumda bir kolestatik sarılık geliştiği bildirilmiştir. Yenidoğan ve bebeklik döneminde sıklıkla biliyer atrezi (BA) (%35-41), progresif familyal intrahepatik kolestaz (%10-15), prematürite (%10), Alagille sendromu (%2-6), konjenital enfeksiyonlar (%1-2), metabolik hastalıklar (%2-3), endokrinopatiler (%1-2), mitokondriyal hepatopati (%1-2) gibi nedenlerle ilişkili olduğu bildirilse de, olguların %13-30 sıklığında sebebi bulunamayabilmektedir (2, 3). Kolestatik bir bebekte altta yatan nedeni belirlemek için yapılan değerlendirmede, sarılığın başlama zamanı, eşlik eden yakınmalar, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulaması, büyüme ve gelişme, fizik inceleme, laboratuvar ve görüntüleme bulguları son derece önemlidir. Ayrıntılı fizik muayene ile patolojik ve dismorfik bulgular, nörolojik, kardiyak etkilenim, portal hipertansiyon ve olası komplikasyonları değerlendirilmelidir.

Öncelikle tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, protrombin zamanı ve INR (International normalized ratio) düzeyi değerlendirilmeli ve olası enfeksiyöz, metabolik ve genetik etiyolojiye yönelik testler yapılmalıdır. Abdominal ultrasonografi (USG) ile hem obstrüktif nedenler dışlanmaya çalışılmalı hem de karaciğerin parankimi, damarsal yapılar, portal hipertansiyon ilişkili bulgular belirlenmelidir.

Karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olmasına karşın kolestatik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır. Son yıllarda yeni nesil genetik sekans testlerin hızla gelişmesi ile, genetik bozukluklarla ilişkili hastalıkların tanısı konulabilmektedir. Hem

metabolik testlerin hem de genetik testlerin daha yaygın kullanılması ile yıllar içinde idiyopatik olarak adlandırılan kolestatik karaciğer hastalığı sıklığı azalmaktadır (4).

Özellikle tedavi edilebilen ve karaciğer hasarının ilerlemesinin engellenebileceği nedenlerin hızla belirlenerek gerekli yaklaşımların yapılması sağkalımı etkilemektedir. Eğer neden saptanamıyorsa ya da özgül bir tedavisi yoksa, devam eden karaciğer hasarı nedeni ile son dönem karaciğer yetmezliği gelişmektedir, bu durumda tek sağkalım şansı karaciğer naklidir (5).

İlerleyici ya da geriye döndürülemeyen kolestatik karaciğer hastalığı olan bir bebeğin uzun süreli izleminde beslenmesinin düzenlenerek büyüme ve gelişmesinin desteklenmesi, aşılarının tamamlanması, varsa kaşıntının giderilmeye çalışılması, yaşam kalitesinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır.

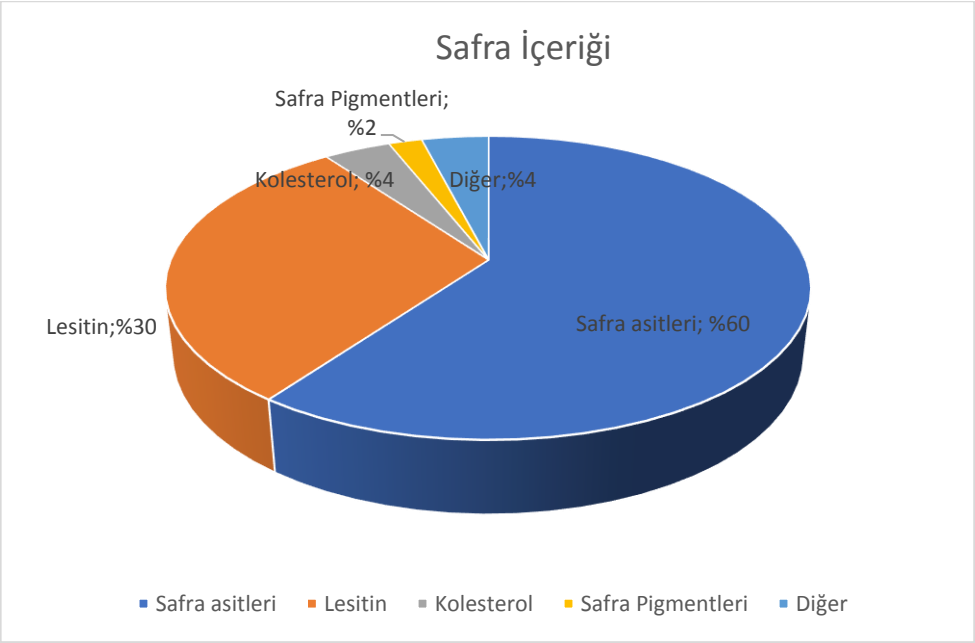
Bebekler kronik karaciğer hastalığı ilişkili asit, kanama, hipersplenizm, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlar yakından izlenmeli, gereken durumlarda uygun destek verilmelidir. İzlemde dekompanse karaciğer yetmezliği gelişen hastalar yaşam için tek şans olan karaciğer nakline hazırlanmalıdır.

Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalığı ile izlenen 0-12 ay aralığındaki bebeklerin, demografik özelliklerinin, öykü, fizik inceleme, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelerinin gözden geçirilerek, etiyolojik nedenlerin ortaya konması, verilen tedavilerin, izlemde görülen komplikasyonların ve prognozun belirlenmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Karaciğerde Safra Sentezi, Safranın İçeriği, İşlevi ve Atılımı

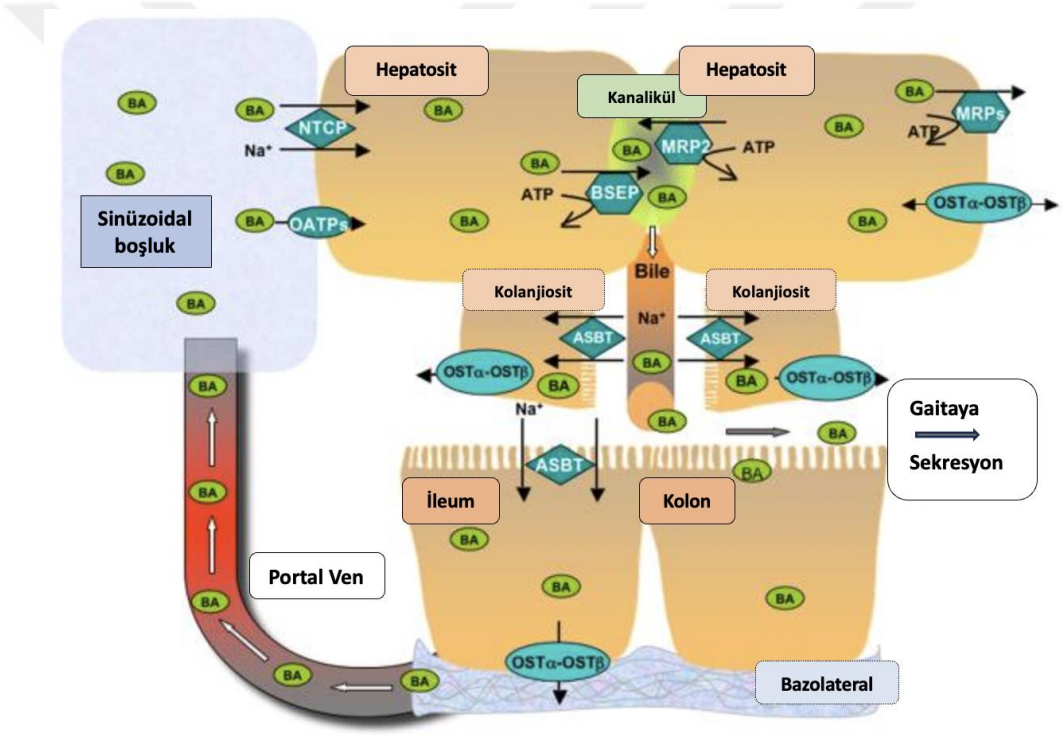
Safra en çok safra tuzları olmak üzere, fosfolipit, kolesterol, steroid hormonlar gibi lipitler, amino asitler, enzimler, bilirubin gibi organik anyonlar, sodyum (Na), bikarbonat (HCO3) ve klor (Cl) gibi elektrolitleri içeren, ağır metallerin, ilaçların, toksinlerin atılımını sağlayan, %95'i sudan oluşan hepatositlerden salgılanan kompleks bir sıvıdır (Şekil 1). Karaciğerden günlük 600-1200 ml safra salgılanır (6). Safra, besinlerdeki lipitlerin, yağda eriyen vitaminlerin bağırsakta emilim ve sindirimini, bilirubin, kolesterol gibi endojen bileşiklerin, toksinlerin ve ilaçların vücuttan atılımını sağlamaktadır. Lipitler ile miçel kompleksler oluşturup yağların taşınmasına da katkıda bulunur (7). Safra içeriğinin yaklaşık %30-40'ını fosfolipitler oluşturur, miçel oluşumu ve kolesterol çözünürlüğünde etkilidirler. Kolesterol safranın %4'ünü, safra pigmentleri ise %2'sini oluşturmaktadır. Geri kalan bileşenler ise lipovitaminler, östrojen steroidleri, immunglobülinler ve sudur (8). Safra asit sentezi karaciğerde gebeliğin 12. haftasından itibaren başlamaktadır. Safra asitleri kolesterolden sentezlenen, hem polar hem de non-polar yüzey taşıyan, 20-24 karbonlu, streoid yapısında ana safra bileşenleridir. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Fizyolojik pH'da çözünürlükleri çok düşüktür. Çözünürlüklerini korumak için hepatositte taurin ve glisin ile konjuge edilerek primer safra tuzları oluşturulur. Bağırsak lümeninde ise primer safra asitleri bakteriler tarafından 7α-hidroksilaz enzimi ile sekonder safra asitleri formu olan deoksikolik asit ve litokolik asite dönüştürülürler. Bu formun konjugasyonu ile de sekonder safra tuzları oluşmaktadır (9). Safra tuzlarının %90'ı terminal ileumdan geri emilir. Emilimin 1/3'ü difüzyonla proksimal kısımdan, kalanı da aktif transport yolu ile distal kısımdan olur. Emilen safra asitleri aktif taşıma ile portal dolaşıma geçer, kanda albümin ile non-kovalent bağlarla kompleksler oluşturarak taşınır, portal ven aracılığıyla sinüzoidlere gelirler, sinüzoid membranından Na+/K+-ATPaz (Sodyum-Potasyum-adenozin trifosfataz) yardımı ile aktif olarak Na ko-transportu ile hepatosit içerisine taşınırlar. Hücre içinde de özel proteinlere bağlanarak taşınan safra asitleri, daha sonra kanaliküler alana salgılanırlar. Hücre içi ve kanaliküler arası safra asit konsantrasyon farkı mevcuttur. Kanaliküler lümende yer alan sıkı bağlantılar (tight junction) safra asitleri ve diğer büyük moleküllerin safradan difüzyonunu engellerken, safraya su ve küçük iyonların geçişine izin verir. Kolestatik karaciğer hasarında sıkı bağlantıların bozulması kanaliküler ozmotik konsantrasyon farkının kaybına yol açabilir (10).



Şekil 1. Safra içeriği

Safra tuzlarının safraya atılmaları, duodenuma geçişleri, bir kısmının bağırsaklarda sekonder safra asitlerine çevrilmesi, safra asitlerinin geri emilerek portal kanla karaciğere dönmeleri ve yeniden bağırsağa atılmalarından oluşan süreç enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır. Enterohepatik dolaşım günde 4-10 kez döngüsel olarak devam etmektedir, gece açlıkta yavaşlar yemeklerle artar. Safra tuzları ve organik anyonların hepatosite alınımında bazolateral membranda iki önemli taşıyıcı sistem bulunmaktadır. Birincisi Na-taurokolat kotransport proteini (NTCP) tarafından gerçekleştirilen, Na/K ATPaz oluşturduğu elektrokimyasal gradiyent ile iki Na ve bir safra asitinin hücre içine alındığı sistemdir. İkinci sistem safra asidinden ve sodyumdan bağımsız çalışan organik anyon taşıyıcı polipeptid ailesi (OATP) sistemidir. Kanaliküler membran üzerinden safra asitlerinin atılmasında, monovalan safra tuzu atılım pompası (bile salt excretory pump, BSEP), multidrug rezistan protein (MRP) 2 ve multidrug rezistans ilişkili protein (MDR) 3 rol oynar. Bu taşıyıcı proteinler ATP bağlayıcı kaset (ABC) grubundaki transport pompalarıdır ve hız kısıtlayıcı basamak burada gerçekleşir (11). Transport pompalarından MDR 1; kalsiyum kanal blokerleri, lipofilik katyonlar, siklosporin A ve sitotoksinlerin eksresyonunda etkilidir, safra oluşumundaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ekstrahepatik organlarda da etkisi olduğu düşümülmektedir. Multidrug rezistans ilişkili protein (MDR) 3 ise karaciğere özgü fosfotidilkolini transportunda etkili proteindir. Fosfatidilkolin safra asitleri ve kolesterol ile birlikte karışık miçeller oluşturur. Multidrug rezistan protein (MRP) 2 de kanaliküler membrandan sülfat konjugatları, glutatyon gibi birçok organik anyonun atılmasını sağlar (12). Taurin ve glisin ile konjugasyona uğramış safra asitlerinin hücre dışına atılımında görevli ATP bağımlı taşıma sistemi olan BSEP, hepatositlerin apikal ve kanaliküler membranlarında, kolanjiositlerde,

enterositlerde eksprese olur. Safra havuzunun düzenlenmesinde, hidrofobik safra asitlerinin enterohepatik yolda eliminasyonunda rol oynar (13). Bazolateral membranda ek olarak safra asidi aktarım pompaları, MRP3, MRP4, heterodimerik organik salut taşıyıcı (OST) α/β ve apikal sodyum bağımlı safra asidi transporter (ASBT) alternatif sinüzoidal safra asidi aktarımı için yedek pompalar olarak mevcuttur. Normal koşullarda bu pompalar düşük seviyede eksprese edilirler, ama kolestaz durumu geliştiğinde veya teröpatik ilaçlarla uyarılabilirler. Apikal klorür-bikarbonat anyon değiştirici (AE) izoform 2 olarak hepatositlerde ve kolanjiositlerde lokalizedir, bikarbonat atılımına aracılık eder (14). Klor safranın başlıca inorganik anyonudur ve salınımı kolanjiositlerde eksprese olan kistik fibrozis transmembran düzenleyicisi (CFTR) tarafından olur ve bikarbonat atılımını yönlendirir. Sinüzoidal ve kanaliküler sistemler Şekil 2'de gösterilmiştir (15)



NTCP: Na^+-taurokolat ko-transport polipeptit, **MRP2**: Multidrug rezistans ilişkili protein 2, **OATP**: Organik anyon transport polipeptiti, **BSEP:** Safra tuzu atılım pompası, **OST α/β**: Organik salut taşıyıcı alfa/beta, **ASBT:** Apikal sodyum bağımlı safra asidi transporter

Şekil 2. Karaciğerde sinüzoidal ve kanaliküler taşıyıcı sistemler (15)

Primer aktif transport sistemlerinin yanı sıra enerji bağımlı olmayan taşıma mekanizmaları da safra oluşumunda etkilidir. Hücreler arası ve subkanaliküler veziküllerin ekzositozu, nükleotidaz ve peptidaz aktiviteleri, safra kanaliküllerinin periyodik kontraksiyonu, hepatositler ile kolanjiyositlerdeki elektrolit taşıyıcıları ve iyon kanalları ATP bağımlı olmayan sistemler arasında sayılabilir.

Safra asidi sentezi ve safra asit taşıyıcılarının ekspresyonu esas olarak farnesoid X reseptörü (FXR), karaciğer X reseptörü (LXR), peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) gibi nükleer reseptörler tarafından düzenlenir. Farnesoid X reseptörü (FXR) endojen safra asitlerine yüksek afinitesi ile bilinen en önemli nükleer reseptördür (16). Kolestatik karaciğer hastalığında FXR gibi düzenleyiciler aracılığıyla safra asidi atımını sağlayan BSEP ile OSTs, MRP3, MRP4 gibi alternatif yolaklar aktive edilirken geri alım pompaları, özellikle hepatosit bazolateral membranındaki NTCP ve ileal epiteldeki ASBT'nin ekspresyonu inhibe edilir. Bu durum, hücre içi safra asidi toksisitesini önlemek için ana hepatoselüler savunma mekanizmasıdır (17). Hepatobiliyer taşıyıcı fonksiyon bozuklukları, kolestaz gelişiminde yatkınlık oluşturmaktadır ve birçok hepatobiliyer hastalığın ve bazı karaciğer dışı intestinal hastalıkların patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedi. Hepatoselüler transport sisteminde yer alan proteinler, kodlayan genler, işlevleri ve ortaya çıkan mutasyonların neden olduğu kolestatik hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hepatoselüler transport proteinleri ve ilişkili hastalıklar (18)

Gen	**Protein**	**Fonksiyon**	**Hastalık**
ATP81B	FIC 1	ATPaz, kanaliküler membranın iç zarıyla dış zarı arasında aminofosfolipit translokaz olarak görev yapar	PFİK 1
ABCB11	BSEP	Kanaliküler protein, kanaliküler yüzeyde safra asit taşıyıcı pompası olarak görev yapar	PFİK 2
ABCB4	MDR 3	Kanaliküler protein, kanaliküler membranda fosfolipit flippaz olarak görev yapar	PFİK 3, gebelik kolestazı, kolelitiyazis
ABCC7	CFTR	Klor kanalı	Kistik fibrozis
ABCC2	MRP2	Organik anyonlar ve konjuge bilirubinin transportu	Dubin-Johnson sendromu

ATP8B1: ATPase fosfolipit transport 8-B1, **ABCB11**: ATP bağlayıcı kaset alt ailesi B-11, **ABCB4:** ATP bağlayıcı kaset alt ailesi B 4, **ABCC7**: ATP bağlayıcı kaset alt ailesi C 7, **ABCC2:** ATP bağlayıcı kaset alt ailesi C-2, **FIC1**: P-tip ATPaz proteini, **BSEP:** Safra tuzu eksport pompası, **MDR3:** multidrug rezistans ilişkili protein-3, **CFTR**: Kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyici, **MRP2:** Multidrug rezistans ilişkili protein 2, **PFİK**: Progresif familyal intrahepatik kolestaz

4.2. Kolestaz Tanımı ve Nedenleri

Sarılık hayatın ilk 2 haftasında bebeklerde oldukça sık rastlanan bir bulgudur ve çoğunlukla indirek hiperbilirubinemi ile ilişkilidir (19). Genellikle fizyolojik sınırlar içindedir ve tedavisiz düzelir. On dört günden daha uzun süren sarılıkta herhangi başka bir belirti olmasa da kolestazı dışlamak için direkt bilirubin düzeyi ölçülmelidir. Karaciğerde safra yapımının veya taşınımının bozulması ya da intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarda obstrüksiyon sonucu safra akımının bozulması kolestaza neden olabilir (20, 21). Total serum

bilirubin düzeyi >5mg/dl olduğunda direkt bilirubin düzeyinin total bilirubin düzeyinin %15-20'sinden fazla olması ya da total serum bilirubin düzeyi <5mg/dl ise direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dl'nin üzerinde olması kolestaz olarak tanımlanmaktadır (1).

Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan kolestaz yenidoğan kolestazı olarak adlandırılmaktadır, ancak ilk 28 güne sınırlı değildir. Yaklaşık 2500 canlı doğumda bir kolestatik sarılık geliştiği bildirilmiştir. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde daha sık görülmesinin nedeni safra oluşumunu ya da akımını sağlayan mekanizmaların daha büyük yaş gruplarına göre olgunlaşmamış ve daha duyarlı olmasındandır. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının immatüritesi de hayatın ilk altı ayı boyunca devam etmektedir. Prematüre bebeklerde daha sık görülmesi immaturite ve uzun süreli total parenteral nütrisyonun verilmesi ile ilişkilidir (2). Kolestaz tüm yaş gruplarında görülebilir ve hepatobiliyer hastalığın önemli bir belirtisidir. Safra oluşumunun ve/veya akımının azalmasına neden olan obstrüktif, metabolik, genetik, enfeksiyöz, otoimmün, sistemik hastalıklar, toksin maruziyeti, ilaç kullanımı gibi nedenlerle gelişebilir (22). Yenidoğan ve bebeklik döneminde sıklıkla biliyer atrezi (%35-41), progresif familyal intrahepatik kolestaz (%10-15), prematürite (%10), Alagille sendromu (%2-6), konjenital enfeksiyonlar (%1-2), metabolik hastalıklar (%2-3), endokrinopatiler (%1-2), mitokondriyal hepatopati (%1-2) gibi nedenlerle ilişkili olduğu bildirilse de, olguların %13-30 sıklığında sebebi bulunamayabilmektedir (3, 23). Daha önceleri sık oranda olan idiyopatik neonatal hepatit olarak kabul edilen olguların yıllar içinde gelişen tanı yöntemleri ile altta yatan bir bozukluğa ikincil geliştiği belirlenmiştir (4, 24). Bebeklik döneminde görülen kolestaz nedenleri Tablo 2'de verilmiştir (25).

Tablo 2. Bebeklik döneminde kolestaz nedenleri

Obstruktif nedenler

- Biliyer atrezi
- Koledok kistleri
- Safra kanal azlığı
- Safra taşı/çamuru
- Koyulaşmış safra tıkacı
- Safra kanallarına bası yapan kitle
- Neonatal sklerozan kolanjit
- Safra kanallarının spontan perforasyonu

Enfeksiyon ilişkili nedenler

- Viral enfeksiyonlar
  - Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs, Varisella zoster, Rubella, Ekovirüs, Enterovirrüs, Adenovirüs, Reovirüs, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Parvovirüs B19, Ebstein Barr virüs (EBV), Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü
- Bakteriyel enfeksiyonlar
  - Sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, sifiliz, tifüs, Listeria monositogenez, tüberküloz
- Paraziter enfeksiyonlar
  - Sıtma, Toksoplazma
- Fungal enfeksiyonlar
  - Kandida, histoplazma

Metabolik/genetik nedenler

- Aminoasit metabolizması bozuklukları: Tirozinemi
- Lipit metabolizması bozuklukları: Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Wolman hastalığı, yağ asidi oksidasyon bozuklukları
- Karbohidrat metabolizması bozuklukları: Galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı tip IV
- Üre siklus bozukluğu: Sitrin eksikliği
- Safra asit biyosentez bozuklukları
- İkincil safra asit metabolizması bozuklukları: Ailesel ilerleyici intrahepatik kolestaz
- Bilirubin metabolizma bozuklukları: Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu
- Mitokondrial hastalıklar
- Konjenital glikozilasyon bozuklukları
- Peroksizomal hastalıkalar
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Kistik fibrozis
- Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı
- Mitokondriyal hepatopatiler
- Diğer: Alagille sendromu, Aagenes sendromu, Artrogripozis-renal disfonksiyon- kolestaz sendromu

Toksik nedenler

- Total parenteral beslenme ilişkili kolestaz
- İlaç ilişkili kolestaz

Endokrin nedenler

- Panhipopituitarizm
- Hipoadrenalizm
- Hipotiroidi/hipertiroidi

Diğer nedenler

- Asfiksi/hipoksi
- İskemi/hipoperfüzyon
- Hemofagositik lenfohistiositozis
- Konjestif sağ kalp yetmezliği
- İdiyopatik neonatal hepatit

4.2.1. Obstrüktif Nedenler

4.2.1.1. Biliyer Atrezi

Biliyer atrezi ekstrahepatik safra yollarının idiyopatik, ilerleyici, fibro-obliteratif hastalığıdır (26). Yenidoğan kolestazına yol açan en sık görülen nedendir ve karaciğer nakil endikasyonlarının başlıca nedenlerinden biridir. İnsidansı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup 8000 - 12000 canlı doğumda bir sıklığında bildirilmiştir. Uzak Doğu ülkelerine bu oran daha yüksektir. Kızlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (27).

Hastalığın iki tipi tanımlanmıştır. Herhangi bir anormali veya malformasyon olmaksızın görülen BA, klasik perinatal (kazanılmış) tip BA'dir ve olguların %70-85'ini oluşturmaktadır. Beraberinde polispleni, portal ven anomalileri, kardiyak anomaliler, abdominal situs inversus, malrotasyon gibi lateralite malformasyonlarının görüldüğü BA ise olguların %15-30'unda bildirilmiştir ve sendromik ya da embriyonik tip BA olarak adlandırılmıştır. Biliyer atrezilerin %5-10 gibi az bir kısmı da konjenital kalp hastalığı, anal atrezi, böbrek anomalileri ile birlikte görülmektedir. Biliyer atrezinin altta yatan nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Patogenez tam olarak açıklanamamıştır ancak genetik, enfeksiyöz, immünolojik, toksinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Reovirüs tip 3, rotavirüs, sitomegalovirüs (CMV), insan papillomavirüs ve EBV gibi etkenlerin ve toksinlerin safra yolağı üzerine zedeleyici etkisi ile ikincil T hücre aracılı immün yanıt ile hasara neden olabildiği düşünülmektedir (27, 28). Sarılık yaşamın ilk 2 haftası içerisinde ortaya çıkar, safra yolunun sklerozan obliterasyonuna bağlı safra akışı etkilenir, akolik dışkı görülür (27). Direkt bilirubin, aminotransferazlar ve gama glutamiltransferaz (GGT) düzeylerinde yükseklik görülmektedir. Ultrasonografide karaciğerde portal hilusda safra kanal artıklarına ait üçgen ya da tübüler şekilli ekojenite bulgusu olan 'triangular kord' bulgusunun görülmesi BA'yi kuvvetle düşündüren bulgudur (29). Safra kesesinin hiç görülmemesi veya kontrakte olması biliyer atrezi açısından anlamlı olabilir ancak duyarlılığı düşüktür (30).

Biliyer atrezinin sendromik tipinde polispleni, vena kavanın retrohepatik dalının görülmemesi gibi bulgular da saptanabilir. Karaciğer biyopsisinde safra kanallarında proliferasyon, portal fibrozis görülebilmektedir. Hepatobiliyer sintigrafi ile Teknesyum-99m ile işaretlenmiş iminodiasetikasitin hepatositlerde metabolize olarak safra yoluyla duodenuma atılımının görülememesi tanıyı destekler. Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografide (MRKP) ekstrahepatik safra yollarının görüntülenememesi de destekleyicidir. Erken teşhis ile

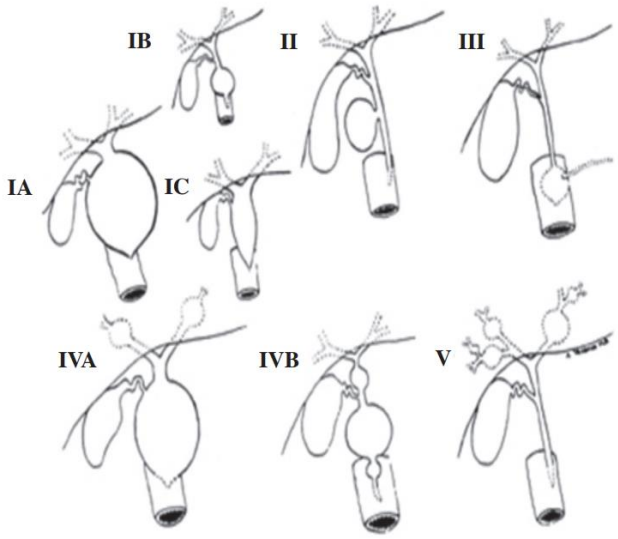
birlikte uzun vadeli sonuçları iyileştirebilmek olasıdır. Tedavi olmayan vakalarda yaşamın ilk yıllarında biliyer siroz, kronik kolestaz, karaciğer yetmezliği gelişir ve ilerleyen süreç ölümle sonuçlanabilir (31-33).

Tanıda altın standart intraoperatif kolanjiografidir. İntraoperatif koloanjiografide duodenuma safra geçişinin görülmemesi BA'nin güçlü bir göstergesidir. Bu durumda oblitere safra kanalının tamamen çıkarılarak, karaciğer hilusuna jejunal bir segmentin ağızlaştırıldığı 'Rouex-en-Y' anastomozu ile hepatoportoenterostominin oluşturulduğu Kasai operasyonu yapılması önerilmektedir, ancak küratif değildir (33). Safra drenajı sağlanırsa kolestaz tablosu gerileyebilir ve daha ileri yaşlarda karaciğer nakli gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu işlemin yaşamın ilk iki ayından önce yapılması başarılı bir safra akışı sağlanması için önemlidir, çünkü 12. haftadan sonra yapıldığında safra akımı sağlanma oranının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir (34). Ne kadar erken dönemde yapılırsa morbitide ve mortalite oranı düşüktür. Erken cerrahi müdahaleye rağmen yeterli safra akımı sağlanamazsa ya da geç tanı konulmuşsa son dönem karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon ve karaciğer nakil ihtiyacı gelişmektedir (35). Portoenterostomi sonrası en sık görülen komplikasyon asendan kolanjittir, tedavi edilmediğinde ölümcül seyredebilir, tekrarlayan kolanjit atakları durumunda prognoz kötüdür (36).

4.2.1.2. Koledok Kistleri

Koledok kistleri genellikle doğuştan gelen intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarının çeşitli seviyelerindeki kistik dilatasyonlarıdır. İnsidansı 100.000'de 1 ile 150.000'de 1 olmak üzere nadir görülmektedir (37). Asya toplumlarında ve kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yenidoğan dönemi kolestazının yaklaşık %2'sini oluşturur ve olguların %80'i çocukluk çağında tanı alır. Uzun süre asemptomatik seyredebileceği gibi karaciğerde fibrozise de neden olabilmektedir. Hepatomegali, sağ üst kadranda kitle, sarılık, karın ağrısı, akolik dışkı gibi belirtilerle tanı alabilirler (38). Patogenezi kesin bilinmemektedir. En sık kabul gören teori pankreatik kanal ile ortak safra kanalının birleşim anomalisi sonucu pankreatik enzimlerin safra kanalında dilatasyonu ve kanal içi geri kaçışa yol açtığı, kanal içerisinde basıncı artırarak dilatasyona ve skar dokusu gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (39).

Anatomik olarak 5 alt tipi mevcuttur, en sık koledokta diffüz genişleme ile seyreden Tip I koledok kisti görülmektedir (Şekil 3) (40, 41).



Tip I (%40-85):
IA: Koledokta kistik dilatasyon
IB: Koledok distalinde fokal segmental dilatasyon
IC: Koledok ve ana hepatik kanalda fuziform dilatasyon
Tip II (%18-20): Ekstrahepatik safra kanal divertikülü
Tip III (%1.4-5.6): Koledokosel
Tip IVA (%18-20): İntra ve ekstrahepatik safra kanallarında birden çok kistik genişleme
Tip IVB: Yalnızca ekstrahepatik safra kanallarında birden çok kistik genişleme
Tip V: İntrahepatik safra kanallarının kistik genişlemesi (Caroli Hastalığı)

Şekil 3. Todani Sınıflaması ve insidansları (41)

Tanıda ultrasonografi değerlidir, MRKP, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP), intraoperatif kolanjiografi ile kistin tipinin belirlenmesinde daha duyarlıdır. Kistin tipine, büyüklüğüne, hastanın klinik durumuna göre Roux-en-Y hepatikojejunostomi ile kistin tamamen çıkarılması veya kist enterostomileri gibi farklı cerrahi girişimler yapılabilir. Cerrahi olarak tedavi edilse bile kolanjiokarsinom oluşma riski olduğu için görüntüleme yöntemleri ile aralıklı kontrol edilmelidir (37).

Caroli hastalığı, intrahepatik safra yollarının segmental veya sakküler olarak farklı çaplarda genişlemeleri nedeniyle ortaya çıkan konjenital malformasyondur (38). Otozomal resesif geçiş gösterir ve Polycystic Kidney and Hepatic Disease1 (PKHD1), Polycystic kidney disease 1 (PKD1) ve PKD2 genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir. Duktuslarda multifokal ve segmental olarak olan genişlemeler, farklı çaplı kistler oluşturur. Bu multifokal kistik genişlemeler bazen tüm biliyer sistemi, bazen de karaciğerin belirli bir segmentini içerir. Caroli hastalığında renal malformasyonlar ve hepatik fibrozis de görülebilir (40). Hastalığın iki alt tipi vardır. Tip I'de kolanjit atakları ve kallikül formasyonu sık görülür. Daha sık görülen Tip II ise karaciğerde fibröz ve portal hipertansiyonla seyreder, kötü prognozludur ve Caroli sendromu olarak adlandırılır. Doğuştan olarak ortaya çıkabileceği gibi, yaşamın 5-20 yılında sessiz kalabilir. Laboratuvar bulguları normal olabilir. Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve USG'de karaciğer içine dağılmış çok sayıda kist tespit edilir. Kistler genişlemiş bir safra yoluyla devamlılık gösterip, içerisinde hava ya da safra taşları görülebilir (42). Asemptomatik kalan olgular tesadüfen görüntüleme sırasında tespit edilir. Semptomatik olanlarda hepatomegali, bakteriyel kolanjit atakları, kolelitiyazis, karın ağrısı, sarılık, kaşıntı,

ishal, intemitant ateş görülmektedir (43). Sık kolanjit atağı geçirenlerde prognoz kötüdür. Ataklar sonrası gelişen abse, amiloidoz, septisemi gibi komplikasyonlar ile hasta kaybedilebilir. Gelişen intrahepatik taşların koledoğa düşmesi ile kolestaz ve pankreatit tablosu görülebilir. Tedavi büyük ölçüde bireysel ve destekleyicidir. Karaciğerde sınırlı bir lobda görülen hastalıkta hepatektomi yapılarak semptomlar kontrol altına alınabilir. Daha yaygın tutulumu olan Caroli hastalığında konservatif tedavi ile birlikte endoskopik girişimler, internal biliyer bypass, karaciğer nakli yapılabilir (44).

4.2.1.3. Safra Kanal Azlığı

Yenidoğan kolestazının nadir nedenlerinden biri de safra kanal azlığıdır. Histopatolojik olarak portal alanda intralobüler safra kanallarının azlığı ile karakterizedir. Normalde safra kanallarının portal alanlara oranı 0.9-1.8 arasındadır, oran < 0.9 olması durumu safra kanal azlığı olarak kabul edilmektedir (45). Enfeksiyöz, metabolik, immünolojik ve genetik nedenlere bağlı olarak inrahepatik safra kanal azlığı görülebilir. Alagille sendromu Notch sinyal yolağındaki kusurdan kaynaklanan, otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren, atipik yüz görünümü, göz, iskelet, kardiyovasküler ve üriner sistem gibi birden fazla sistemin etkilendiği sendromik safra kanal azlığıdır. Belirgin çıkık alın, derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, semer burun ve üçgen yüz görünümü ile karakterize atipik yüz görünümü yaş ilerledikçe belirgin hale gelmektedir. Özellikle pulmoner çıkış yolunu ve damar sistemini etkileyen konjenital kalp hastalığı, kelebek vertebra, gözde pigmenter retinopati, posterior embriyotokson veya ön segment anomalileri, displastik böbrek görülebilir (46, 47). Tipik klinik bulgularla birlikte, belirgin kaşıntı, total kolesterol ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği saptanır. Karaciğer biyopsisinde intrahepatik safra kanallarının azlığı görülür. Tanı genetik inceleme ile desteklenir. Genetik olarak neredeyse olguların %90'ında Jagged1'de (20p12) mutasyon, %5-7'sinde Jagged1'i içeren delesyonlar, %1'inde NOTCH2'de (1p13) mutasyonlar saptanmıştır. Tedavi destekleyicidir (48).

4.2.1.4. Neonatal Sklerozan Kolanjit

Neonatal sklerozan kolanjit, safra yollarının enflamasyon ve fibrozis nedeniyle skleroz, daralma ve yer yer obliterayonu ile seyreden, karaciğer yetmezliğine yol açan çok nadir görülen kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Erkeklerde daha sık görüldüğü ve olguların %40'ında akraba evliliği öyküsü olduğu bildirilmiştir. Sarılık, hepatomegali, akolik dışkı, beslenme sorunları, halsizlik, kilo alamama başlıca belirtilerdir. Yenidoğan döneminde özellikle ilk birkaç hafta içinde klinik özellikleri

belirgin hale gelir. Tanısal çalışmalar klinik, labaratuvar değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımına dayanır. Kolanjiografide tespih tanesi görünümü izlenmesi tanısaldır. Histopatolojik olarak safra tıkaçları, porto portal köprüleşme fibrozisi görülebilir (49). Diğer obstrüktif kolanjiopatilerle klinik, histopatolojik ve görüntüleme özellikleri olarak benzerlikler mevcuttur. Tedavi semptomatiktir. Ursodeoksikolik asit (UDKA) ve oral vankomisin tedavisi kullanılabilir. Endoskopik retrograde kolanjiopankreatografi biliyer darlıkların stent ve balonla genişletilmesinde sıklıkla kullanılsa da küçük bebeklerde çoğunlukla mümkün değildir. Hastalık son evre karaciğer hastalığına ilerlediğinde tek seçenek karaciğer naklidir (50).

4.2.1.5. Safra Taşı ve Çamuru

Prematürite, sepsis, kistik fibrozis, total parenteral nütrisyon, furosemid ve seftriakson gibi çeşitli ilaçlar safra taşı/çamuru oluşumu için risk faktörleridir (51). Koledokta tıkanmaya yol açan taş nedeni ile kolestaz görülebilir. Ultrasonografide koledokta taş, safra kanallarında dilatasyon görülür. Koledoktaki taş ERKP ile çıkarılabilir ya da perkutan/cerrahi drenaj gerekebilir (52).

4.2.2. Enfeksiyon İlişkili Kolestaz

Bakteriyel, viral, fungal ve paraziter etkenler kolestaza neden olabilmektedir. Gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonları ve ilişkili sepsis durumu kolestaza neden olabilir. Sıklıkla Escherichia coli ve daha az sıklıkta grup B streptokok enfeksiyonu ile ilişki bildirilmiştir. Hepatositlerin doğrudan invazyonu ya da bakteri endotoksinlerine ikincil olarak da hepatosit hasarı gelişebilmektedir Aktive olan Kuppfer hücrelerinden salgılanan bakteri kaynaklı endotoksinler ve sitokinler safra asitlerinin taşınmasını etkilemesi, özellikle yenidoğan döneminde tam olgunlaşmamaış safra taşınma mekanizması nedeniyle kolestaza yatkınlığı artırabilir (53, 54). Kolestaz ayırıcı tanısında konjenital sifiliz ciddi bir enfeksiyondur ve göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon bulguları gösteren annelerin birinci veya ikinci trimesterda tedavi olmamasıyla Treponema pallidum spiroketlerinin transplasental geçişi ile yenidoğan bebeklerde klinik bulgular ortaya çıkabilir (55).

Sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs (HSV), kızamıkçık, sifiliz, ekovirüs, parvovirüs B19, adenovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili kolestaz bildirilmiştir. Sitomegalovirüs enfeksiyonu prenatal, natal, postnatal dönemde bebeğe geçebilir, annenin aktif enfeksiyonu ya da gebelik sırasındaki reaktivasyonla olabilir. Yenidoğanların yaklaşık

%1-2'sini etkilese de etkilenen bebeklerde ancak %10-15'inde belirtiye neden olmaktadır (56). Genellikle CMV hepatiti hafif ve kendini sınırlayıcı olarak görülse de bazen kolestatik hepatit şeklinde de görülebilir. Beraberinde retinit, santral sinir sitem etkilenimi, anemi gibi farklı sistemik tutulumlar da olabilir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit, enflamasyon, safra stazı ve fibrozis görülebilir ve CMV inklüzyon cisimcikleri saptanabilir (57). Tanı kanda virüs yükünün gösterilmesidir. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak viral sepsis benzeri sendrom, miyokardit, pnömoni, kolestatik hepatit, enterokolit, ağır ve refrakter trombositopeni, ağır retinit ve santral sinir sistemi tutulumu, immün yetmezlik durumlarında gansiklovir tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bu durumların dışında hafif semptomatik olgularda oral valgansiklovir ile tedaviye başlanabilir. Klinik olarak stabil olan ve oral tolere eden olgularda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilebilir. (58).

Rubella virüsü, konjenital rubella sendromu olarak adlandırılan büyüme geriliği, trombositopeni, kardiak, oftalmolojik, işitsel ve nörolojik bozukluklarla birlikte, hepatosplenomegali ve kolestaza yol açabilmektedir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit bulgusu görülür. Tedavi destekleyicidir (54).

Konjenital HSV enfeksiyonu ciddi morbide ve mortalite nedenidir. Genellikle doğum sırasında enfekte doğum kanalı ile teması ile doğum sırasında bulaşmaktadır. Yaşamın birinci haftasında huzursuzluk, ateş, letarji, beslenme güçlüğü, mikrosefali, ciltte ülseratif, nekrotik, veziküler veya purpurik lezyonlar, kolestaz ve ağır olgularda akut karaciğer yetmezliği görülebilir. Serolojik olarak HSV Immunglobülin (Ig) M antikor pozitif bulunması tanıyı destekler. Karaciğer biyopsisinde diffüz hepatosellüler nekroz, enflamatuvar reaksiyon, multinükleer hepatositler ve eozinofilik nükleer inklüzyonlar görülebilir. Tedavide asiklovir kullanılır (59).

Hepatit B ve Hepatit C virüsü bebeklik dönemi kolestazının çok nadir bir nedenidir. Hepatit A ve Hepatit E virüs enfeksiyonu ile ilişkili kolestaz da daha sıklıkla büyük çocuklarda görülmektedir. Hepatobiliyer tüberküloz oldukça nadirdir. Hastalık biliyer sistemle sınırlı olabileceği gibi diğer organ sistemleri ile beraber de olabilir. Kolanjit, karaciğer absesi, tüberküloz hepatiti şeklinde hepatobiliyer tutulum yapabilir (60).

Genellikle 3. trimesterde anneden geçen Toksoplazma enfeksiyonu da nadir bir kolestaz nedenidir. Bebeklerin üçte birinden azında santral sinir sitemi etkilenimi, koryoretinit, hidrosefali ve neonatal hepatit görülmektedir (61).

4.2.3. Genetik ve Metabolik Kolestaz Nedenleri

4.2.3.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz (PFİK)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz yenidoğan döneminde veya yaşamın ilk yılında bulgu veren, çocukluk döneminden adolesan döneme kadar farklı klinik ve laboratuvar bulgular ile kompanse kolestatik karaciğer hastalığıdan ciddi karaciğer yetmezliğine yol açabilen otozomal resesif geçiş gösteren bir grup genetik hastalıktır (62). Çocukluk çağı kolestazının %10-15 nedenini ve çocukluk çağı karaciğer nakil endikasyonunun %10-15'ini PFİK grubunun oluşturduğunu düşündürmektedir. Safra asitlerinin taşınmasında rol oynayan membran taşıyıcılarını kodlayan genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Genetik ve moleküler çalışmaların ilerlemesi ile 12 farklı tipi tanımlanmıştır. Safra oluşumunda rol oynayan ve hepatoselüler taşıma sistemindeki gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tüm taşıyıcı sistemler ATP bağımlı çalışır. Toksik maddeler safra ile taşınamadığında karaciğerde birikir ve hepatosit hasarına yol açar (63). Gerçek insidansı kesin olarak bilinmese de 1/50000 - 1/100000 canlı doğumda görüldüğü kabul edilmektedir (62). Her iki cinsiyettin eşit olarak etkilendiği görülmektedir. Başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti farklılıklar gösterebilmektedir. Sıklıkla bebeklik döneminde başlayan kolestazda, inatçı kaşıntı, kronik karaciğer hastalığı ve koagülopati bulguları görülmektedir. Primer safra asidi konsantrasyonu yüksektir(64) En sık bildirilen PFİK tipleri, klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 3'de gösterilmiştir (65).

Tablo 3. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 1-5'in temel özellikleri

	PFİK1 (Byler hastalığı)	**PFİK2 (BSEP eksikliği)**	**PFİK3 (MDR3 eksikliği)**	**PFİK4**	**PFİK5**
Kromozom lokus	18q21-22	2q24	7q21	9q21	12q23
Gen/protein	ATP8B1/FIC1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3	TJP/TJP2	NR1H4/FXR
Proteinin hepatositte yerleşimi	Kanaliküler membranda	Kanaliküler membranda	Kanaliküler membranda	Kanaliküler membranda	Hepatosit içerisinde
Fonksiyonel bozukluk	ATP- bağımlı aminofosfolipit taşıyıcı	ATP-bağımlı safra asit taşıyıcı	ATP-bağımlı fosfatidilkolin	Membran ilişkili guanilat kinaz homologları	
Diğer doku dağılımı	Kolanjiositler, ince bağırsak, pankreas	Yok	Yok	Yok	Adrenal bez,böbrek, ince bağırsak
Kaşıntı	Şiddetli	Çok şiddetli	Orta dereceli	Orta dereceli	Orta dereceli
Ekstrahepatik semptomlar	İshal,pankreatit, işitme kaybı, kısa boy	Yok	Yok	Nörolojik ve solunum yolu hastalıkları	Koagulopati
Serum GGT	Normal	Normal	Yüksek	Normal/hafif artmış	Normal
Serum ALT	↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Primer safra asidi konsantrasyonu	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Serum AFP	Normal	Artmış	Normal	Artmış	Artmış
Histopatoloji	Kanaliküler kolestaz, hafif lobüler fibröz	Kanaliküler kolestaz, hafif lobüler fibröz, dev hücreli hepatit	Duktüler proliferasyon, biliyer fibröz	Kanaliküler kolestaz, dev hücre formasyonu	Biliyer fibröz, düktüler reaksiyon

ALT: Alanin amino transferaz, **ATP**: Adenozin trifosfat **GGT**: Gama-glutamil transferaz **BSEP**: Safra tuzu eksport pompası, **MDR3:** Multidrug resistance-associated protein 3 **AFP**: Alfa- fetoprotein **FIC1**: Familial intrahepatic cholestasis 1, **PFİK1:** Progresif familial intrahepatic cholestasis **NR1H4/FXR:** Nükleer reseptör alt subfamilyal 1, gup H, üye 4/ Farnesoid X reseptör **TJP/TJP2:** Tight junction proteini

4.2.3.1.1. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 1 (PFİK-1) (Byler hastalığı)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 1 **(**Byler hastalığı) fosfolipitlerin hepatosit membranından içeri alınmasından sorumlu olan, mikrovillüs oluşumu da dahil olmak üzere kanaliküler membran stabilitesininde de rol oynayan FIC1 proteinini kodlayan, 18q1-22' de lokalize ATP8B1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. En sık missense mutasyonlar görülmektedir. ATP8B1 geni karaciğer, böbrek, pankreas, ince bağırsak dahil olmak üzere çeşitli organlarda eksprese edilir (66). İnce bağırsakta karaciğere göre daha yüksek oranda mevcuttur. Bu nedenle safra tuzlarının enterohepatik döngüsünde rol alması

olasıdır. PFİK1'li çocuklarda görülebilen malabsorpsiyon ve kronik ishal durumunu da açıklayabilir (67). Ortalama iki aylıktan itibaren tekrarlayan sarılık atakları, ilerleyici kolestaza ve karaciğer hastalığı bulguları, hepatosplenomegali, serum aminotransferaz, bilirubin ve safra asidi seviyelerinde yükseklik, düşük veya normal GGT saptanır. Boy kısalığı, sağırlık, pankreatit gibi karaciğer dışı bulgular saptanabilir (68). Tedavi destekleyicidir. Kolestaz ileri evrelerinde karaciğer nakli yapılabilir ancak nakil sonrası eksrahepatik bulgular devam edebilmektedir (69).

4.2.3.1.2. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFİK-2)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 2 hastalığı, ABCB11 diğer adıyla BSEP genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ABCB11 geni, insan karaciğerinde ATP bağımlı kanaliküler BSEP'i kodlar ve 2. kromozom üzerinde lokalizedir. Hepatositin kanaliküler membranında olan BSEP proteini primer safra asitlerinin konsantrasyon gradientine karşı hücre dışına çıkamasını sağlamaktadır. Mutasyon nedeni ile hepatoselüler hasarla birlikte safra akışı azalır ve safra tuzları birikerek kolestaza neden olur. Hastalıkta safra asitleri safra kanalikküllerine kadar ulaşamadığı için oluşan toksik durum hepatosit içerisinde sınırlıdır. Yaşamın ilk yılında belirgin kaşıntının olduğu kronik kolestatik karaciğer hastalığı görülür, GGT düzeyi normaldir (70). Kolestaz tablosunun ağır ve kronik seyrine sekonder kolanjiokarsinom veya hepatoselüler karsinom (HCC) gelişebilir. Ekstrahepatik bulgular belirgin değildir. Tedavi semptomatiktir. Son dönem karaciğer yetmezliği geliştiğinde karaciğer nakli yapılır (71, 72).

4.2.3.1.3. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 3 (PFİK-3)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 3, 7q21 kromozomu üzerinde bulunan ABCB4 (diğer adıyla MDR3) genindeki genetik kusurdan kaynaklanmaktadır. Geni MDR3 proteinini kodlar. MDR3 kanaliküler membranda fosfatidilkolinin iç membrandan dış membrana atılımında rol oynayan bir fosfolipit translokatörüdür (73). Progresif familyal intrahepatik kolestaz 3'de kanaliküler taşıma kusuru nedeniyle kolanjiopati gelişmektedir. Heterozigot bir MDR3 kusurunun da kolesterol safra taşı gelişimine, ilaç ilişkili kolestaza, geçici neonatal kolestaza, gebeliğin intrahepatik kolestazına ve kolanjiokarsinoma neden olabileceği yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (74). Bebeklik döneminden itibaren kolestaz görülebilir ve GGT yüksekliği eşlik eder, kaşıntı daha azdır (75).

4.2.3.1.4. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 4 (PFİK-4)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 4 daha az sıklıkta bildirilmiştir. Tight junction protein 2 (TJP2) genindeki homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (75). Bu mutasyon nedeni ile claudin 1'in kolanjiosit ve kanalikül sınırlarında yerleşememesi nedeniyle kanalikülleri sınırlayan sıkı bağlantılarda işlev bozukluğu meydana gelir. Oluşan patoloji karaciğer ile sınırlıdır. Hastalarda erken dönemde ortaya çıkan kolestaz bulguları ve normal GGT saptanır. Nörolojik ve solunum yolu hastalıkları gibi ekstrahepatik bulgular gösterebilir. Erken yaşta HCC gelişme riski artmıştır (76).

4.2.3.1.5. Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz Tip 5 (PFİK-5)

Progresif familyal intrahepatik kolestaz 5; Farnesoid X reseptör (FXR) hastalığı olarak da adlandırılan bu hastalık kromozom 12q23'te bulunan *NR1H4* genindeki fonksiyon kaybı mutasyonuna bağlı olarak FXR eksikliği ile ilişkilidir (77). Bu reseptör kolesterol, safra asidi, trigliserit ve sterol halkası içeren çeşitli bileşiklerin (D vitamini, karotenoidler, retinoidler) ana düzenleyicisidir. Mutasyon varlığında safra akımı bozuktur (78). Genellikle erken başlangıçlı kolestaz, koagülopati, normal GGT, yüksek alfa-fetoprotein ile birlikte hızlı bir şekilde son evre karaciğer hastalığına ilerler ve sonuçta karaciğer nakli gerektirir (70).

4.2.3.2. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları

Safra asitleri; karaciğerde kolesterolün sterol çekirdeğinin ve yan zincirinin oksidasyonu ile sentezlenen biyolojik deterjanlardır. Sentez bir dizi yolak ile gerçekleşir. Yolakta karaciğerde 17 enzim basamağı tanımlıdır. Yetişkinlerde kolesterolün 7α-hidroksikolesterol'e (nötr yol) dönüşümü önemliyken, yenidoğan döneminde diğer yollar daha önemlidir. Bunlardan biri kolesterolün 27-hidroksikolesterole dönüşümü (asidik yol) ile başlar (79). Bu yolaklardaki enzim eksiklikleri ile safra akışını sağlamada rolü olan primer safra asitlerinin sentezinin azalmasına ve tipik yapıda olan safra asitlerinin üretilmesi ile de karaciğer hasarına yol açmaktadır. Serum safra asitleri düşüktür, GGT düzeyleri normaldir. Nadir bir hastalık olmasına karşın erken tanınması ve safra asit replasmanının yapılması ile karaciğer hasarının önüne geçilmesi önemli bir hedeftir.

3β-hidroksi-Δ5-C27-steroid oksiredüktaz eksikliği ilk tanımlanan ve diğerlerine oranla daha sık görülen enzim eksikliğidir. Kolesterolden safra asidi sentezinin ikinci

adımında yer almaktadır. Tanı yaşı değişkendir. Sarılık, hepatomegali, transaminazlarda yükseklik görülür. GGT düzeyleri normal aralıktadır.

Δ4-3-oksosteroid 5β-redüktaz enzim eksikliği kliniği 3β-hidroksi-Δ5- C27-steroid oksiredüktaz enzim eksikliğine benzerdir. Hastalığın prognozu daha kötü, karaciğer yetmezliğine gidişat daha hızlıdır.

Oksisterol 7α-hidroksilaz eksikliği diğer enzim eksikliklerine göre daha geç tanımlanmıştır. Daha ağır bulgularla seyreden kolestaz tablosu ve bebeklik çağında daha hızlı ilerleyen siroz tablosuna neden olmaktadır (80). Tanı eksik olan enzimin ön yolağındaki metaboliti ve ara ürünlerin tespit edilmesi ile konur. Enzim eksikliğine göre ekzojen kaynaklı safra asiti verilerek yeterli safra asiti ortamında ön metabolitlerin üretimi engellenmeye çalışılır. Kolik asit tedavisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Erken tedavi ile siroza ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş engellenebildiği için erken tanı önemlidir (81).

4.2.3.3. Bilirubin Metabolizma Bozuklukları

4.2.3.3.1. Dubin-Johnson Sendromu

Dubin-Johnson sendromu, konjuge bilirubinin safra kanalına atılımında işlev gören organik anyon transport proteini olan MRP2 proteininin defektine bağlı gelişir. Otozomal resesif geçişldir. Klinik olarak hafif sarılık ile karakterizedir, hastalık döneminde ve gebelikte hafif sarılıkla ortaya çıkabilir. Kaşıntı genel olarak eşlik etmez. Laboratuvar tetkiklerinde transaminaz düzeyleri ve koagulasyon proteinleri normal, bilirubin düzeyi genellikle 2-5 mg/dl aralığındadır, ancak 20-25 mg/dl gibi yüksek seviyelere de artabilir. Totalin yaklaşık %50'si konjuge durumdadır. Serum safra asit düzeyleri normaldir (82). Karaciğer histopatolojisinde hepatositlerin melanin benzer siyah renkli pigment içermesinden dolayı karaciğer siyah görünümdedir. Dubin-Johnson sendromu selim seyirlidir ve tedavi gerektirmez (83).

4.2.3.3.2. Rotor Sendromu

Rotor sendromu otozomal resesif kalıtımlı OATP1B1/OATP1B3 mutasyonları ile gelişir. Konjuge bilirübinin hepatik depolanmasında sorun vardır ve bilirübin plazmaya sızar. Doğumdan sonra veya çocukluk döneminde hafif hiperbilirubinemi ve aralıklı sarılık ile karakterizedir. Karaciğer enzim değerleri ve karaciğer histolojisi normaldir. İdrar

koproporfirin atılımı artmıştır. Rotor sendromu, tedavi gerektirmeyen fakat diğer daha ciddi hepatobiliyer hastalıklardan ayrılması gereken iyi huylu bir hastalıktır (84).

4.2.3.4. Artrogriposis Multipleks Konjenita, Renal Disfonksiyon ve Kolestaz Sendromu

Otozomal resesif geçişli Artrogripozis multipleks konjenita renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromunda, kolestaz ile birlikte böbrek fonksiyon bozuklukları ve artrogripozis (birden fazla eklem kontraktürü) görülmektedir. 15q26 kromozomu üzerindeki VPS33B (Vacuolar protein sorting33 homolog B) genindeki mutasyonu ile ilişkilidir (85). Gelişme geriliği, kardiak ve merkezi sinir sistemi anomalileri, trombosit disfonksiyonu, ishal, deri bulguları da görülebilmektedir. Olgularda aminotransferazlar hafif yüksek olabilir, GGT düzeyi normaldir (86). Klinik bulgular varlığında genetik inceleme ile tanı konulmaktadır. Destekleyici tedavi verilir, prognozu kötüdür.

4.2.3.5. α-1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin (α-1AT), nötrofillerden salınan serin proteazın doğal inhibitörüdür (87). Karaciğer tarafından sentezlenen bu enzim etki yeri olan akciğer alveollerini nötrofil elastazın yıkımından korur. Alfa-1 antitripsin eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Çok sayıda genetik varyant olmasına rağmen üçte biri klinik öneme sahiptir. Farklı çalışmalarda sıklığı %1-10 arasında olduğu bildirilmiştir (88). On dördüncü kromozomdaki SERPINA1 genin mutasyonu nedeniyle defektif bir α-1AT proteini oluşur ve endoplazmik retikulum içinde birikerek karaciğer hasarına yol açmaktadır (89). Hepatosit hasarı, yaygın inflamasyon, fibrozis ve bu zincirlemenin sonucunda siroza ilerleyen karaciğer yetmezliği gelişir. Tanı şüphesi olan hastalarda serum α1AT düzeyi bakılmalıdır. Etkilenen hasta gruplarında serum düzeyi düşüktür. Ancak normal düzeyler de tanıyı dışlatmayacağı için proteaz inhibitör (Pi) tiplemesi planlanmalıdır. Tanıda plazmanın izoelektrik odaklama yöntemi ile proteaz inhibitörü fenotipleme yardımcıdır (89). Çoğunlukla PiZZ homozigot mutasyon yaşamın ilk aylarında hepatomegali, transaminaz yüksekliği, kolestaz, kanama bozukluğu gibi hafif hepatit tablosundan ağır karaciğer hastalığına ilerleyebilen bulgularla ortaya çıkabilir (90). Heterozigot mutasyon olması da karaciğer ilişkili bulgular verebilir. Diğer fenotipler ile karaciğer ilişkisi gösterilmemiştir, ileri dönemde ciddi akciğer hastalığına neden olabilirler. Karaciğer biyopsisinde hepatosit hasarı, nekroz, yağlanma, periportal fibröz, safra kanalı proliferasyonu ve safra epitel hücrelerinde, peripotal hepatositlerde ve Kuppfer hücrelerinde Periodik Asit-Schiff (PAS) ile boyanmış defektif α-1AT peptidleri görülebilir (91). Destekleyici tedavi verilir, son dönem karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli gereklidir (92).

4.2.3.6. Kistik Fibrozis

Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta daha sık görülen, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 1/2000-3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı 1/25'dir (93). Kistik fibröz transmembran regülatör (CFTR) proteinini kodlayan KF geni 7q22-31 bölgesinde lokalizedir ve 1500'den fazla mutasyon bildirilmiştir. En sık rastlanılanı ΔF508 mutasyonudur. Bu protein havayolu epiteli, pankreas, ter bezleri, karaciğer, üreme organları gibi farklı yerlerde eksprese olmaktadır. Kistik fibröz transmembran regülatör (CFTR proteini membran üzeri siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı klor kanalı olarak işlev gösterir. Bu kanal defekti ile Cl transportu bozulmaktadır. Tanıda çoğunluğunda solunumsal ve/veya pankreatik yetmezlik bulguları varken, yaklaşık üçte birinde hepatobiliyer etkilenim bildirilmiştir. CFTR işlevinin bozulması ile birlikte safra alkalinizasyonu ve akışkanlığı etkilenir, safra akımı da bozulur. Hepatomegali, hepatosteatoz, karaciğer enzim yüksekliği ve siroz görülebilir. Hastaların %12-24'ünde safra taşı bildirilmiştir. Ülkemizde immün reaktif tripsinojen ile yenidoğan bebeklerde taranmaktadır. Ter testinde klor düzeyinin ≥60 mmol/L olması anlamlıdır. Kesin tanı CFTR mutasyonunun gösterilmesidir. Karaciğer etkileniminde destekleyici tedavi ve UDKA verilir (94).

4.2.3.7. Gestasyonel Alloimmün Karaciğer Hastalığı

Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı (GALD) patogenezinde anne karnında fetal hepatositlere bağlanan IgG antikoru tarafından başlatılan kompleman aracılı hepatosit hasarı olduğu düşünülen erken başlangıçlı neonatal karaciğer yetmezliği ile karakterize hastalıktır (95, 96). Gebelikte oligohidramnioz ve büyüme geriliği görülebilir. Postnatal birinci günden itibaren hipoglisemi, koagülopati, kolestaz, hipoalbüminemi, ödem, oligüri ve asit saptanabilir. Laboratuvar tetkiklerinde hipoglisemi, direkt hiperbilirubinemi, hipoalbüminemi, ferritin yüksekliği ve şiddetli hipoprotrombinemi görülebilmektedir. Serum aminotransferaz düzeyleri normal veya normale yakın düzeydedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de karaciğerde demir yükünde artışı görülmesi destekleyicidir. Tedavide plazma değişimi ve intravenöz immunglobülin faydalı olabilir. Prognoz oldukça kötüdür, destekleyici tedaviye yanıt alınamazsa karaciğer nakli gereklidir (97).

4.2.3.8. Tirozinemi

Tirozinemi otozomal resesif geçişli, 1/100000-200000 sıklığında görülen, 15q23-q25 gen mutasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir tirozin metabolizma bozukluğudur (98).

Tirozinin katabolik yolağında enzim eksikliğine bağlı olarak klinikte alkaptonüri, herediter tirozinemi tip 1, herediter tirozinemi tip 2, herediter tirozinemi tip 3 görülebilmektedir (98). Hepatorenal tirozinemi olarak da bilinen tirozinemi tip 1 tirozin metabolizmasının son basamak enzimi olan hepatik 'fumariloasetoasetat hidrolaz' (FAH) eksikliğine bağlı olarak gelişir. Fumariloasetoasetat hidrolaz substratı olan fumarilasetoasetat (FAA) hepatositlerde ve böbrek proksimal renal hücrelerde birikerek toksik etki gösterir. Hücrelerde oksidatif hasara neden olur. Ayrıca FAA'nın mutajenik olduğu gösterilmiştir (99). Fumariloasetoasetat hidrolaz eksikliğinde FAA'nın ana metabolitleri olan süksinil asetoasetat ve süksinil aseton dolaşımda artar. Klinik bulgular heterojendir. Çoklu organ etkilenmesiyle malnütrisyon, iştahsızlık, ishal, sarılık, kanama bozukluğu, hipoglisemi, renal tübüler disfonksiyon, Fanconi sendromi ve akut karaciğer yetmezliği aa da ilerleyici karaciğer hastalığı ile görülelebilir. Erken başlangıç kötü prognoz göstergesidir. Tanıda serum tirozin yüksekliği, serum alfa-feto protein yüksekliği, idrarda süksinil aseton atılımı görülmesi değerlidir. Toksik metabolitler DNA bütünlüğü ve hücresel onarım mekanizmaları üzerine olumsuz etkisi ile hepatoselüler karsinom riskinde artışa neden olabilir. Tedavi edilmemiş hastalarda rikets bulguları gelişebilir. Tedavi diyette protein kısıtlaması ve nitisinon tedavisidir. Nitisinon tirozin yıkımını bloke eder ve ara ürün oluşumunu engeller, bu nedenle tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Nitisinon tedavisine yanıt vermeyen karaciğer yetmezliği gelişen veya malignensi saptanan hastalarda karaciğer nakli gereklidir (100).

4.2.3.9. Galaktozemi

Galaktoz metabolizmasında rol alan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) aktivitesinin tam yokluğu nedeniyle galaktoz-1-fosfat metabolize edilemez ve böbrek, karaciğer ve beyinde birikimi ile hastalık belirtileri oluşur. Otozomal resesif olarak kalıtılır. En sık görülen ve en ağır formu klasik galaktozemidir (101). Bebeklerde anne sütü ile beslenme sonrasında belirtiler ortaya çıkmaktadır. Klasik galaktozemide kusma, kilo alamama, katarakt, karaciğer ve böbrek hasarı, Eschericia coli sepsisine yatkınlık, koagulopati, hipoglisemi, büyüdükçe belirginleşen gelişim geriliği, konuşma bozuklukları ve nöromotor fonksiyon bozukluğu görülebilir. Klinik varyant galaktozemi de, beslenme sorunları, büyüme yetersizliği, kanama, karaciğer hasarı ve siroz görülebilir (101, 102). Tanısal olarak yapılan ilk tetkik idrarda redüktan maddenin gösterilmesidir. Kesin tanısı ise düşük enzim aktivitesi ile galaktoz-1-fosfat konsantrasyonunun artışı ve/veya GALT geninde biallelik patolojik varyantların görülmesi ile konmaktadır. Tedavisinde ömür boyu laktoz ve galaktoz içeren besinler diyetten çıkarılır (103).

4.2.3.10. Lipit Metabolizma Bozuklukları

Wolman, Niemann-Pick, Gaucher, kolesterol ester depo hastalığı, homozigot familyal hiperkolesterolemi kolestaza neden olabilir. Wolman hastalığı otozomal resesif kalıtım gösterir. Lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliği olarak da bilinir. Makrofajlarda kolesterol esterleri ve trigliseridlerin birikimi ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde kötü seyirli ve ölümcül seyreden bu hastalıkta; hepatosplenomegali, adrenal kalsifikasyon, hepatik fibrozis, ağır malnütrisyon, steatore ve kolestatik hepatit görülebilmektedir (104). Tanı periferal lökositlerde ya da fibroblastlarda enzim aktivitesinin gösterilmesi ve LIPA gen analizi ile konur. Ilımlı LAL eksikliği formu olan kolesterol ester depo hastalığında daha büyük çocuklarda ve ileri yaşlarda hiperlipidemi, hepatomegali, ateroskleroz ile tanı konabilir. Lizozomal asit lipaz eksikliği tedavisinde beslenme düzenlmesi, statinler, enzim replasman tedavisi (sebelipaz alfa) ve karaciğer nakli gerekebilir.

Nieman Pick hastalığı nadir görülen otozomal resesif seyreden lizozomal depo hastalığıdır. Sfingomyelinaz enziminin defekti ile gelişir. Üç alt tip hastalık ile tanımlanmıştır. Nieman-Pick Tip A ve C'de yenidoğan döneminde uzamış sarılık görülebilmekte iken, tip A'da genellikle doğumda normal olan yenidoğanlarda 6 aydan önce hepatosplenomegali, psikomotor gerilik bulguları gelişmeye başlar. Zamanla spastisite ve motor fonksiyon kayıpları eşlik eder. Nieman-Pick Tip B de akciğer tutulumu ön plandadır, nöropatik olmayan formdur (105). Yenidoğan kolestazının metabolik sık bir nedeni olan Nieman-pick tip C hastalığında; NPC1 ve NPC2 gen değişimlerine bağlı hücreiçi glikosfingolipid, kolesterol ve sfingozin transportunda bozulma olmasıyla lipitler hücre içinde birikir (106). Perinatal dönemde hepatosplenomegali, fetal asit, hidrops ve kolestatik karaciğer hastalığı görülebilir hastaların yaklaşık %10'u karaciğer yetmezliğine ilerler. Klinik spektrumu geniştir ve nörodejeneratif hastalık ilerleyebilir. Hepatoselüler kanser riski gelişim açısından riski mevcuttur. Tanıda kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesinde Nieman Pick hücrelerinin varlığının gösterilmesi ve periferik lökositlerdeki asit sfingomyelinaz aktivite düzeyi ölçülmesi kullanılmaktadır. Destekleyici tedavi uygulanır (107).

Gaucher hastalığı β-glukozidaz eksikliğine bağlı olarak glikozilseramidin retiküloendotelyal sistemde depolanması sonucu görülen otozomal resesif kalıtılan lizozomal depo hastalığıdır. En sık görülen Tip 1 alt tipinde çocukluk veya erişkin dönemde anemi, hepatosplenomegali, transaminazlarda yükselme, trombositopeni, ekimozlar ve kemik ağrıları ile bulgu verir. Tip 2 nörodejeneratif bir hastalıktır daha nadir görülmektedir. Tanı kemik iliği incelemeleri, Gaucher hücreleri görülmesiyle ve enzim tayini ile konmaktadır. Enzim tedavisi

tip 1 hastalarda kullanılmaktadır etkin tedavi için kemik iliği transplantasyonu yapılabilmektedir (108).

4.2.3.11. Üre Siklus Defektleri

Üre döngüsü olarak bilinen aminoasitlerin yıkımı ile oluşan nitrojenin üreye dönüşmesini sağlayan yolak enzimlerinin, kofaktörlerin, taşıyıcı proteinlerin eksikliği ile ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklardır. Klinik belirtileri yenidoğan bebeğin proteinli beslenmesinden sonra ortaya çıkmaktadır (109). Ağır seyreden klinik; kusma, beslenememe, letarji, komaya kadar değişen şiddette bulgu verir. Üre döngüsünün önemli elemanlarından olan sitrin proteini mitokondriyal transport proteinlerinden SCL25A13 geni tarafından kodlanır. Sitrin eksikliğinde aspartatın taşınma mekanizması bozulacağı için sitoplazmaya aktarılamaz. Sitrülinemi tip 2 sitrin eksikliğinin ağır seyreden klinik formudur. Hipersitrülinemi, hiperamonemi, hepatopankreatik bulgular, ensefalopati tablosu görülebilir. Hastalığın neonatal formunda intrahepatik kolestaz tablosu, diffüz yağlı karaciğer, hepatik parankimal infiltrasyon, gelişme geriliği görülebilir kolestaz tablosu yaşamın ilk senesi içinde düzelmektedir. Destek tedavisi verilir (110).

4.2.3.12. Mitokondriyal Bozukluklar

Mitokondrial hastalıklar mitokondrial deoksriribonükleik asit (mtDNA) ve hücredeki mitokondrial hedefli DNA genlerini içeren mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Mitokondrial hastalıkta yüksek enerji ihtiyacı olan organlar başta olmak üzere multisistemik tutulum görülebilmektedir. İnsidansı 16 yaş altında 1/20000 olarak tahmin edilmekte, ancak tanı zorluğu nedeniyle kesin sayı bilinmemektedir. Neonatal kolestaz olgularının yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır (111). Mitokondrial hastalıklarda karaciğer tutulumu, neonatal akut karaciğer yetmezliği, steatohepatit, kolestaz veya sinsi başlangıçlı kronik karaciğer yetmezliği olabilir Sıklıkla beraberinde tekrarlayan kusma, nörolojik tutulum, kardiyomiyopati, koagulopati, hipoglisemi, laktat yüksekliği de görülebilmektedir.

Mitokondriyal deplesyon sendromları [*DGUOK* gen defekti (deoksiguanozin kinaz eksikliği), *MPV17* gen defekti (mitokondriyal iç membran protein eksikliği)], mitokondriyal translasyon bozuklukları [*TRMU* gen defekti (mitokondriyal tRNA-specifik 2-tiyouridilaz eksikliği)] ve oksidatif fosforilasyon kompleks eksiklikleri [BCS1L gen defekti (ubikinol-sitokrom c redüktaz kompleks şaperon eksikliği, GRACILE sendromu), SCO1 (sitokrom C oksidaz sentez bozukluğu) gen defekti, LYRM4 gen defekti (LYR motif içeren protein 4

eksikiği), SERAC1 gen defekti (serin aktif active alan içeren protein 1 eksikliği)] bebeklik döneminde kolestaz ile seyreden mitokondriyal hepatopatilerdir. Mitokondriyel hepatopatilere yönelik genetik analiz çalışılmalıdır (112). Manyetik rezonans görüntülemesi veya manyetik rezonans spektroskopisi ve kas biyopsisinin elektron mikroskopisinde değerlendirilmesi tanıda yardımcı olmaktadır. Karaciğer hastalığı genellikle ilerleyici kötü prognoz ile seyreder. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer transplantasyonunun rolü, sistemik tutulum olması nedeniyle tam olarak belirlenememiştir (113).

4.2.4. Endokrin Nedenler Kaynaklı Kolestaz

Farklı endokrin hastalıkları karaciğer etkilenimine neden olabilir. Hipofizer hormonlar safra yapımı, sentezlenmesi, düzenlenmesinde etkilidirler. Konjenital hipopituitarizmin bir nedeni olan septo-optik displazi sendromunda yenidoğan döneminde düzensiz göz hareketleri, hipoglisemi, kolestaz ile birlikte görülür (114).

Adrenokortikoid hormonlarının disregülasyonu da yenidoğan döneminde hafif kolestaz nedeni olmaktadır. Proenflamatuar sitokinler adrenal bezlerden glukokortikoid salınımını uyarırlar. Glukokortikoidlerin karaciğerden safra asidi akışını engellemesiyle kronik enflamasyon, kolestaz ve bozulmuş glukokortikoid metabolizması ortaya çıkar ve hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseni baskılanır (115).

Tiroid hormon disregülasyonunun karaciğer üzerine hem primer hem sekonder etkisi vardır. Hipotiroidizm ve hipertiroidizim, hepatoselüler veya kolestatik hasarla birlikte karaciğer hasarına neden olabilir. Konjenital hipotiroidizmde glukuronid konjugasyonun gecikmiş matürasyonuna bağlı olarak uzamış fizyolojik sarılık en erken bulgu olabilir. Hipotiroidizmde deneysel olarak safra akışında yavaşlama ve bilirubinin safrayla atılımı da azalma olduğu gösterilmiştir (116). Anormal karaciğer enzim yüksekliği görülür, karaciğer histolojisi genellikle normaldir. Tirotoksikoz tablosunda hepatik oksijen tüketimi artmıştır, hepatoselüler veya kolestatik tipte karaciğer hasarına neden olabilir, hastaların neredeyse 1/3'ünde doku hipoksisine ikincil ALT ve AST artışı görülmektedir. Primer hastalığının tedavisi ile bu anormallikler normale döner (117).

4.2.5. Hepatotoksik Nedenler

4.2.5.1. İlaç İlişkili Kolestaz

Yenidoğan döneminde bebeklerin p450 enzim sistemlerinin immatür olması nedeniyle ilaç ilişkili toksik hepatit tablosuna yatkındırlar. Prematür bebeklerde bu oran daha fazladır. İlaçla ilişkili hepatoselüler, kolestatik, ya da ikisi birlikte karaciğer hasarı olabilir. Hastanın prematürite durumu, cinsiyeti, ilacın dozu ve çoklu ilaç kullanımı karaciğer hasarı gelişimini etkilemektedir. Histopatolojik olarak karaciğerde hafif duktopeni, enflamasyon, fibrozis, kalıcı hasar görülebilir. Eşlik eden eozinofili, artralji ve döküntü olması ilaç ilişkisini düşündüren sistemik bulgulardır. Biyokimyasal tetkiklerde alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin üst sınırın 2 katından daha fazla olması ya da hem ALP hem ALT değerleri üst sınırın üzerindeyken ALT/ALP oranının 2'den küçük olması da karaciğer hasarının ilaç ilişkili olduğunu destekler. Antimikrobiyaller, kemoterapötikler, oral kontraseptifler ve bitkisel ürünler kolestaz oluşumunda en sık suçlananlardır Tedavide etken olan ilaç tedavisinin kesilmesi ve UDKA kullanılması etkilidir. Çoğu vakada üç ay içinde bulgular geri dönüşlü olarak düzelmektedir (25). İlaç kesildikten sonra düzelme olmazsa karaciğer biyopsisi yapılarak diğer nedenler dışlanmalıdır.

4.2.5.2. Total Parenteral Nütrisyon İlişkili Kolestaz

Ağızdan beslenemeyen prematüre bebek ve çocuklarda, intestinal yetmezlikte parenteral beslenme tercih edilmektedir. Bu bebeklerde sıklıkla total parenteral nütrisyon (TPN) ilişkili kolestaz komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Açlık ve enteral beslenmenin olmayışı ile kolesistokinin salgısı azalmaktadır. Kolesistokinin safra kesesi boşalmasını uyarır, boşalması geciken safra stazı, safra taşı ve çamuru oluşumu ile kolestaza yol açabilir.

Total parenteral nütrisyon multifaktöriyel olarak hasara neden olmaktadır, özellikle içeriğindeki fitosteroller BSEP regülatörü FXR üzerine antagonistik etki yaparak safra transportunu bozar (118). Parenteral nütrisyonun içeriği, kalori miktarı, süresi, sepsis tablosu, prematüritenin derecesi, eser element eksiklikleri, hepatositler üzerinde artmış enerji tüketimi ve toksik safra asitleri ile hasara neden olurlar. Uzun süre soya yağı içeren TPN kullanımı da parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz ile ilişkilidir. Katater ilişkili gram pozitif ve gram negatif bakteri sepsisleri karaciğer hasarı tablosunu şiddetlendirebilir. Histopatolojik değerlendirmede erken dönemde makroveziküler steatoz, periportal enflamasyon karşımıza çıkmakta, TPN süresi uzadıkça safra kanal proliferasyonu ve portal fibrozis bulguları

görülebilir. Kolestaz tablosu sıklıkla geri dönüşlüdür. Tedavisinde mümkün olan en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmelidir. Trofik beslenmenin de kolestaz gerilemesi üzerine etkisi vardır. Ursodeoksikolik asit verilebilir (118, 119).

4.2.6. Kardiovasküler Nedenler

Kardiovasküler hastalıklarda da karaciğer üzerinde etkiler görülmektedir. Bu etkiler kardiyak patolojinin derecesine göre gelişen dolaşım bozukluğunun hipoksik etkisiyle, konjestif kalp yetmezliğinin bulgusu olarak karaciğere göllenen kan volümü etkisiyle veya konjenital kardiyak anomalilerin karaciğeri etkilemesi ile oluşabilir. Hepatik konjesyon hafif derecede hiperbilirübinemiye neden olur. Kalp yetmezliğine bağlı hepatik kan akımının azalması hepatik nekroza ve iskemik biliyer değişikliklere, safra trombüsleri oluşmasına ve kolestaza neden olur. Karaciğer kanlanmasının ani olarak bozulması ile hepatoselüler hasar gelişen iskemik hepatit tablosu görülür. Şok, hipoperfüzyon, tamponad, asfiksi, kalp yetmezliği, kardiyopulmoner bypass iskemik hepatite neden olabilir (120). Histolojik olarak sentrolobüler nekroz görülmektedir.

Hematolojik maligniteler sonucu kemoterapi gören ve kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklarda görülen komplikasyonlardan biri olan hepatik venookluziv hastalıkta hepatik venlerin ince dallarında mikrotrombüslerle tıkanma gelişir. Hepatomegali, sarılık, asit tanıda ilk belirlenen bulgulardır (121).

4.3. Kolestazlı Hastanın Değerlendirilmesi

Sarılıklı bir bebekte kolestaz her zaman patolojiktir ve atlanmaması son derece önemlidir. Yaşamın ilk 2 haftasından sonra uzamış sarılık olgularına kolestaza yönelik tetkikler yapılması, serum total ve direkt bilirubin ölçülmesi önerilmektedir (122). Klinik yaklaşımda dikkatli bir öykü ve fizik inceleme tanıda değerli ipuçları elde etmek için önemlidir. Tedavi şansı olan olgulara zaman kaybetmeden tanı konulması hayati önem taşımaktadır (123).

4.3.1. Öykü

Kolestaz bulguları olan hastanın prenatal, natal ve postnatal öyküsü detaylı olarak incelenmelidir. Prenatal öyküde annenin yaşı, bilinen hastalıkları, gebelikte enfeksiyon geçirip geçirmediği, ilaç kullanımı, gebelik kolestazı sorgulanmalıdır. Annede kaşıntı ya da

gebelik kolestazı olması bebekte PFİK olasılığını akla getirebilir. Annede gebeliğin akut yağlı karaciğeri, bebeğin yağ asidi oksidasyon kusurunun olasılığını düşündürür. Annenin gebelikte geçirdiği Herpes simplex virüs, sitomegalovirüs ve sifiliz enfeksiyonu yenidoğan döneminde görülen karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir (113).

Natal olarak yenidoğanın doğum haftası, doğum ağırlığı, hipoksi öyküsü sorgulanmalıdır. Kolestaza neden olan birçok genetik ve metabolik hastalık yetersiz fetal büyümeye yol açabilir. Prematürite ve nedeni öğrenilmelidir.

Postnatal dönemde yenidoğan taraması, bebeğin beslenme durumu, anne sütü veya mama alıp almadığı sorulmalıdır. Hastanede yatış öyküsü, geçirdiği enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, operasyon geçirip geçirmediği, parenteral beslenme öyküsü öğrenilmelidir. İlk mekonyum yapma zamanı öğrenilmeli, mekonyum çıkışının gecikmesi kistik fibrozis ve hipotiridi bulguları açısından anlamlı olabilir. Öyküde sarılığın ilk fark edilme zamanı, idrar ve dışkı rengi değişimleri öğrenilmelidir. Akolik dışkı olması, bağırsağa safra akım bozukluğu ile ilişkilidir. Dışkı rengi aileler tarafından farklı tarif edilebilir, bu nedenle mümkünse bebeğin dışkısının doğrudan görülerek değerlendirilmesi daha uygundur. Bebeğin kilo kaybı, kilo alamama, kusma, ishal, letarji, nistagmus, konvülziyon gibi bulguların varlığı metabolik ve mitokondriyal hastalıklar açısından önemli belirtilerdir.

Soygeçmiş özelliklerinde ailede akrabalık durumu, aile bireylerinde benzer hastalık, hasta kardeş öyküsü sorgulaması metabolik ve genetik hastalıklar açısından önemlidir.

4.3.2. Fizik İnceleme Bulguları

Fizik incelemede bebeğin genel durumu, vital bulguları değerlendirilmeli, antropometrik ölçümler ve tam bir sistemik muayene yapılmalıdır. Anormal vital bulgular metabolik veya enfeksiyöz hastalıkları düşündürebilir.

Dismorfik bulgular detaylı olarak gözden geçirilmelidir. Alagille sendromunda görülebilen geniş bir burun köprüsü, üçgen yüz gibi karakteristik bir yüz görünüm saptanabilir (46). Bebekte mikrosefali, koryoretinit, trombosit anomalileri konjenital enfeksiyonlar açısından uyarıcıdır, altta yatan enfeksiyona yönelik araştırma yapılmalıdır.

Solunum sistemi değerlendirilmesinde saptanan anormal bulgular kistik fibröz veya intrauterin enfeksiyon bulgusu olabilir. Kardiyovasküler sistem değerlendirmesinde kardiyak

anomali, polispleni, situs inversus biliyer atrezi le ilişkili olabilir. Alagille sendromunda eşlik eden kardiak patoloji periferik pulmoner stenoza bağlı üfürüm duyulmaktadır. Anormal nörolojik bulgular mitokondriyal ve metabolik hastalıklar açısından uyarıcıdır (31, 46).

Cilt muayenesinde sarılık ve yaygın kaşıntı izleri görülebilir. Peteşiyal veya purpurik döküntü koagülopati ve trombositopeniyi düşündürmekle birlikte konjenital TORCH enfeksiyonları açısından uyarıcıdır. Palmar eritem, karın cildinde venöz dolgunluk ve kollateraller, örümcek ben görülmesi kronik karaciğer hastalığını ve/veya portal hipertansiyona işaret etmektedir. Kronik kolestazda ciltte hiperpigmentasyon görülebilir. Alagille sendromunda ksantomlar görülebilir (124).

Karın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet, karaciğer ve dalağın büyüklük ve kıvamı, asit değerlendirilmesi yapılmalıdır. Karaciğer büyüklüğü saptanabilir, sert olarak ele gelmesi fibrozisi ile ilişkilidir. Splenomegalinin yenidoğan dönemimde ön planda büyük olması lipit depo hastalıklarını düşündürür.

Eklem muayenesi kontraktürler açısıdan incelenmeli, klinodaktili, ödem, asimetri, hareket kısıtlılığı değerlendirilmelidir. Kolestatik karaciğer hastalarında seyrek olarak görülen hipertrofik osteoartropati el ayak parmaklarında çomaklaşma, artrit, periostal reaksiyon ile karakterize olabilir (125).

Göz bulguları ayırıcı tanıda yol göstericidir. Katarakt galaktozemi ve konjenital enfeksiyonların bulgusu olabilir. Alagille sendromunda posterior embriyotokson bulgusu izlenir. Makulada kırmızı leke lipit depo hastalıkları ile ilgili ipuçları verebilir (46, 106).

4.3.3. Laboratuvar Değerlendirme

Sarılığı olan bir hastada total ve direkt bilirubin düzeyleri ile birlikte ALT, AST, ALP, GGT düzeyi bakılmalıdır. Safra kanal hasarında GGT dolaşıma geçer, ALP'ye göre safra yolları hasarını değerlendirmede daha duyarlı bir tetkiktir (126). Ancak her kolestaz tablosunda GGT yüksekliği görülemeyebilir. Örneğin PFİK 1 ve 2 alt tiplerinde GGT düzeyi normal iken, PFİK tip 3, biliyer atrezi ve Alagille sendromunda GGT değeri yüksektir (127).

Direkt bilirubin suda çözünebildiği için kanda arttığında erken bir bulgu olarak idrarda bilirubin saptanabilir. Karaciğer fonksiyonunu göstermede protrombin zamanı (PT), INR değerlidir. Açlık kan şekeri, lipitler, albümin düzeyi de ilk basamak tetkikler olarak

bakılmalıdır. Açlıkta bakılan serum safra asit düzeyi kolestazda artması beklenir ancak safra asit sentez defektleri gibi kolestaza yol açan bazı özel durumlarda artış görülmez (128).

Tam kan sayımı ile anemi, lökosit ve trombosit sayısının ve akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi özelikle enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklar açısından önemlidir.

Etiyolojiye yönelik bakılacak laboratuvar tetkikleri, altta yatan karaciğer patolojisinin şiddetini tespit etmeye ve tedavi edilebilir nedenlerin tespitini sağlar. Bu amaçla hastanın yaş grubuna göre öncelik verilerek kolestaza neden olan tetkikler planlanmalıdır.

Tablo 4. Kolestatik karaciğer hastalığında tanıya yaklaşıma yardımcı laboratuvar tetkikleri (1)

Birinci Aşama	
Laboratuvar tetkikleri	Tam kan sayımı, periferik yayma, aptt, PT/INR, AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin, albümin, kan şekeri
İkinci Aşama (Etiyolojiye yönelik tetkikler)	
Enfeksiyöz nedenler	C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı Toksoplazma, rubella, CMV, HSV I-II, HBV, HCV, HİV serolojisi Tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kan kültürü
Endokrin nedenler	TSH ve sT4 ACTH, kortizol
Metabolik	Serum lipit profili Alfa- fetoprotein İdrarda redüktan madde ve pozitifse idrarda şeker kromotografisi, galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz Kan karnitin/açil karnitin analizi (Tandem MS), Serum amonyak Serum laktat düzeyi, serum pirüvat düzeyi α-1AT düzeyi Serum safra asitleri Seruloplazmin İdrar organik asitleri Lizozomal asit lipaz, β-glukozidaz enzim düzeyi, asit sfingomyelinaz aktivite düzeyi
Otoimmün nedenler	Ig G, ANA, ASMA, ANCA, LKM, Ig A, doku transglutaminaz Ig A
Diğer nedenler	Ter testi
Genetik	CFTR gen analizi, α-1AT fenotiplendirme, hastalık ilişkili gen spesifik çalışma, kromozom analizi, tüm ekzon dizilemesi

α-1AT: Alfa-1 antitripsin **aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı**, ACTH:** Adrenokortikotropik hormon **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz **ANA:** Anti nükleer antikor, , **ANCA:** Anti nötrofilik sitozolik antikor, **ASMA**: Anti düz kas antikor, **AST**: Aspartat aminotransferaz **CRP:** C-reaktif protein, **CFTR**: Kistik fibröz transmembran regulatör **CMV:** Sitomegalovirüs, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **HBV**: Hepatit B virüs, **HCV:** Hepatit C virüs, **HİV:** Human immun yetmezlik virüsü, **HSV:** Herpes simpleks virüs **Ig G:** İmmunglobülin G, **INR**: International normalized ratio **LKM:** Liver kidney mikrozomal antikor **PT**: Protrombin zamanı **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **sT4**: Serbest tiroksin,

4.3.4. Radyolojik Değerlendirme

Kolestazda abdominal USG ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi karaciğerin yapısı, parankimi ve boyutu, safra kesesi, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarındaki yapısal anomaliler, obstrüksiyonlar, lezyonlar, ayrıca portal ve sistemik vasküler yapılar, dalak, böbrek, pankreasın yapısal ya da başka nedenlere ikincil gelişen anomalileri belirlemede invaziv olmayan, ucuz ve radyasyon maruziyetine neden olmayan bir görüntüleme yöntemidir (129).

Manyetik rezonans kolanjiopankreotografi ya da bilgisayarlı tomografi biliyer ağacın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Radyasyon olmadığından MRKP BT'ye tercih edilir (130). Endoskopik retrograd kolanjiopankreotografi ile ana safra yollarının görüntülemesi ve tümör, striktür, kist gibi nedenlerle oluşan obstrüksiyonların girişimsel yaklaşım yapılması için değerlidir, ancak bebeklerde kullanımı teknik zorluklar nedeniyle ve deneyim gerektirdiği için son derece sınırlıdır (131).

Hepatobiliyer sintigrafi; damar içine Teknesyum-99m işaretli radyoaktif madde verilerek aralıklı görüntülemeyle bağırsağa sekresyon süresine bakılır. Radyoaktif maddenin 24 saat sonra bağırsaklarda gösterilememesi biliyer obstrüksiyonu, karaciğere alınımında sorun görülmesi hepatoselüler disfonksiyonu düşündürmektedir. Sintigrafinin biliyer atreziyi saptamadaki sensitivitesi yüksek ancak duyarlılığı düşüktür (132). Kolestaz etiyoloji tetkiklerinde hepatobiliyer sintigrafinin rolü katkısı değerlendirildiğinde rutin önerilmemekte ancak dışlama tanısında diğer yöntemler yetersiz kalırsa kullanılabileceği önerilmektedir (122).

4.3.5. Karaciğer Biyopsisi

Perkütan karaciğer biyopsi değerlendirmesi yenidoğan kolestazının araştırılması ve değerlendirilmesinde en önemli ve güvenilir yöntemlerden biridir. Doğru tanı için önemli ipuçları sağlar. Ekstrahepatik nedenli kolestaz ile hepatoselüler nedenli kolestazın patolojik bulguları erken dönemde benzerlik gösterir (133). Safra tıkaçları, safra kanal proliferayonu, fibrözis, ödem ekstrahepatik patolojiler ve biliyer atrezi tanısı için daha klasik bulgulardır. Hepatosit nekrozu, dev hücre bulgusu ve hepatositlerde balonlaşma neonatal hepatitte daha baskın bulgulardır (134). Alagille sendromunda intrahepatik safra yolu azlığı, sklerozan kolanjitte safra duktuslarında nekroz, α-1AT eksikliğinde PAS pozitif granüller gibi ipuçları biyopsi ile elde edilebilir ve spesifik hastalıklar tespit edilir (135). Deneyimli patolog

tarafından yapılan değerlendirmenin duyarlılığı artırdığı belirtilmektedir. Eğer bebek 6 haftalıktan önce biyopsi değerlendirmesi yapılmışsa ve net ayrım yapılamıyorsa tekrarlanması önerilir (1).

4.4. Kolestatik Karaciğer Hastalığında Görülen Komplikasyonlar

Kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğer işlev bozukluğu ve kolestaz nedeniyle izlemde ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Kronik karaciğer hastalığında portal hipertansiyon (PH), hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Portal hipertansiyon ile özofagus ve/veya mide varisleri, splenomegali, hipersplenizm, asit, hepatopulmoner sendrom gelişebilir. Klinik olarak PH bulguları olan yani splenomegali ve trombositopeni olan hastalarda varis değerlendirilmesi için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalı ve varis görüldüğünde profilaktik olarak propronolol başlanması önerilmektedir. Varis kanaması hemodinaminin bozulmasına yol açan hayatı tehdit eden bir durumdur ve hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların ortaya çıkma risklerini de artmaktadır. Karaciğerde koagülasyon faktörlerinin yapımının bozulması ve kolestaz nedeni ile K vitamin eksikliği, trombosit fonksiyonlarının bozulması ve hipersplenizm ilişkili trombositopeni kanamaya yatkınlığı da artırmaktadır. Kanama durumunda hastanın hemodinamisi düzeldiğinde varislere girişimsel tedavi yapılması önerilmektedir.

Hipersplenizm ilişkili bisitopeni ve pansitopeni de gelişebilmektedir. Asit varlığında spontan bakteriyel peritonit gelişebilir. Asiti olan çocukta ani başlayan ateş, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, genel durumda bozulma durumunda spontan bakteriyel peritonit düşünülmelidir. Biliyer atrezi nedeni ile portoenterostomi yapılan hastalarda ateş, sarılık ya da sarılıkta artış, huzursuzluk, karında hassasiyet bulguları varsa kolanjit düşünülmelidir. Bu hastalarda koruyucu antibiyotik profilaksisi verilse de etkinliği tartışmalıdır.

Kronik kompanse kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklar yakın aralıklarla karaciğer fonksiyonları ve tüm bu komplikasyonlar için yakın izlenmektedir. Hastalar dekompanse olduklarında karaciğer nakil için hazırlanmaları başlamalıdır. Yılda1-2 kez yapılan abdominal ve Doppler USG ile karaciğer parankimi ve büyüklüğü, maligniteler, dalak büyüklüğü, damarlar ve kollateraller takip edilmektedir.

Kronik süreçte serum safra asidi düzeyindeki artış deri altındaki miyelinize olmamış sinir uçlarını etkileyerek ve santral mekanizmaları tetikleyerek şiddetli kaşıntıya yol açar (136). Kaşıntı bebek 3 aylık olduğundan itibaren karşımıza çıkabilir, kontrol altına alınması zor bir durumdur. Avuç ve ayak içleri de dahil olmak üzere ekstremite distallerini etkileyebilir, kaşıntının şiddeti sirkadiyen bir ritme göre değişebilir. Kaşıntı intrahepatik kolestazda ekstrahepatik kolestazdan daha sık görülür. Altta yatan patoloji hala tam aydınlatılamasa da hidrofobik safra asitlerinin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (137).

4.5. Tedavi

Kronik kolestatik karaciğer hastalarında etiyolojiye yönelik ve kronik kolestatik karaciğer hastalığının neden olabileceği komplikasyonları önlemeye yönelik tedavi planlanır.

4.5.1. Etiyolojik Nedene Yönelik Tedavi

Hastalığa özgü medikal yaklaşımda örneğin galaktozemi diyet tedavisi, tirozinemide diyet ve nitison tedavisi, Wilson hastalığında diyet ve bakır şelasyon tedavisi, otoimmun hepatitlerde immün sistemi baskılayıcı tedaviler verilmektedir.

Koledok kisti varlığında uygun özgül cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Biliyer atrezide hepatik portoenterostomi (HPE) ile safra drenajı sağlanmaya çalışılır (138).

4.5.2. Destekleyici Tedavi

Kolestaz tedavisi, safra akışını güçlendirmeye yönelik müdahaleleri, şiddetli ve ilerleyen kaşıntının kontrolü için tedavi modalitelerini, büyüme geriliğinin kontrolünü içerir. Tedavi temelinde yağ malabsorpsiyonuna bağlı emilim bozuklukları, beslenme desteği ve yağda eriyen vitaminlerin replasmanı da önem verilmesi gereken yaklaşımlardır (139). Kronik bir hastalık olan bu süreçte beslenme, aşılama programı ve emosyonel destek açısından yakın takip edilmelidir. Hastaların normal büyümesinin sağlanması, besin eksikliği ve komplikasyon oluşumu engellenmeye çalışılmalıdır.

4.5.3. Beslenme Desteği

Kronik kolestatik karaciğer hastalarının enerji ihtiyacı %120-150 oranında artmıştır. Malabsorpsiyon, kronik hastalık süreci ve tekrarlayan enfeksiyon atakları, organomegali, asit

nedeni ile ortaya çıkan iştahsızlık ile ağızdan beslenmenin azalması malnütrisyona yol açmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin like growth faktor, IGF-1) düzeyinde azalmaya bağlı olarak da büyüme geriliği görülebilir. Bu nedenle kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda antropometrik ölçümler ve büyüme değerlendirmesi her muayenede yapılmalıdır. Organomegali, asit ve ödemin varlığı kilo ölçümünün güvenilirliğini azaltmaktadır. Yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilen üst orta kol çevresi ve triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümü daha güvenilir bir değerlendirme imkanı sağlar. Karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle tetkiklerde değerlendirilen albümin, transferrin ve prealbümin gibi ölçümler yanıltıcı olabileceğinden retinol bağlayıcı proteinler değerlendirmede daha yardımcıdır (140).

Ağızdan beslenme her zaman öncelik olarak seçilmelidir. Amaç dengeli ve gerektiği kadar beslemektir. Anne sütü ile beslenen bebekler enerji yönünden geri kalırsa, yeterli kilo alımı yoksa orta zincirli trigliserit (MCT) içeren formül mamalar ile destek planlanır.

Karaciğer disfonksiyonuna bağlı olarak hepatik insülin direnci toklukta hiperglisemiyi açlıkta hipoglisemi riskini artırmaktadır. Kompleks karbonhidratlar ile beslenme bu riskleri azalttığı için tercih edilmelidir (133). Protein alımı normal beslenmede ve kolestatik bebeklerde 2-3 g/kg/gün olmalıdır. Ancak hepatik ensefalopati durumunda protein alımı 0,5-1 g/kg/gün değerlerine kadar azaltılmaktadır. Kolestazlı hastalarda yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozulmalar nedeniyle proteinlerin glukoneogenezde kullanımı artmıştır. Dolaşımdaki dallı zincirli aminoasitlerin düzeyi azalmıştır. Beslenmede pozitif nitrojen dengesi sağlanması için dallı zincirli aminoasitlerden zengin gıdalara yer verilebilir.

Kolestazlı bireylerde günlük kalori alımı hastaların boy yaşına göre hesaplanan enerji gereksiniminin %25 fazlası olmalıdır. Kolestazda uzun zincirli yağ asitlerinin emilimi azalmaktadır. Bu nedenle beslenmenin yağ içeriği neredeyse %95 emilimi olan, kısmen suda çözünen 12-18 karbonlu yağ asitlerinden oluşan MCT ile zenginleştirilmelidir. Santral sinir sistemi gelişimiminde de esansiyel olması nedeniyle beslenmeye uzun zincirli yağ asitleri de eklenmelidir. Yağ dengesi beslenmede %50 MCT, geri kalanı LCT olarak düzenlenebilir. Bağırsak lümeninden emilemeden atılan yağlar sabunlaşma yoluyla, fosfor ve kalsiyumun emilemeden atılımına neden olurlar. Kalsiyum (25-100 mg/kg/gün) ve fosfor (25-50 mg/kg/gün) da verilmesi gereklidir (133).

Bağırsaktan emiliminin bozulması nedeni ile yağda çözünen vitamin eksiklikleri görülür. Kolestazlı bebeklerin %50-75'inde vitamin E eksikliği, %68-75'inde D vitamini

eksikliği, %35-70'inde A vitamini eksikliği ve %55-60'ında K vitamini eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (140). Kolestatik karaciğer hastalarında önerilen beslenme desteği Tablo 5'de verilmiştir (133, 141). Beslenme ve vitamin desteğine rağmen olguların %30'unda halen eksiklik bulguları görülebilmektedir (142). Yüksek dozlarda vitamin desteği verilse bile yeterli serum düzeyini devam ettirebilmek için yakın serum düzeyi takibi yapılmalı. Kolestaz durumu gerilese bile en az 3 ay daha destek tedavisine devam edilmelidir (139).

Tablo 5. Kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda önerilen makrobesin ve mikrobesin desteği

Tedavi	**Dozu**
Enerji	Normal enerji gereksiniminin %25 fazlası
Karbonhidrat	15-20 g/kg/gün
Protein	2-3 g/kg/gün
Yağ	%50 MCT, %50 LCT
Yağda eriyen vitaminler	
Vitamin A	5000-25000 IU/gün
Vitamin D	1500-5000 IU/gün
Vitamin E	15-25 IU/kg/gün
Vitamin K	Oral: 2,5-5 mg IM, IV: 1 mg/kg/doz (maksimum 5-10 mg)
Suda eriyen vitaminler	Günlük normal gereksinimin 1-2 katı
Mineraller	
Kalsiyum	25-100 mg/kg/gün
Fosfor	25-50 mg/kg/gün
Çinko	1-2 mg/kg/gün

MCT: Orta zincirli trigliserid, **LCT**: Uzun zincirli trigliserid, **IM:** Intramüsküler, **IV:** Intravenöz

4.5.4. Kaşıntı Tedavisi

Ursodeoksikolik asit hidrofilik tersiyer safra asidi olup insan safra asitlerinin % 3'ünden azını oluşturan primer safra asidi kenodeoksikolik asidin 7ß-epimeridir. Safra akışını uyarır. Safra asitleri hepatositte birikerek oksidatif fosforilasyonun bozulmasını uyaran bir dizi olay sonucu hücreyi apopitoza sürükler. Ursodeoksikolik asit ise safra asit rezervindeki toksik safra asitleri ile yer değiştirerek karaciğer hücrelerini oksidatif hasardan korur. Antioksidan ve sitoprotektif etkisiyle UDKA karaciğere koruyucu etki sağlar. Ağızdan alındığında terminal ileumda hidrofobik diğer safra asitleri ile yarışarak kolik asit ve kenodeoksikolik asit düzeylerini azaltır (143). Hepatosit bazolateral zarında BSEP ve MRP3

taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak işlev gördüğü, koloretik etkisi olduğu da bilinmektedir. İkincil olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düşürücü etkisi vardır. Koloretik etkisi ve safra asit dengesini değiştirmesi nedeniyle kaşıntı önleyici olarak da etki gösterir. Ursodeoksikolik asitin insan lökosit antijeni (HLA) Sınıf 1 major doku uygunluk kompleksi (MHC) antijen ekspresyonunu azaltarak immünmodülatuar etki de gösterdiği görülmüştür (144). Alagille sendromu, PFİK, kistik fibrozis tedavisinde UDKA tedavisinin yararı gösterilmiştir. Kaşıntı semptomlarını hafiflettiği, fibrozisi azalttığı, bilirubin ve transaminaz düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda 15-20 mg/kg/gün ve iki dozda kullanımı önerilmektedir (145).

Rifampisin ototaksin ekspresyonunu azaltarak safra asit metabolizmasını etkiler. Hidrofobik safra asitlerinin hidroksilasyonlarında etkilidir. Kaşıntı tedavisinde kullanılan ikinci tercih ilaçlardandır. Hepatotoksisite yapabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Trombositopeni, hemolitik anemi ve vücut sıvılarını turuncu renge boyama gibi yan etkileri görülebilir. Tedaviye düşük doz ile başlanmalı, yan etki durumuna göre yakın takiple doz artırılmalıdır (146).

Kolestiramin safra asitlerinin reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösteren anyon değiştirici reçinedir. Bağırsak lümeninde anyonları ve safra tuzları dahil olmak üzere amfipatik maddeleri bağlayarak etkisini gösterir. Çeşitli ilaçların emilimini etkilediği için diğer ilaçlardan birkaç saat önce alınmalıdır. Yağlı dışkılama ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri yan etki olarak görülebilmektedir (147).

Antihistaminiklerin de kolestatik kaşıntı üzerine sınırlı da olsa etkileri vardır. Yan etkilerinin az olması ve sedatif etkileri nedeniyle kaşıntı tedavisinde kullanılabilir. Opioidlerin ve serotoninin kolestazdaki kaşıntı mekanizmasında rolü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Opioid reseptör antagonistleri (naloksan) diğer tedavilere dirençli kaşıntıda kullanılabilir ancak yan etki profilinin genişliği ve çekilme sendromu yapabileceği için kullanımları sınırlıdır (139). Son yıllarda terminal ileumda enterositlerin luminal yüzeyinde yerleşik, konjuge safra asitlerinin emilimini sağlayan 'ileal safra asit taşıyıcı' proteini bloke ederek, bağırsaktan karaciğere safra asidinin geri taşınmasını engeller, safra asitleri dışkı ile atılımını sağlayan odeviksibat ve mariliksibat gibi ajanların PFİK ve Allagille sendromunda etkinlikleri gösterilmiştir. Hastalık seyrinde kaşıntı ile mücadelede topikal ajanlar genellikle etkili değildir, cildin kuru olmaması ve iyi nemlendirilmesi, tırnakların kısa olması koruyucudur (148).

Parsiyel eksternal biliyer diversiyon kaşıntının kontrol edilmesi amacıyla uygulanan bu işlemde safra yolları önce bağırsağa, sonra da cilde ağızlaştırılır. Bu yöntemle safra tuzları enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmış olur. Progresif familyal intrahepatik kolestaz ve Alagille sendromlu hastalarda kaşıntının önlenmesi amacıyla yapılmaktadır (149).

4.5.5. Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer hastalığı ile seyreden hastalarda son tedavi seçeneği karaciğer naklidir (5). Son dönem dekompanse karaciğer yetmezliği olan her hasta nakil için hazırlanmalı ve en uygun zamanda karaciğer nakli yapılmalıdır. Başarılı bir karaciğer nakli sonrası karaciğer fonksiyonları normale dönmektdir. Erken ve geç dönemde farklı komplikasyonlar ortaya çıkabilir ancak bunlar kontrol altına alınabilirse takılan greftin yeterli çalışması ile sağkalım sağlanır. Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının yaklaşık %40'ını biliyer atrezi oluşturur (35). Mitokondriyal hastalıklarda merkezi sinir sitemi tutulumunun olduğu ve PFİK-1 hastalarında nakil sonrası kronik ishal ve büyüme geriliği tablosunun devam ettiği bildirilmiştir (150).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 01.01.2012-01.01.2022 tarihleri arasında R17; sarılık, K76; karaciğer tanımlanmış hastalığı, K77; karaciğer bozuklukları, Q44; safra kesesi agenezisi, aplazi ve hipoplazisi, Q44.2 safra yolu atrezisi, Q44.5; safra yolu diğer konjenital malformasyonları K71.0-71.9; toksik karaciğer hastalığı, K72.0-71.9; akut ve subakut karaciğer yetmezliği, K74.0-74.9; biliyer siroz, hepatik fibröz kodları ile poliklinik girişi olan hastalar hastanemizin bilgi işlem sistemi olan Avicenna programından geriye dönük olarak tarandı.

5.1. Hasta Seçimi

Kolestatik karaciğer hastalığı tanısı almış ve en az 2 ay süre ile izlemi olan, tanıda 12 aydan küçük yaşta olan ve dosya verilerine ulaşılabilen 87 hasta çalışmaya alındı. Kronik karaciğer hastalığı ilişkili ICD kodları girilmiş ancak kolestazı olmayan bebekler ve bir yaşından büyük çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik verileri, başvuruda öyküsü, antropometrik, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, radyolojk ve endoskopik değerlendirilmeleri, karaciğer histopatolojik bulguları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastalara verilen tedaviler, geçirdiği ameliyatlar, karaciğer nakil gereksinimi, nakil yapılıp yapılmadığı, izlemde gelişen komplikasyonlar, morbiditeleri ve sağkalımları yapılandırılmış bir veri formu üzerinden kaydedildi (Ek-1).

Çalışmamız Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 15.08.2022 tarihinde İ07-443-22 no'lu karar ile onaylandı.

5.2. Öykü, Fizik İnceleme ve Beslenme Durumu Değerlendirilmesi

Hastaların kliniğe başvuru yaşları, cinsiyetleri, başvurudaki belirtileri (sarılık, akolik dışkı, karın şişliği, ishal, kusma, kaşıntı, kilo alamama, kanama ve diğer belirtiler) ve bu belirtilerin ne kadar süredir olduğu kaydedildi. Prenatal ve natal öyküde olası risk faktörleri ve ilişkili olabilecek durumlar, postnatal öyküde beslenme durumu, eşlik eden hastalıklar ve kullandığı ilaçlar açısından hasta dosyaları tekrar değerlendirilerek kaydedildi Hastalar doğum haftalarına göre 37 hafta üzeri doğanlar term, 37 haftadan önce doğanlar preterm doğum

olarak sınıflandırıldı. Anne baba arasında akrabalık, ailede karaciğer hastalığı, genetik ya da metabolik hastalık öyküsü kaydedildi (Ek-1).

Hastaların başvuru anındaki fizik inceleme bulguları ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Cinsiyetlerine göre yaşa göre boy, yaşa göre vücut ağırlığı ve boya göre ağırlık 'z-skorları' Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'World Health Organization (WHO) Anthro (0-5 yaş için)' antropometri programı kullanılarak hesaplandı. Yaşa göre ağırlık z skoru -2 SDS'den düşükse "düşük kilolu", 2 yaş altı çocuklarda BGA z skorunun -2 SDS'den düşük olması "zayıflık", yaşa göre boy z skorunun -2 SDS'den düşük olması "boy kısalığı" olarak kabul edildi (151, 152). Yaşa göre boy ve BGA z-skoru değerlendirilerek 5 yaşından küçük çocukların beslenme durumu değerlendirilmesi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Beş yaşından küçük çocukların beslenme durumu değerlendirilmesi (152)

Boya göre ağırlık (z-skoru)	Yaşa göre boy (z skoru)	
	(<-2)	(>2)
Düşük (<-2)	Zayıf ve kısa	Zayıf (Akut malnütrisyon)
Normal (-2)-(2)	Kısa boy (Kronik malnütrisyon)	Normal
Yüksek (>2)	Kısa boy ve obez	Aşırı kilolu/obez

5.3. Laboratuvar, Görüntüleme ve Histopatolojik Değerlendirmeler

Başvuruda yapılan tam kan sayımı, biyokimya ve INR değerleri kaydedildi. Çocuklarda yaşa göre belirlenmiş hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) değerlerinden düşük saptanması durumunda sırasıyla anemi ve mikrositoz olarak tanımlandı (Tablo 7) (153). Tam kan sayımında lökosit sayısı yaş ve cinsiyete göre >+2SD ise lökositoz, <-2 SD ise lökopeni olarak belirtildi. Trombosit sayısının <150.000/mm^3 olması trombositopeni, >450.000/mm^3 olması trombositoz olarak kabul edildi (154)

Tablo 7. Yaşa göre hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi alt değerleri (153)

Yaş	**Hemoglobin (g/ dl)**	**Ortalama eritrosit hacmi (fL)**
<6 ay	<9	<77
6 ay-2 yaş	<10,5	<70
2-4 yaş	<11	<73
4-10 yaş	<11,5	<76
10-16 yaş	<12	<78

Biyokimya tetkiklerinde böbrek fonksiyon testleri, albümin, ALT ve AST değerleri, labarotuvar normal değer aralığının dışında ise düşük ya da yüksek olarak kaydedildi. Gama-glutamil transferaz düzeyleri 0-2 aylık bebeklerde >230 U/L, 2-4 ay arası bebeklerde >100 U/L, 4-7 ay arası bebeklerde >45 U/L, 7 aydan büyük bebek ve çocuklarda >30 U/L ise yüksek kabul edildi. Alkalen fosfataz 3 aya kadar olan bebeklerde <460 U/L, 4 ay - 3 yaş aralığında <350 U/L normal sınırlarda kabul edildi (155).

Tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kan kültürü sonuçları gözden geçirildi. Protrombin zamanı (PT) >15 sn ve INR (İnternational normalized ratio = uluslararası düzeltme oranı) >1,2 olması yüksek kabul edildi.

Serum ferritin düzeyleri akut enfeksiyon olmayan durumlarda 5 yaşından küçüklerde <12 µg/L, 5 yaş ve üzerinde hastalarda ise <15 µg/L ise demir eksikliği, serum folik asit düzeyi <3 ng/ml ise folik asit eksikliği, serum vitamin B12 düzeyinin <200 pg/mL olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edildi. Kanda 25-hidroksi (OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ mL altında olması vitamin D düşüklüğü olarak kabul edildi (156-158). Kan vitamin A ve vitamin E, serum çinko düzeyi, tiroit stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri laboratuvar sınırlarına göre değerlendirildi.

Serum immunglobulinleri yaşa göre değerlendirildi. Yaşa göre immunglobulin değerleri -2 SD altında olanlar immunglobulin düşüklüğü olarak kabul edildi (159).

Etiyolojiye yönelik yapılan tetkikler EK-1'de gösterildiği gibi ayrı ayrı kaydedildi. Laboratuvar normal aralıklarına ve yaşa göre düşüklük ya da yüksekliği belirlendi. Alfa feto protein düzeyi daha önce belirlenmiş olan yaşa göre referans aralıklarına göre değerlendirildi (160). Diğer laboratuvar tetkikleri yaşa göre belirlenen normal aralıklarına göre düşüklük ya da yüksekliği kaydedildi.

Hastaların tanıda yapılan abdominal ultrasonografisi karaciğer ve dalak büyüklüğü, parankimi, portal ve hepatik venler, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları, safra kesesi, sıvı birikimi ve diğer karın içi organlar için değerlendirildi. Hastanın karaciğer ve dalak büyüklüğü olup olmadığı yaşına göre değerlendirildi (161). Karaciğer parankiminde yağlanma, heterojenite, nodülarite ve kitle varlığı, safra kesesindeki ve ekstrahepatik safra yollarındaki anomaliler, tıkayıcı lezyonlar, portal ve/veya hepatik venlerin akımı ve obstrüksiyonu kaydedildi. Ultrsonografide saptanan herhangi bir patolojik durum için istenen bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkikler yapılmışsa saptanan patolojik bulgular kaydedildi.

Karaciğer biyopsisi gerek tanı için yapılan iğne biyosisi ile gerekse karaciğer nakli yapılanlarda çıkarılan eksplant karaciğer incelemesinde histopatolojik olarak safra kanal azlığı ya da proliferasyonu, portal alanlarda iltihabi (nötrofilik, lenfosittik, miks) hücre infiltrasyonu, portal duktuslarda safra tıkaçları, hepatositlerde dev hücre formasyonu ve hücrelerde şişme, portal fibrozis ve porto-portal köprüleşme fibrozisi, siroz, hücre içi inklüzyon cisimcikleri, ekstramedüller hematopoez, yağlanma varlığı, hemosiderin birikimi, bakır ve PAS ile boyanma durumu kaydedildi (Ek-1).

Etiyolojiye yönelik tanı koymak ya da tanıyı desteklemek için yapılan genetik incelemeler kaydedildi.

5.4. Hastaların İzlemi

İzlemde kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyona ikincil gelişebilen komplikasyonlar için değerlendirildi. Üst gastrointestinal sistem endoskopsinde varis varlığı kaydedildi. İzlemde ortaya çıkan portal hipertansiyon, kemik dansitesinde azalma, kaşıntı, varis kanaması, asit gelişimi, spontan bakteriyel peritonit, kolanjit, malnütrisyon, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati gibi yeni eklenen bulgular da kaydedildi. Eşlik eden kardiyak anomali varlığı ve/veya hepatopulmoner sendrom ilişkli bulgular için ekokardiyografi bulguları kaydedildi. İzlemde kolestazın düzelip düzelmediği değerlendirildi. Kolestaz gerilemişse ne zaman düzeldiği, devam ediyorsa da son kontrollerine kadar ne kadar süre geçtiği belirlendi.

İzlemde hastaların malnütrisyonu değerlendirilmesinde son başvurularındaki antropometrik değerleri ile BGA veya VKİ z-skorları sırasıyla WHO Anthro ve WHO Anthro Plus (>5 yaş) programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların izlemde 2 yaş üzeri çocuklarda VKİ z-skorunun <-2 olması zayıflık olarak kabul edildi.

Hastaların başvuru anındaki ‘Pediatric End Stage Liver Disease’ (PELD) ve Child-Pugh (CP) skorları hesaplandı. Kronik karaciğer hastalığı olan 12 yaş altındaki çocuklarda INR, bilirubin, yaş ve büyüme parametrelerine göre belirlenen “Pediatric End Stage Liver Disease” skoru hastaların karaciğer nakil listesine alınma kararını belirleyen bir skorlama sistemidir. Kronik karaciğer hastalığı olan 12 yaş altı hastaların PELD skorları ≤10 ve >10 olan hastalar belirlendi (162).

Child Pugh skorlaması erişkin yaş grubu için oluşturulduğu için çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Child-Pugh skorlaması kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde mortalite riskini

değerlendirmek, prognozu ön görmek ve transplantasyonun gerekliliğini saptamak için asit, ensefalopati, protrombin zamanı, serum bilirubin ve serum albümin düzeyine göre belirlenen bir skorlama sistemidir. Alınan toplam puana göre Child A (5-6 puan), Child B (7-9 puan) ve Child C (10-15 puan) olarak sınıflandırılmaktadır (163).

Hastalara verilen tedaviler kaydedildi ve karaciğer nakli yapılıp yapılmadığı, yapılma zamanı belirlendi. Tüm hastaların izlem süreleri ve sağkalımları belirlendi.

İzlemdeki hastaların tedavi süreci ve izlemde kolanjit, varis kanaması, osteoporoz, portal hipertansiyon komplikasyonları geçirme durumlarına bakıldı. Dalağın midklaviküler hatta kosta yayı altında 2 cm ve üzeri ele gelmesi (splenomegali) ve trombositopeni varlığı ya da kronik diüretik kullanımı ya da varis görülmesi portal hipertansiyon olarak kabul edildi (164).

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilen etiyolojik nedenlere göre obstrüktif nedenlerle ilişkili kolestaz, genetik ve metabolik hastalık ilişkili kolestaz, ilaç-toksin ilişkili kolestaz ve herhangi bir neden bulunamayan kolestaz 4 alt gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerindeki ve prognozdaki farklılıkların belirlenmesi amaçlandı.

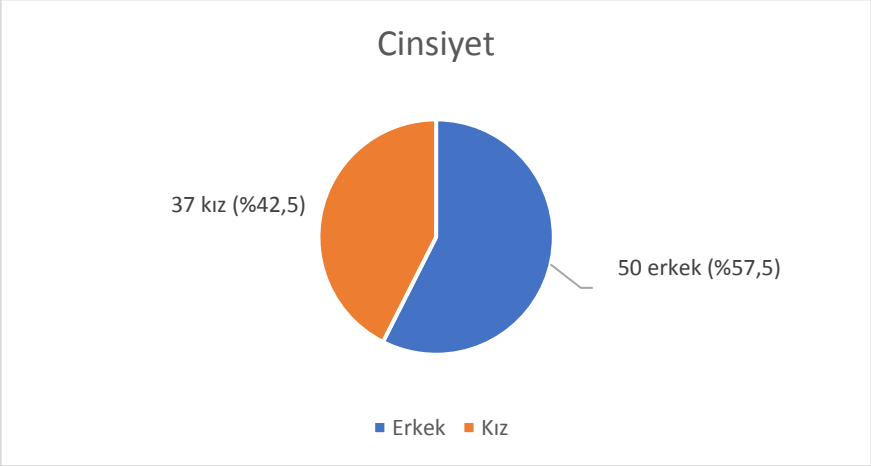
5.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Statisticsfor Windows 22.0 programından faydalanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanıldı. Nicel değişken için önce-sonra ölçümleri arası farklara, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Wilcoxon İşaret testi kullanılarak bakıldı. İki bağımlı nitel değişken arasındaki farka ise Mc-Nemar testi ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

6. BULGULAR

6.1. Hastalarının Başvurudaki Demografik Özellikleri

Kolestatik karaciğer hastalığı olan 87 hastanın 37'si kız (%42,5), 50'si (%57,5) erkekti (Şekil 4). Başvuruda ortanca yaşları 78 gündü (4-357 gün). Hastaların 3'ü (%3,4) dışında hepsi Türk uyrukluydu.



Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

6.2. Hastaların Öyküdeki Yakınmaları, Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri

Başvuruda hastaların hepsinde sarılık dışında en az bir yakınma daha vardı. Kırk sekiz (%55,2) hastada akolik dışkı, 33 (%37,9) hastada karın şişliği, 29 (%33,3) hastada kilo alamama en sık görülen yakınmalardı. Hastaların tüm başvuru yakınmaları Tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca yakınma zamanı 30 gün (3-330 gün) idi.

Prenatal öyküde 7 (%8) hastanın annesinde gebelikte hastalık ve/veya ilaç öyküsü olduğu belirlendi. Annelerin 3'ü (%3,4) gestasyonel diyabetis mellitus, 2'si (%2,3) hipotiroidi, 2'si (%2,3) trombofili ile izlenmişti. İkisi (%2,3) insülin, 1'i (%1,1) levotiroksin, 1'i (%1,1) enoksaparin kullanmıştı. Annelerin hiçbirinde gebelik sürecinde sigara veya alkol kullanımı, radyasyon veya toksik madde maruziyet öyküsü yoktu. Hastaların natal öyküsü Tablo 8'de gösterilmiştir.

Başvuruda hastaların 73'ü (%83,9) anne sütü, 46'sı (%52,8) hem anne sütü hem formül mama, 5'i (%5,7) sadece formül mama ile besleniyordu. Tamamlayıcı beslenme 23 (%26,4) hastada başlanmıştı. Hastaların 14'üne (%16,1) total parenteral nütrisyon verilmişti.

Hastaların başvuruda daha önce tanı konulmuş olan eşlik eden hastalıkları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Hastaların 37'sinde (%42,5) anne baba arasında akrabalık vardı. Akrabalık dereceleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların 13'ünde (%14,9) ailede bilinen bir karaciğer hastalığı olduğu belirlendi; 6'sı (%46) nedeni belirlenemiş kolestatik karaciğer hastalığı (2'si kardeş, diğerleri 2-3.dereceden akraba), 4'ü (%30,7) PFİK tip 2 (kardeşleri), 2'si (%15,3) tirozinemi (kardeşleri), 1', de (%7,6) PFİK tip 1 (kardeşi) idi.

Ortanca anne yaşı 28 yaş (18-43 yaş), ortanca baba yaşı 32 yaş (22-51 yaş) idi. Konsepsiyonda 8 (%9,2) hastanın annesi 35 yaşın üzerinde (ileri anne yaşı), 7 (%8) hastanın babası >40 yaş üzerindeydi (ileri baba yaşı).

Tablo 8. Hastaların öyküdeki özellikleri

Başvuru Yakınmaları		**Hasta Sayısı (%)**
Akolik dışkı		48 (55,2)
Karın şişliği		33 (37,9)
Kilo alamama		29 (33,3)
Kusma		19 (21,8)
Kaşıntı		15 (17,2)
İshal		9 (10,3)
Ateş		6 (6,9)
Hematemez		2 (2,3)
Burun kanaması		2 (2,3)
Natal Öykü		
Gebelik Haftası	Term	64 (73,6)
	Preterm	23 (26,4)
Doğum Ağırlığı	Gebelik yaşına uygun	64 (73,6)
	Gebelik yaşına göre küçük	22 (25,2)
	Gebelik yaşına göre büyük	1 (1,1)
Doğum Şekli	Normal yolla vajinal doğum	32 (36,8)
	Sezeryan doğum	55 (63,2)

Tablo 8. (devam) Hastaların öyküdeki özellikleri

Postnatal Öykü		
Beslenme	Anne sütü ile	73 (8,.9)
	Hem anne sütü hem formül mama	46 (52,8)
	Sadece formül mama ile	5 (5,7)
	Tamamlayıcı beslenme	23 (26,4)
	Total parenteral nütrisyon öyküsü	14 (16,1)
Başvuruda Eşlik Eden Hastalık		**17 (19,5)**
Hipotiroidi		3 (3,4)
Hiperinsülinemik hipoglisemi		3 (3,4)
Kısa barsak sendromu/kronik ishal		3 (3,4)
Multikistik böbrek hastalığı		2 (2,3)
Perinatal asfiksi/ Serebral Palsi		2 (2,3)
Hirschsprung hastalığı		1 (1,1)
Nefrotik Sendrom		1 (1,1)
Situs inversus		1 (1,1)
Kardiyak cerrahi sonrası		1 (1,1)
Soygeçmiş		
Akrabalık	Birinci derece	30 (34,5)
	İkinci derece	5 (5,7)
	Üçüncü derece	2 (2,3)
Ailede Karaciğer Hastalığı		13 (14,9)

6.3. Hastaların Başvuruda Antropometrik Değerlendirmesi ve Fizik İnceleme Bulguları

Başvuruda 59 (%68) hastanın vücut ağırlığı, 67 (%77) hastanın boyu, 59 (%67,8) hastanın baş çevresi yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlardaydı. Başvurudaki nütrisyon durumu Tablo 9'da gösterilmiştir.

Hastaların başvuruda 83'ünün (%95,4) kalp hızı, 81'inin (%93,1) kan basıncı yaşa göre normal sınırlarda idi. Patolojik fizik inceleme bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların hiçbirinde çomak parmak, pretibial ödem, ksantom, makülopapüler döküntü ve spider nevüs saptanmadı. Tüm hastaların başvuruda yapılan göz muayenesi normaldi.

Tablo 9. Başvuruda nütrisyon durumu ve patolojik fizik inceleme bulguları

Başvuru Patolojik Fizik Muayene Bulguları		**Hasta Sayısı (%)**
Kardiak üfürüm		15 (17,2)
Nörolojik değerlendirme		14 (16,1)
Hipotonisite		10 (11,4)
Ensefalopati		4 (4,5)
Ekstremite değerlendirme		3 (3,3)
Doğuştan kalça çıkığı		1 (1,1)
O-bine deformitesi		1 (1,1)
Parmakta kontraktür		1 (1,1)
Cilt bulguları		
Kaşıntı izi		13 (14,9)
Ekimoz		1 (1,1)
Peteşi		1 (1,1)
Atipik yüz bulguları		7 (8,0)
Üçgen yüz		2 (2,3)
Hipertelorizm		2 (2,3)
Burun kökü basıklığı		2 (2,3)
Düşük kulak çizgisi		1 (1,1)
Karın muayenesi		
Hepatomegali		84 (96,6)
Splenomegali		65 (74,7)
Karında distansiyon		42 (48,3)
Asit		10 (11,5)
Karın yüzeyel venlerinde dolgunluk		6 (6,9)
Karaciğerin sert ve keskin kenarlı ele gelmesi		6 (6,9)
Başvuruda Nütrisyon Durumu	Düşük kilolu	28 (32,2)
	Zayıflık	15 (17,2)
	Boy kısalığı	20 (23,0)
	Akut malnütrisyon	43 (49,4)
	Kronik malnütrisyon	16 (18,4)

6.4. Hastaların Başvuru Laboratuvar Değerleri

Hastaların başvuruda ilk bakılan tam kan sayımında 72'sinin (%82,8) yaşa göre lökosit sayısı, 45'inin (%51,7) yaşa göre hemoglobin (Hb) değeri, 59'unun (%67,8) trombosit sayısı normaldi. Tam kan sayımı ve biyokimya değerlendirilmesinde anormal laboratuvar bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastaların tümünde başvuruda direkt bilirubin ve total bilirubin

yüksekliği vardı. Tiroid fonksiyonları bakılan 79 hastadan 7'sinde (%8) TSH düşüklüğü, 2 hastada (%2,3) serbest T4 yüksekliği saptandı.

Tablo 10. Tanıda patolojik laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	**Patolojik Bulgu Saptanan/Bakılan Hasta Sayısı n(%)**
Tam kan sayımı	
Anemi	42/87 (48,3)
Lökositoz	11/87 (12,6)
Lökopeni	4/87 (4,6)
Trombositopeni	9/87 (10,3)
Biyokimya	
Aspartat aminotransferaz yüksekliği	82/87 (94,3)
Alkalen fostataz yüksekliği	70/87 (80,5)
Alanin aminotransferaz yüksekliği	66/87 (75,9)
Gamaglutamil transferaz yüksekliği	66/87 (75,9)
Hipoalbüminemi	47/87 (54,9)
Hipoproteinemi	34/87 (39,1)
Koagülasyon	
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) yüksekliği	39/87 (44,8)
Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) yüksekliği	38/87 (43,7)
Mikrobesinler	
D vitamini düşüklüğü	54/84 (64,2)
A vitamini düşüklüğü	51/73 (69,8)
E vitamini düşüklüğü	43/73 (58,9)
Çinko düşüklüğü	22/87 (25,2)
Ferritin düşüklüğü	10/85 (11,7)
Folat düşüklüğü	10/58 (17,2)
Vitamin B12 düşüklüğü	2/73 (2,7)

Hastaların enfeksiyon ilişkili laboratuvar bulguları Tablo 11'de gösterilmiştir. Kan kültüründe üreme olan hastaların birinde *Klebsiella pneumonia*, diğerinde *Candida spp.* üremişti. Hiçbir hastada hepatit B, hepatit C, HİV, EBV, Herpes simpleks virüs sifiliz enfeksiyonu saptanmadı. Anti CMV Ig M düzeyi 15 hastada (%17,2) pozitif olarak saptandı. Dört (%4,5) hastanın anti CMV Ig M pozitifliği olması nedeniyle başvuruda bakılan CMV

PCR'ı 400 kopya üzerinde pozitif olarak saptandı. Hastaların etiyolojiye yönelik yapılan tetkikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tanıda etiyolojiye yönelik yapılan tetkikler

Laboratuvar bulguları	**Patolojik Bulgu Saptanan/Bakılan Hasta Sayısı n(%)**
Enfeksiyon ilişkili tetkiikler	
C-reaktif protein yüksekliği	26/87 (29,9)
Sedimentasyon yüksekliği	18/82 (21,9)
Sitomegalovirüs immunglobulin M (+)	15 (17,2)
İdrar kültüründe üreme	6/85 (6,8)
Kan kültüründe üreme	2/85 (2,3)
Metabolik değerlendirme	
Amonyak yüksekliği	40/59 (67,7)
Alfa feto protein yüksekliği	50/78 (64,1)
Trigliserit yüksekliği	26/79 (32,9)
İdrarda redüktan madde pozitifliği	27/60 (31)
Total kolesterol yüksekliği	17/78 (21,7)
Kreatinin Kinaz yüksekliği	10/72 (13,8)
Anormal idrar organik asit atılımı	5/64 (7,8)
İdrarda şeker kromotografisi	3/49 (6,1)
Çok uzun zincirli yağ asiti değerlerinde yükseklik	1/14 (7,1)
Kan aminoasitlerinde tirozin düzeyinde yükseklik	3/65 (4,6)
Alfa-1 antitripsin düşüklüğü	1/64 (1,5)
Total kolesterol düşüklüğü	1/78 (1,2)
Diğer laboratuvar değerleri	
İmmunglobulin G düşüklüğü	7/50 (14,0)
İmmunglobulin A düşüklüğü	5/53 (9,4)
İmmunglobulin M düşüklüğü	3/51 (5,9)
Anti nükleer antikor	3/44 (6,8)
Anti düz kas antikor	2/39 (5,1)
Anti nötrofilik sitozolik antikor	1/29 (3,4)
Tiroid stimulan hormon düşüklüğü	7/79 (8,8)
Serbest T4 yüksekliği	2/79 (2,5)

Alfa-1 antitripsin düzeyi bakılan 64 hastanın 1'inde (%1,5) alfa-1 antitripsin düzeyi normalden düşük bulundu. Proteaz inhibitör (Pi) tiplemesi planlanan hastanın genotipi PiMM normal allel olarak sonuçlandı.

Yaşa göre değerlendirilen alfa-fetoprotein yüksekliği olan hastaların 26'sı (%44) nedeni bilinmeyen kolestaz, üçü (%6) PFİK 2, ikisi (%4) tirozinemi, biri (%2) PFİK 1, biri (%2) galaktozemi, biri (%2) Zellweger sendromu tanısı aldı. Lizozomal asit lipaz düzeyi bakılan hastaların hiçbirinde düşüklük saptanmadı.

6.5. Başvuruda Child Pugh ve Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalığı (Pediatric End Stage Liver Disease, PELD) Skorları

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar ve klinik özelliklerine göre Child Pugh (CP) ve Pediatric Son Dönem Karaciğer Hastalığı (Pediatric End Stage Liver Disease, PELD) skorlamaları hesaplanarak kaydedildi. Tanıda 50 (%57,4) hastanın PELD değeri >10 olarak bulundu. (Tablo 12)

Tablo 12. Tanıda Child Pugh sınıflaması ve Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorları

		Hasta sayısı (%)
Child-Pugh sınıflandırılması	A	3 (3,4)
	B	67 (77)
	C	17 (19,5)
PELD* skoru	≤10	37 (42,6)
	>10	50 (57,4)

*PELD: Pediatric End Stage Liver Disease

6.6. Başvuruda Yapılan Radyolojik ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi

Hastaların abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmesinde de %70,1'inde (61 hasta) karaciğer parankimi, %73,6'sında (64 hasta) karaciğer boyutu, %48,3'ünde (42 hasta) safra kesesi, %68,9'unda (60 hasta) dalak, 74'ünde (%85,1) böbrekler normaldi. Safra kesesi 14 (%16,1) hastada değerlendirilemedi. Ekstrahepatik safra yolları 21 (%24) hastada görüntülenemedi. Bir hastada (%1,1) "triangular cord sign" bulgusu vardı. Tüm hastaların hepatik venleri normaldi. Hastaların 85'inde (%97,7) portal ven akımı hepatopedaldi. Bir (%1,1) hastada portal ven trombozu vardı. Ultrasonografide saptanan patolojik bulgular Tablo 13'de gösterilmiştir.

Karaciğer parankiminde nodül görülen hastaların 8'i (%9,2) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilğinde; 6'sında (%6,9) MRG'de de nodül izlendi, 4'ü (%4,6) rejenarasyon nodülü, 2'si (%2,2) displastik nodül olarak değerlendirildi.

Tablo 13. Hastaların ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi Bulguları	**Hasta Sayısı (%)**
Karaciğer	
Karaciğer parankiminde heterojenite	25 (28,7)
Hepatomegali	22 (25,3)
Periportal ekojenite artışı	19 (21,8)
Karaciğer parankiminde nodülarite	11 (12,6)
Karaciğer parankiminde kalsifikasyon odakları	1 (1,1)
Karaciğer parankiminde yağlanma	1 (1,1)
Safra kesesesi ve safra yolları	
Ekstrahepatik safra yolu izlenmemesi	21 (24)
İntrahepatik safra yolu dilatasyon	10 (11,5)
Safra kesesi lojunda kistik yapı	9 (10,3)
Safra kesesi hipoplazisi	8 (9,2)
Safra kesesinde safra çamuru/taş	8 (9,2)
Kontrakte safra kesesi	6 (6,9)
Splenomegali	27 (31)
Asit	12 (13,8)
Böbreklerin değerlendirmesi	
Pelvikaliksiyel dilatasyon	10 (11,5)
Böbreklerde kist	2 (2,3)
Böbreklerde büyüme	1 (1,1)

Hastaların tümü ekokardiyografi ile değerlendirilmişti. Elli dokuz (%67,8) hastanın ekokardiyografik incelemesi normaldi. Patolojik bulgular Tablo 14'de verilmiştir

Tablo 14. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi Bulguları	**Hasta Sayısı (%)**
Patent foramen ovale (PFO)	13 (14,9)
Atrial septal defekt (ASD)	5 (5,7)
Sol ventrikül hipertrofisi	4 (4,6)
Ventriküler septal defekt (VSD)	1 (1,1)
ASD + VSD	1 (1,1)
Aort koarktasyonu	1 (1,1)
Triküspit kapak anomalisi	1 (1,1)
Trunkus arteriozis	1 (1,1)
Situs inversus-dextrokardi	1 (1,1)

Hastaların 35'ine (%40,2) izlemde endoskopi yapıldı. 17'si (%19,5) normaldi. Endoskopik görüntülemede saptanan patolojik bulgular Tablo 15'da verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları

Endoskopi Bulguları	**Patolojik Bulgu Saptanan/Bakılan Hasta Sayısı n(%)**
Özafagus Varisi	17/35 (48,5)
Mide Varisi	2/35 (5,7)
Portal Gastropati	2/35 (5,7)

6.7. Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi yapılan 58 (% 66,7) hastanın histopatolojik bulguları Tablo 16'da verilmiştir. Histopatolojik değerlendirmeye hastaların başvuruda ilk yapılan karaciğer iğne biyopsisi örnekleri (49 hasta, %84,4) ve biyopsi yapılamadan erken dönemde karaciğer nakli yapılmış hastaların da sadece eksplant karaciğer örnekleri (9 hasta, %15,5) dahil edilmiştir.

Tablo 16. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları

Karaciğer Biyopsisi	**Hasta sayısı (%)**
Portal duktus safra tıkacı	56 (96,5)
Portal fibrozis	52 (89,6)
Safra kanal proliferasyonu	48 (82,7)
Hafif	*26 (44,89)*
Orta	*11 (18,9)*
Belirgin	*11 (18,9)*
Portal alan mikst infiltrasyon	38 (65,5)
Hepatositlerde şişme	32 (55,1)
Portal alan nötrofilik infiltrasyon	31 (53,4)
Porto-portal köprüleşme	24 (41,3)
Siroz	20 (34,4)
Hepatositlerde dev hücre oluşumu	14 (24,1)
Portal alan lenfosittik infiltrasyon	9 (15,5)
Ekstramedüler hematopoez	7 (12)
Hücre içi inklüzyon cisimcikleri	6 (10,3)
Safra kanal azlığı	1 (1,7)
Yağlanma	1(1,7)
Özel boyamalar (Demir, Bakır, PAS ile boyanma)	
Bakır	*17 (29,3)*
Demir	*10 (17,2)*
PAS	*1 (1,7)*

PAS: Periyodik Asit Schiff

Hastalarımızın nakil sonrası karaciğer eksplantları incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan 26 hastanın 4'ü dış merkezde karaciğer nakli olduğu için sonuçlarına ulaşılamamıştır. Değerlendirilen 22 eksplant karaciğerin 20'sinde (%90,9) siroz, 5'inde (%22,7) karaciğerinde masif hepatik nekroz bulgusu mevcuttu.

6.8. Genetik Değerlendirme

Tanının kesinleştirilmesi ve/veya etiyolojinin belirlenmesi için 27 (%31) hastadan genetik değerlendirme yapılmıştı. Altı (%22,2) hasta PFİK tip 2, 4 (%14,8) hasta PFİK tip 1, 2 (%7,4) hasta PFİK tip 3, 3 (%11,1) hasta tirozinemi, 2 (%7,4) hasta mitokondrial hastalık, 1 (%3,7) hasta galaktozemi, 1 (%3,7) hasta Alagille tanısı aldı. Tüm ekzon dizilemesi (whole exom analysis) yapılan 8 (%29,6) hastada anlamlı patojenik mutasyon saptanmadı. Hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulgularına göre tanıları Tablo 17'de verilmiştir

Tablo 17. Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması ve sağkalım oranları

Etiyoloji	**Hasta sayısı (%)**	**Sağkalım (yaşayan/toplam hasta sayısı)(%)**
Obstrüktif nedenli kolestaz	**36 (41,3)**	**31/36 (86,1)**
Biliyer atrezi	32 (36,7)	27/32 (84,3)
Koledok kisti ilişkili kolestaz	2 (2,3)	2/2 (100)
Kolelitiyazis/safra çamuru ilişkili kolestaz	2 (2,3)	2/2 (100)
Genetik-metabolik hastalıklar	**18 (20,6)**	**10/18 (55,5)**
PFİK tip 1	4 (4,5)	2/4 (50)
PFİK tip 2	6 (6,8)	1/6 (16,6)
PFİK tip 3	2 (2,3)	2/2 (100)
Tirozinemi	3 (3,4)	3/3 (100)
Galaktozemi	1 (1,1)	1/1 (100)
Zellweger sendromu	1 (1,1)	0/1 (0)
Alagille sendromu	1 (1,1)	1/1 (100)
İlaç toksin ilişkili	**5 (5,7)**	2/5 (40)
TPN ilişkili kolestaz	5 (5,7)	2/5 (10)
Nedeni bilinmeyen kolestatik karaciğer hastalığı	**28 (32,2)**	**22/28 (78,5)**

PFİK: Progresif familyal intrahepatik kolestaz**, TPN:** Total parenteral nütrisyon

6.9. Kronik Kolestatik Karaciğer Hastalığı Olan Bebeklere Verilen Tedaviler, Yapılan Girişimsel İşlemler ve Cerrahi Tedavi

Kolestaz nedeniyle izleme alınan bebeklerin hepsine UDKA, vitamin A, D, E, K destek tedavisi verildi. Asiti olan 12 hasta (%13,8) spironolakton, varisi olan 17 (%19,5) hasta propranolol, immunglobulin düzeyi düşük olan 5 hasta (%5,7) sülfametoksazol+trimetoprim, hipotiroidi olan 2 (2,3) hastaya levotiroksin tedavisi verilmişti. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 1 tanısı olan 2 hasta (%2,3) ve ilaç toksin ilişkili kolestaz tanısı olan 1 (%1,1) hastaya pankreatik yetmezlik saptanarak pankreas enzim desteği, tirozinemi tanısı alan 3 hasta (%3,4) nitisinon tedavisi başlanmıştı. Hastaların 4'ü (%4,5) CMV PCR pozitifliği olması nedeniyle 14 gün süre ile intravenöz gansiklovir tedavisi aldı.

Biliyer atrezi tanısı konulan 26 (%29,9) hastaya ortanca 2 ayda (12 gün-4 ay) Kasai operasyonu yapılmıştı. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 2 olan bir (%1,1) hastaya dirençli kaşıntıları nedeniyle biliyer diversiyon operasyonu yapıldı.

6.10. Kronik Kolestatik Karaciğer Hastalığı Olan Bebeklerde İzlemde Gelişen Komplikasyonlar

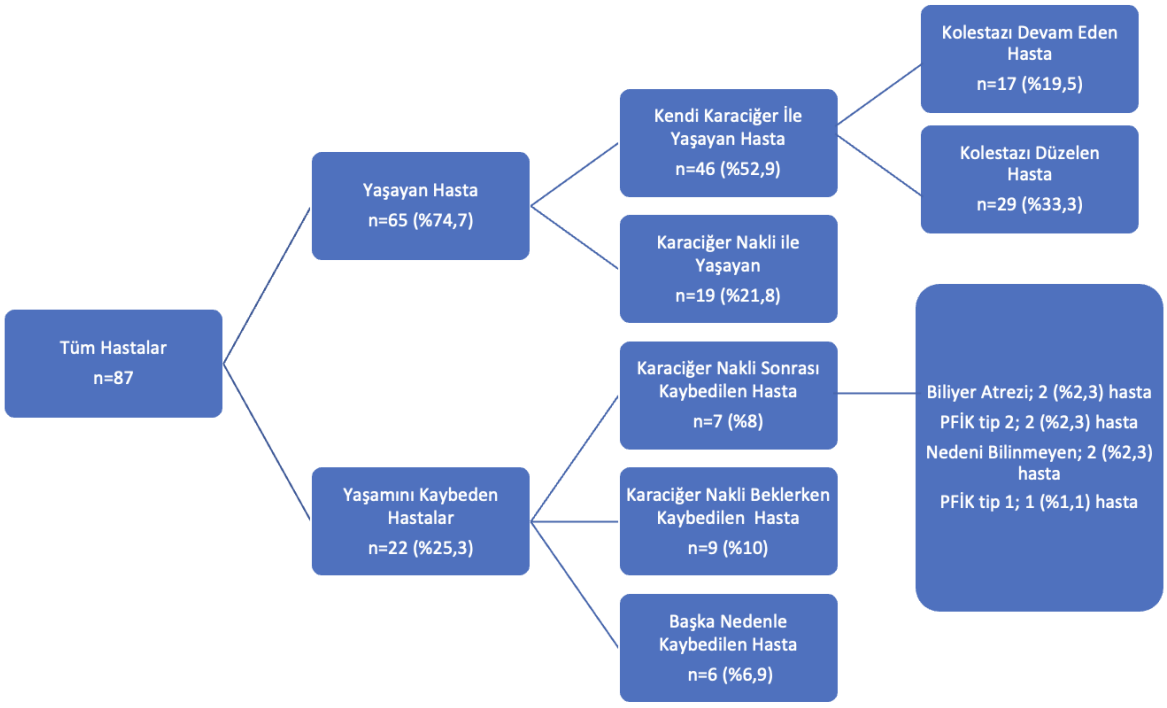
Tüm hastaların ilk başvurudan beri toplam izlem süresi ortanca 2 yıl (2,4 ay-11 yıl) idi. İzlemde tüm hastaların 38'inde (%43,6) başvurudan ortanca 3,1 ay (1-40 ay) sonra en az bir komplikasyon gelişti. Hastaların 33'ünde (%37,9) izlemde en az bir kez kolanjit atağı vardı. Biliyer atrezi tanısıyla izlenen 1 hastada (%1,1) karaciğer nakli sonrasında spontan kemik kırığı gelişti, tirozinemi ile izlenen 1 hastada da uzun süre izlemde osteoporoz saptandı.

Hastaların 29'unda (%33,3) portal hipertansiyon gelişti. Endoskopide varis tespit edilen hastalardan 4'ünün izleminde varis kanaması oldu. Varis kanaması olan 4 yaşındaki hastaya band ligasyonu, 1 yaşından küçük olan diğer 3 hastaya skleroterapi yapıldı. Karaciğer nakli olmadan izlenen biliyer atrezili bir hastada (%1,1) 7 yaşında hepatopulmoner sendrom gelişti. Hastaların izleminde hiçbirinde hepatorenal sendrom ve spontan bakteriyel peritonit gelişmedi.

Hastaların 26'ine (%29,9) izlemlerinin ortanca 13,2 ayında (4,8 ay- 8,8 yıl) karaciğer nakli yapılmıştı. On üç hastaya (%14,9) biliyer atrezi, altı hastaya (%6,8) nedeni bilinmeyen kolestatik karaciğer hastalığı, üçüne (%3,4) PFİK tip 2, ikisine (%2,3) PFİK tip 1, birine (%1,1) PFİK tip 3, birine (%1,1) da koledok kisti ilişkili gelişen son dönem kronik kolestatik

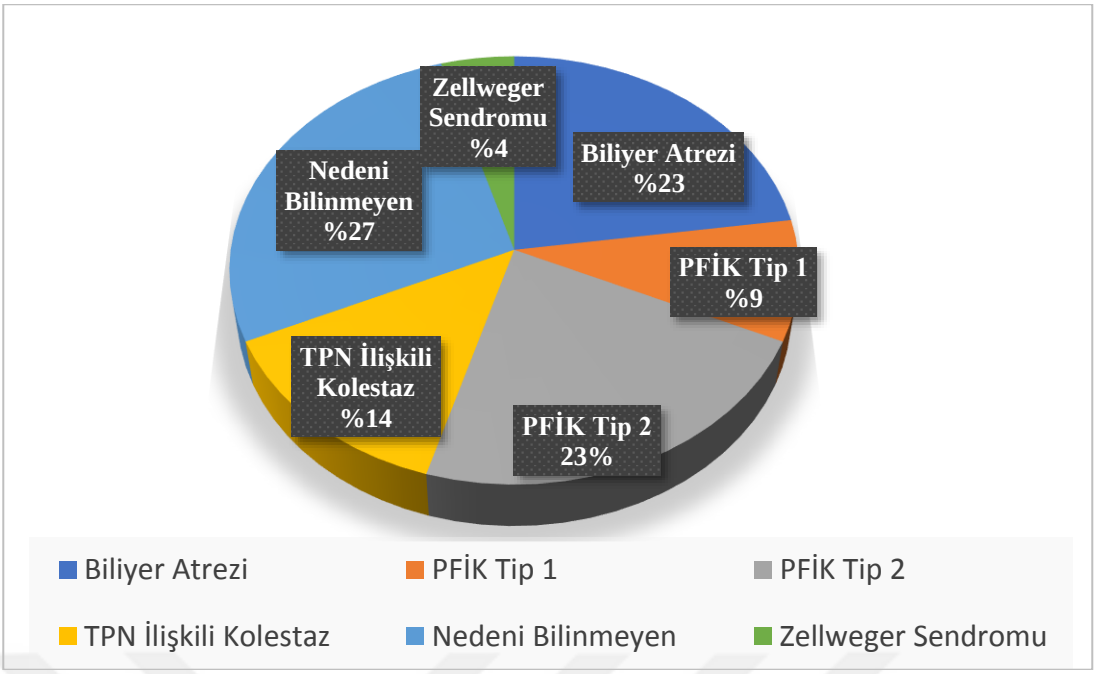
karaciğer hastalığı nedeni ile canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların 4'ü dış merkezde karaciğer nakli yapılmıştı. Nakil öncesi hepatoblastom tanısı alan PFİK tip 2 ile takipli bir hastanın nakil sonrası çıkarılan karaciğer eksplantının değerlendirilmesinde hepatoblastom saptandı, diğer karaciğer nakli olan hastaların çıkarılan karaciğer eksplantında malignite tespit edilmedi.

Yaşayan 65 (%74,7) hastanın 46'sının (%52,9) kendi karaciğeri ile, 19'unun (%21,8) karaciğer nakli ile sağ kaldıkları belirlendi. İzlemde 22 hasta (%25,3) ortanca 9,6 ayda (3 ay-5,5 yıl) kaybedildi. Bunlardan 9'u (%10,3) karaciğer nakli beklerken, 7'si (%8) karaciğer nakli sonrasında, 6'sı (%6,9) da izlem sürecinde başka bir nedenle kaybedildi (Şekil 5). Hastaların 43'ünün (%49,4) halen düzenli izlemi yapılmaktadır. On sekiz (%20,6) hasta kolestaz durumunun düzeldiği için, 4 (%4,6) hasta da başka hastanede izlenmeye devam etmek istediği için takipten çıkmıştır.



Şekil 5. Hastaların sağkalım özellikleri

Yaşamını kaybeden hastalar tanılarına göre Şekil 6'da gösterilmiştir.



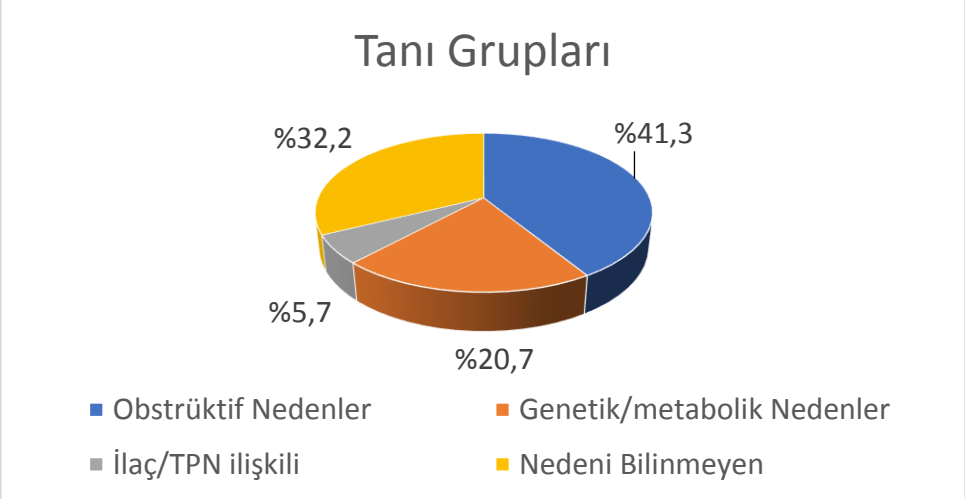
PFİK: Progresif familyal intrahepatik kolestaz **TPN:** Total parenteral nütrisyon

Şekil 6. İzlemde yaşamlarını kaybeden hastaların tanı dağılımı

6.11. Kolestaz Hastalarının Tanılarına Göre Bulgularının Karşılaştırılması

6.11.1. Tanı Grupları ve Demografik Özellikleri

Hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde 4 ana alt grupta sınıflandırıldı.



TPN: Total parenteral nütrisyon

Şekil 7. Hastaların tanı alt grupları

Hastaların tanı alt gruplarına göre demografik özellikleri Tablo 18 'de verilmiştir. Toksik ya da ilaca bağlı kolestaz gelişen gruptaki hasta sayısı az olması nedeni ile diğer gruplar ile karşılaştırılma yapılamadı. Genetik/metabolik nedenlerlere ikincil kolestaz gelişen

bebeklerin başvuru yaşı obstrüktif nedenlerle kolestaz olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak büyüktü (p= 0,002). Diğer gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Erkek bebeklerin sıklığı nedeni bilinmeyen kolestaz grubunda; obstrüktif ve genetik/metabolik nedenlerle gelişen kolestaz grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla p: 0,04, 0,006).

6.11.2. Tanı Gruplarına Göre Başvuru Yakınmalarının, Özgeçmiş ve Soygeçmiş Öykülerinin Değerlendirilmesi

Yakınmaların başlamasından sonra hastanemize başvurusu süresi genetik/metabolik tanılı kolestaz grubunda ortanca 75 gün (3-270 gün), nedeni bilinmeyen tanı grubunda ortanca 30 gün (6-330 gün) olup, istatistiksel anlamlı olarak daha geç süredeydi. (p=0,005).

Kaşıntı yakınmasının sıklığı genetik/metabolik nedenlerle kolestazı olanlarda, obstrüktif ve nedeni bilinmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p= 0,006, p= 0,01). Diğer gruplar arasında fark görülmedi. Akolik dışkılama sıklığı obstrüktif kolestazı olanlarda diğer gruplara göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,0001, p= 0,0001) (Tablo 18). İshal, kusma, ateş, kilo alamama yakınmaları için üç grup arasında fark saptanmadı (p>0,05).

Doğum öyküsü değerlendirildiğinde doğum ağırlığı, doğum şekli ve komplikasyon gelişme sıklığı açısından üç grup arasında fark saptanmadı (hepsi için p>0,05). Obstrüktif nedenlerle kolestaz gelişen grupta preterm doğum sıklığı her iki gruptan daha düşüktü (sırasıyla p= 0,006, p= 0,001).

Anne baba akrabalığı açısından üç grup arasında farklılık saptanmadı (p=0,06). Ailede karaciğer hastalığı öyküsü anatomik tanı grubunda genetik/metabolik tanı grubu ve nedeni bilinmeyen tanı grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla p=0,001, p=0,04).

Eşlik eden hastalık varlığı açısından tanı grupları arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0,05).

Tablo 18. Hastaların tanı gruplarına göre başvuruda demografik özellikleri, yakınmaları, özgeçmiş soygeçmiş öyküleri

	Obstrüktif (n=36) n (%)	**Nedeni bilinmeyen (n=28) n (%)**	**Genetik/ Metabolik (n=18) n (%)**	**İlaç/ Toksin (n=5) n (%)**	**p değeri***
Başvuru yaşı Ortanca (Minimum-Maksimum)	2,15 ay (0,13-11,6)	2,7 ay (0,2-11,9)	6,9 ay (0,8-11,8)	3,1 ay (1-7,5)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik:p= 0,002** Diğer gruplar p>0,05
Cinsiyet (Erkek)	18 (50)	21 (75)	6 (33.3)	5 (100)	**Obstrüktif - Nedeni bilinmeyen:0.04** **Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,006** Obstrüktif-Genetik/Metabolik:0,25
Kaşıntı	4 (11,1)	3 (10,7)	8 (44,4)	0 (0)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik: 0,006** **Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,01** Obstrüktif-Nedeni bilinmeyen: 0,9
Akolik dışkı	32 (88,9)	10 (35,7)	6 (33,3)	0 (0)	**Obstrüktif - Genetik/Metabolik: 0,0001** **Obstrüktif - Nedeni bilinmeyen: 0,0001** Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,8
Preterm doğum	2 (5,6)	9 (32,1)	8 (44,4)	4 (80)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik: 0,001** **Obstrüktif- Nedeni bilinmeyen: 0,006** Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,4
Ailede Karaciğer Hastalığı	0 (0)	5 (17,8)	8 (44,4)	0 (0)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik: 0,001** **Obstrüktif - Nedeni bilinmeyen:0,04** Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,16

*p değeri Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

6.11.3. Tanı Gruplarına Göre Başvuruda Nütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların başvurudaki yaşa göre vücut ağırlığı, boy ve boya göre ağırlık ortanca z-skorları Tablo 19'da gösterilmiştir. Nedeni belirlenemeyen kolestazı olan hastalarda düşük kilolu olma sıklığı diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,04, p=0,04). Diğer malnütrisyon durumları için üç grup arasında farklılık gözlenmedi.

Tablo 19. Tanı gruplarına göre başvuruda yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık z-skorları ve nütrisyon durumları

	Obstrüktif Nedenler (n=36)	**Nedeni Bilinmeyen (n=28)**	**Genetik/ Metabolik Nedenler (n=18)**	**İlaç/ Toksin ilişkili (n=5)**	**p değeri**
	Ortanca (minimum-maksimum)				
YGA z-skor	-1,31 (-3,04-1,44)	-1,87 (6,6-0,35)	-1,62 (-6,0-1,23)	-2,59 (-5,9—1,1)	0,05
YGB z-skor	-0,76 (-3,77-1,56)	-1,64 (-6,2-0,96)	-1,33 (-4,76-,49)	-1,52 (-5,4-0,37)	**Obstrüktif - Nedeni bilinmeyen:0,03** Diğer gruplar: p>0,05
BGA z-skor	-1,02 (-3,97-2,05)	-0,55 (-4,6-1,94)	-0,29 (-5,0-1,95)	-1,44 (-7,0-1,41)	0,9
	n (%)				
Zayıflık	5 (13,9)	5(17,9)	3 (16,7)	2 (40)	0,9
Düşük Kilolu	8 (22,2)	13 (46,4)	3 (16,7)	4(80)	Obstrüktif -Genetik/Metabolik: 0,6 **Obstrüktif- Nedeni bilinmeyen: 0,04** **Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,04**
Boy kısalığı	4 (11,1)	10 (35,7)	4 (22,2)	2 (40,0)	0,06
Akut malnütrisyon	19 (52,8)	13 (46,4)	8 (44,4)	3 (60)	0,8
Kronik malnütrisyon	4 (11,1)	8 (28,6)	3 (16,1)	1 (20)	0,2

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, VA: Vücut ağırlığı, YGA: Yaşa göre ağırlık, YGB: Yaşa göre boy, BGA: Boya göre ağırlık

6.11.4. Başvuruda Tanı Gruplarına Göre Karaciğer İlişkili Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hasta tanı grupları arasında 3 grup arasında beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, OEH değerlendirmesi, trombosit sayısı, üre, kreatinin, kan şekeri, ALT, AST, ALP, total ve direkt bilirubin, total protein, albümin, total kolesterol, kreatin kinaz düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0,05). Obstrüktif nedenlerle gelişen kolestaz grubunda ortanca GGT düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Nedeni bilinmeyen ve metabolik/genetik nedenlerle kolestaz gelişenlerde obstrüktif nedenlere göre INR değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla p: 0,014 ve 0,021). Akut faz reaktanları, tiroid fonksiyon testleri, vitamin A, vitamin E, vitamin D, folik asit, ferritin, çinko, vitamin B12 düşüklüğü, laktat, pirüvat ve amonyak yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Alfa-fetoprotein ortanca düzeyleri nedeni bilinmeyen grupta obstrüktif nedenle gelişen kolestaza göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001) (Tablo 20).

Tablo 20. Tanı grupları laboratuvar tetkikleri kıyaslaması

	Obstrüktif Nedenler (n=36)	**Nedeni bilinmeyen (n=28)**	**Genetik/ Metabolik Nedenler (n=18)**	**İlaç/ Toksin ilişkili (n=5)**	**p değeri**
ALT (U/L)	124,5 (13-874)	188,5 (32-1580)	69 (27-853)	73 (25-656)	0,741
AST (U/L)	188,5 (32-845)	222,5 (52-1581)	179 (53-1201)	146 (49-271)	0,309
GGT (U/L)	289,5 (23-3385)	73,5 (18-491)	39 (21-409)	177 (30-419)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik 0,001[a]** **Obstrüktif -İdiyopatik 0,001[a]** Genetik/Metabolik-Nedeni bilinmeyen 0,9
ALP (U/L)	678 (134-838)	616,5 (203-1524)	538,5 (176-2457)	384 (148-1263)	0,226
D. Bilirubin (mg/dl)	5,62 (1,2±15,1)	4,26 (2-22)	7,17 (1,22-20,3)	2,13 (0,28-9,29)	0,274
INR	1,12±0,29	2,20±2,11	1,62±0,59	1,19±,21	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik: 0,021** **Obstrüktif - Nedeni bilinmeyen: 0,014** Genetik/Metabolik-Nedeni bilinmeyen >0,05
AFP	75,5 (0,91-111180)	8600 (3-605000)	2541 (0,69-70798)	2018 (42-6996)	**Obstrüktif -Nedeni bilinmeyen: 0,002** Obstrüktif -Genetik/Metaboli: >0,05 Genetik/Metabolik- Nedeni bilinmeyen >0,05

AFP: alfa fetoprotein, **ALP:** Alkalen fosfataz, **ALT**: Alanin aminotransferaz, **AST:** aspartat aminotransferaz, **D. Bilirubin:** Direkt bilirubin**, GGT**: Gama glutamil transferaz, **INR:** International normalized ratio

6.11.5. Tanı Gruplarına Göre Başvuru Ultrasonografi Bulguları

Abdominal ultrasonografide hepatomegali görülme sıklığı genetik metabolik hastalık olanlarda (11 hasta, %61), obstrüktif nedenli kolestazı olanlara (7 hasta, %19,4) ve nedeni bilinmeyenlerin kolestaz olgularına (4 hasta, %14,3) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,002, p=0,005). Karın içinde asit görülme sıklığı ise nedeni bilinmeyen grupta (9 hasta, %32,1), obstrüktif nedenli gelişen kolestazlara (1 hasta, %2,8) göre anlamlı olarak yüksekti (p= 0,001). Genetik/metabolik nedenlerle ilişkili kolestazda 2 hastada (%11,1) asit izlendi, diğer gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05). Karaciğer parankim değişiklikleri, splenomegali, karın içinde venöz kollateral varlığı, portal ven akımı ya da böbrek patolojisi açsından üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).

6.11.6. Tanı Gruplarına Göre Histopatolojik Değerlendirme

Toplam 58 (%66,6) hastanın karaciğer biyopsi histopatolojik değerlendirmeleri tanıları bakımından karşılaştırıldı. İlaç toksin ilişkili kolestaz tanı grubunun hiçbir hastasına karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Safra kanal proliferasyonu görülme sıklığı obstrüktif nedenlerle

gelişen kolestazda, genetik metabolik hastalık ilişkili gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (p=0,008). Hepatositlerde dev hücre formasyonu da genetik metabolik hastalık grubunda obstrüktif nedenli kolestaza göre istatisitiksel olarak anlamlı olarak daha sık gözlendi (p=0,03). Hastalardaki diğer histopatolojik bulgular ve tanı gruplarına göre görülme sıklığı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Tanı gruplarına göre histopatolojik değerlendirme

	Obstrüktif Nedenler (n=33)	**Nedeni bilinmeyen (n=15)**	**Genetik/ Metabolik Nedenler (n=10)**	**p değeri**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
Safra kanal proliferasyonu	32 (97)	13 (86,6)	3 (30)	**Obstrüktif-Genetik/Metabolik: 0,008** **Obstrüktif** - Nedeni bilinmeyen: 0,9 Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen:0,1
Portal alanda lenfositik infiltrasyon	6 (18,2)	1 (11,1)	2 (20,0)	0,605
Portal alan nötrofilik infiltrasyon	17 (51,5)	7 (46,7)	7 (70,0)	0,585
Portal alan mikst infiltrasyon	24 (72,7)	8 (53,3)	6 (60,0)	0,445
Portal duktus safra tıkaçı	33 (100,0)	13 (86,7)	10 (100,0)	0,091
Hepatositlerde dev hücre oluşumu	5 (15,2)	3 (20,0)	6 (60,0)	**Obstrüktif -Genetik/Metabolik: 0,03** **Obstrüktif** - Nedeni bilinmeyen: 0,6 Genetik/Metabolik - Nedeni bilinmeyen: 0,1
Hepatositlerde şişme	17 (51,5)	8 (53,3)	7 (70,0)	0,670
Safra kanal azlığı	0 (0,0)	1 (6,6)	0 (0,0)	0,221
Portal fibrozis	29 (87,9)	15 (100,0)	8 (80,0)	0,181
Porto-portal köprüleşme	14 (42,4)	6 (40,0)	4 (40,0)	1,000
Hücre içi inklüzyon cisimcikleri	3 (9,1)	2 (13,3)	1 (10,0)	1,000
Siroz	10 (30,3)	6 (40,0)	4 (40,0)	0.183
Yağlanma	0 (0,0)	1 (6,6)	0 (0,0)	0,431
Ekstramedüler hematopoez	2 (6,1)	4 (26,7)	1 (10,0)	0,137
Demir boyanma	5 (15,2)	4 (26,7)	1 (10,0)	0,127[a]
Bakır boyanma	14 (42,4)	1 (6,7)	2 (20,0)	
PAS boyanma	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	

PAS: Periyodik Asit Schiff, a: Ki-kare testi

6.11.7. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Başvuru Sırasındaki Child-Pugh Sınıflaması ve Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalığı (PELD) skorlaması

Hastaların tanı gruplarına göre başvurudaki PELD ve CPT sınıflamasına göre gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Tanı grupları başvuru Child Pugh sınıflaması ve Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorlaması

		Obstrüktif Nedenler (n=36)	Nedeni Bilinmeyen (n=28)	Genetik/ Metabolik Nedenler (n=18)	İlaç/ Toksin ilişkili (n=5)	p değeri
Child-Pugh sınıflaması, n (%)	A	1 (2,8)	1 (3,6)	0 (0,0)	1(20,0)	0,07
	B	31 (86,1)	15 (53,6)	17 (94,4)	4(80,0)	
	C	4 (11,1)	12 (42,9)	1 (5,6)	0 (0,0)	
PELD skoru	≤10	9 (25,0)	15 (53,5)	11 (61,1)	2(40,0)	0,47
	>10	27 (75,0)	13 (46,5)	7 (38,9)	3(60,0)	

PELD: Pediyatrik son dönem karaciğer hastalığı skorlaması

6.11.8. Tanı Gruplarına Göre Hastaların İzlemi

Tanı grupları arasında karaciğer nakli yapılan ve kendi karaciğeri ile yaşayan hasta sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Genetik-metabolik hastalık tanı grubunun karaciğer nakil yapılma yaşı, nedeni bilinmeyen gruba göre anlamlı olarak daha büyüktü (p=0,042). (Tablo 23)

Tablo 23. Tanı gruplarına göre karaciğer nakil durumu

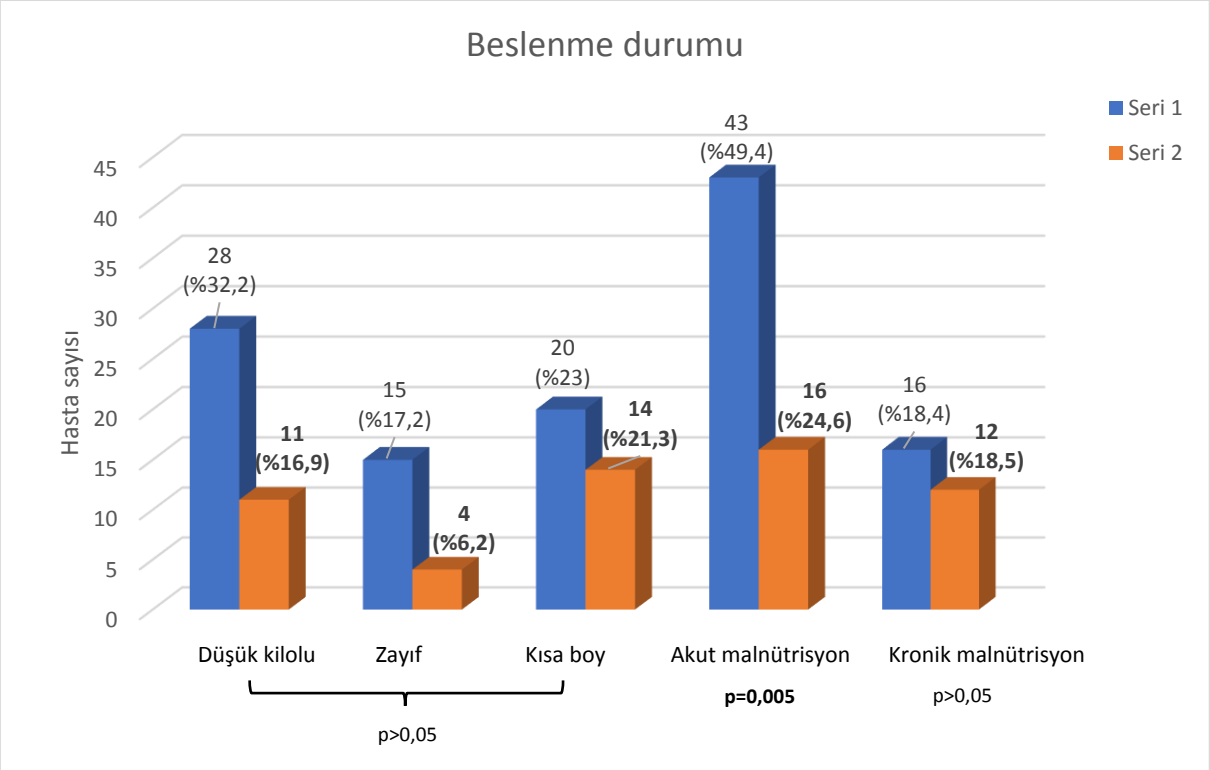
	Tüm Hastalar (n=87)	Obstrüktif Nedenler (n=36)	Nedeni Bilinmeyen (n=28)	Genetik/ Metabolik Nedenler (n=18)	İlaç/ Toksin ilişkili (n=5)	p değeri
Kendi karaciğeri ile yaşayan hasta, n (%)	46(52,8)	19 (52,7)	18 (64,2)	7 (38,9)	2 (40,0)	0,65
Karaciğer nakli, n (%)	26 (29,8)	14 (38,8)	6 (21,4)	6 (33,3)	0	0,3
Karaciğer nakil zamanı ortanca ay (minimum-maksimum)	13,2 (4,8-105,6)	14,4 (5,4-105,6)	6,6 (4,8-18)	16,8 (12-72)	-	**Genetik/Metabolik-Nedeni Bilinmeyen 0,042** Diğer gruplar p>0,05

6.12. Hastaların Başvuruda ve Son Kontrolde Nütrisyon Durumlarının Değerlendirilmesi

Son kontrolde yaşayan hastaların beslenme durumları değerlendirildiğinde akut malnütrisyon sıklığı başvuruya göre anlamlı olarak azalmıştı (p=0,005). Diğer nütrisyon durumları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların başvuruda ve son kontrolde nütrisyon durumunun değerlendirilmesi

		İlk Başvuru (n=87)	Son Başvuru (n=65)	p değeri
Boy kısalığı n (%)		20 (23,0)	14 (21,3)	0,9
Zayıflık n (%)		15 (17,2)	4 (6,2)	0,44
Düşük Kilolu n (%)		28 (32,2)	11 (16,9)	0,2
Malnütrisyon n (%)	**Akut**	43 (49,4)	16 (24,6)	**0,005**
	Kronik	16 (18,4)	12 (18,5)	0,181



Şekil 8. Hastaların başvuruda ve son kontrolde nütrisyon durumunun değerlendirilmesi

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalığı olan bebeklerin klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını değerlendirerek etiyolojik nedenlerin ve tanıda yol gösterecek bulguların belirlenmesi, verilen tedavilerin, gelişen komplikasyonların ve prognozun değerlendirilmesi amaçlandı.

7.1. Hastaların Demografik Verilerinin Yorumlanması

Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalığı olan bebeklerde erkeklerin kızlardan 1,3 kat kadar daha fazla olduğu saptandı. Yapılan farklı çalışmalarda erkek-kız oranı birbirine yakın ya da çalışmamızdaki gibi erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir (88, 165-170). Genetik-metabolik nedenli kolestazı olan bebeklerde ise kızların sıklığı istatsitiksel olarak anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksekti. Çalışmamıza benzer şekilde Portekiz'de üçüncü basamak merkezde yapılan 154 hastanın değerlendirildiği çalışmada, kolestazı olan bebeklerde erkek sıklığı %60 olup, metabolik/genetik hastalık olan bebeklerde kız cinsiyetin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (171).

Hastalarımızın başvuru yaşı ortanca 78 gün (4-357 gün) idi. Başvuru yaşının bu kadar geniş yaş aralığında görülmesi farklı yaşlarda farklı nedenlerle kolestaz gelişmesi nedeni ile olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda genetik-metabolik nedenli kolestazı olanların ortanca başvuru yaşı 6,9 ay olup, obstrüktif nedenli gelişen kolestazı olanların başvuru yaşından (ortanca 2,1 ay) anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durumun bebeklerin akolik dışkılamasının daha erken farkedilmesi, çocuk radyoloji bilim dalımızın ultrasonografik değerlendirmede biliyer atrezi tanısı için son derece deneyimli olması, çocuk cerrahi kliniğimizde hızla intraoperatif kolanjiografi ile ekstrahepatik safra yollarının değerlendirlerek akım görülmediğinde Kasai operasyonu yapılması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Tüm bu nedenlerle dış merkezlerden de BA'den şüphenilen bebeklerin daha erken dönemde hastanemize yönlendirilmesi de etkili olabilir Genetik/metabolik ilişkili kolestatik bebeklerin daha geç yaşta başvurmalarının nedeni de dış merkezde obstrüktif bir neden saptanmadığında tanıya yönelik yapılan tetkiklerin, özellikle de genetik incelemelerin sonuçlanmasının uzun zaman alması, bebekler dekompanse olunca ya da genetik sonuç çıktığında karaciğer nakli için hastanemize yönlendirmeleri olabilir.

Çalışmamızda yakınmaların başlamasından hastanemize başvurana kadar geçen süre ortanca 30 gün (3-330 gün) idi. Her ne kadar hasta grubumuzda dış merkezden karaciğer nakli için yönlendirilen ve daha önce dış merkeze başvuruları olan hastalar olsa da, bu sürenin bebeklerin fizyolojik sarılık süreci ile kolestatik sarılık durumunun ayırt edilememesinden de olabileceği düşünülmüştür. Bangladeş'de yenidoğan kolestazı olan 80 bebeğin değerlendirildiği çalışmada sarılığın başlama yaş ortalaması 12,4±2,8 gün ve ortalama hastane başvuru yaşı ise 82,4±29,0 gün olarak bildirilmişti (167). Ülkemizden ve özellikle Orta Doğu ve Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda da, yakınma başlangıcından 3. basamak hastaneye başvuruya kadar geçen süreler de benzer olarak bildirilmiştir (34, 167, 172).

Çocukluk çağı kolestatik karaciğer hastalıklarının etiyolojisi yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. İntrahepatik nedenlerin ekstrahepatik nedenlerden ayırt edilmesi ve tanı konulması, hastalarda benzer klinik tablo görülmesi nedeniyle zor olabilmektedir. Etiyolojik nedenler etnik ve coğrafik olarak büyük değişiklikler içermektedir.

Ülkemizde yapılan yenidoğan kolestaz çalışmalarını etiyolojik olarak değerlendirdiğimizde son 10 yıla kadar yapılan çalışmaların bazılarında idiopatik neonatal hepatit (34, 173), bazılarında da biliyer atrezi en sık neden olarak bildirilmiştir (168, 174). Son 10 yıla kadar yapılan çalışmalarda idiopatik neonatal hepatit görülme oranı %12,5-65,4 iken (34, 168, 174-176), son 10 yıl içinde bu oran %7,3-72 olarak bildirilmiştir (165, 166, 177-181). Çeşitli tanı yöntemlerine rağmen özellikle özellikle genetik alandaki gelişmelerle nedeni bilinmeyen ya da idiyopatik neonatal hepatit olarak kabul edilen olguların sayısı zamanla azalmaktadır (4, 24). Batı ülkelerindeki çeşitli yayınlarda nedeni bilinmeyen kolestaz olguları %8-30 aralığında karşımıza çıkmaktadır (88, 171, 182, 183). Bizim çalışmamızda hastaların %32,2'si nedeni bilinmeyen kolestatik karaciğer hastalığı tanısı olarak değerlendirildi. Son yıllarda kolestatik karaciğer hastalıkları içinde idiyopatik nedenlerin sıklığının azaldığı bildirilse de, bizim çalışmamızda nedeni bilinmeyen kolestaz sıklığı hala yüksek bir orandadır. Bunun nedeni özellikle son 5 yıla kadar genetik değerlendirmenin son derece sınırlı hastada yapılabilmesi olabilir. Ülkemizde son yıllarda öncekine göre daha yaygın kullanıma girmesine rağmen genetik inceleme yöntemlerinin maliyetinin yüksek olması, teknik zorluklar, tanımlanmamış patojenik varyantların yorumlanamaması nedeniyle hala yüksek oranda hastada neden bulunamayabilmektedir. Yeni moleküler teknolojilerin gelişmesi ile tanı alan olguların sayılarının artması muhtemeldir.

Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalığının en sık nedeni hastaların %41'i (36 hasta) olan obstrüktif nedenli kolestazdı. Grubun en sık nedeni olan biliyer atrezi tüm hastaların %36,7'ydi. Ülkemizde son 10 yıla kadar yapılan çalışmalara baktığımızda biliyer atrezi oranı %20-35,5 arasında iken (34, 168, 174-176), son 10 yıl içindeki çalışmalarda bu oran %2,4-46,4'tü (165, 166, 177-181). Bu farklılık kurumların karaciğer nakil merkezi olma durumuna göre farklılık göstermekle beraber yıllar içinde oranı artmıştır. Benzer şekilde Almanya'da 3. basamak çocuk hastanesinde izlenen 82 bebeğin etiyolojik dağılımında %41 biliyer atrezi en sık neden olarak görülmüş ve karaciğer nakil merkezi olmaları ile ilişkilendirilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da karaciğer nakil merkezi olmamız ve çocuk radyoloji ve çocuk cerrahisi bilim dallarının klinik deneyimlerden dolayı BA tanısının atlanmaması ve sevk edilen hasta sayısının fazlalığı biliyer atrezi tanısı alan hasta sayısının yüksek çıkması ile ilişkili olabilir. Asya ülkelerinden birinde yapılan çalışmada ise biliyer atrezi hastaların %24'ünde ve idiyopatik neonatal hepatitten sonra ikinci sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (184). Orta Doğu'da yapılan bir diğer çalışmada ise 452 bebeğin etiyolojisinde en sık %37 oranında biliyer atrezi saptanmıştı (185).

Son yıllarda moleküler ve genetik çalışmaların artması ile mutasyonların gösterilmesi ile tanı konulabilen PFİK tipleri ve diğer bilinen metabolik ve genetik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Bebeklik dönemi kolestazlarının %10-15'ini PFİK oluşturmaktadır ve pediatrik karaciğer nakillerinin önde gelen endikasyonlarından biridir (186). Ülkemizde yapılan çalışmalarda son 10 yılda PFİK görülme sıklığı %3,2-11,3 oranında bildirilmişti (165, 166, 177, 179, 181). Çalışmamızda da PFİK görülme sıklığı %13,7 olup literatüre benzer oranda idi (62, 88, 185, 187).

Lee ve ark.(185) tarafından Malezya'da kolestaz ile takip edilen 146 yenidoğanın izleminde etiyolojik dağılımda konjenital sitomegalovirüs hepatiti oranı %9'dur (184). Enfeksiyona bağlı kolestatik hepatit ülkemizde yapılan bir çalışmada %2,6, bazı çalışmalarda %5-8 oranında görüldüğü belirtilmektedir (88, 170, 171). Hastalarımızın 4'ünde CMV PCR pozitifliği nedeni ile tedavi verilmişti. Tedavi verilen hastaların 3'ü biliyer atrezi, 1'i de tirozinemi tanısı almıştı.

Çalışmamızda 5 (%5,7) hastamızda TPN ilişkili kolestaz saptanırken, farklı çalışmalarda %2-22,3 oranında bildirilmişti (34, 166, 177).

Bilim dalımızda 2008 yılında yapılan yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirildiği çalışmada %26 oranında obstrüktif nedenler, %22 nedeni bilinmeyen

kolestaz, %22 intrahepatik sendromik olmayan safra kanal azlığı, %18 enfeksiyon ilişkili kolestaz, %8 genetik/metabolik nedenler, %2 TPN ilişkili kolestaz görülmekteyken (34); bizim 2012 yılından itibaren değerlendirdiğimiz hastalarda etiyolojik dağılımımızı %41 obstrüktif nedenler, %32,2 nedeni bilinmeyen kolestaz, %20 genetik/metabolik kolestaz, %5,7 oranında ilaç toksin ilişkili kolestaz oluşturmaktaydı. Zaman içinde enfeksiyon ilişkili kolestaz oranı azalmaktayken, karaciğer nakil merkezi olmamıza bağlı olarak obstrüktif nedenlerin arttığı görüldü. İleri genetik ve metabolik tetkiklerin artmasıyla da tanı alan genetik/metabolik kolestaz hastalarımızın oranı artmıştı.

Akraba evliliği ülkemizde yaklaşık %25 oranında, sık görülen bir durumdur (188). Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir çalışmada kolestaz tanısı ile başvuran bebeklerin değerlendirildiği 105 vakada ailede karaciğer hastalığı öyküsü %10,4'ünde mevcuttu, %16,1'inin de anne babası arasında akrabalık olup, bunların %70,5'i 1. dereceden kuzen evliliğiydi (165). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yürütülen 40 bebeğin değerlendirildiği çalışmada akraba evliliği oranı %30, aile öyküsü %12,5 olarak saptanmıştı (168). Kuloğlu ve ark.'nın 50 kolestazlı yenidoğanı incelediği çalışmalarında anne baba akrabalığını %24 oranındaydı (34). Bizim çalışmamızda hastaların %42,5'unda (37 hasta) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Akrabalık olan hastaların %34,5'u birinci derece akrabalıktı. Hastaların %14.9'inde ailede bilinen bir karaciğer hastalığı olduğu belirlendi. En yüksek akrabalık oranı %61,1 ile genetik metabolik nedenli kolestaz grubundaydı. Genetik metabolik hastalıkların kalıtsal olma özelliğinden dolayı bu beklenen bir bulguydu. Kardeş ölüm öyküsü en sık PFİK hastalık grubuyla bu grup içerisindeydi. Etiyoloji araştırılan hastalarda anne baba akrabalığı, ailede kardeş ölümü veya metabolik hastalıklı birey varlığı durumunda genetik ve metabolik hastalıklar mutlaka araştırılmalıdır.

Çalışmamızda hastaların natal öykülerinde %73,6'sının term, %26,4'ünün preterm doğum olduğu görüldü. Genetik-metabolik hastalık ilişkili ve nedeni belirlenemeyen kolestaz olan bebeklerde obstrüktif nedenlerle kolestaz olanlara göre preterm doğum sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Benzer şekilde Avustralya'da biliyer atrezi ve diğer neonatal kolestaz etiyoloji nedenlerinin karşılaştırıldığı 139 bebeğin değerlendirildiği çalışmada biliyer atrezi olan hastaların sıklıkla miadında doğmuş oldukları gösterilmiştir (189). Preterm doğumun genetik metabolik ve nedeni bilinmeyen kolestaz tanılı olgularda daha çok görülmesi preterm doğumun altta yatan hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürebilir.

7.2. Belirtilerin, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulgularının Başvuruda Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastaların %55,2'sinde akolik dışkı varlığı, %37,9'unda karın şişliği varlığı, %33,3 hastada kilo alamama varlığı, %21,8 hastada kusma varlığı, %17,3'ünde kaşıntı varlığı, %10,3'ünde ishal varlığı, %2,3'ünde hematemez varlığı, %2,3'ünde epikstaksis vardı. Akolik dışkı %88,9 obstrüktif tanı grupta en yüksek oranda olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı. Çalışmamızda akolik dışkılama varlığı kuvvetle ekstrahepatik biliyer sistem hastalığını öngörebildiği desteklenmiştir. Biliyer atrezi ve diğer kolestaz nedenlerini karşılaştıran bir çalışmada akolik dışkının tüm hastaların %47'sinde görüldüğü, biliyer atrezi hastalarının %83'ünde, diğer kolestaz nedenli hastaların %36'sında görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada akolik dışkının biliyer atrezi tanısı için duyarlılığı %94, özgüllüğü %39 olarak bildirilmiştir (184). Akolik dışkının biliyer atrezide ayırt edici belirti olmasına rağmen, hepatositler düzeyinde ciddi safra atılım yetmezliğine bağlı olarak ağır intrahepatik kolestazlı olgularda da akolik dışkı görülebilmektedir (190).

Genetik ve metabolik hastalık grubunun geneli değerlendirildiğinde en sık başvuru yakınması sarılık (%72,2) ve karın şişliği (%72,2) olup, diğerleri kaşıntı (%44), kilo alamama (%44) ve kusma (%22,2) idi. Kaşıntı PFİK hastalığının en sık görülen bulgularından biridir ve PFİK 1-2 hastalarında %100'e varan oranlarda olduğu PFİK 3 hastalarında ise genellikle daha hafif ve daha az sıklıkla bildirilmiştir (191). Bizim çalışmamızda da kaşıntı oranında genetik ve metabolik nedenli kolestaz tanılı hastaların %44'ünde diğer gruplara göre en yüksek oranda kaydedildi. Kaşıntı sıklığı genetik/metabolik nedenlerle kolestazı olanlarda, obstrüktif ve nedeni bilinmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p= 0,006, p=0,01). Çalışmamızda PFİK 1 ve PFİK 3 tanılı hastaların %50'sinde, PFİK 2 tanılı hastaların %84'ünde başvuruda kaşıntı şikayeti mevcuttu. Fizik incelemede hepatomegali genetik metabolik grup hastalarının hepsinde, karın distansiyonu da en sık olarak bu grubun %77,8'inde mevcuttu. Splenomegali grubun %77,8'inde vardı ve metabolik hastalığı olan hastalarda en sık (%82) saptanan muayene bulgusuydu. Benzer şekilde Spiroglou ve ark. (192) 33 intrahepatik kolestazlı bebeğin 12 senelik izleminde metabolik hastalıklarda organomegali, özellikle splenomegali ve asitin daha sık rastlanan bir bulgu olduğu göstermiştir. Patogenezinde rol oynayan ATP8B1 geni karaciğer, pankreas, böbrek ve ince bağırsak dahil olmak üzere çeşitli organlarda bulunur. İnce bağırsakta yüksek oranda eksprese edilmesine bağlı safra tuzlarının enterohepatik döngüsünde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu aynı zamanda PFİK 1'li birkaç çocukta mevcut olan kronik ishali de açıklayabilir (193). Bizim çalışmamızda da PFİK 1 olan 2 hastada ve PFİK 2 olan 1 hastada ishal mevcuttu.

Metabolik hastalık ilişkili karaciğer etkilenimi transaminaz yüksekliği, yağlanma, kolestaz ve kronik karaciğer hastalığı ve malignite şeklinde görülebilmektedir. Galaktozemi ve tirozinemi de sık görülen metabolik hastalıklardandır. Kistik fibrozis hastaları da kolestaz ile başvurabilir. Yapılan bir çalışmada metabolik hastalık grubundaki 74 hastanın %36,4'ü galaktozemi, %8,11'i tirozinemi tanısı aldığı görülmüştür. Aynı çalışmada KF tanısı %1,2 oranında görülmüştür (194). Ülkemizde süt çocukluğu döneminde 40 kolestaz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada %5 oranında, Demirhan ve ark yaptığı çalışmada ise %3,8 oranında galaktozemi görülmüştü (165, 168). Çalışmamızda daha az olarak, genetik metabolik hastalık grubunda 1 hasta (%1,1) galaktozemi tanısı aldı. Karın şişliği, kusma, sarılık yakınması ile gelen bebeğin başvuruda bakılan idrarında redükkan madde pozitifti ve ileri değerlendirmede GALT aktivitesi ölçülerek tanısı kesinleştirildi. Laktozsuz mama tedavisi ile kolestazı düzeldi. Çalışmamızda 3 hasta (%3,4) tirozinemi tip 1 tanısı ile izlendi Tirozinemi ile tanısı alan 3 hastamızın başvuruda hepsinde kusma ve karın şişliği yakınması mevcuttu. Tirozinemi hastalarının erken tanısı ve tedavi başlanması geri dönüşü olmayan sonuçların ve mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir.

Alagille sendromlu hastalarda ekstrahepatik sistem bulguları (iskelet anomalileri, tipik yüz görünümü, böbrek anomalileri, büyüme geriliği, göz bulguları vs) da eşlik etmektedir. Periferik pulmoner stenoz, bu hastalarda en sık bildirilen konjenital kalp anomalisidir. Sendroma ait karakteristik yüz görünümü %70-98 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (47). Çalışmamızda Alagille sendromuna tanısı ile izlenen hastanın fizik muayenesinde kardiyak üfürümü ve ekokardiyografisinde aort koarktasyonu ve periferik pulmoner darlık mevcuttu. Çalışmamızdaki tek Alagille tanısı olan hastanın tipik yüz görünümü, sağ kulakta işitme kaybı, bacakta O bine deformitesi mevcuttu. Genetik olarak JAGGED mutasyonu ile tanı konuldu.

Kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında muayenede hepatomegali, portal hipertansiyona bağlı gelişen splenomegali ve asit patolojik bulgu olarak görülebilmektedir. Ayrıca telenjiektazi, palmar eritem, ksantom, peteşi, ekimoz gibi deri bulguları, ödem ve hepatik ensefalopati saptanabilir. Demirhan ve ark.(167), yenidoğan kolestazı tanısı alan 105 hastanın başvuru bulgularında hepatomegali (%79), splenomegali (%36,2) ve asit (%6,7) olduğunu bildirmişlerdir (165). Silva ve ark. (173), yenidoğan kolestazı tanısı olan 154 hastada yaptıkları çalışmada başvuru bulgusu olarak hepatomegali (%62,6), splenomegali (%46,2) ve asit (%7,7) saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda daha yüksek oranda %98,9 hepatomegali saptandı, %74,7'sinde splenomegali, %11,5'unda asit vardı. Fizik

muayenede saptanan hepatomegali, splenomegali, asit sıklığı literatürde bildirilenden daha yüksekti.

Hastalarımızın ALT ve AST değeri tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Bellamo ve ark.(197) tarafından intrahepatik kolestazlı hastalar değerlendirilmiş, genetik metabolik, idiyopatik ve enfeksiyöz nedenli gruplara göre ALT, AST, GGT, ALP, albümin, konjuge bilirubin değerleri arasında farklılık bulunamamıştır. Sadece INR değerinin genetik metabolik tanı grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür (195). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında genetik metabolik tanı grubundaki INR değeri obstrüktif nedenli gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,014).

Başvuru GGT düzeyi, tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde genetik metabolik nedenli kolestaz tanılı hastaların 10'unda (%55,6) yaşa göre normal aralıktaydı. Çalışmamızda tanı grupları arasında genetik metabolik tanı grubundaki hastaların ortanca GGT düzeyi 39 U/L (2-409) olarak gruplar arası en düşük düzeydeydi, biliyer atrezinin çoğunluğu oluşturduğu obstrüktif nedenli kolestaz gelişen olgularda GGT düzeyi diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum GGT, ekstrahepatik biliyer atrezi, sklerozan kolanjit ve ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz PFİK tip 3 gibi biliyer sistemi etkileyen karaciğer hastalıklarında yükselir. Bunun tersine, PFİK'in diğer iki alt tipi normal veya düşük serum GGT aktivitesine sahiptir ve kolestaz derecesiyle uyumsuzdur (196). Tayland'da 252 kolestazlı bebekte yapılan çalışmada PFİK ve doğuştan safra asit metabolizması bozukluğu olan 7 hastada normal veya düşük GGT seviyesi görüldüğü bildirilmiştir (170). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda metabolik genetik nedenler ilişkili kolestazda normal GGT düzeyi görülme nedeni bu gruba sıklıkla PFİK, safra asit sentez defekti gibi nedenlerin dahil olmasıdır.

Serum alfa feto protein düzeyi yaşa göre değerlendirilmektedir. İntrauterin dönemde en üst düzeyleri olan değer; 2 yaşına kadar <10 IU/ml (12ng/ml) olan erişkin normal değerlere geriler (197). Çalışmamızda da AFP çalışılan 78 hastanın (%89,7) yaşa göre değerlendirdiğimizde 50'sinde (%64,1) yüksek değerler saptandı. Çalışmamızda nedeni belirlenemeyen kolestazı olan bebeklerde ortanca alfafetoprotein düzeylerinin obstruktif nedenler ilişkili kolestazı olanlara göre daha yüksek olduğu saptandı. Diğer gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Bunun da tanı konulamayan hastalarda henüz tanımlanamamış metabolik ya da genetik bozuklukların bu grupta olabileceği düşünüldü.

7.3. Hastaların Endoskopik ve Histopatolojik Bulguların Yorumlanması

Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, iltihabi hücre infiltrasyonu, dev hücre formasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, safra kanalı proliferasyonu, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı hipoplazisi, boyanma bulguları kaydedildi. Biliyer atrezinin biyopsideki tipik bulguları safra tıkaçları, portal ödemi, safra kanallarında proliferasyon ve fibrozis olarak sayılabilir. İyi bir patolog biliyer atrezi tanısını biyopsiyle %90'ın üzerinde koyabilir (27). Neonatal hepatitte biyopsi preparatında ise lobüler düzensizlik, dev hücre proliferasyonu ve nekroz bulguları daha sık görülür. Mikroveziküler yağlanma gibi bazı özgün olmayan bulgular da bizi metabolik ve mitokondriyal hastalıklara yönlendirebilir.

Çalışmamızda toplam 58 hastanın biyopsi bulguları değerlendirildi. İlaç-toksin ilişkili kolestaz tanı grubumuzdaki hastalara karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Portal fibrozis tüm gruplarda sık olarak görüldü. Safra kanal proliferasyonu görülme sıklığı obstrüktif nedenlerle gelişen kolestazda, genetik metabolik hastalık ilişkili gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (p=0,008). Odievre ve ark. tarafından uzamış kolestazı olan 3 aylıktan küçük 103 bebeğin değerlendirildiği çalışmada; intrahepatik kolestaz hastaları ile obstrüktif kolestaz hastaları gruplandırılmış ve karaciğer biyopsi bulguları ile karşılaştırmıştı. Obstruktif grupta safra kanal proliferasyonu ve portal fibrozis intrahepatik karaciğer hastalığı grubuna göre daha fazla görülmüştür ve fibrozis ve safra kanal proliferasyonu uzun dönem incelemelerde kötü seyir ile ilişkilendirilmiştir (198).

Ekstramedüler hematopoez grupların çoğunda görülmezken nedeni bilinmeyen grupta %26,7 oranında görüldü. Safra tıkaçlarına obstrüktif ve genetik metabolik grubunun tüm hastalarında, nedeni bilinmeyen kolestaz grubun %86,7'sinde olmak üzere büyük çoğunluğunda kanaliküler ve intraselüler olacak şekilde farklı şiddetlerde rastlanmıştır.

Torbenson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada patolojik olarak dev hücreli hepatit bulgusu olan karaciğer biyopsilerini daha çok obstrüktif patolojiler ve CMV hepatiti ile ilişkilendirilmesine rağmen (199) çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan obstrüktif tanı grubunun %15'inde hepatositlerde dev hücre bulgusu izlenmişti ve hepatositlerde dev hücre formasyonu genetik metabolik hastalık grubunda obstrüktif nedenli kolestaza göre istatisitiksel olarak anlamlı olarak daha sık gözlendi (p=0,03).

Histolopatolojik bulgular kolestatik karaciğer hastalığında herangi bir hastalığa özgün olmayan değişiklikler olması nedeniyle hastanın yaşına, hastalık seyrinin başlangıç veya

ilerleyen sürecinde yapılan karaciğer biyopsisinin zamanına göre tanı grupları içinde bile değişiklikler gösterebilir. Özgül olmayan histopatolojik bulgular tüm gruplarda görülebileceğinden fibrozis, enflamasyon bulguları bize prognozla ilgili fikir verebilir.

Kolestaz ayırıcı tanısında ilk yapılabilecek invaziv olmayan görüntüleme abdominal USG olup, çalışmamızda tüm hastalar değerlendirilmiştir. Ultrasonografi safra taşı veya çamuru, koledok kisti, biliyer atrezi gibi benzeri durumların da hızla tanınması için idealdir (29). Çalışmamızda başvuruda 32 hastada BA düşünülmüştür ve 2 hastada koledok kisti saptanmıştır.

7.4. Hastaların Tedavi, Prognoz, Sağkalım Özelliklerinin Yorumlanması

Biliyer atrezide ilk cerrahi tedavi yöntemi safra akımını sağlamak ve karaciğer fonksiyonlarını devam ettirmek için yapılan Kasai hepatoportoenterostomisidir. Operasyon sonrası fonksiyonel safra akımı oluşturulamazsa siroza ilerler ve dekompanse karaciğer hastalığı geliştiğinde karaciğer nakli yapılmalıdır. Biliyer atrezi tanısı alan hastalar kliniğimizde de olabildiğince erken zamanda ameliyat edilmiştir. Biliyer atrezi tanılı hastanın 26'sına (%29,9) intraoperatif kolanjiografi ile tanı konulduktan sonra Kasai operasyonu yapılmıştır. Diğer hastalar dış merkezde operasyon geçirdikten sonra tarafımıza başvurmuştu.

Kasai operasyonunun sonuçlarını belirleyen faktörlerin ortaya konması amacıyla birçok çalışma yapılmış, ameliyat anındaki yaş da önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (200). Biliyer atrezi hastalarında Kasai operasyonu üzerine yapılan bir çalışmada 8 haftalıktan önce yapılan operasyonlarda safra akımının %80'e varan oranda düzeldiği, 12 hafta sonrasında yapıldığında başarı şansının %20'ye düştüğü belirtilmektedir (201). Kanada'da yapılan çalışmada ise Kasai operayonu sonrası 10 yıllık sağkalım oranının %49, operasyon sırasında yaşı >3 ay olanlarda bu oranın %15 olduğu ortaya koyulmuştur (202). Halen Kasai portoenterostominin optimal zamanlaması tartışmalı olmaya devam etmektedir. Davenport ve ark. portoenterostomi uygulanan ≥100 günlük bebeklerin yaklaşık üçte birinde orta-iyi vadeli sağkalım potansiyeli olduğunu bildirmiştir (203). Üç aydan büyük hastaların prognozu genel olarak kötü olsa da 2 ayın prognozu etkileyebilecek kritik bir yaş olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur (204). Erken tanıyla erken yaşta Kasai portoenterostomi yapılan olgularda, karaciğer nakil ihtiyacının daha az olduğu gözlenmiştir (27). Sağ ve ark yaptığı çalışmada Kasai operasyonu geçirme yaşı ortanca 64 gündü (28-80 gün) idi (205). Almanya'da yapılan Hoerning ve ark. çalışmasında biliyer atrezi tanılı bebeklerin Kasai operasyanu geçirme yaşı 60 gün (37-146 gün) olarak görüldü. Bizim

merkezimizde de Kasai operasyonu geçirme yaşı literatüre benzer olarak ortanca değeri 60 gün (12-120 gün) idi. Kasai operasyonu uygulanan biliyer atrezi olgularının sadece 2'si (%7,6) 3 aylıktan büyüktü. Kasai portoenterostomisi yapılan 32 olgunun 13'üne (%40,6) izleyen 4.2 ay-5 yıl içinde karaciğer nakli yapıldı. Kasai yapılan BA olan bebeklerin 3'ü (%11,5) başka nedenlerle kaybedildi. Onaltı hasta (%14) halen kendi karaciğeri ile yaşamını sürdürmektedir.

Çalışmamızda 29 hastada (%33,3) izlemde portal hipertansiyon gelişti. Portal hipertansiyon Kasai operasyonu sonrası yeterli safra akışı sağlanan hastalarda bile gelişebilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kolestatik karaciğer hastalığı olan 190 pediatrik vakanın izleminde %14'ünde portal hipertansiyon bulguları eşlik ettiği görülmüştür (187).

Ülkemizde Sağ ve ark.'nın yaşı <6 ay olan kolestaz ile başvuran bebeklerdeki çalışmasında karaciğer nakli tüm hastaların %16'sına ve en sık biliyer atrezili hastalarına uygulandı (205). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızından 26'sına (%29,9) izlemlerinin ortanca 13,2 ayında (4.2 ay - 8.8 yıl) karaciğer nakli yapıldı. Genetik-metabolik hastalık tanı grubunun karaciğer nakil yapılma zamanı, nedeni bilinmeyen gruba göre anlamlı olarak daha büyüktü (p=0,042). Karaciğer nakli olma sıklığı açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu ve en sık obstrüktif grubun 13 hastasında (%36,1), genetik metabolik grubun 6 hastası (%33,3), nedeni bilinmeyen kolestaz tanı grubunun 6'sında (%21,4) yapılmıştı. İlaç toksin ilişkili tanı grubundaki hiçbir hastaya nakil yapılmamıştı.

Literatürde benzer çalışmalarda kolestatik karaciğer hastalığı olan bebekelrde mortalite oranı yaklaşık %13-30 olarak bildirilmiştir (206, 207) Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde mortalite oranı %25,3 idi.

Genetik-metabolik hastalık olanların %44,4'ü, nedeni bilinmeyen kolestazı olan hastaların %21,4'ü ve obstrüktif nedenli kolestazı olan hastaların %13,9'u kaybedildi. Daha az hasta sayısı olan grubumuz ilaç-toksin ilişkili kolestazı olanlardan %60'ı hepsi başka nedenlerle hayatını kaybetmişti. Neonatal kolestaz hastalarının zaman içinde mortalite oranlarını değerlendiren Portekiz'de yapılan çalışmada, bizimkine benzer şekilde metabolik hastalık tanı grubunun mortalitesi (%38,8), obstrüktif tanı grubundan (%27) daha fazla olarak görülmüştür (171).

Çalışmamızda izlemde kendi karaciğeri ile yaşayanların %63'ünün kolestaz tablosunun düzeldiği kaydedilmiştir. Lee ve ark.'nın çalışmasında hastaların mortalite yüzdesi %26, tam iyileşme ise %66 olarak verilmişti (206). Orta Asya merkezli 80 yenidoğan kolestazı olgusunun izleminde hastaların mortalite %30, tam iyileşme %46,2 oranında görüldü (167).

7.5. Child Pugh Skoru/PELD Yorumlanması

Kronik karaciğer hastalarında hastalık şiddetini belirlemek için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Child Pugh (CP) puanlama sistemi öncelikle erişkinler için geliştirilmiş ölüm riskini tanımlamak için kullanılmış bir ölçektir. Parametreleri değerlendirmek daha kişiye bağlıdır. PELD skorlaması çocuklarda daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve bazı çalışmalarda CP puanlamasına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (208). Dehgani ve ark. tarafından 2006 yılında 83 kronik kolestatik hastanın değerlendirildiği çalışmada %12'si Child A, %53 Child B, %35 Child C olarak görüldü. Hastaların ortalama PELD skoru 19,8±12,8'ydi ve yüksek PELD skoru ile mortalite yüksekliği ilişkilendirilmişti (163). Hasta serimizdeki kolestatik karaciğer hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğu Child-B (%77) sınıfında idi. Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların ortanca PELD skoru 12,3 (0-41) ve %57,4'ünde (50 hastada) PELD skoru 10 üzerinde görüldü. En yüksek PELD skoru genetik metabolik tanı grubunda kaydedildi. Hastaların tanı gruplarına göre başvurudaki PELD ve Child Pugh (CP) skorlamasına göre gruplar arası fark saptanmadı

7.6. Nütrisyon Durumu Değerlendirilmesi

Kolestazı olan bebeklerde malnütrisyon sık görülmektedir. Yağ malabsorpsiyonunun etkisi etken olarak gösterilmektedir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada neonatal kolestaz hastalarının %74'ünde ağır malnütrisyon saptanmıştır (189). Malnütrisyon kronik karaciğer hastalıklarında önemli prognostik faktörlerden biridir; mortalite ve morbiditeyi arttırır, hastane yatış süresini uzatır ve kronik dönem komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle karaciğer nakli öncesi nütrisyonel durumun düzeltilmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (190).

Tanı gruplarına göre başvuruda tüm hastaların 20'sinde (%23) boy kısalığı, 15'inde (%17,2) zayıflık mevcuttu. Hastaların 28'i (%32,2) düşük kiloluydu. Hastaların 43'ünde (%49,4) akut, 16'sında (%18,4) kronik malnütrisyon saptandı. Bangledeş'te neonatal kolestazı olan 80 bebeğin nütrisyonel durumunı kıyaslayan çalışmada 52 bebekte (%65)

malnütrisyon olduğu, ekstrahepatik kolestaz olgularının %50'sinde, intrahepatik tanı grubundan (%75) daha az malnütrisyon olduğu bildirilmişti (209). Ülkemizde 38 neonatal kolestaz olgusunun nütrisyonel durumlarının değerlendirildiği çalışmada hastaların %34,2'sinde akut malnütrisyon, %39,4'unda kronik malnütrisyon kaydedilmişti (210).

Çalışmamızda nedeni belirlenemeyen kolestazı olan hastalarda başvuruda düşük kilolu olma sıklığı diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,04). Son kontrolde yaşayan hastalarımızda nütrisyon değerlendirilnesiyle %24,6 oranında akut malnütrisyon, %18,5 kronik malnütrisyonu olduğu görüldü. Akut malnütrisyon sıklığı son kontrolde anlamlı olarak azalmıştı (p=0,005). Kolestaz destek tedavisi ve beslenme düzenlenmelerinin etkisi ile hastaların akut malnütrisyon oranında düşme olduğu düşünülmüştür. Boy kısalığı ise kronik süreçteki beslenme yetersizliğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (142).

Çalışmamızdaki başlıca kısıtlayıcı durumlar; retrospektif hasta dosyası taraması ile yapılmış olması, tanı ve izlemde bulgu ve sonuçların eksik kaydedilmiş olabileceği, bazı hastaların izlem sırasında başka hastaneye gitmeleri, hasta sayısının ve takip süresinin sınırlılığı olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak kolestatik karaciğer hastalığı ile 87 hasta verisi kaydedilmiş, etiyolojik neden faklılıkları olmasına rağmen, hasta yakınmalarının, muayene, laboratuvar incelemelerinin benzer olduğu, akolik dışkılamanın ve GGT yüksekliğinin obstrüktif nedenlerde, kaşıntının, ailede karaciğer hastalığı öyküsünün, hepatosplenomegalinin genetik-metabolik nedenlerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Obstrüktif nedenleri dışlamada görüntüleme yöntemleri değerlidir. Genetik ve moleküler değerlendirmenin daha yaygın kullanımı ve ulaşılabilir olması ve literatür bilgilerinin artması ile nedeni bilinmeyen olguların tanı alma şansının artacağı düşünülmektedir.

8. SONUÇ

1. Toplam 87 hastanın 37'si kız (%42,5), 50'si (%57,5) erkek olup, erkek/kız oranı 1.3'dü.
2. Etiyolojik gruplandırmada en sık obstrüktif nedenler ile ilişkili kolestaz 36 hastada (%41) olup, hastaların 32'si (%36,7) biliyer atrezi, 1 hasta (%1,1) kolelitiyazis ilişkili kolestaz, 2 hasta (%2,3) koledok kisti ve 1 (%1,1) hasta safra çamuru ilişkili kolestazdı. Genetik ve metabolik nedenli kolestazı olan 18 hasta (%20) vardı. Bunların 4'ü (%4,5) PFİK tip 1, 6'sı (%6,8) PFİK tip 2, 2'si (%2,3) PFİK tip 3, 1 tanesi (%1,1) Alagille tanısı, 3'ü (%3,4) tirozinemi, 1'i (%1,1) galaktozemi, 1'i (%1,1) Zellweger Sendromu tanılıydı. İlaç toksin ilişkili kolestaz tanı grubunda 5 hasta (%5.7) total parenteral nütrisyon ilişkili kolestaz tanısı almıştı. Geri kalan 28 (%32,2) hastanın koelstaz nedeni belirlenemedi.
3. Erkek bebeklerin sıklığı nedeni bilinmeyen kolestaz grubunda, obstrüktif nedenler ve genetik/metabolik nedenlerle gelişen kolestaz grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla p: 0,04, 0,006).
4. Hastaların başvuruda ortanca yaşları 78 gündü (4-357 gün). Genetik/metabolik nedenlerlere ikincil kolestaz gelişen bebeklerin başvuru yaşı obstrüktif nedenlerle kolestaz olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak büyüktü (p= 0,002). Diğer gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.
5. Yakınmaların başlamasından sonra hastanemize başvurusu süresi genetik/metabolik tanılı kolestaz grubunda ortanca 75 gün (3-270 gün), nedeni bilinmeyen tanı grubunda ortancası 30 gün (6-330 gün) olup istatistiksel olarak anlamlı olarak daha geç süredeydi (p=0,005).
6. Başvuruda hastaların hepsinde sarılık dışında en az bir yakınma daha vardı. Kırk sekiz (%55,2) hastada akolik dışkı, 33 (%37,9) hastada karın şişliği, 29 (%33,3) hastada kilo alamama, 19 (%21,8) hastada kusma, 15 (%17,3) hastada kaşıntı, 9 (%10,3) hastada ishal, 2 (%2,3) hastada burun kanaması, 2 (%2,3) hastada hematemez yakınması vardı.
7. Kaşıntı sıklığı genetik/metabolik nedenlerle kolestazı olanlarda, obstrüktif ve nedeni bilinmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p= 0,006, p= 0,01). Diğer gruplar arasında fark görülmedi. Akolik dışkılama sıklığı obstrüktif kolestazı olanlarda genetik/metabolik ve nedeni bilinmeyen gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,0001, p= 0,0001)
8. Gebelik haftasına göre gruplandırıldığında 23 (%26,4) hasta preterm, 64 (%73,6) hasta term doğmuştu. Değerlendirilen bebeklerin 64'ünün (%73,6) doğum ağırlığı

haftasına göre normal, 22'si (%25,2) düşük doğum ağırlığı ile, 1 bebek de (%1,1) haftasına göre yüksek doğum ağırlığı ile doğmuştu. Doğum öyküsüne göre doğum ağırlığı, doğum şekli ve komplikasyon gelişme sıklığı açısından üç grup arasında fark saptanmadı (hepsi için p>0,05). Obstrüktif nedenlerle kolestaz gelişen grupta preterm doğum sıklığı her iki gruptan daha düşüktü (sırasıyla p=0,006, p=0,001).

9. Hastaların 73'ü (%83,9) anne sütü, 46'sı (%52,8) hem anne sütü hem formül mama, 5'i (%5,7) sadece formül mama ile besleniyordu. Tamamlayıcı beslenme 23 (%26,4) hastada başlanmıştı. Hastaların 14'üne (%16,1) total parenteral nütrisyon (TPN) verilmişti.
10. Anne baba akrabalığı 37 hastada (%42,5) vardı, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,06).
11. Hastaların 13'ünde (%14.9) ailede bilinen bir karaciğer hastalığı olduğu belirlendi; 6'sı (%46) nedeni belirlenemiş kolestatik karaciğer hastalığı (2'si kardeş, diğerleri 2-3.dereceden akraba), 4'ü (%30,7) PFİK tip 2 (kardeşleri), 2'si (%15,3) tirozinemi (kardeşleri), 1', de (%7,6) PFİK tip 1 (kardeşi) idi. Ailede karaciğer hastalığı öyküsü obstrüktif tanı grubunda genetik/metabolik tanı grubu ve nedeni bilinmeyen tanı grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla p=0,001, p=0,04)
12. Başvuruda 59 (%68) hastanın vücut ağırlığı, 67 (%77) hastanın boyu, 59 (%67.8) hastanın baş çevresi normal sınırlardaydı. Hastaların 28'i (%32,2) düşük kilolu, 20'si (%23) kısa boylu, 15'i, (%17,2) zayıftı. Başvuruda hastaların 43'ü (%49,4) akut malnütrisyon, 16'sı (%18,4) kronik malnütrisyon olarak sınıflandırıldı. Nedeni belirlenemeyen kolestaz hastalarında düşük kilolu olma sıklığı obstrüktif ve genetik metbolik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,04, p=0,04). Diğer malnütrisyon durumları için üç grup arasında farklılık gözlenmedi.
13. Başvuruda ilk bakılan tam kan sayımında yaşa göre 72'sinin (%82,8) lökosit sayısı, 45 hastanın (%51,7) yaşa göre hemoglobin değeri, 59'unda (%67,8) trombosit sayısı normaldi. Tanı grupları arasında 3 grup arasında beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, OEH değerlendirmesi, trombosit sayısı açısından anlamlı fark görülmedi (p>0,05).
14. Hastaların tümünde başvuruda direkt bilirubin ve total bilirubin yüksekliği vardı. Başvuruda obstrüktif, genetik metabolik ve nedeni bilinmeyen tanı gruplarına göre ortanca üre, kreatinin, kan şekeri, ALT, AST, ALP, total ve direkt bilirubin, total protein, albümin, total kolesterol, kreatin kinaz, düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0,05). Obstrüktif nedenlerle gelişen kolestaz grubunda ortanca GGT düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001).

15. Hastaların 38'inde (%43,7) INR, 39'unda (%44,8) aPTT değeri yüksekti. Nedeni bilinmeyen ve metabolik/genetik nedenlerle kolestaz gelişenlerde obstrüktif nedenlere göre INR değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p: 0,014 ve 0,021).
16. Akut faz reaktan yüksekliği ve tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk açısından tanı grupları arasında anlamlı fark görülmedi. (p>0,05). Hastaların hiçbirinde Hepatit B, Hepatit C, HİV, EBV, Herpes simpleks virüs, sifiliz enfeksiyonu saptanmadı. Anti CMV Ig M düzeyi 15 hastada (%17,2) pozitif olarak saptandı. Dört (%4,5) hastanın anti CMV Ig M pozitifliği olması nedeniyle başvuruda bakılan CMV PCR'ı 400 kopya üzerinde pozitif olarak saptandı.
17. Yaşa göre değerlendirilen alfa-fetoprotein yüksekliği olan hastaların 26'sı (%44) nedeni bilinmeyen kolestaz, üçü (%6) PFİK 2, ikisi (%4) tirozinemi, biri (%2) PFİK 1, biri (%2) galaktozemi, biri (%2) Zellweger sendromu tanısı aldı. Alfa-fetoprotein ortanca düzeyleri nedeni bilinmeyen grupta obstrüktif nedenle gelişen kolestaza göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001).
18. Tanı grupları arasında vitamin A, vitamin E, vitamin D, folik asit, ferritin, çinko, vitamin B12 düşüklüğü ve laktat, pirüvat ve amonyak yüksekliği açısından da anlamlı fark saptanmadı (hepsi için p >0,05).
19. Abdominal ultrasonografide hepatomegali görülme sıklığı genetik metabolik hastalık olanlarda (11 hasta, %61), obstrüktif nedenli kolestazı olanlara (7 hasta, %19,4) ve nedeni bilinmeyenlerin kolestaz olgularına (4 hasta,%14,3) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,002, p=0,005).
20. Karın içinde asit görülme sıklığı ise nedeni bilinmeyen grupta (9 hasta, %32,1) obstrüktif nedenli gelişen kolestazlara (1 hasta, %2,8) göre anlamlı olarak yüksekti (p= 0,001). Genetik/metabolik nedenlerle ilişkili kolestazda 2 hastada (%11,1) asit izlendi, diğer gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05). Tüm hastaların hepatik veni normaldi. Hastaların 85'inde (%97,7) portal ven akımı hepatopedaldi. Bir (%1,1) hastada portal ven trombozu vardı. Karaciğer parankim değişiklikleri, splenomegali, karın içinde venöz kollateral varlığı, portal ven akımı ya da böbrek patolojisi açsından üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).
21. Elli dokuz hastanın (%67,8) ekokardiyografi bulguları normaldi. 13 hastada (%14,9) PFO, 5 hastada (%5,7) ASD, 4 hastada (%4,6) sol ventrikül hipertrofisi, 1 hastada (%1,1) VSD, 1 hastada ASD ve VSD birlikte, 1 hastada aort koarktasyonu, 1 hastada dekstrokardi, 1 hastada triküspit kapak anomalisi, 1 hastada trunkus arteriozis görüldü.

22. Hastaların 35'ine (%40,2) endoskopi yapıldı. Endoskopi yapılan hastaların 17'sinde (%19,5) özofagus varisi, 2'sinde (%2,3) mide varisi, 2'sinde (%2,3) portal gastropati bulguları görüldü.
23. Karaciğer biyopsisi 58 hastaya (%66,7) yapılmıştır. İlaç toksin ilişkili kolestaz tanı grubunun hiçbir hastasına karaciğer biyopsisi yapılmamıştı.
24. Safra kanal proliferasyonu görülme sıklığı obstrüktif nedenlerle gelişen kolestazda, genetik metabolik hastalık ilişkili gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (p=0,008).
25. İltihabi hücre infiltrasyonu değerlendirildiğinde hastaların 31'inde (%35,6) nötrofilik, 9'unda (%10,3) lenfositik, 38'inde (%43,7) ise mikst tip inflamasyon görüldü.
26. Hepatositlerde dev hücre formasyonu da genetik metabolik hastalık grubunda obstrüktif nedenli kolestaza göre istatisitiksel olarak anlamlı olarak daha sık gözlendi (p=0,03).
27. Portal alanlarda fibrozis genel olarak tüm gruplarda sık görüldüğü saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. (p>0,05)
28. Tanı kesinleştirilmesi ve/veya etiyolojinin belirlenmesi için 19 (%21,8) hastadan genetik değerlendirme yapılmıştı. Altı (%6,9) hasta PFİK tip 2, 4 (%4,6) hasta PFİK tip 1, 2 (%2,3) hasta PFİK tip 3, 3 (%3,4) hasta tirozinemi, 2 (%2,3) hasta mitokondrial hastalık, 1 (%1,1) hasta galaktozemi, 1 (%1,1) hasta Alagille tanısı aldı.
29. Kolestaz nedeniyle izleme alınan bebeklerin hepsine ursodeoksikolik asit, vitamin A, D, E, K tedavisi verildi.
30. Biliyer atrezi tanısı konulan 26 (%29,9) hastaya ortanca 2 ayda (12 gün-4 ay) Kasai operasyonu yapılmıştı. Bir (%1,1) hasta dirençli kaşıntıları nedeniyle biliyer diversiyon operasyonu geçirdi.
31. Tüm hastaların ilk başvurudan beri toplam izlem süresi ortancası 2 yıl (2.4 ay-11 yıl) idi. İzlemde tüm hastaların 38'inde (%43,6) başvurudan ortanca 3,1 ay (1-40 ay) sonra en az bir komplikasyon gelişti.
32. Hastaların 33'ünde (%37,9) izlemde en az bir kez kolanjit atağı vardı. Biliyer atrezi tanısıyla izlenen 1 hastada (%1,1) karaciğer nakli sonrasında kemik kırığı, nedeni bilinmeyen kolestazı olan ancak nakil olmayan 1 hastada da izlemde osteoporoz saptandı.
33. Karaciğer nakli olmadan izlenen biliyer atrezili bir hastada (%1,1) 7 yaşında hepatopulmoner sendrom gelişti. Hastaların izleminde hiçbirinde hepatorenal sendrom ve spontan bakteriyel peritonit gelişmedi.

34. Hastaların 29'unda (%33,3) portal hipertansiyon gelişti. Endoskopide varis tespit edilen hastalardan 4'ünün izleminde varis kanaması oldu. Varis kanaması olan 4 yaşındaki hastaya band ligasyonu, 1 yaşından küçük olan diğer 3 hastaya skleroterapi yapıldı.
35. Hastaların 26'sına (%29,9) izlemlerinin ortanca 13,2 ayında (4,8 ay- 8,8 yıl) karaciğer nakli yapıldı. On üç hastaya (%14,9) biliyer atrezi, altı hastaya (%6,8) nedeni bilinmeyen kolestatik karaciğer hastalığı, üçüne (%3,4) PFİK tip 2, ikisine (%2,3) PFİK tip 1, birine (%1,1) PFİK tip 3, birine (%1,1) da koledok kisti ilişkili gelişen son dönem kronik kolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların 4'ü dış merkezde karaciğer nakli yapılmıştı. Karaciğer nakil yapılma sıklığı açısından etiyolojik gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
36. Yaşayan 65 hastanın (%74,7) 46'sının (%52,9) kendi karaciğeri ile, 19'unun (%21,8) karaciğer nakli ile sağ kaldıkları belirlendi.
37. İzlemde 22 hasta (%25,3) ortanca 9.6 ayda (3 ay-5.5 yıl) kaybedildi. Bunlardan 9'u (%10,3) karaciğer nakli beklerken, 7'si (%8) karaciğer nakli sonrasında, 6'sı (%6,9) da izlem sürecinde başka bir nedenle kaybedildi.
38. Yaşamını kaybenden hastaların tanılarına baktığımızda 5 hasta (%22,7) biliyer atrezi, 5 hasta (%22,7) PFİK tip 2, 2 hasta (%9) PFİK tip 1, 3 hasta (%13,6) TPN ilişkili kolestaz, 6 hasta (%27,2) nedeni bilinmeyen kolestatik karaciğer hastalığı, 1 hasta da Zellweger sendromu tanılarını almış ve izlemde kaybedilmişti.
39. Hastaların 43'ünün (%49,4) halen düzenli izlemi yapılmaktadır. On sekiz (%20,6) hasta kolestaz durumu düzeldiği için, 4 (%4,6) hasta da başka hastanede izlenmeye devam etmek istediği için takipten çıkmıştır.
40. Child Pugh skorlamalarında; 67 hasta (%77) Child B, 17 hasta (%19,5) Child C, 3 hasta (%3,4) Child A olarak belirlendi.
41. Hastaların tanı gruplarına göre başvurudaki PELD ve CP sınıflamasına göre gruplar arası fark saptanmadı ($p>0,05$). Tanı anında 50 hastanın (%57,4) PELD değeri >10 olarak bulundu.
42. Son kontrolde yaşayan hastaların beslenme durumları değerlendirildiğinde akut malnütrisyon sıklığı başvuruya göre anlamlı olarak azalmıştı ($p=0,005$). Diğer nütrisyon durumları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

9. KAYNAKLAR

1. Moyer V, Freese DK, Whitington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004;39(2):115-28.

2. Emerick KM, Whitington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. Pediatric Clinics. 2002;49(1):221-35.

3. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis–differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. Frontiers in Pediatrics. 2015;3:43.

4. Dick M, Mowat A. Hepatitis syndrome in infancy an epidemiological survey with 10 year follow up. Archives of Disease in Childhood. 1985;60(6):512-4.

5. Byun J, Yi N-J, Lee J-M, Suh S-w, Yoo T, Choi Y, et al. Long term outcomes of pediatric liver transplantation according to age. Journal of Korean Medical Science. 2014;29(3):320-7.

6. McKiernan P. Neonatal jaundice. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2012;36(3):253-6.

7. Boyer JL, Soroka CJ. Bile formation and secretion: an update. Journal of Hepatology. 2021;75(1):190-201.

8. Önür ND, Beyler AR. Safra asitleri metabolizmasi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2001;54(1):65-76.

9. Johnson L. Essential Medical Physiology, Lippincott. Philadelphia: NY. 1998:468-72.

10. Boyer JL. Tight junctions in normal and cholestatic liver: does the paracellular pathway have functional significance? Hepatology. 1983;3(4):614-7.

11. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiological Reviews. 2003;83(2):633-71.

12. Houten S, Auwerx J. The enterohepatic nuclear receptors are major regulators of the enterohepatic circulation of bile salts. Annals of Medicine. 2004;36(7):482-91.

13. Ujhazy P, Ortiz D, Misra S, Li S, Moseley J, Jones H, et al. Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. Hepatology. 2001;34(4):768-75.

14. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. Journal of Clinical Gastroenterology. 2005;39(4):S90-S102.

15. Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2003;1609(1):1-18.

16. Jung D, Podvinec M, Meyer UA, Mangelsdorf DJ, Fried M, Meier PJ, et al. Human organic anion transporting polypeptide 8 promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. Gastroenterology. 2002;122(7):1954-66.

17. Lu TT, Makishima M, Repa JJ, Schoonjans K, Kerr TA, Auwerx J, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. Molecular Cell. 2000;6(3):507-15.

18. Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. Journal of Hepatology. 1999;31(2):377-81.

19. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. BMJ. 1995;310(6988):1172-3.

20. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. Pediatrics in Review. 2004;25(11):388-96.

21. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the Neonatal and Infancy Periods. Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. 2016;19(1):1-11.

22. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. Clinics Research Hepatology Gastroenterology. 2014;38(3):263-7.

23. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis–the experience of a tertiary pediatric center in Germany. Frontiers in Pediatrics. 2014;2:65.

24. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? Clinics in Liver Disease. 2006;10(1):27-53.

25. Liu H, Lin H, Lee T-Y. Pathogenesis of cholestasis. Cholestasis; 2016. p. 111-8.

26. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology. 1996;23(6):1682-92.

27. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2002;35:S11-S6.

28. Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. Journal of Pediatric Surgery. 2001;36(7):1017-25.

29. Li S-X, Zhang Y, Sun M, Shi B, Xu Z-Y, Huang Y, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2008;14(22):3579.

30. Park W-H, Choi S-O, Lee H-J, Kim S-P, Zeon S-K, Lee S-L. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. Journal of Pediatric Surgery. 1997;32(11):1555-9.

31. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. Journal of Clinical Gastroenterology. 2008;42(6):720.

32. Han SJ, Kim M-J, Han A, Chung KS, Yoon CS, Kim D, et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37(4):599-604.

33. Chardot C, Serinet M-O. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? The Journal of Pediatrics. 2006;148(4):432-5.

34. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N, et al. Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51(3):140-6.

35. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the US experience. Liver Transplantation. 2005;11(10):1193-200.

36. Balistreri WF, Bove KE, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. Liver Disease in Children Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2001:253-74.

37. Edil BH, Cameron JL, Reddy S, Lum Y, Lipsett PA, Nathan H, et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience. Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(5):1000-5.

38. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Rastegar N, Anders R, Maithel S, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. Journal of the American College of Surgeons. 2014;219(6):1167.

39. Diao M, Li L, Cheng W. Timing of surgery for prenatally diagnosed asymptomatic choledochal cysts: a prospective randomized study. Journal of Pediatric Surgery. 2012;47(3):506-12.

40. De Vries J, De Vries S, Aronson D, Bosman D, Rauws E, Bosma A, et al. Choledochal cysts: age of presentation, symptoms, and late complications related to Todani's classification. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37(11):1568-73.

41. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2003;10(5):340-4.

42. Samuel M, Spitz L. Choledochal cyst: varied clinical presentations and long-term results of surgery. European Journal of Pediatric Surgery. 1996;6(02):78-81.

43. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. The American Journal of Surgery. 1980;140(5):653-7.

44. Sato M, Ishida H, Konno K, Naganuma H, Ishida J, Hirata M, et al. Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: sonographic findings. Abdominal Imaging. 2001;26:395-400.

45. Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. Hepatology. 1989;10(1):21-3.

46. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues J. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental,

and sexual development, and cardiac murmur. The Journal of Pediatrics. 1975;86(1):63-71.

47. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. Hepatology. 1999;29(3):822-9.

48. Röpke A, Kujat A, Gräber M, Giannakudis J, Hansmann I. Identification of 36 novel Jagged1 (JAG1) mutations in patients with Alagille syndrome. Human Mutation. 2003;21(1):100-.

49. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2001;15(4):681-90.

50. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. World Journal of Hepatology. 2019;11(1):19.

51. Serdaroglu F, Koca YS, Saltik F, Koca T, Dereci S, Akcam M, et al. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2016;28(12):1468-72.

52. Venigalla S, Gourley GR, editors. Neonatal cholestasis. Seminars in Perinatology; 2004: Elsevier.

53. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology. 2007;45(1):230-41.

54. Rosenthal P. Neonatal hepatitis and congenital infections. Liver Disease in Children. 2001;2:239-52.

55. Hoarau C, Ranivoharimina V, Chavet-Quéru M-S, Rason I, Rasatemalala H, Rakotonirina G, et al. Congenital syphilis: update and perspectives. Cahiers d'études et de Recherches Francophones/Santé. 1999;9(1):38-45.

56. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2004;2(6):881-94.

57. Kelly DA. The Liver in the Neonate, in Infancy and Childhood. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 2011:568-601.

58. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Journal of Clinical Virology. 2008;41(3):192-7.

59. Delemos AS, Friedman LS. Systemic causes of cholestasis. Clinics in Liver Disease. 2013;17(2):301-17.

60. Chaudhary P. Hepatobiliary tuberculosis. Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology. 2014;27(3):207.

61. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. Canadian Family Physician. 2014;60(4):334-6.

62. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009;4:1-12.

63. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. Journal of Hepatology. 2010;52(2):258-71.

64. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. 2016;19(1):1-11.

65. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2012;36:S26-S35.

66. Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. Hepatology. 2006;44(1):195-204.

67. Groen A, Romero MR, Kunne C, Hoosdally SJ, Dixon PH, Wooding C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. Gastroenterology. 2011;141(5):1927-37. e4.

68. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. Liver Transplantation. 2002;8(8):714-6.

69. Suchy FJ, Sundaram S, Shneider B. Familial hepatocellular cholestasis. Liver Disease in Children. 2014:199-215.

70. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. Journal of Hepatology. 2009;51(3):565-80.

71. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology. 1997;25(3):519-23.

72. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. Current Gastroenterology Reports. 2010;12:30-9.

73. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breymann C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Pharmacogenetics and Genomics. 2004;14(2):91-102.

74. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati–Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. Gastroenterology. 2008;135(1):131-41.

75. Uçar Ş, Zorlu P, Demirçeken F, Arda N. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 3. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010;1(4):42-7.

76. Wei C-S, Becher N, Friis JB, Ott P, Vogel I, Grønbæk H. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. World Journal of Gastroenterology. 2020;26(5):550.

77. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim M-S, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Nature Communications. 2016;7(1):10713.

78. Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World Journal of Hepatology. 2021;13(12):2024.

79. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. Inborn Metabolic Diseases2022. p. 705-18.

80. Ueki I, Kimura A, Nishiyori A, Chen H-L, Takei H, Nittono H, et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7α-hydroxylase gene. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008;46(4):465-9.

81. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, Nazer H, Cresteil Dl, Heubi JE, et al. Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(4):1833-41.

82. Junge N, Goldschmidt I, Wiegandt J, Leiskau C, Mutschler F, Laue T, et al. Dubin-Johnson Syndrome as Differential Diagnosis for Neonatal Cholestasis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2021;72(5):e105-e11.

83. Swartz HM, Sarna T, Varma RR. On the nature and excretion of the hepatic pigment in the Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology. 1979;76(5):958-64.

84. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010;24(5):555-71.

85. Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. Italian Journal of Pediatrics. 2014;40(1):1-7.

86. Jang JY, Kim KM, Kim G-H, Yu E, Lee J-J, Park YS, et al. Clinical characteristics and VPS33B mutations in patients with ARC syndrome. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009;48(3):348-54.

87. Coakley RJ, Taggart C, O'Neill S, McElvaney NG. α1-antitrypsin deficiency: biological answers to clinical questions. The American Journal of the Medical Sciences. 2001;321(1):33-41.

88. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis–the experience of a tertiary pediatric center in Germany. Frontiers Pediatrics. 2014;2:65.

89. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Respiratory Medicine CME. 2011;4(1):1-8.

90. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. New England Journal of Medicine. 1976;294(24):1316-21.

91. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM, Brenner DA. Diagnosis and management of patients with α1-antitrypsin (A1AT) deficiency. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(6):575-80.

92. Perlmutter DH. Current and emerging treatments for alpha-1 antitrypsin deficiency. Gastroenterology & Hepatology. 2016;12(7):446.

93. Derneği TT. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi. 2011;12(2):1-140.

94. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2006;43(1):S49-S55.

95. Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. Pediatrics. 2001;108(4):960-4.

96. Tolani D, Ahmed J, Mullanfiroze K, Shah I. Neonatal hemochromatosis-A fulminant cause of neonatal cholestasis. Pediatric Oncall Journal. 2021;19(3).

97. Whitington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. Pediatrics. 2008;121(6):e1615-e21.

98. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. Pediatric and Developmental Pathology. 2001;4:212-21.

99. Manning K, Al-Dhalimy M, Finegold M, Grompe M. In vivo suppressor mutations correct a murine model of hereditary tyrosinemia type I. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(21):11928-33.

100. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. Clinics in Liver Disease. 2000;4(4):805-14.

101. Berry GT. Disorders of galactose metabolism. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease: Elsevier; 2015. p. 615-26.

102. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2006;29(4):516-25.

103. Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Galaktozemi tanılı olgularımızın klinik ve genetik değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi. 2016;51(4).

104. Schmitz G. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 1989:1623-44.

105. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. The Journal of Pediatrics. 2006;149(4):554-9.

106. Vanier M, Millat G. Niemann–Pick disease type C. Clinical Genetics. 2003;64(4):269-81.

107. Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. Liver Transplantation. 2008;14(4):391-411.

108. Stanley C, Bennett M. Defects in metabolism of lipids. Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007:567-72.

109. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, King LS, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. Critical Care Clinics. 2005;21(4):S9-S17.

110. Chen S-T, Su Y-N, Ni Y-H, Hwu W-L, Lee N-C, Chien Y-H, et al. Diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using high-resolution melting analysis and a clinical scoring system. The Journal of Pediatrics. 2012;161(4):626-31. e2.

111. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, Horslen S, Magee JC, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2013;57(3):269-76.

112. Schapira AH. Mitochondrial disease. The Lancet. 2006;368(9529):70-82.

113. Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children. Pediatric Neurology. 2008;38(5):305-13.

114. Choo-Kang L, Sun C, Counts D. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(8):2786-9.

115. Petrescu AD, Kain J, Liere V, Heavener T, DeMorrow S. Hypothalamus-pituitary-adrenal dysfunction in cholestatic liver disease. Frontiers in Endocrinology. 2018;9:410642.

116. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 2000.

117. Doran G. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema. Journal of the Royal Society of Medicine. 1978;71(3):189-94.

118. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006;24(2):387-94.

119. Ng PC, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Liu FY, So KW, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. Gastroenterology. 2007;132(5):1726-39.

120. Wadia Y, Etheridge W, Smart F, Wood RP, Frazier O. Pathophysiology of hepatic dysfunction and intrahepatic cholestasis in heart failure and after left ventricular assist device support. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2005;24(4):361-70.

121. Tuğlular ATF, Elinol T. Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Veno-Okluzif Hastalık. Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics. 2017;10(4):258-65.

122. 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. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64(1):154-68.

123. Kutlu T. Neonatal kolestaz tanımı ve etyopatogenezi. Güncel Pediatri. 2006;4(1):119-21.

124. McLin V, Balistreri W. Approach to neonatal cholestasis. Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management Hamilton, Ontario. 2004:1079-93.

125. Kock C, Terblanche AJ, Wittenberg DF. Hypertrophic osteoarthropathy in a child with chronic liver disease. South African Journal of Children Health. 2014;8(2):80-1.

126. Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. European Journal of Pediatrics. 2006;165:795-801.

127. 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.

128. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(7):776-82.

129. 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 in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2013:463-7.

130. Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. Radiology. 2002;222(3):687-91.

131. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilschanski M, Goldin E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012;55(2):142-5.

132. Nadel HR. Hepatobiliary scintigraphy in children. Seminars in Nuclear Medicine. 1996;26(1): 25-42.

133. Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İ, Demir H. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. p. 329-48.

134. Neonatal Hepatitis PBAI. Neonatal Cholestasis Syndrome–Identifying the Disease from Liver Biopsy. Indian Pediatrics. 2002;39:421-5.

135. Lai M-W, Chang M-H, Hsu S-C, Hsu H-C, Su C-T, Kao C-L, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1994;18(2):121-7.

136. Paumgartner G, Pusl T. Medical treatment of cholestatic liver disease. Clinics in Liver Disease. 2008;12(1):53-80.

137. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. Medical Clinics. 2014;98(1):73-85.

138. Cazares J, Koga H, Murakami H, Nakamura H, Lane G, Yamataka A. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures. Pediatric Surgery International. 2017;33:1341-54.

139. Feranchak AP, Sokol RJ, Suchy F. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. Liver Disease in Children. 2007;3:190-231.

140. Aydoğdu S. Kolestazda medical tedavi. Güncel Pediatri Dergisi. 2006;79:125-32.

141. Lane E, Murray KF. Neonatal cholestasis. Pediatric Clinics. 2017;64(3):621-39.

142. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. Nutrition in Clinical Practice. 2013;28(3):317-29.

143. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. The American Journal of Medicine. 2000;108(6):481-6.

144. Hillaire S, Boucher E, Calmus Y, Gane P, Ballet F, Franco D, et al. Effects of bile acids and cholestasis on major histocompatibility complex class I in human and rat hepatocytes. Gastroenterology. 1994;107(3):781-8.

145. Dinler G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. The Turkish Journal of Pediatrics. 1999;41(1):91-8.

146. El-Karaksy H, Mansour S, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, Taha G. Safety and efficacy of rifampicin in children with cholestatic pruritus. The Indian Journal of Pediatrics. 2007;74:279-81.

147. Rust, Sauter, Oswald, Büttner, Paumgartner, Beuers. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. European Journal of Clinical Investigation. 2000;30(2):135-9.

148. Jagadisan B, Srivastava A. Child with jaundice and pruritus: how to evaluate? The Indian Journal of Pediatrics. 2016;83:1311-20.

149. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009;49(2):216-21.

150. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, de Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. Liver Transplantation. 2000;6(3):326-32.

151. Organization WH. Community-based management of severe acute malnutrition: a joint statement by the World Health Organization, the World Food Programme, the United Nations System Standing Committee on Nutrition and the United Nations Children's Fund: World Health Organization; 2007.

152. Ferreira HdS. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. BMC Pediatrics. 2020;20:1-11.

153. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; 2005.

154. Chiarello P, Magnolia M, Rubino M, Liguori S, Miniero R. Thrombocytosis in children. Minerva Pediatrica. 2011;63(6):507-13.

155. Sacks D, Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri; 2006.

156. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. The Lancet. 2007;370(9586):511-20.

157. Alonso MA, Mantecón L, Santos F. Vitamin D deficiency in children: a challenging diagnosis. Pediatric Research. 2019;85(5):596-601.

158. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. The American Journal of Clinical Nutrition. 2011;94(2):666S-72S.

159. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugol Z, Kutukculer N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. Turkish Journal of Pediatrics. 2006;48(1):19.

160. Blohm M, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. Pediatric Hematology and Oncology. 1998;15(2):135-42.

161. Waelti S, Fischer T, Wildermuth S, Leschka S, Dietrich T, Guesewell S, et al. Normal sonographic liver and spleen dimensions in a central European pediatric population. BMC Pediatrics. 2021;21:1-10.

162. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hepatology. 2014;60(1):362-98.

163. Dehghani S, Gholami S, Bahador A, Haghighat M, Imanieh M, Nikeghbalian S, et al. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. Transplantation proceedings. 2007;39(10):3175-7.

164. Shneider BL, Goodrich NP, Ye W, Sawyers C, Molleston JP, Merion RM, et al. Nonfasted liver stiffness correlates with liver disease parameters and portal hypertension in pediatric cholestatic liver disease. Hepatology Communications. 2020;4(11):1694-707.

165. Ali D, Zerrin Ö, Mahir G. Neonatal Kolestaz Tanısıyla İzlenen Vakaların Değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi. 2018;18(2):59-68.

166. Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA, Yardımcı İÜTFP. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2017;60:129-38.

167. Mahmud S, Gulshan J, Parvez M, Tasneem F, Ahmed SS. Etiology and outcome of neonatal cholestasis: an experience in a tertiary center of Bangladesh. Egyptian Liver Journal. 2022;12:1-11.

168. Sökücü DS, Saner DG, Dindar DA. Süt Çocukluğu Dönemi Kolestazlı Hastalarımızda Etyolojik Dağılım. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology. 1991;2(2):130-4.

169. Karim A, Kamal M. Cholestatic jaundice during infancy: experience at a tertiary-care center in Bangladesh. Indian Journal of Gastroenterology. 2005;24(2):52-4.

170. Aanpreung P, Laohapansang M, Ruangtrakool R, Kimhan J. Neonatal cholestasis in Thai infants. Journal of the Medical Association of Thailand. 2005;88(Suppl 8):S9-S15.

171. Santos Silva E, Almeida A, Frutuoso S, Martins E, Valente MJ, Santos-Silva A, et al. Neonatal cholestasis over time: changes in epidemiology and outcome in a cohort of 154 patients from a Portuguese tertiary center. Frontiers in Pediatrics. 2020;8:351.

172. Hizal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiyolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

173. Tosun Yıldırım H, Diniz G, Aktaş S, Ortaç R, Ergin M, Targan Ş, et al. Histopathologic differential diagnosis of neonatal cholestasis. Journal of Behcet Uz Children Hospital. 2013;3(1):28-32.

174. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatoselüler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 1998;7(4):175-81.

175. Doğancı T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2002;45(3):216-21.

176. Urgancı N, Çetinkaya F, Kalyoncu D, Papatya Çakır E, Yılmaz B. Infants with Cholestasis: Diagnosis, Management and Outcome. Marmara Medical Journal. 2012;25(2).

177. Gökçebay RDG, Gülerman HF, Arda N, Atavcı S. Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis: Experience of a Tertiary Referral Center in Turkey. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Science. 2015;35(4):218-24.

178. Tosun Yıldırım H, Diniz G, Aktaş S, Ortaç R, Ergin M, Targan Ş, et al. Histopathologic differential diagnosis of neonatal cholestasis.

179. Demir AM, Yaman A, Hızal G, Ateş BB, Kırsaçlıoğlu CT, Dilek E, et al. Kolestazlı Çocuklarda Klinik ve Laboratuar Bulgularının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2020;14(5):385-90.

180. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2013;56(4):17-25.

181. Demir H, Hızal G, Kızılkan NU, Gürakan F, Talim B, Coşkun T, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in neonatal cholestasis. The Turkish Journal of Pediatrics. 2013;55(2):152-7.

182. Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, et al. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. The Journal of Pediatrics. 2016;171:171-7. e4.

183. Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, Barboni C, Cereda A, Iascone M, et al. Diagnostic yield of an algorithm for neonatal and infantile cholestasis integrating next-generation sequencing. The Journal of Pediatrics. 2019;211:54-62. e4.

184. Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. Annals Academy of Medicine Singapore. 2010;39(8):648.

185. El-Guindi MA-S, Saber MA, Shoeir SA, Abdallah AR, Sira AM. Variant etiologies of neonatal cholestasis and their outcome: a Middle East single-center experience. Clinical and Experimental Hepatology. 2021;7(2):205-14.

186. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RH. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2019;43(1):20-36.

187. Sinan S, Eğritaş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi. 2012;47(3):167-73.

188. Başaran N, Şayli B, Başaran A, Solak M, Artan S, Stevenson J. Consanguineous marriages in the Turkish population. Clinical Genetics. 1988;34(5):339-41.

189. Ling DX, Bolisetty S, Krishnan U. Cholestatic jaundice in neonates: How common is biliary atresia? Experience at an Australian tertiary centre. Journal of Paediatrics and Child Health. 2021;57(1):87-95.

190. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KN, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. Acta Paediatrica. 2009;98(8):1260-4.

191. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. Seminars in liver disease. 2011;31(01):03-10.

192. Spiroglou K, Chatziparasidis G, Karagiozoglou-Lamboudi T, Xinias J, Demertzidou V, Patsiaura K. Idiopathic neonatal hepatitis: a long term follow-up study. Annals of Gastroenterology. 2001.

193. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. Liver Transplantation. 2002;8(8):714-6.

194. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. BMC Pediatrics. 2015;15:1-8.

195. Bellomo-Brandão MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. Arquivos de Gastroenterologia. 2008;45:152-5.

196. Cabrera-Abreu JC, Green A. γ-Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. Annals of Clinical Biochemistry. 2002;39(1):22-5.

197. Koklu E, Gunes T, Akcakus M, Ozturk MA, Kurtoglu S. Alpha-foetoprotein levels in the neonatal period. European Journal of Pediatrics. 2008;167:961-2.

198. Odievre M, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long-term prognosis for infants with intrahepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. Archives of Disease in Childhood. 1981;56(5):373-6.

199. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. Journal of Pediatric Surgery. 2015;50(10):1739-45.

200. Kasai M. Hepatic portoenterostomy and its modifications. Cholestasis in infancy. 337: University of Tokyo Press Japan; 1980.

201. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J-L, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? The Journal of Pediatrics. 2001;138(2):224-8.

202. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. The Journal of Pediatrics. 2007;151(6):659-65. e1.

203. Davenport M, De Goyet JDV, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999–2002). The Lancet. 2004;363(9418):1354-7.

204. Chen G, Zheng S, Sun S, Xiao X, Ma Y, Shen W, et al. Early surgical outcomes and pathological scoring values of older infants (≥ 90 d old) with biliary atresia. Journal of Pediatric Surgery. 2012;47(12):2184-8.

205. Sağ E, Öztürk E, Yalçın Cömert H, Aslan Y, Karahan S, Çakır M. Neonatal kolestaz olgularının geriye dönük değerlendirilmesi. Journal of Academic Research in Medicine. 2021;11(1):90-6.

206. Lee WS, Chai P, Boey CCM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. Singapore Medical Journal. 2010;51(5):434-9.

207. Suita S, Arima T, Ishii K, Yakabe S, Matsuo S. Fate of infants with neonatal hepatitis: pediatric surgeons' dilemma. Journal of Pediatric Surgery. 1992;27(6):696-9.

208. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end–stage liver disease. Hepatology. 2001;33(2):464-70.

209. Chharra S, Khan S. Nutritional Status by Anthropometric Evaluation of Infants Suffering From Neonatal Cholestasis Attending Department of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, BSMMU, Dhaka, Bangladesh. Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2022;5:828-35.

210. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, Baran M, Arikan C, Yagci RV, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. Digestive Diseases and Sciences. 2008;53:803-8.

10. EKLER

Ek-1: Veri Tarama Formu

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALINDA KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP EDİLEN BEBEKLERİN BAŞVURU VE İZLEM DEĞERLENDİRME FORMU			
Demografik Bilgiler			
Hasta Ad-Soyad		Dosya Numarası	
Doğum Tarihi:		Başvuru tarihi	
Desimel yaşı		Cinsiyet:	
Uyruk:		Doğum yeri:	
Başvuru yakınması ve süresi			
Yakınma	**Var/Yok Süresi**		
Sarılık		**Başvuruda eşlik eden diğer hastalıklar (kronik hastalık):**	
Kaşıntı			
Akolik dışkı			
Kilo alamama			
Karın şişliği			
Kusma			
Ishal			
Ateş			
Kanama			
Diğer:			
Başvurudaki fizik inceleme bulguları			
Vücut ağırlığı (kg) (p)		YGA z-skor	
Boy (cm) (p)		YGB z-skor	
Boya göre ağırlık (BGA) (p)		BGA z-skor	
Baş çevresi (cm) (p)		Baş çevresi z-skor	
Malnütrisyon:	Akut: Kronik: Düşük Kilo:		
Atipik yüz görünümü	Hipertolerizm Burun kökü basıklığı Düşük kulak. Üçgen yüz		
Cilt bulguları Diğer:	Kaşıntı izi Peteşi Ekimoz Döküntü Spider nevüs		
Kardiyovasküler sistem	KTA: /dk Patolojik ses: TA: mmHg Üfürüm:		
Solunum sistemi:			
Karın muayenesi:			
Yüzeyel venlerde belirginleşme**:** Yok Var			
Karın distansiyonu	Yok Var		
Hepatomegali:	Yok Var➔ MKH'da cm ksiphoidaltında cm Karaciğer kıvamı Normal Sert		
Dalak büyüklüğü:	Yok Var (MKH'da. cm)		
Asit:	Yok Var		
Nörolojik muayene	Hipotonisite: Ensefalopati: Diğer:		
Ekstremiteler	Çomak parmak: Yok Var➔ El Ayak İkisi Pretibial ödem: Yok Var Ksantoma: Diğer:		
Diğer sendromik bulgular:			
Göz muayenesi	Lens Kornea Kayser Fleisher :		
Özgeçmiş			
Prenatal:	**Natal:**	**Postnatal:**	
Anne hastalık:	Doğum hafta:	Anne sütü alımı	
Anne kullandığı ilaçlar:	Doğum ağırlığı: SGA/AGA/LGA	Formül mama ya da diğer enteral ürünle beslenme: Yok Var➔ Hangisi, günde ne kadar?	

Gebelikte sorun:	Doğum şekli	Tamamlayıcı (ek gıda) beslenme:
Anne enfeksiyonlar:	Doğum sırasında komplikasyonlar	TPN öyküsü/süresi:
Anne sigara/alkol/uyuşturu kullanımı:		
Radyasyon/toksik madde maruziyeti		

Soygeçmiş	
Anne yaş:	Akrabalık:
Baba yaş:	Ailede karaciğer hastalığı öyküsü
Kardeş sayısı:	Ailede metabolik /genetik hastalık öyküsü:

Başvuru laboratuvar bulguları			
Parametre	**Değerler(N/D/Y)**	**Parametre**	**Değerler**
BK ($mm^{/3}$)	N:	Amonyak (µmol/l)	N:
Hb (g/dl)	N:	Prüvat (0,5-1) mg/dl	N:
MCV (fl)	N:	Laktat (10-14)mg/dl	N:
Trombosit (mm^3)	N:	Alfafetoprotein(ng/ml)	N:
Kanşekeri (mg/dl)	N:	Alfa-1antitripsin (g/L)	N:
BUN (mg/dl)	N:	Alfa1ATfenotipi	
Kreatinin (mg/dl)	N:	Anti HBs	
ALT (U/L)	N:	HBs ag	
AST (U/L)	N:	Anti HCV	
GGT(U/L)	N:	Anti HIV	
ALP (U/L)	N:	Anti HAV total	
T bilirubin (mg/dl)	N:	Anti HEV	
D bilirubin (mg/dl)	N:	Anti Tokso IgM	
Totalprotein (g/l veya g/dl)	N:	Anti Rubella Ig M	
Albümin (g/l veya g/dl)	N:	Anti CMV IgM	
Tkolesterol(mg/dl)	N:	EBV vca IgM	
HDL (mg/dl)	N:	Anti HSV (1) IgM	
LDL (mg/dl)	N:	VDRL	
Trigliserid (mg/dl)	N:	KAA(nonspesifikmi atılım?)	
CRP (mg/L)	N:	İOA	
ESR: mm/saa	N:	Tandem	
TSH mıu/ml	N:	İRM	
sT4 pmol/l	N:	İŞK	
Kreatin kinaz (IU/l)	N:	LAL	
PT / INR	N:	İdrar safra asitleri	
PTT sn:	N:	Ter testi mmol/LCI	
25-OHDvit. (µg/L)	N:	IgA (g/L). yaşa göre bak	
VitaminA (ug/l veya µg/dl)	N:	IgG (g/L) yaşa göre bak	
Vitamin E (mg/l)	N:	IgM (g/L) yaşa göre bak	
VitaminB12 (pg/ml)	N:	DC	
Folat (ng/ml)	N:	ANA	
Çinko (µg/dl)	N:	ASMA	
Ferritin (ng/ml)	N:	ANCA	
		LKM	
TİT		İdrar kültürü	
Kan kültürü		ÇUZYA:	
Genetik değerlendirme:		WES:	
Başvuru Child Pugh Sınıflaması:		PELD skoru:	
USG (abd/portal doppler)	Karaciğer parankimi, büyüklüğü, heterojenit, yağlanma: Safra kesesi(yapı-kist): Safra yollar(intrahepatik-ekstrahepatik): Dalak: Asit, venöz kollateral: Böbrekler		

Diğer görüntüleme			
MRG:	**KC**(parenkim,heterojen,yağlanma,nodül) **Kc vasküler yapı:** **Dalak (büyüklük),vasküler:** **Safra yol:** **Koledok (normal,kistik)** **Asit:** **Demir birikim:**		
Endoskopik Bulgular:	Özofagus varis: Gastropati: Mide varisi: **Band ligasyonu:**		
Karaciğer Biyopsisi:	İnce İğne Aspirayon: Eksplant: Safra Kanal Proliferasyonu: Hafif/Orta/Ağır Portal alanda lenfosittik infiltrasyon: Portal alanda nötrofilik infiltrasyon: Portal alanda mikst infiltrasyon: Portal duktus safra tıkacı: Dev hücre formasyonu: Portal fibrozis: Porto-portal köprüleşme: Hücre içi inklüzyon cisimcikleri: Safra kanal azlığı: Mikronodüler siroz: Ekstramedüler hematopoez: Demir, Bakır, PAS boyanma:		
Ekokardiyografi			
Tanı / başvurudan tanıya kadar geçen süre (ay):			
Medikal tedavi	1-kolestaz tx: UDCA,Kvit,Dvit,Avit,E vit 2-EK tx:		
Cerrahi tedavi/tarih	Kasai, bilier diversiyon: Kasai kaç aylıkken		
Karaciğer nakli/tarih			
İzlemde gelişen komplikasyonlar. (Ne zaman gelişti (tanı sonrası kaçıncı ayda/aylarda)			
Kolanjit:			
Varis kanaması			
Osteoporoz/kemik kırığı:			
Diğer:			
Sağkalım	**Halen yaşıyor**		
	Kendi karaciğeri ile yaşıyor		
	Karaciğer nakli ile yaşıyor		
	ex		
	Karaciğer nakli oldu ancak kaybedildi (ay) Nakil beklerken kaybedildi		
Son kontrol Child Pugh Sınıflaması: PELD skoru: Son kontrol Malnütrisyon**:** Akut: Kronik: Düşük Kilo: İzlem İzlem Süresi			