

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2017 YILI İÇİNDE HASTANEMİZDEKİ LABORATUVAR
TETKİKLERİNDE KOLESTAZ SAPTANMIŞ 0-18 YAŞ
ARASI HASTALARIN ETİYOLOJİK DAĞILIMININ
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ekim HELHEL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2019**

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2017 YILI İÇİNDE HASTANEMİZDEKİ LABORATUVAR
TETKİKLERİNDE KOLESTAZ SAPTANMIŞ 0-18 YAŞ
ARASI HASTALARIN ETİYOLOJİK DAĞILIMININ
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ekim HELHEL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan ÖZEN**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danıőmanım Prof. Dr. Hasan Özen olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi öğretim üyeleri ve çalıőanlarına; verilerin elde edilmesindeki katkısından dolayı hastanemiz Merkez Laboratuvarı Biyokimya Birim Sorumlusu Doç. Dr. Aslı Pınar'a; anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Elif N. Özmert'e; tez sürecinde destekçim olan aileme ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Helhel, E., 2017 yılı içinde hastanemizdeki laboratuvar tetkiklerinde kolestaz saptanmış olan 0-18 yaş arası hastaların etiyolojik dağılımının araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. Kolestaz pek çok nedene bağlı, her yaşta patolojik olan bir durumdur; etiyolojisi yaş grubuna göre farklılık gösterir. Çalışmamızda hastanemize bir yıl içinde başvuran 105'i (%48,6) kız 111'i (%51,4) erkek 216 kolestazlı hastanın klinik, demografik, laboratuvar özellikleri ve izlemleri değerlendirildi. Yirmi bir hasta (%9,7) tanı konmadan takipten çıkmıştı. Kolestaz 21 hastada (%10,8) ekstrahepatik, 174 hastada (%89,2) intrahepatik nedenlere bağlıydı. İntrahepatik nedenler içinde 57 hastada (%29,2) enfeksiyon, 24 hastada (%12,3) kalıtsal metabolik hastalık, 6 hastada (%3,1) otoimmünite, 52 hastada (%26,7) sistemik hastalık, 35 hastada (%17,9) diğer durumlar kolestaz nedeniydü. Hastaların 92'si (%42,6) neonatal dönemdeydi; bu grupta kalıtsal metabolik hastalıklar daha sıktı. Hastaların sadece 2'sinde (%1) idiyopatik neonatal hepatit vardı. Otoimmün nedenler ve enfeksiyon ilişkili kolestazda yaş ortalaması daha büyüktü. Altmış üç hastanın (%32,3) anne babası arasında akrabalık varken kalıtsal metabolik hastalık grubunda bu oran %70'e yakındı. Hastaların %73,8'i kronik bir hastalık nedeniyle takipliydi. Akolik gaita ve sarılık ekstrahepatik kolestazda, kaşıntı intrahepatik kolestazda daha sıktı. Hastaların %40'ında malnütrisyon vardı. Patolojik fizik muayene bulguları ekstrahepatik kolestaz grubunda daha sıktı. ALP, GGT, bilirübin düzey yüksekliği ekstrahepatik kolestazda daha fazlaydı. Hastaların %33,9'u eksitus olmuştu; en yüksek oran sistemik nedenlere bağlı kolestaz grubundaydı. Sonuç olarak kolestazda etiyolojik dağılım çok geniştir. Çalışmamızda kolestaz nedenini ortaya koymada fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin tek başına yeterli olmadığı, tanı için sistematik bir yaklaşım ve sıklıkla kapsamlı tetkikler gerektiği bir kez daha gösterilmiştir. Tanısal alandaki gelişmeler sayesinde hastaların büyük kısmında spesifik kolestaz nedeni belirlenebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kolestaz, çocuk, neonatal, etiyoloji

ABSTRACT

Helhel, E., Investigation of the etiologic distribution of cholestasis between 0-18 years of age in 2017 laboratory tests in our hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatrics Specialty Thesis, Ankara, 2019. Cholestasis is a pathological condition at any age, which can be due to many causes. In our study, clinical, demographic, laboratory characteristics and follow-up of 216 cholestasis patients, 105 (48,6%) female and 111 (51,2%) male, who were admitted to our hospital within one year were evaluated. Twenty-one patients (9,7%) were undiagnosed while cholestasis was due to extrahepatic causes in 21 patients (10,8%) and intrahepatic causes in 174 patients (89,2%). Intrahepatic causes included infection in 57 patients (29,2%), hereditary metabolic diseases in 24 patients (12,3%), autoimmunity in 6 patients (3,1%), systemic diseases in 52 patients (26,7%) and other causes in 35 patients (17,9%). Ninety-two (42,9%) of the patients were in the neonatal period; hereditary metabolic diseases were more common in this group. Only 2 (%1) patients had neonatal idiopathic hepatitis. The mean age was greater in autoimmunity and infection-related cholestasis. Sixty-three patients (32,3%) had consanguinity between their parents; this rate was close to 70% in the hereditary metabolic disease group. 73,8% of the patients were followed for a chronic disease. Acolic stool and jaundice were more frequent in extrahepatic and pruritus in intrahepatic cholestasis. 40% of the patients had malnutrition. All physical examination findings were more frequent and ALP, GGT, bilirubin levels were higher in extrahepatic cholestasis. 33,9% of patients died, and the highest rate was in the systemic causes-related. As a result, the etiologic distribution in cholestasis is very wide. In our study, it was shown once again that physical examination and laboratory tests alone are not sufficient to reveal the cause of cholestasis, a systematic approach and comprehensive tests are necessary for diagnosis. Due to advances in the diagnostic field, the specific cause of cholestasis can be identified in the majority of patients.

Key words: Cholestasis, child, neonatal, etiology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2.SAFRA OLUŞUMU VE KOLESTAZ MEKANİZMASI.....	5
2.2.1.SAFRA OLUŞUMU.....	5
2.2.2.KOLESTAZ MEKANİZMASI.....	10
2.2.3.BİLİRÜBİN METABOLİZMASI.....	14
2.3.KOLESTAZ AYIRICI TANISI VE KOLESTAZ NEDENLERİ.....	15
2.3.1.BİLİYER ATREZİ.....	19
2.3.2.BİLİYER KİST.....	21
2.3.3.SAFRA YOLLARININ SPONTAN PERFORASYONU.....	22
2.3.4.KOLEDOKOLİTİAZİS/KOLELİTİAZİS.....	22
2.3.5.KOYULAŞMIŞ SAFRA SENDROMU.....	23
2.3.6.MALİGNİTELER.....	23
2.3.7.ENFEKSİYONLAR.....	24
SEPSİS.....	24
DİĞER ENFEKSİYÖZ NEDENLER.....	26
2.3.8.METABOLİK NEDENLER.....	27
ALFA-1-ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ.....	28
KİSTİK FİBROZİS.....	29
PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ.....	31
BENİGN REKÜRREN İNTRAHEPATİK KOLESTAZ.....	34
GALAKTOZEMİ.....	34
HEREDİTER FRUKTOZ İNTOLERANSI.....	35

TİROZİNEMİ TİP 1.....	35
WILSON HASTALIĞI.....	35
SAFRA ASİDİ SENTEZ DEFEKTLERİ.....	36
GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI.....	37
NIEMANN-PICK TİP C.....	37
WOLMAN HASTALIĞI.....	38
MİTOKONDRİYAL HEPATOPATİLER.....	38
2.3.9.ENDOKRİNOPATİLER.....	39
2.3.10.OTOİMMÜN NEDENLERLE İLİŞKİLİ KOLESTAZ.....	40
PRİMER BİLİYER SİROZ, PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT.....	40
İMMÜNGLOBULİN G4 İLİŞKİLİ KOLANJİOPATİ.....	41
GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI.....	42
OTOİMMÜN HEPATİT.....	42
2.3.11.KARDİYAK HASTALIKLAR.....	43
2.3.12.İLAÇ VE TOKSİNLER.....	44
2.3.13.PARENTERAL BESLENME.....	45
2.3.14.KOLESTATİK SENDROMLAR.....	46
ALAGİLLE SENDROMU.....	46
CAROLİ HASTALIĞI.....	48
ARTROGRİPOZİS- RENAL DİSFONKSİYON- KOLESTAZ SENDROMU.....	48
2.3.15.İDİYOPATİK NEONATAL HEPATİT.....	48
2.3.16.DİĞER NEDENLER.....	49
2.4.KOLESTAZLI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
2.5.KOLESTAZLI HASTANIN TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ.....	56
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	60
4.BULGULAR.....	64
4.1.EKSTRAHEPATİK KOLESTAZ.....	69
4.2.İNTRAHEPATİK KOLESTAZ.....	75
4.2.1.ENFEKSİYÖZ NEDENLERE BAĞLI KOLESTAZ.....	79
4.2.2.KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARA BAĞLI KOLESTAZ.....	81
4.2.3.OTOİMMÜNİTE İLİŞKİLİ HASTALIKLARA BAĞLI KOLESTAZ.....	83

4.2.4.SİSTEMİK HASTALIK VE DURUMLARA BAĞLI KOLESTAZ.....	84
4.2.5.DİĞER NEDENLERE BAĞLI KOLESTAZ.....	86
4.3.NEONATAL KOLESTAZ HASTALARININ BULGULARI VE DİĞER HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI.....	88
5.TARTIŞMA.....	92
6.SONUÇLAR.....	111
7.KAYNAKLAR.....	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABC: ATP bağlayıcı kaset
ABCB11: ATP bağımlı safra tuzu boşaltım pompası
ABST: Apikal sodyum bağımlı safra tuzu taşıyıcı
AFP: Alfa fetoprotein
ALP: Alkaleen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
ANA: Antinükleer antikor
ARC: Artrogripozis- renal disfonksiyon- kolestaz sendromu
ASMA: Anti düz kas antikor
AST: Aspartat aminotransferaz
A1AT: Alfa-1-antitripsin
BRIC: Benign rekürren intrahepatik kolestaz
BSEP: Safra asidi atım pompası
BT: Bilgisayarlı tomografi
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
CFTR: Kistik fibrozis transmembran düzenleyici protein
cMOAT: Kanaliküler multispesifik organik anyon transporter
CMV: Sitomegalovirüs
CYP7A1: Sitokrom P450 ailesi, alt aile 7, üye 1
dL: Desilitre
DRESS: *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*
EBV: Ebstein-Barr virüs
ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
FGF19: Fibroblast büyüme faktörü-19
FXR: Farnesoid X reseptörü
GGT: Gama glutamil transpeptidaz
GVHD: *Graft versus host* hastalığı
G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
HCC: Hepatoselüler karsinom
HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HLH: Hemofagositik lenfohistiyositoz
HSP: Henoch Schonlein purpurası
HSV: Herpes simpleks virüs
IBABP: İleal safra asidi bağlayıcı protein
IBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
ICP: Gebeliğin intrahepatik kolestazi
IgG: İmmünglobülin G
IgG4: İmmünglobülin G4
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IL-12: İnterlökin-12
IOH: İdiopatik otoimmün hepatit
JAG1: Jagged 1
K⁺: Potasyum
Kg: Kilogram
LHH: Langerhans hücreli histiyositoz
LKM-1: Liver kidney mikrozomal antikor-1
LPS: Lipopolisakkarit
LXR: Liver X reseptörü
Na⁺: Sodyum
NAC: N-asetil sistein
NHL: Nonhodgkin lenfoma
NO: Nitrik oksit
MAC: *Mycobacterium avium kompleks*
MDR1: Çoklu ilaç direnç proteini 1 (*Multidrug resistance protein 1*)
MDR3: Çoklu ilaç direnç proteini 3 (*Multidrug resistance protein 3*)
mg: Miligram
MOY: Çoklu organ yetmezliği
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
MRP1: Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 1 (*Multidrug resistance associated protein 1*)

MRP2: Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 2 (*Multidrug resistance associated protein 2*)
MRP3: Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 3 (*Multidrug resistance associated protein 3*)
MRP4: Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 4 (*Multidrug resistance associated protein 4*)
NPC: Niemann Pick tip C
NTCP: Na⁺-taurokolat kotransporter peptid
NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione/ Nitisinon
OATPs: Organik anyon transport polipeptidleri
OİH: Otoimmün hepatit
OST: Organik çözünen taşıyıcı
PAS: Periyodik asit-Schiff
PBS: Primer biliyer siroz
PFIC: Progresif ailevi intrahepatik kolestaz
PNET: Primitif nöroektodermal tümör
PPAR: Peroksizom proliferatör aktive reseptör
PSK: Primer sklerozan kolanjit
PXR: Pregnan X reseptörü
RNA: Ribonükleik asit
SD: Standart deviasyon
TAMOF: Trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği
TJP2: Tight junction protein 2
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
U: Ünite
UDCA: Ursodeoksikolik asit
UDP: Üridin difosfat
USG: Ultrasonografi
VKI: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Safra bileşenlerinin taşınmasında rol alan hepatosit membran taşıyıcıları.....	10
Şekil 2.2. Kolestaz durumunda safra bileşeni taşıyıcılarının ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler.....	14
Şekil 2.3. Bazı safra bileşeni taşıyıcı proteinlerin mutasyonlarında gelişen klinik durumlar.....	15

TABLÖLAR

Tablo 2.1. ABC süper ailesine ait, safra oluşumunda rol alan taşıyıcı proteinlerin bir kısmı ve görevleri.....	9
Tablo 2.2. Çocuklarda kolestazın ayırıcı tanısı.....	17
Tablo 2.3. Kolestaz tanı ve ayırıcı tanısında birinci ve ikinci basamak tetkikler.....	52
Tablo 4.1. Kolestaz nedenlerinin dağılımı.....	66
Tablo 4.2. Tanı anındaki ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin, total protein, albümin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en yüksek ve en düşük değerleri.....	68
Tablo 4.3. Hastaların izleminde saptanan en yüksek ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en yüksek ve en düşük değerleri.....	69
Tablo 4.4. Ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz vakalarında ALT, AST, ALP, GGT, bilirübin, protein ve albümin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en büyük ve en küçük değerleri ile iki grup arasındaki farklılıkların anlamlılık düzeyleri.....	74
Tablo 4.5. GGT düzeyinin ekstrahepatik kolestazı öngörmeye kullanımı için önerilen sınır değer ile duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler.....	73
Tablo 4.6. <u>Semptomların</u> ve ilaç-bitkisel ürün kullanım durumunun <u>intrahepatik kolestaz nedenleri arasında dağılımı ve farkların anlamlılık düzeyleri</u>	76
Tablo 4.7. Fizik muayene bulgularının intrahepatik kolestaz nedenleri arasında dağılımı, farkların anlamlılık düzeyleri.....	77
Tablo 4.8. Laboratuvar bulgularının intrahepatik kolestaz nedenlerine göre ortalama değerleri, ortalamalar arasındaki farkların anlamlılık düzeyleri.....	78
Tablo 4.9. Total protein ve en yüksek ALT düzeylerinin otoimmünite ilişkili kolestazı öngörmeye önerilen sınır değerleri; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler.....	79
Tablo 4.10. Neonatal dönemde kolestaz nedenlerinin dağılımı.....	89

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestaz, safra yapım ya da akımında bozukluk sonucu normal şartlarda safraya salgılanan maddelerin vücutta birikmesi olarak tanımlanır.

Bu birikime bağlı sarılık, kaşıntı, ksantom, sarılık gibi bulgular görülebilir.

Konjuge bilirubin Konjuge bilirubin düzeyi kolestazın pratik bir belirteçidir (1). Genel olarak serum total bilirubin bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındaysa konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması, total bilirubin bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyse konjuge bilirubinün totalin %20'sinden fazla olması kolestaz olarak kabul edilir (2-4).

Kolestaz bir hastalık değil, pek çok hastalıkla ilişkili olabilecek bir bulgudur (5). Yaş gruplarına göre değişen geniş bir ayırıcı tanı listesi vardır. Kolestatik nedenler temel olarak intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılabilir. İntrahepatik nedenler içerisinde özellikle yenidoğan döneminde metabolik nedenler ve kolestatik sendromlar ön planda yer alırken metabolik nedenlerin bir kısmı geç çocukluk döneminde de bulgu verebilir. Ekstrahepatik nedenler arasında ise yenidoğan döneminde biliyer atrezi ön plandayken daha büyük çocuklarda safra taşları sıktır. Enfeksiyonlar, endokrinopatiler, iskemi, toksinler ve ilaçlar her yaş grubunda sık görülen kolestatik nedenlerdir (6).

Özellikle biliyer atrezi ve bazı metabolik hastalıklar geç tanındığında geri dönüşü olmayan hasarlar bıraktığı için kolestatik erke döneminde tanınması ve varsa spesifik tedavisinin uygulanması önemlidir. Spesifik tedavisi olmayan durumlarda bile medikal tedavi ile hayat kalitesinin yükseltilebilmesi ve beslenme desteği ile prognozun iyileştirilebilmesi nedeniyle erken tanı elzemdir (6).

Tanı için öykü, klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri yanında karaciğer biyopsisi ve genetik testler kullanılır. Klinik ve patolojik bulgular sıklıkla benzer olduğu için etiyolojinin belirlenmesi bazen zor olmaktadır ancak tanınan olanakların ve genetik çalışma imkanlarının artması sonucu nedeni tespit edilemeyen kolestatik vakalarının sayısı giderek azalmaktadır (7, 8).

Açıklamalı [e1]:

Açıklamalı [e2R1]:

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Bazı kolestaz nedenlerinin spesifik tedavisi olmakla beraber çoğunlukla sadece semptomlara yönelik tedavi ve komplikasyonlar açısından aralıklı takip yapılabilir. Yine de safra metabolizması ve kolestaz mekanizması daha iyi anlaşıldıkça, özellikle intrahepatik kolestazda, spesifik tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir (9).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne 1 Ocak 2017-31 Aralık 2017 arasında herhangi bir nedenle başvuran ve laboratuvar tetkiklerinde kolestaz saptanan 0-18 yaş arasındaki hastaların klinik, demografik, laboratuvar özellikleri; kolestaz etiyojisine yönelik yapılan tetkikleri; tanıları ve takip süreçlerinin değerlendirilmesi; hastanemiz verilerinin ortaya konması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması planlanmıştır.

[Giriş ve amaç içine de referans koyalım.](#)

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kolestaz, safra yapım ya da akımında azalma sonucu normalde safraya salgılanan ve bağırsak lümenine atılarak elimine edilmesi beklenen maddelerin vücutta birikmesi olarak tanımlanır ve hepatobiliyer disfonksiyonu gösterir. Genellikle serumda konjuge bilirübin ve safra asidi düzeylerinin artışıyla karakterizedir. Kolestaz ve hiperbilirübinemi her ne kadar eş anlamlı olmasa da kolestaz sırasında normal safra akımı ve safraya konjuge bilirübin atılımı bozulduğu için bu iki durum sıklıkla eş zamanlı görülür. Konjuge hiperbilirübinemi kolestazın pratik bir klinik belirticidir (1).

Genel olarak serum total ~~bilirubin~~ bilirübin düzeyi 5 mg/dL'nin altındaysa konjuge bilirübin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması, total ~~bilirubin~~ bilirübin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyse konjuge bilirübinin totalin %20'sinden fazla olması kolestaz olarak kabul edilir (2-4).

Kolestazda bilirübin ve safra asitlerine ek olarak kolesterol ve bazı toksik maddeler de kanda ve ekstraheptik dokularda birikir. Bu maddelerin birikimine bağlı olarak sarılık, kaşıntı, yorgunluk ve ksantomlar görülür. Döküntü olmaksızın yaygın kaşıntı kolestazın en sık görülen ve hastanın yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyebilen, kontrol altına alınmasında zorlanılan komplikasyondur (2).

Sarılık, serum total bilirübin düzeyi infantlarda 4-5 mg/dL; daha büyük çocuklarda 2,5-3 mg/dL üzerine çıktığı zaman gözle görülür hale gelir (1, 2, 8).

Semptomatik olmayan durumlar genellikle hasta başka bir hastalık için tetkik edilirken ya da rutin laboratuvar tetkiklerinde serum ~~alkalen fosfataz (ALP) ve/veya~~ gama glutamil transpeptidaz (GGT), ~~alkalen fosfataz (ALP) ve/veya bilirübin~~ düzeyinde artış farkedilmesi ile tespit edilir (10). ~~ALP ve GGT düzeyinde yükselme genelde sarılık ve konjuge hiperbilirübinemi görülmeden önce başlar (11) (bu durum genellikle erişkinlere özeldir. Çocuklarda ALP yüksekliği kolestazda pek bir şey ifade etmez ve GGT~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

normal kolestatik diye ayrı bir grup var. Bunun için çocuklarad yönelik referans vermek daha doğru olur. İzole GGT yüksekliği ilaç ya da alkol alımı sonucu enzim indüklenmesi nedeniyle de görülebilir, kolestaz için spesifik değildir. İzole ALP yüksekliği ise çocukluktaki hızlı kemik büyümesi, gebelik ve Paget hastalığı gibi kemik hastalıklarında görülebilir. Yine de ALP düzeyinin üst sınırın 1,5 katından; GGT düzeyinin ise 3 katından fazla olması durumunda kolestaz açısından tanısız araştırma yapılması önerilir (11).

Kolestaz tüm yaş gruplarında patolojik olmakla beraber yenidoğanlar karaciğerin fonksiyonel imatüritesi, endojen ve ekzojen etkenlere daha duyarlı olması, safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunun tam olarak gelişmemesi gibi nedenlerle kolestaza genel olarak daha yatkındır (12, 13). Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunun imatüritesi hayatın ilk altı ayı boyunca devam eder ve infantlar bu dönem boyunca kolestatik ajanlara daha duyarlıdır (12). Bebeklik döneminde herhangi bir karaciğer hastalığı sıklıkla kolestaz ile bulgu verir (14).

Özellikle asemptomatik vakalarda, vToplum araştırmalarında genel popülasyonun yaklaşık %10-20'sinde kolestaz görüldüğü, vakaların çoğunda kolestazın benign seyrettiği ve morbidite ya da mortaliteye neden olmadığı gösterilmiştir. Ancak uzun süreli ve ağır kolestazda veya yatkınlığı olan bireylerde karaciğer fibrozisi, siroz, hepatoselüler karsinom (HCC), kolanjiokarsinom, hatta ölüm görülebilir (15).

(%10-20 çok yüksek bir oran. Tanımlamalarında sadece ALP ve/veya GGT yüksekliği olarak almış olabilirler. Girişte bilirubin düzeyine göre yaptığın tanım göz önüne alınırsa bu oran imkansız. Çocukluk çağı konjuge bil yüksekliği oranını vermek daha doğru olur. Aşağıdaki paragraftaki bilgilerle de çalışmakta.)

Yenidoğanların %60-80'inde yaşamın ilk bir-kaç gününde sarılık görülürken kolestaz insidansı 1/21/2.500 gibidir. (1, 16). Yenidoğanlardaki sarılığın en sık nedenleri fizyolojik sarılık ile anne sütü sarılığıdır. Her ikisinde de unkonjuge hiperbilirubinemi görülür ve tipik olarak doğumdan sonraki ilk iki hafta içerisinde kendiliğinden düzelir (4). On dört4 günden daha uzun süren sarılıkta herhangi başka bir belirti olmasa bile kolestazı dışlamak için

mutlaka konjuge bilirubin düzeyi ölçülmelidir. Daha büyük çocuklarda ise sarılık ilk olarak kolestazi düşündürmeli ve saptandığı anda etiyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Kolestaz bir hastalık değil, pek çok hastalıkla ilişkili olabilecek bir bulgudur (5). Sıklığı altta yatan nedene bağlı olarak değişir. Yenidoğanlarda kolestazın %35-41'i biliyer atrezi, %10'u progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), %10'u preterm doğum, %9-17'si metabolik ve endokrinolojik hastalık, %2-6'sı Alagille sendromu, %1-9'u enfeksiyöz nedenler, %2'si mitokondriyal hepatopati, %2'si safra çamuru nedeniyle %13-30'u idiyoPATİKTİR (4, 17). Eski çalışmalarda idiyoPATİK neonatal hepatit neonatal kolestazın en sık nedeni olarak görülürken, yeni tanısıAL yaklaşımLARIN geliştirilmesi ve genetik testlerin daha geniş kullanım alanı bulması sayesinde idiyoPATİK neonatal hepatit ile benzer fenotip gösteren hastalıkların spesifik tanısı konulabilmekte ve idiyoPATİK vakaların sıklığı giderek azalmaktadır (6, 17).

Preterm bebeklerin yaklaşık %63'ünde doğum sonrası erken dönemde parenteral beslenmeye bağlı kolestaz gelişir. Ayrıca preterm doğumun asfiksi/perinatal strese ilişkili olması da hepatik disfonksiyona ve perinatal başlangıçlı kolestaza yol açabilir. Bu durum genellikle geçici ve iyi huyludur (17).

Büyük çocuk ve **adolesanlardaergenlerde** kolestaz erişkinlerle benzer etiyolojik dağılım gösterir ve sıklıkla obstrüktif nedenlere, özellikle koledokolitiazise bağlıdır.

2.2. Safra Oluşumu ve Kolestaz Mekanizması

Safranın ana bileşeni su ve elektrolitler olmakla beraber safra safra asidi, bilirubin, kolesterol ve fosfolipid gibi endo ksenobiyotikler ile ilaçlar, metaller ve toksik maddeler gibi ekzo ksenobiyotikleri de içerir ve bunların önemli bir atılım yolu olduğundan karaciğer fizyolojisinde önemli rol oynar (18, 19).

Safranın ana organik bileşeni olan safra asitleri sadece metabolik yan ürünler değildir; diyetle alınan lipidlilerin yıkımı ve emiliminde, vitamin ve diğer besin elemanlarının emilinde ve taşınmasında, bağırsaklarda mukozal

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

bütünlüğün korunmasında da önemli role sahiptir (20). Obstrüktif kolestazda intestinal safra asitlerinde azalma intestinal bariyer bütünlüğünün ve mukozal savunma sistemlerinin bozulmasına, sonuç olarak bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyona neden olur (21). Bir safra asidi reseptörü olan farnesoid X reseptörü (FXR) de intestinal mukozal savunmada oldukça önemlidir (21). Safra asitleri ayrıca safra asidi biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimi kodlayan *CYP7A1* gibi çeşitli genlerin transkripsiyonlarının düzenlenmesi ile bazı önemli metabolik süreçlerle ilişkili hücre sinyalizasyonunda da rol alır (9, 20).

2.2.2.2.1. Safra Oluşumu

Safra asitleri hepatositlerde kolesterolden sentezlenir. Safra asidi sentezi için iki ana yolak vardır. Klasik biyosentez yolağı toplam safra asidi havuzunun en az %75'ini oluşturur. Bu yolakta sterol halkasının modifikasyonu sonrası yan zincir yıkım reaksiyonu sonucu primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit sentezlenir. İlk ve hız kısıtlayıcı enzim mikrozomal kolesterol-7-alfa hidroksilazdır, *CYP7A1* geni tarafından kodlanır. Alternatif yolakta yan zincir oksidasyonu sterol halkası modifikasyonundan öncedir. Buradaki ilk enzim ise mitokondriyal sterol-27-hidroksilazdır ve *CYP27A1* tarafından kodlanır (20). Oluşan primer safra asitleri taurin veya glisin ile yan zincirlerinden konjuge edilerek suda çözünür hale getirilir, hepatositlerden atılır.

Hepatositler diğer salgı yapan hücrelerden farklı olarak bipolar karakterdedir (19). Bazolateral membran sinüzoidlerle, yani kan dolaşımıyla ilişkilidir; safra asitleri ve kandaki çeşitli maddeleri hepatosit içine almak için taşıyıcılar içerir. Apikal yani kanaliküler membran ise safra kanaliküllerini oluşturur ve enerji bağımlı taşıma sistemleriyle organik bileşenlerin taşınmasına aracılık eder. Bu taşıma sistemlerinin fonksiyonel kapasitesi hem transkripsiyonel düzeyde hem de taşıyıcı proteinlerin sitoplazmadan hücre yüzeyine ya da hücre yüzeyinden sitoplazmaya taşınması yoluyla düzenlenir. Sonuç olarak bikarbonattan zengin safra sıvısı kanaliküler membrandan safra kanaliküllerine sekrete edilir (14).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

Biçimlendirilmiş: Normal, Girinti: İlk satır: 1,25 cm, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Girinti: Asılı: 0,02 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Metin 1

Safra kanalikülleri hepatositlerin apikal plazma membranlarındaki oluklardır ve vasküler alandan sıkı bağlantılarla ayrılırlar. Sıkı bağlantılar safra kanaliküllerinin geri kaçışını önleyerek safra asitlerinin hepatositlere toksik etki göstermesini engeller (15). Hepatosit içinde, kanaliküllerin etrafında bulunan aktin ve miyozin mikrofilamanları kasılarak sekrete edilmiş safra kanaliküllerine iletilmesini sağlar (14).

Safra kanalları kolanjiosit adı verilen hücrelerden oluşur ve bu hücreler de sekreter ve absorbtif mekanizmalarla safra kanaliküllerini modifiye eder; toplam safra hacminin yaklaşık %30-40'ının kaynağı safra kanallarıdır (14, 19). Kolanjiositlerden salgılanan sıvı miktarı sekretin, gastrin, somatostatin gibi gastrointestinal hormonlar ve nöral stimülasyonla artırılabilir. Kolanjiositler ayrıca apikal sodyum bağımlı safra asidi taşıyıcı (ASBT) proteini eksprese eder. Bu protein aynı zamanda safra asitlerinin bağırsak lümeninden geri emilmesini sağlayan proteindir (14).

Safra kanalları tarafından modifiye edilen safra kesesinde depolanır ve uyarı sonucu ana safra kanalı yani koledok aracılığıyla ince bağırsağa boşaltılır. Safra asitlerinin büyük kısmı burada geri emilerek dolaşıma katılır.

Safra asitlerinin kandan hepatosit içine taşınması sodyum taurokolat taşıyıcı peptid (NTCP) ve organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATPs) tarafından sağlanır (9, 18). NTCP, taşıma kapasitesinin yaklaşık %80'ini karşılar. NTCP'nin çalışması için gerekli olan Na^+ konsantrasyon gradienti Na^+/K^+ -ATPaz tarafından sağlanır (20). Hepatositlerin bazolateral membranında bulunan bu taşıyıcılar ayrıca pek çok ilacın karaciğere alınmasına da aracılık eder (9). Hepatositlere alınan safra asitleri sitozolik safra asidi bağlayıcı proteine bağlanır, bazolateral membrandan kanaliküller membranına sitozolik taşıma proteinleriyle iletilir (2). ATP bağımlı safra tuzu boşaltım pompası (BSEP, *ABCB11*) ve çoklu ilaç direnci ilişkili protein-2 (MRP2) yoluyla safra kanaliküllerine salgılanır (9). Safra asitlerinin safra kanaliküllerine atılımı safra oluşumunun hız kısıtlayıcı basamağıdır (22), yüksek bir konsantrasyon gradientine karşı gerçekleştirilir (18). MRP2 ek olarak bilirubin gibi anyonların da safra kanaliküllerine atılımını sağlar (2).

Fosfolipidli atım pompası olan çoklu ilaç direnç proteini-3 (MDR3) safra içinde safra asitleri ve kolesterol ile miçeller oluşturan fosfatidilkolinin atılımını sağlar. Katyonik ilaçlar MDR1 aracılığıyla atılır. Hepatositin bazolateral membranında bulunan MRP3 , MRP4 ve organik çözünen taşıyıcı alfa ve beta (OST α , OST β) safra asidi ve diğer organik anyonların sistemik dolaşıma geçişi için alternatif yollardır (18).

Ozmotik Osmotik (ozmotik? Osmotik?) aktif olan safra asitlerinin safra kanaliküllerine atılımını aquaporin kanalları ve sıkı bağlantı noktalarından suyun geçişi izler. Safra asitlerinin oluşturduğu ozmosmatik güç safraya sekrete edilen sıvının yaklaşık %60'ını sağlar (14). Bu mekanizma "safra asidi bağımlı safra akışı" olarak adlandırılır, safra akımını sağlayan esas yoldur. Safra asitleri ayrıca safra miçellerinin oluşumu için kolesterolün kanaliküler sekresyonunu da kolaylaştırır. İndirgenmiş glutatyon ve bikarbonatın kanaliküler atılımı, "safra asidi bağımsız safra akımı"nın ana bileşenini oluşturur, bu moleküller de ozmosmatik yük oluşturarak su geçişine katkıda bulunur (22).

Yemek sırasında duodenal kolesistokininin salınımının uyarılmasıyla safra kesesi kasılır ve depolanmış olan safra bağırsağa geçer. Safra asitleri bağırsakta dekonjugasyon, oksidasyon, dehidroksilasyon gibi bir kısmı bakteriyel 7-alfa-dehidroksilazlar tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucu sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asiti oluşturur. İntestinal safra asitlerinin yaklaşık %95'i tekrar emilir. Unkonjuge safra asitleri ince bağırsak ve kolon epitelinden pasif diffüzyonla geçebilirken konjuge safra asitleri distal ileumdan ASBT yoluyla emilir, enterosit içerisinde ileal safra asidi bağlayıcı protein (IBABP) yardımıyla ilerler, kana geçer. Sekonder safra asitleri portal dolaşım ve sınırlı düzeyde hepatik arter aracılığıyla karaciğere taşınır (9). Bu taşınma enterohepatik sirkülasyon olarak adlandırılır. Safra asidi havuzu günde 4-12 kez kadar sirküle olur. Dışkıyla kaybedilen az miktarda safra asidi *de novo* sentez ile yerine konur (20).

Sonuç olarak hepatositler *de novo* sentezlenen ve aktif ileal emilimden kaynaklanan primer safra asitleri ile kolonda bakteriyel dehidroksilasyon

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

sonucu oluşan ve pasif olarak emilen sekonder safra asitlerinin bir karışımını salgılar (18, 21).

–Kolanjiositlerde de safra asidi geri emilimi için ASBT ve kistik fibrozis transmembran regülatuar protein (CFTR) gibi taşıyıcı proteinler bulunur (18).

Böbreklerde, proksimal renal tübüllerde de ABST bulunur, bu yolla safra asitleri geri alınarak idrarla kayıp en aza indirilir. MRP2 ve MRP4 de böbreklerde apikal membranlarda ekspresse edilir ve kolestatik durumlarda proksimal tübüllerden safra asitlerinin aktif atılımında rol oynayabilir (18).

Safra bileşenlerinin taşınmasında yer alan taşıyıcı proteinler ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları ailesi içinde yer alır. Tablo 2.1'de ABC süper ailesi içerisinde safra oluşumunda yer alan enzimler ve taşıma sistemleri özetlenmiştir (19). Safra çözünenlerinin taşınmasında rol alan proteinler ile hepatositin ve kolanjiositin yapısı ve birbirleriyle ilişkisi ise şekil 2.1'de şematik olarak gösterilmiştir (14).

Tablo 2.1. ABC süper ailesine ait, safra oluşumunda rol alan taşıyıcı proteinlerin bir kısmı ve görevleri: (19).

Taşıyıcı protein	Fonksiyonu
Hepatosit Bazolateral (Sinüzoidal) Membranı	
NTCP	Safra asitlerinin alımı
OATP	Safra asitleri ve organik asitlerin alımı; safra asitleri, glutatyon ve bikarbonat atımı
MRP1	Organik anyonların alımı
MRP3	Organik anyon, glutatyon, konjugatların atımı
MRP4	Safra asitleri ve glutatyonun atımı
OSTa/ OSTb	Safra asitlerinin atımı
Hepatosit Apikal (Kanaliküler) Membranı	
BSEP	Safra asitlerinin atımı
MRP2	Safra asidi dışı organik asitlerin ve glutatyonun atımı
MDR1	Lipofilik katyonların atımı
MDR3	Fosfolipid atımı
AQP8	Su kanalı
Kolanjiosit Bazolateral Membranı	
tABST	Safra asitleri ve sodyum atımı
AQP4	Su kanalı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

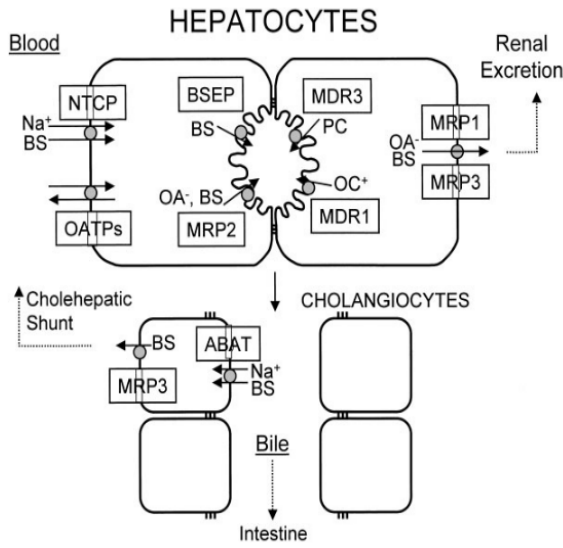
Biçimlendirilmiş: Satır aralığı: 1,5 satır

MRP3	Organik asit konjugatları ve glutatyon atımı
MRP4	Safra asitleri ve glutatyon atımı
Kolanjosit Apikal Membranı	
CFTR	Klor atımı
ABST	Safra asitleri ve sodyum alımı

!Açık şekillerini de tablonun altına yazalım. Doğrudan İngilizceleri yazılabilir.

Metinde geçenlerin Türkçeleri de parantez içine yazılırsa iyi olur.

(NTCP, Na⁺-taurokolat co-transporter peptid; OATP, organik anyon transport polipeptid; MRP, çoklu ilaç direnci ilişkili protein; OST, organik çözünen taşıyıcı; BSEP, safra asidi atım pompası; MDR, çoklu ilaç direnç proteini; AQP, aquaporin; ABST, apikal sodyum bağımlı safra tuzu taşıyıcı; CFTR, kistik fibrozis transmembran düzenleyici protein)



Şekil 2.1. Safra bileşenlerinin taşınmasında rol alan hepatosit membran taşıyıcıları (14). (BS, safra tuzu; Na⁺, sodyum; OA⁻, organik anyon; OC⁺, organik katyon; ABAT, apikal sodyum bağımlı safra tuzu taşıyıcı)

Biçimlendirilmiş: Normal, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

2.2.2. (alındığı yeri refere edelim)

2.2.4. Kolestaz Mekanizması

Kolestaz safra akımı ya da yapımının engellenmesi sonucu ortaya çıkar. Mekanik tıkanıklığa ya da genetik bozukluklarla, metabolik hastalıklarla, ilaç ve toksin gibi edinilmiş nedenlerle safra yapımının bozulmasına bağlı olabilir (9). Hücre içi organellerin zedelendiği herhangi bir hepatik hasar kolestaz nedeni olabilirken kolestazın kendisi de hepatosit ve kolanjiositlerde hasarlanma yapar (10).

Safra asitleri polar yapıdadır, bu nedenle hücre dışına çıktığında karaciğer ve bağırsak hücrelerinin hücre membranlarına toksik etki gösterir. Safra asidinin hidrofobikliği arttıkça toksisitesi de artar. Normal şartlarda safra asitlerinin az miktarda ve miçeller içinde bulunması, konjuge edilerek safra tuzu haline getirilmesi, ortamda müsin varlığı ve safranın belli noktada sürekli kalmayışı safra asitlerinin toksisitesini engeller. Bu mekanizmalardan herhangi birinde sorun olması durumunda kolestaz meydana gelecektir (23). Kistik fibrozise bağlı karaciğer hastalığında serum kolik asit düzeyi ile hepatik fibrozis, inflamasyon düzeyi ve sınırlayıcı plak hasarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

Normal şartlarda hepatosit ve kolanjiositlerin içerisindeki safra asidi düzeyi kritik miçel konsantrasyonunun altında tutulurken kolestatik hepatopatilerde bu düzeyi aşarak inflamatuvar cevap, nekroz ve apoptozu tetikler. İnflamasyonun tetiklenmesi safra asitlerinin inflamasyonu direkt uyarması veya proinflamatuvar mediatörlerin oluşumunu sağlayacak sinyal yollarını aktive etmesi yoluyla olur (9). Karaciğerin inflamasyona bağlı hasarı sonucu normalde perisinüzoidal *Disse* aralığında inaktif halde bulunan hepatik satellit-stellate (yıldızsı) hücreler aktifleşerek miyofibroblasta dönüşür ve karaciğer fibrozisinde rol alır (23).

Safra yollarının ekstrahepatik ya da intrahepatik tıkanıklığı karaciğerde karakteristik morfolojik değişikliklere neden olur. Safra stazı nedeniyle safra kanallarında basınç artar, distansiyon gelişir; bunun sonucunda biliyer epitel proliferer olur ve safra kanallarında yapısal değişiklikler meydana gelir. Safra kanallarına sekrete edilmiş olan safra asitlerinin bir kısmı geri emilerek portal

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

Biçimlendirilmiş: Normal, Girinti: İlk satır: 1,25 cm,
Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

dolaşıma verilir, böylece safra kanalları safranın deterjan etkisinden korunmaya çalışılır. Kolestazda safranin hepatositlere alımı da azalır; safra asitleri dolaşımda kalır ve bir kısmı idrarla atılır. Safra retansiyonu zaman içinde portal sistemde ödem ve periduktal nötrofil infiltrasyonuna neden olur, geniş safra kanalları ektatik hale gelir. Kolanjiositlerdeki safra asidi taşıyıcıları sinyal molekülü rolü oynayarak hücre içi safra asidi konsantrasyonunun düzenlenmesinde görev alır ve **obstrükobstrük**tif kolestazda durağan safradan safra tuzlarının geri emilimini artırır (20). Kolestaz tedavi edilmezse safra yollarında sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir (14). **Obstrük**tif kolestazda başlangıçta meydana gelen duktuler proliferasyon, ödem, nötrofilik inflamasyon gibi değişiklikler geri dönüşlüdür. Ancak **obstrük**siyon düzeltilmezse portal sistemde hızla fibrozis gelişir (14).

Safra asidi taşıyıcılarının kalıtsal kusurları birçok hepatobiliyer hastalığın ve bazı karaciğer dışı intestinal ve metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynar (9). Progresif **ailevisel** intrahepatik kolestazlar (PFIC 1-5), benign tekrarlayan intrahepatik kolestazlar (BRIC1-2), gebeliğin intrahepatik kolestazının (ICP) bazı tipleri, ilaç ilişkili kolestaz, intrahepatik kolelitiazis ve erişkin biliyer siroz hepatobiliyer ABC taşıyıcılarının kalıtsal defektlerine bağlıdır (18, 21). **Homozigot** mutasyonlar sıklıkla ağır tablolara neden olurken heterozigot mutasyonlar ilaç, hormon ya da inflamatuvar mediatörlerle tetiklenen edinilmiş kolestatik hasara yatkınlığa neden olabilirler (21).

Hepatositler **yanında dışında** kolanjiositlerdeki taşıyıcı genlerin mutasyonları da kolestaza neden olabilir. Örneğin cAMP (siklik adenosin monofosfat) bağımlı bir klor kanalı olan **kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR)** mutasyonu da sıklıkla kolestaz ve karaciğer hastalığına neden olur. Karaciğer hastalığı kistik fibrozisin erken ve sık bir komplikasyonudur (18).

Safra asidi sentezi ve safra asit taşıyıcılarının ekspresyonu esas olarak farnesoid X reseptörü (FXR), liver X reseptörü (LXR), peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) gibi nükleer reseptörler tarafından düzenlenir (9). Bunlardan en önemlisi endojen safra asitlerine yüksek afinitesi olan FXR'dir.

Fibroblast büyüme faktörü-19 (FGF19) da safra asidi taşıyıcılarının düzenlenmesinde rol alır. Bu protein normal şartlarda ileumda üretilir ancak kolestaz durumunda karaciğerde de üretilmeye başlar. FGF19 safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzimi kodlayan *CYP7A1* ekspresyonunu azaltır. FGF19 ilişkili düzenleme safra salgısının besin alımı ilişkili diüurnal ritminin de temelini oluşturur. Kolestaz durumunda artmış safra asidi düzeyi FXR aktivitesini uyarır ve *CYP7A1* ekspresyonu azaltılır, *de novo* safra asidi sentezi belirgin şekilde azalır. Ayrıca taşıyıcı proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler ile safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonu azaltılır, buna bağlı olarak ileumdaki safra asidi/FXR bağımlı FGF19 sentezi de azalır (24). Bu mekanizmalar hepatositleri kolestatik hasardan korumaya yöneliktir ancak safra asitleri ve diğer toksik ajanları hepatositlerden uzak tutarken safra sistemi ve karaciğerin bütününün bu ajanlara maruz kalmasını artırabilmektedir (24).

İntestinal ve renal safra asidi taşıyıcı sistemler de kolestaz durumunda lokal safra asidi konsantrasyonlarına adapte olarak fekal ve üriner safra asidi atılımını artırır (21). Kolestazda pasif glomerüler filtrasyon yanında böbrek proksimal epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunan MRP2 ve MRP4 ekspresyonu da artırılarak safra asidi eliminasyonu daha da artırılır (18). MRP4 artışı özellikle BSEP eksikliğinde gösterilmiştir (20). Transport sistemlerinin ve enzimlerin çalışma mekanizmalarının tam olarak anlaşılması yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi için gereklidir (18).

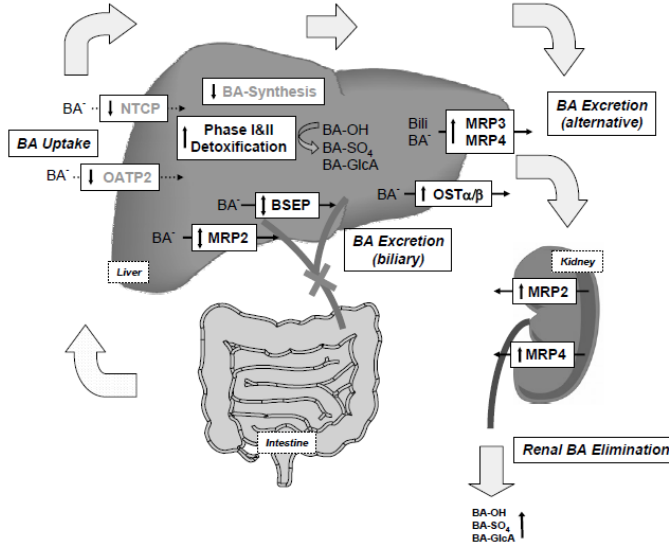
Transport proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonundaki değişiklikler kolestaza neden olabildiği gibi safra asidi ve bilirübin gibi toksik biliyer komponentlerin karaciğerde birikimini engelleyerek karaciğeri koruyucu özellik de gösterebilir (18). Kolestaz durumunda FXR gibi düzenleyici nükleer reseptörler aracılığıyla safra asidi atımını sağlayan BSEP ile alternatif atım sistemleri olan OSTs, MRP3, MRP4 aktive edilirken geri alım pompaları, özellikle hepatosit bazolateral membranındaki NTCP ve ileal epiteldeki ASBT'nin ekspresyonu inhibe edilir; bu, intraselüler hücre içi safra asidi toksisitesini önlemek için ana hepatoselüler savunma mekanizmasıdır (18, 21, 24). Safra asitlerinin kanaliküler atılımı artırılırken bilirübin gibi diğer

organik anyonların kanalıküle atımında rol oynayan MRP2'nin ekspresyonu azaltılır (14).

FXR ayrıca safra asitlerinin biyosentez basamaklarındaki hız kısıtlayıcı enzimlerin sentezini de düzenler (20).

Kolestaz durumunda safra asidi taşıyıcılarının ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler [Şekil 2.2](#)'de özetlenmiştir (18).

İlaçlar, hormonlar, proinflamatuvar sitokinler, biliyer tıkanma/yıkım gibi nedenlerle kolestatik hasara maruz kalma hepatobiliyer taşıma sistemlerinin fonksiyonlarında ve ekspresyonlarında azalmaya neden olarak kolestaza yol açar. Biliyer [obstrüksiyon](#) da safra taşıyıcı sistemlerde önemli değişikliklere neden olur (21). Kolestazda taşıyıcılardaki kalıtsal ya da edinilmiş değişikliklere ek olarak hücre polaritesinin değişmesi, hücre-hücre bağlanmalarının bozulması ve hücre iskeleti değişiklikleri gibi farklı mekanizmalar da söz konusu olabilir (18, 21).



Şekil 2.2. Kolestaz durumunda safra bileşeni taşıyıcılarının ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler (18). (BA, safra asidi; bili, bilirubin)

2.2.3. (alınan yeri kaynak gösterelim)

2.2.6. Bilirubin Metabolizması

Biçimlendirilmiş: Normal, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

Biçimlendirilmiş: Normal, Girinti: İlk satır: 1,25 cm, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Bilirubin *hem* proteini yıkım ürünüdür ve suda az çözünür. Bu nedenle dolaşımında suda çözünen albümine bağlı olarak taşınır. Sinüzoidal bölgede, hepatositlerin bazolateral membranında bilirubin albüminden ayrılır ve OATPs aracılığıyla hepatosit içine alınır. **Hepatosit içi**nde, glutatyon-S-transferaz gibi sitozolik proteinlere bağlanır, üridin difosfat (UDP) glukuronozil transferaz enzimi yardımıyla mono ve diglukuronidlerle konjuge edilir ve suda çözünebilen konjuge bilirubin haline getirilir (22). Glukuronide bilirubin kanaliküler multispesifik organik anyon transporter (cMOAT) ya da daha sık kullanılan ismiyle MRP2 aracılığıyla konsantrasyon gradientine karşı safraya atılır. Bu işlem karaciğerden bilirubin atılımında hız kısıtlayıcı basamak ve bilirubin taşınmasında ana yürütücü güçtür (22).

Bilirubin de çok küçük bir kısmı geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Bu miktar az olmakla beraber bağırsak **obstrüksiyonu** gibi durumlarda daha fazla bilirubin dekonjuge edilip emilir ve sarılığın artmasına neden olur (8).

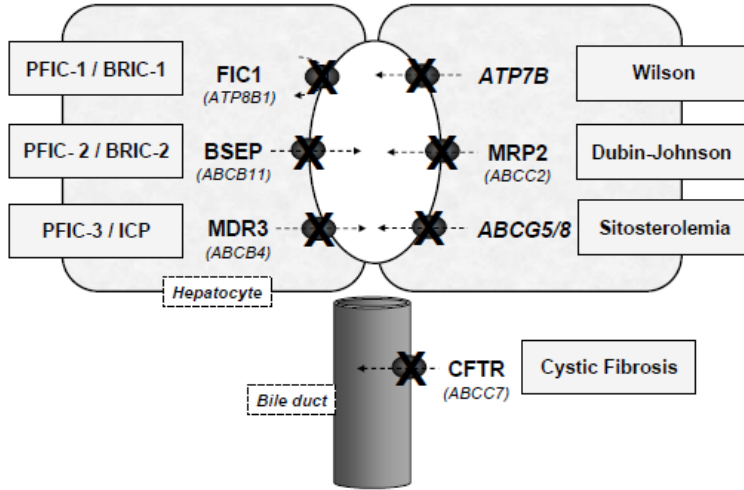
Serum konjuge bilirubin düzeyi kolestaz tayininde en sık kullanılan belirteçtir. Artışı birkaç istisna dışında kolestazi gösterir (3). Bir kanaliküler bilirubin atım pompası olan MRP2'nin mutasyonları Dubin-Johnson sendromuna, OATP1B1/OATP1B3 mutasyonları Rotor sendromuna neden olur (4). Dubin-Johnson sendromunda safranin çeşitli endojen ve ekzojen bileşenlerinin, özellikle bilirubin sekresyonunda azalma olur. Rotor sendromunda ise konjuge bilirubinün hepatik depolanmasında sorun vardır ve bilirubin seruma sızar. Her iki sendromda da hastalar gerçek anlamda kolestatik değildir (4). Benzer şekilde Wilson hastalığına neden olan, kanaliküler bakır atım pompasını kodlayan **ATP7B** mutasyonları ve sitosterolemiye neden olan sitosterol taşıyıcı **ABCG5/G8** mutasyonları da kolestaza neden olmayan kalıtsal taşıyıcı defektleridir (18). Şekil 2.3'te taşıyıcı proteinlerde meydana gelen mutasyonlara bağlı gelişen hastalıklar

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

şematik olarak gösterilmiştir (18).



Şekil 2.3. Bazı safra asidi bileşeni taşıyıcı proteinlerin mutasyonlarında gelişen klinik durumlar (18).

2.3. Kolestaz Ayırıcı Tanısı ve Kolestaz Nedenleri

Kolestaz ayırıcı tanısında hastanın yaşı, klinik ve laboratuvar bulguları, fizik muayene bulguları ve hastalığın kronikliği göz önüne alınır (2).

Kolestaz nedenleri ve ilişkili durumlar farklı yaş grupları arasında değişiklik göstermekle beraber enfeksiyonlar, parenteral beslenme, abdominal cerrahi, hemolitik hastalıklar ve hepatobiliyer hastalıklar doğumdan erişkin yaşa kadar ortak sık nedenler arasında yer alır. Yenidoğan döneminde konjenital enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, biliyer sistemin anatomik anormallikleri, endokrinopatiler, genetik hastalıklar, vasküler anomaliler, çeşitli sendromlar da akla gelirken daha büyük çocuklarda nedenler genel olarak erişkinlerle benzerdir ve **obstrüktif** karakterdedir (6).

Kolestaz nedenleri intrahepatik ve ekstrahepatik olarak ikiye ayrılabilir. İntrahepatik kolestaz primer olarak safra kanalının yapımını ya da safra

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

kanalüküllerini ve intrahepatik safra kanallarını etkilerken, ekstrahepatik kolestaz ekstrahepatik safra yollarını ve ana safra kanalını etkiler.

Kolestaz altı aydan daha uzun sürerse kronik kolestaz olarak adlandırılır (13). Kronik kolestaza neden olan hastalıklar büyük oranda sadece intrahepatik karakterdeyken primer sklerozan kolanjit hem intrahepatik hem ekstrahepatik safra kanallarını etkileyerek kronik kolestaza neden olur (11).

Çocuklukta kolestazın ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalık ve durumlar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Yenidoğanlar karaciğerin atım kapasitesinin ve enzimlerinin henüz olgunlaşmamış olması nedeniyle kolestaza daha yatkındır. Yenidoğan döneminde fizyolojik sarılık ve kolestaz bir arada görülebilir, bu da kolestazın gözden kaçmasına neden olabilir (3). Bu nedenle doğum sonrası 2 haftadan uzun süren sarılıkta mutlaka kolestaz akla getirilmeli ve ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Önemli düzeydeki kolestazda akolik gaita genelde görüldüğü için gaita renginin takibi önemlidir. Biliyer atrezinin sık görüldüğü Uzak Doğu ülkelerinde gaita rengi kartları ülke genelinde tarama amaçlı kullanılmakta, böylece biliyer atreziye bağlı kolestazın erken dönemde tespit edilmesi sağlanmaktadır (25).

Yenidoğanda kolestazın erken tespiti prognozu belirgin şekilde değiştirebileceğinden özellikle önemlidir. Örneğin hipofizer yetmezlikte hipoglisemi ataklarının önlenmesi, metabolik hastalıklarda akut dekompanzasyon ataklarının önlenmesi, enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisine zamanında başlanması, biliyer atrezide erken dönemde cerrahi yapılması prognozu iyileştirici faktörlerdir.

Tablo 2.2. Çocuklarda kolestazın ayırıcı tanısı (3, 4, 8).

Ekstrahepatik nedenler

Biliyer atrezi

Biliyer kistler

Safra kanallarının spontan perforasyonu

Koledokolitiazis/kolelitiazis

Koyulaşmış safra sendromu

Malignansiler

İntrahepatik nedenler

Enfeksiyonlar

Sepsis

Bakteriyel enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar

Mikobakteriyel enfeksiyonlar

Sistemik viral enfeksiyonlar

[Hepatik-Hepatotropik](#) virüsler ~~(veya hepatit virüsleri)~~

Konjenital enfeksiyonlar

Parazitler

Metabolik hastalıklar

Alfa-1-antitripsin eksikliği

Kistik fibrozis

Progresif ailevi intrahepatik kolestaz 1-5

Benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz 1-2

Galaktozemi

Hereditör fruktoz intoleransı

Tirozinemi tip 1

Wilson hastalığı

Safra asidi sentez defektleri

Tablo 2.2. *devam* Çocuklarda kolestazın ayırıcı tanısı (3, 4, 8)

Peroksizomal hastalıklar

Glikojen depo hastalıkları

[LipidLipit](#) metabolizma bozuklukları

Wolman hastalığı

Mitokondriyal hepatopatiler

Konjenital glikozilasyon defektleri

Endokrinopatiler

Hipopitüitarizm

Hipotiroidi

Otoimmünite ilişkili hastalıklar

Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit

IgG4 ilişkili kolanjiopati

Graft versus host hastalığı

Otoimmün hepatit

İskemik kolanjiopati

Şok

Kardiyak nedenler

İlaç ve toksinler

Parenteral beslenme

Kolestatik sendromlar

Alagille sendromu

ARC sendromu

Neonatal demir depo hastalığı

Caroli [hastalığı/sendromu](#)

Malignansiler

Diğer nedenler

İdiyopatik neonatal hepatit

Konjenital hepatik fibrozis

Hepatik sarkoidoz

Hepatik amiloidoz

Orak hücreli anemi

2.3.1. Biliyer Atrezi

Biliyer atrezi safra yollarında obliterasyonla giden, etiyojisi net olmayan, nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansının 1/14.000 ile 1/20.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (26). Polinezya, Hırvatistan, Tayvan gibi bazı ülkelerde sıklığı $1/4.000$ 'e kadar çıkmaktadır (25). Çocuklardaki tüm kolestaz vakalarının yaklaşık %30-40'ını oluşturur (3, 7, 14). **Bana biraz yüksek geldi!!**

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biliyer atrezinin embriyonik ve edinilmiş (çok alıştığım bir terminoloji değil, kaynağa birlikte bakalım. Daha çok postnatal/perinatal şekil diye geçer ve daha uygun bir tanım gibi duruyor) perinatal olmak üzere iki formu vardır.

Biçimlendirilmiş: Üstü çizili Değil

Embriyonik formda abdominal heterotaksi, situs inversus, polispleni, aspleni, kardiyak anomaliler, preduodenal portal ven gibi başka konjenital anomaliler de görülür ve biliyer atrezilerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur (3, 27).

Perinatal Edinilmiş form ise daha sıktır; perinatal viral enfeksiyonlar, immün disregülasyon, genetik yatkınlık, doku ya da hücre düzeyinde morfogenezis anormallikleri ve toksik nedenlerin hastalığın gelişiminde etkili olduğu düşünülmekle beraber patogenezi net olarak anlayamamıştır (26, 27). Son dönemde reovirüs tip 3'ün biliyer atrezi gelişiminde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Biliyer atrezili hastaların yaklaşık %50'sinde, koledokal kisti olanların ise yaklaşık %80'inde karaciğer dokusunda reovirüs RNA'sının varlığı gösterilmiştir (7).

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Hem embriyonel tipte hem edinilmiş-perinatal tipte intra ve ekstrehepatik safra yollarında devam eden bir inflamatuvar yanıt söz konusudur ve karaciğer biyopsisi benzer histolojik bulgular gösterir (27). Safra yollarının fibrozisi ve ilerleyici obliterasyonu kolestaza ve karaciğer parankiminin zarar görmesine neden olur (3, 16).

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Genellikle sağlıklı ve term-olan zamanında doğan yenidoğanda doğum sonrası 2-6. haftalarda sarılık, açık renk dışkılama, idrar renginde koyulaşma görülmesiyle tanınır. Ancak bunlar genellikle geç dönem bulgularıdır (28). Ortalama tanı yaşı 60 gündür (4, 28).

Tanı için 4-6 saat açlık sonrası yapılan ultrasonografi (USG) ilk basamaktır. USG, koledok kisti gibi olası bir anatomik defektin saptanması ve embriyonik formda görülen diğer anomalilerin tespiti için yararlı olabileceği gibi triangular kord işareti, safra kesesi ya da kanallarının görülememesi, safra kesesi morfolojisinde değişiklik gibi biliyer atreziyi düşündürür bulguları gösterebilmesi nedeniyle de önemlidir. USG'nin normal olması sendromik olmayan perinatal biliyer atreziyi dışlamaz.

Safra yollarının devamlılığını göstermek için kullanılan hepatobiliyer sintigrafi ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) diğer

görüntüleme yöntemleridir. Hepatobiliyer sintigrafi biliyer sistemin devamlılığını göstermede yararlı olabilir ancak spesifitesi oldukça düşüktür. [Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi \(ERCP\)](#) ise ekstrahepatik safra yollarının gösterilmesinde en faydalı yöntem olmakla beraber biliyer atrezinin sıklıkla hayatın ilk aylarında görülmesi nedeniyle teknik olarak uygulanması zor olabilir (29).

Biliyer atreziyi diğer neonatal kolestaz nedenlerinden ayırmak genel olarak güçtür. Noninvaziv yöntemlerle ekstrahepatik biliyer [obstrüksiyonun dışlanamaması](#) durumunda perkütan karaciğer biyopsisi ya da intraoperatif [kolanjiografi ile](#) değerlendirme gerekebilir (14).

Tanıda altın standart intraoperatif kolanjiografi ve karaciğer biyopsisidir. İntraoperatif kolanjiografi ile safra [yollarının açıklıkının](#) olup olmadığı gösterilir. Histolojik incelemede duktuler proliferasyon, portal sistemde fibrozis ve inflamasyon, kanallar içinde safra tıkaçları görülür ve yeterli portal alan içeren biyopsi ile %95'e kadar doğru tanı konabilir (27). Ancak biliyer atrezi devam eden inflamatuvar bir süreç olduğu için erken dönemde, 6 haftadan önce yapılması durumunda tanı koydurucu olmayabilir ve ilerleyen dönemde tekrar biyopsi yapılması gerekebilir (30). Histolojik incelemede dev hücre formasyonu da görülebilir ve bu durum biliyer atrezinin diğer kolestaz nedenleriyle karışmasına neden olabilir (30).

Biliyer atrezi tanısı konulduğunda safra akımını sağlamak için palyatif bir operasyon olan Kasai portoenterostomi [si](#) yapılır. Bu işlemde fibröz yapıdaki safra yolları çıkarılır ve jejunum bu bölgeye anastomoze edilir; etkilenmemiş intrahepatik safra yollarından safranın jejunuma geçişi sağlanır (30).

Cerrahinin başarısı sarılığın kaybolması ve cerrahi sonrası 6 ay içinde serum bilirübin konsantrasyonunun normale dönmesi ile ölçülür (31). Başarı primer olarak hastanın yaşıyla ilişkilidir; doğum sonrası 60. günden önce yapılan operasyonla hastaların %80'inde safra akımı sağlanabilirken 90. günden sonra yapılan operasyonlarda bu oran %20'nin altına düşmektedir (1, 3, 6, 7). Cerrahi yaşı dışında karaciğer hasarının düzeyi, eşlik eden konjenital anomali olup olmaması ve cerrahi yapılan merkezin deneyimi de cerrahi

başarısını etkiler (31). Eşlik eden başka konjenital malformasyonları olan çocuklarda cerrahi başarısı daha düşüktür (27, 32). ~~Endnote kullandığına göre referans ekleme sorun olmaz. Buraya Damla'nın tezini de basıldı kaynak olarak ekleyelim.~~

Portoenterostomi yaşının prognozla bu kadar belirgin ilişkili olması nedeniyle biliyer atrezinin sık görüldüğü bazı ülkelerde tarama amaçlı gaita rengi kartları kullanılmaktadır ve bu şekilde tanı yaşının erkene çekilmesinde belirgin bir başarı elde edilmiştir (13, 25).

Başarılı bir cerrahi sonrası bile hastaların %70-80'inde intrahepatik safra yollarında inflamatuvar hasar ve fibrozis devam eder ve ilerleyen yaşlarda siroz ve portal hipertansiyon ve siroz gelişebilir (3, 23, 30). Kasai prosedürü uygulanan hastaların yaklaşık 1/3'ünün 12-14 aylıkken, 1/3'ünün 10'lu yaşlarda karaciğer nakli ihtiyacı olmakta; 1/3'ü ise farklı derecelerdeki karaciğer hastalığı ile 20'li yaşlarına kadar nakilsiz izlenebilmektedir (22). Başka bir çalışmada hastaların en az %80'inin 20 yaşına kadar karaciğer nakli ihtiyacı duyduğu gösterilmiştir (6). Otuzlu30'lu yaşlarına kadar yaşayan hastalarının hemen hepsi portal hipertansiyon veya diğer siroz komplikasyonlarını yaşamaktadır (6).

Biliyer atrezi halen çocuklarda karaciğer nakillerinin yaklaşık %50 oranla en sık nedenidir (3, 27). Kasai operasyonu ile safra akımının sağlanabildiği ve sarılığın kaybolduğu çocuklarda 10 yıllık karaciğer nakli yapılmaksızın sağkalım %73-92 iken sarılığı devam edenlerde 3 yıllık nakilsiz sağkalım %20'ye kadar düşmektedir (6, 27).

Kasai portoenterostomisinin komplikasyonları arasında kolanjit, tekrarlayan kolanjitlere bağlı anastamoz bölgesinde darlıkstriktür, safra kaçağına bağlı karaciğer hasarı sayılabilir (30). Komplikasyonlar açısından cerrahi sonrası uzun dönemde hastaların aralıklı izlemine devam edilmesi gerekir.

2.3.2. Biliyer Kist

Biliyer kistler safra yolları boyunca meydana gelen konjenital kistik dilatasyonlardır ve semptomatik olduğu zaman sıklıkla kolestazla bulgu verir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

İnsidansı 1/1.000 gibidir (2). Ekstrahepatik safra yollarının dilatasyonu ise çok daha nadir görülür (33).

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak teoriler konjenital striktüre bağlı proksimal kanalda dilatasyon ya da safra kanalında fonksiyonel anormallik olması sonucu dilatasyon olabileceği yönündedir (33).

Hastaların çoğu on yaşından önce karın ağrısı, sarılık ve ele gelen kitle ile bulgu verse de kist, karın USG ya da bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde tesadüfen de bulunabilir (3). Biliyer kistlerin kolelitiazis, duktal striktür, kolanjit, kolanjiokarsinom gibi komplikasyonları olabilir ve bu komplikasyonlar genelde kolestazla uyumlu laboratuvar bulguları verir (2, 3). Malignite riskine karşı hastaların yakın takibi ve kistin cerrahi eksizyonu gerekir (33).

2.3.3. Safra Yollarının Spontan Perforasyonu

Safra yollarının spontan perforasyonu genelde yenidoğan döneminde görülen nadir bir durumdur. Sarılık, kilo alamama, asit, akolik gaita, kusma ile bulgu verir ve USG'de asit ve safra kesesi etrafında sıvı görülür (3). Tedavisi cerrahidir.

2.3.4. Koledokolitiazis/Kolelitiazis

Kolelitiazis safra bileşenlerinin safra kesesi içinde katılaşarak taş benzeri yapılar meydana getirmesiyle oluşur. Ana safra kanalında bir veya daha fazla safra taşının sıkışması ise koledokolitiazis olarak adlandırılır ve kolestazın sık bir nedenidir.

Büyük çocuklarda ve adolesanlarda biliyer obstrüksiyonun en sık nedeni erişkinlerde olduğu gibi kolelitiazistir. [Taşların safra yollarını tıkaması ve safra akımının bozulması kolestaza neden olur.](#)

Çocuklarda safra taşlarının %72'si pigmente taşlardan, %17'si kolesterol taşlarından oluşmaktayken %11'inin bileşeni bilinmemektedir (2).

Safra taşı oluşumu için hemolitik hastalık, hepatobiliyer hastalık, kistik fibrozis, Crohn hastalığı, obezite ve uzun süreli parenteral beslenme risk faktörleridir (3). Ayrıca özellikle fazla kilolu ergen kızlar kolesterol taşları için risk altındadır. Küçük yaşlarda görülen kolelitiazis/koledokolitiazis

vakalarında orak hücreli anemi gibi hemolizle seyreden hastalıkların akla gelmesi gerekir.

Tanı için USG yüksek derecede [sensitif duyarlı](#) ve [özgüldürspesifiktir](#); ilk basamak tanı aracı olarak kullanılmalıdır.

Koledokolitiazise bağlı kolestaz genellikle geçicidir ve taşın kendiliğinden kanaldan geçmesiyle düzelir. Ancak semptomların devam etmesi durumunda kolanjit ya da safra yolu perforasyonu gibi komplikasyonları engellemek amacıyla müdahale edilmesi gerekir. ERCP koledokolitiazisin tanı ve tedavisinde sıklıkla tercih edilir.

Semptomatik hastaların tümünde klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra cerrahi kolesistektomi yapılmalıdır.

2.3.5. Koyulaşmış Safra Sendromu

Kolesterol ve safra tuzlarının safra kesesi içinde birikimi safra çamuru oluşumuna neden olabilir. Safra çamurunun [obstrukobstrüksiyon](#) ve kolestaza yol açması koyulaşmış safra sendromu olarak adlandırılır. Özellikle yenidoğanlarda, sıklıkla parenteral beslenmeye bağlı gelişir. Seftriakson gibi bazı antibiyotiklerle de ilişkili olabilir. Biliyer atreziyi taklit edebilir. Tedavisinde safra akımını artırıcı etkisi nedeniyle [ursodeoksikolik asit \(UDCA\)](#) kullanılır (3). Prognozu iyidir.

2.3.6. Maligniteler

Tümörler hem mekanik [obstrukobstrüksiyona](#) neden olarak hem karaciğeri infiltre ederek hem de çeşitli sitokinler salgılayarak ya da kaybolan safra [kanalı \(vanishing bile duct\)](#) sendromuna yol açarak kolestaza neden olabilir. Tümör hücrelerinden sitokin salınmasıyla gelişen kolestaz paraneoplastik kolestaz olarak adlandırılır ve renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma, feokromasitomada görülebilir (15).

Pankreas başı, ampulla, safra kanalı lokalizasyonunda primer ya da metastatik tümör olması obstrüktif kolestaza neden olur. Bu tümörler genellikle sarılığa eşlik eden karın ağrısı ve karında kitle ile bulgu verir.

Hodgkin lenfoma olup sarılık geliştirten hastaların yaklaşık %45'inde otopside tümör infiltrasyonu saptanırken infiltrasyon olmayanlarda paraneoplastik olarak ya da kaybolan safra kanalı sendromuna bağlı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

intrahepatik kolestaz geliştiği gösterilmiştir. Nonhodgkin lenfomada da benzer patofizyolojiyle kolestaz görülebilir (31).

Renal hücreli karsinomda tümör tarafından aşırı interlökin-6 (IL-6) salınmasına bağlı hepatik disfonksiyon ve kolestaz gelişebilir. Bu durum nefrojenik hepatik disfonksiyon olarak adlandırılır (31).

2.3.7. Enfeksiyonlar

Sepsis

Sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerinde kolestazın en sık nedenleri arasındadır. İnfant ve çocuklarda sepsiste sarılık görülme riski erişkinlerden daha yüksektir (22). Sepsisli yenidoğanların yaklaşık 2/3'ünde sarılık gelişirken erişkinlerdeki insidansın %6-54 arasında olduğu tahmin edilmektedir (31). Bir başka çalışmada hastanede yatan tüm hastalardaki sarılık vakalarının %20'sinden sepsis ve bakteriyel enfeksiyonların sorumlu olduğu belirtilmiştir (22).

Enfeksiyona bağlı sarılık vakalarının çoğundan gram negatif bakteri enfeksiyonları sorumludur. Piyelonefrit, peritonit, apandisit, divertikülit, pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu kolestaz etkeni olarak karşımıza çıkabilir.

Sepsiste hiperbilirubinemi hemolizde artma, hepatik disfonksiyon ve kolestaz nedenli olabilir. Genel olarak konjuge bilirubin düzeyi 2-10 mg/dL arasında değişirken ALP, AST ve ALT düzeylerinde de üst sınırın 2-3 katına kadar ılımlı bir yükselme görülebilmektedir (22, 26).

Sarılık sıklıkla bakteriyeminin başlamasından sonraki birkaç gün içinde görülür ancak enfeksiyonun diğer bulguları ortaya çıkmadan önce, ilk bulgu olarak da saptanabilir (22). Kaşıntı, ksantom ya da hepatomegali gibi kolestazla ilişkili diğer bulgular genelde eşlik etmez.

Sepsisle ilişkili kolestazın ana mekanizması safra akımında bozulmadır. Sepsis sırasında dolaşımda bulunan lipopolisakkaritler (LPS) gibi endotoksinler ile sepsise yanıt olarak salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, ~~interlökin-12 (IL-12)~~ gibi proinflamatuar sitokinler, safra asitlerinin transportunda rol alan proteinlerin aktivitesini ve ilgili genlerin ekspresyonunu inhibe ederek safra akımını bozar. Bazolateral membranda

bulunan Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin inhibisyonu, bazolateral membran akışkanlığının ve NTCP fonksiyonunun azalması, kanaliküler membrandaki taşıyıcıların inhibisyonu, BSEP ve MRP2 fonksiyonunun azalması sonucu safra asitlerinin ve organik anyonların taşınması bozulur (22). Bu şekilde biliyer obstrüksiyon olmaksızın safra akımı azalır; kolestaz ve sarılık meydana gelir (21, 26, 31). İnflamasyon ilişkili kolestazlı hastaların karaciğer biyopsilerinde kanaliküler BSEP ve MRP2 boyanmasının azaldığı gözlenebilir (21).

Sepsiste hepatik mikrodolaşımdaki nitrik oksit ve serbest radikaller endotel hasarı ve fibrin mikrotrombüsleri oluşturarak hepatoselüler ve kanaliküler bilirubin stazına neden olabilir (31). Yine sepsis sırasında kullanılan çeşitli antibiyotiklere ve septik şoka ya da hipotansiyon ve hipoksiye bağlı iskemik karaciğer hasarı gibi sekonder etkilere bağlı da kolestaz görülebilir (26). İskemik karaciğer hasarında özellikle santral zondaki hücrelerde oksijen eksikliği ve sonrasında reperfüzyon hasarı sentrilobüler nekroza ve kolestaza neden olur (22).

Ağır septik şokta ilerleyici sklerozan kolanjit gelişebilir. Bu durumun sistemik hipotansiyon sonucu gelişen biliyer iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Ağır yanıklar ve travmalar sonrası da görülmekte ve patofizyolojisinde sitokin salınımına bağlı safra taşıyıcılarının ekspresyonunda azalma ve toksik safranın safra kanalları içinde stazının rol oynadığı düşünülmektedir (31).

Sepsisli hastalarda sarılık sıklıkla kolestazın bir belirtisi olarak görülse de hemoliz artışına bağlı izole olarak da görülebilir (22). Hemoliz bakteriyel toksinlerin etkisi, eritrositlerde direkt toksisite, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, immün aracılı mekanizmalar, ilaçla tetiklenen hemoliz gibi çeşitli yollarla artar. Ayrıca sepsiste endotoksinler, özellikle LPS'ler, bilirubin metabolizmasında rol alan OATPs ve MRP2 proteinlerinin disfonksiyonuna neden olarak bilirubin alımı ve atılımını bozar, hiperbilirubinemi gelişir. Bilirubin konjugasyonunda belirgin bir değişiklik olmaz (26).

Sepsise bağlı kolestazın tedavisinde uygun antimikrobiyal tedavi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, apse ya da enfekte kateter gibi bir

enfeksiyon kaynağı varsa ortadan kaldırılması, enteral beslenmenin başlanması ve sürdürülmesi yararlıken glisin, [ursodeoksikolik asit \(UDCA\)](#), nitrik oksit (NO) prekürsörleri, N-asetil sistein (NAC) kullanımı ise umut [veredici](#) tedavilerdir (22).

Sepsiste kolestaz görülmesi ve kolestazın derecesi sağ kalımı ve prognozu etkilememektedir. Genellikle altta yatan enfeksiyonun uygun tedavisiyle hepatik disfonksiyon ve kolestaz tamamen düzelir. Kritik hastalarda görülen ve kolestaz nedeni olan akalküloz kolesistit ve asendan kolanjit gibi durumlarda ise prognoz oldukça kötüdür (22).

Diğer Enfeksiyöz Nedenler

Bakteriler sıklıkla septisemi ile kolestaza neden olur. Ancak bazı bakteriler [direkt olarak doğrudan](#) karaciğeri hedef alarak ve karaciğeri enfekte ederek de kolestaza neden olabilir. Örnek olarak aktinomikozis, shigellozis, yersiniozis, brusellozis, leptospirozis, sifiliz, Q ateşi, Rocky Mountain benekli ateşi, erlişiyozis verilebilir. Bu etkenlere bağlı kolestazda karaciğer [apbsesi](#), portal ve periportal alanlarda inflamasyon, granüloamatöz hepatit, hepatik hasar gibi mekanizmalar söz konusudur (31). [Sıklıkla uygun](#) antimikrobiyal tedaviye yanıt verirler.

Sistemik fungal enfeksiyonlar karaciğere dissemine olup değişken derecelerde kolestaza neden olabilir. Antifungal ajanlarla tedavi edilir.

Hepatobiliyer tüberküloz nadir bir durumdur. İzole hepatik, biliyer, hepatobiliyer ya da diğer organ tutulumlarıyla beraber olabilir. Hepatobiliyer tutulum tüberküloz kolanjit, karaciğer [apbsesi](#), tüberküloz hepatit şeklinde olabilir (34). Genel olarak porta hepatitis çevresindeki büyük lenfadenopatiler, granülomlar veya postinflamatuvar biliyer darlıklara bağlı ekstrahepatik biliyer [obstrüksiyon](#) yaratarak, nadiren de biliyer epitelin direkt tutulumu veya granülomun safra kanalına açılması sonucu kolestaza neden olur. Yaygın *Mycobacterium avium complex* (MAC) enfeksiyonları da belirgin kolestaza neden olabilir. Karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, sarılık, organomegali gibi bulguları olabilir. Diğer akciğer dışı tüberküloz vakaları gibi tedavi edilir. Prognozu iyidir (34).

Hepatit A, B ve C virüsleri karaciğere spesifik olan hepatit virüsleridir. Ani başlayan sarılık, sağ üst kadrın ağrısı, hepatomegali, kusma, halsizlik, ateş gibi durumlar enfeksiyöz hepatiti düşündürebilir. Hepatit virüsleri akut ya da kronik hepatite ve kolestaza neden olabilir. Kolestaza en sık neden olan immün yetmezlikli hastalarda görülen hepatit C enfeksiyonudur (15). Kriterleri karşılayan hastalarda hepatit için spesifik tedavi verilir, diğer hastalarda destek tedavisi ve takip önerilir.

Viral enfeksiyonlar özellikle immün yetmezlikli hastalardaki önemli kolestaz nedenlerindedir. Epstein-Barr virüsü (EBV) veya sitomegalovirüse (CMV) bağlı gelişen akut enfeksiyöz mononükleozis vakalarının yaklaşık %10'unda sarılık görülür (31). Ayrıca CMV, özellikle yenidoğanlarda, fokal hepatosit ve safra kanalı hasarı yapabilir, obstruktif biliyer hastalık ve dev hücreli hepatite neden olabilir, AIDS'li hastalarda sklerozan kolanjitin enfeksiyöz bir formu olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) kolanjiopatisi nedeni olabilir (31). İnfluenza virüsü, adenovirüs, parvovirüs, enterovirüsler, herpes simpleks virüs (HSV), varisella virüsü enfeksiyonları da sitokin aktivasyonuna bağlı immün aracılı karaciğer hasarı yaparak kolestaza yol açabilir. Kızamığın da nadiren de olsa uzamış sarılık ve kolestaza neden olduğunu belirten çalışmalar vardır (31). Viral enfeksiyonlara bağlı kolestazın genellikle spesifik tedavisi yoktur; destek tedavisi ve semptomatik tedavi verilir.

İntrauterin dönemde kazanılan çeşitli enfeksiyonlar da kolestaza neden olabilir. Bu enfeksiyonlar genel olarak TORCHS enfeksiyonları (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, sifiliz) olarak adlandırılır. Neonatal CMV neonatal kolestazın en sık enfeksiyöz nedenidir (1, 3). Konjenital enfeksiyonlarda kolestazın yanında sıklıkla mikrosefali, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, göz bulguları, sağırılık, organomegali gibi çeşitli sistemik bulgular da görülür. Spesifik tedavisi yoktur, bazı durumlarda uzun süreli antiviral tedavi kullanılabilir.

2.3.8. Metabolik Nedenler

Kalıtsal metabolik hastalıklar protein, karbonhidrat ya da yağların sentez ve katabolizmasında anormalliklere neden olan enzim defektlerinden

kaynaklanan hastalıklardır (35). Karaciğer tutulumunun diğer sistem ve organlarla beraber ya da tek başına görüldüğü geniş bir metabolik hastalık listesi vardır.

Alfa-1-antitripsin Eksikliği

Alfa-1-antitripsin (A1AT) eksikliği otozomal resesif kalıtılan, özellikle akciğer ve karaciğer tutulumuyla giden, akciğerde amfizemlere ve karaciğerde kolestaza neden olan bir hastalıktır. İnsidansı $1/21/2,500-5,000$ gibidir ve yenidoğan dönemindeki kolestazlı hastaların %1-17'sini oluşturur. en sık kalıtsal neonatal kolestaz nedenidir (1, 4, 6, 7). Özellikle Batı Avrupa'da en sık kalıtsal neonatal kolestaz nedeniyle Asya ülkelerinde oldukça nadir görülür (6). ~~IBUNU KONUŞALIM. BEN ŞİMDİYE KADAR YENİDOĞAN KOLESTAZINA NEDEN OLAN 1 VEYA 2 VAKA GÖRDÜM AMA ONLARCA GALAKTOZEMİ VE TİROZİENMİ GÖRDÜM! HEM ORANLAR YÜKSEK, HEM EN SIK İFADESİ FAZLA İDDİALİ.~~

A1AT, nötrofil elastaz gibi proteolitik enzimlerin serumdaki ana inhibitörüdür (7). Molekül, elektroforetik özelliğine göre Pi varyantları olarak, PiMM, PiZZ, PiSS gibi, isimlendirilir. PiMM fenotipi normalin varyantıdır. A1AT eksikliğine bağlı hastalığın en sık formu PiZZ fenotipidir. insidansı yaklaşık 1/2,000'dir ve bu fenotipte serum A1AT düzeyi normalin %10-15'i kadarıdır. A-en sık görülen anormalliktir, insidansı yaklaşık 1/2000'dir ancak bu fenotipi taşıyan her bireyde hastalık görülmez (7, 12). PiZZ fenotipi karaciğer veya akciğer tutulumlu hastaların %94'ün5'inde görülürken PiSS fenotipi %5'inde görülür. PiSZ, PiMZ gibi birleşik heterozigot mutasyonların da hastalığa neden olabileceği gösterilmiştir (36). Heterozigot durumlar karaciğer hastalığına neden olmamakla beraber herhangi bir karaciğer hastalığında modifiye edici bir faktör olabileceği düşünülmektedir (35).

Hastalığın akciğer bulgusu olan amfizem, proteinin üretilmemesi veya defektif ya da taşınamayan proteinlerin üretilmesine bağlı olarak karaciğer hastalığı, yanlış katlanan ve karaciğerde endoplazmik retikulum içinde polimerler halinde biriken proteinlerin oluşmasına bağlı gelişir. Mutant proteinin karaciğerde anormal düzeyde birikmesi nedeniyle geliştiği için karaciğer tutulumunun A1ATalfa-1-antitripsin depo hastalığı olarak

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

adlandırılması daha doğru olacaktır (14). Mutant PiZZ-A1AT endoplazmik retikulumda polimerize olur ve hücre içinde yıkıma dirençli hale gelir, hepatositler içinde birikir, progresif karaciğer fibrozisine ve siroza yol açar, safra yapım ve sekresyonu bozulur ve sonuç olarak kolestaz meydana gelir (3, 4, 13, 36). Karaciğer tutulumu özellikle Karaciğer tutulumu özellikle PiZZ fenotipinde görülürken, yle ilişkiliyken PiMZ ve PiSZ fenotipleri daha çok solunum semptomlarıyla ilişkilidir (4).

~~Mutant PiZZ-A1AT endoplazmik retikulumda polimerize olur ve hücre içinde yıkıma dirençli hale gelir, hepatositler içinde birikir, progresif karaciğer fibrozisine ve siroza yol açar, safra yapım ve sekresyonu bozulur, kolestaz meydana gelir (3, 4, 13, 36).~~

PiZZ fenotipli hastaların yaklaşık %10-15'inde kolestatik sarılık görülür (7, 12). Mutasyona sahip hastaların sadece bir kısmında karaciğer hastalığı gelişmesinin nedeni net olarak bilinmemekle beraber intrauterin enfeksiyonlar, ateş, otoimmünite ve bağırsak kökenli proteazlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Biriken proteinlerin yıkımı aşamasındaki genetik değişikliklerin de karaciğer hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (36).

A1AT eksikliği tanısı proteinin fenotip anormalliği saptanarak konur. A1AT düzeyinin düşük saptanması da tanıda yardımcı olabilir ancak bir akut faz reaktanı olması nedeniyle normal düzeyde olması yanıltıcı olabilir (1, 4). Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit, safra kanallarında proliferasyon, interlobüler safra yollarında duraklama, hepatositler içinde periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif inklüzyonlar görülür (7).

Hastalığın prognozu değişkendir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü kronik karaciğer yetmezliğine ilerler, 1/3'ünde transaminaz yüksekliği sebat eder, 1/3'ünde ise transaminaz düzeyi normale döner; klinik gidişin belirlenmesinde de hangi mekanizmaların etkili olduğu bilinmemektedir (7, 12).

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Karaciğer yetmezliği gelişen vakalarda karaciğer nakli küratiftir.

Kistik Fibrozis

Değiştirilmiş Alan Kodu

Değiştirilmiş Alan Kodu

Kistik fibrozis otozomal resesif kalıtılan, *CFTR* gen mutasyonuna bağlı, sık görölen bir sistemik hastalıktır. Hastalığın ağırlığı ve prognozu esas olarak akciğer tutulumuyla ilişkilidir ancak gelişen tedavi yaklaşımları ile sağ kalımın artması sonucu diğer organ tutulumlarıyla ilişkilili komplikasyonlar daha sık görölmeye başlanmıştır (37). [Kistik fibrozis A1AT eksikliğiyle beraber kolestaza en sık neden olan metabolik hastalıktır.](#)

CFTR gen ekspresyonu hepatobiliyer sistem içinde sadece safra kanalları ve safra kesesi epitelinin apikal membranında [görölr bulunur](#) (37, 38). Kistik fibroziste karaciğerin etkilenme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. En geçerli hipotez *CFTR* mutasyonu nedeniyle safra yollarında klor ve sıvı sekresyonunun bozulması, safranin koyulaşmasıyla intrahepatik safra kanallarının inflamatuvar yanıtı başlatan visköz bir materyalle tıkanması, tıkanıklığın fokal biliyer ve kolestatik siroza ilerlemesi şeklindedir (6, 10, 21, 37, 38). Ayrıca safra asidi metabolizmasının bozulması, komplikasyonlar için kullanılan hepatotoksik ilaçlar, artmış sitokin düzeyleri, vitamin eksiklikleri, esansiyel yağ asidi eksikliği ve bakteriyel toksinler de kistik fibrozise bağlı kolestaz gelişiminde suçlanmaktadır (6).

Kistik fibrozisin hepatobiliyer komplikasyonları çok sıktır. Her ne kadar hastalar genellikle mekonyum ileusu ve büyüme geriliği nedeniyle başvursa da hastaların yaklaşık %5'i neonatal kolestazla bulgu verir (4). Karaciğer tutulumunun gerçek insidansı mevcut tanısal araçların [sensitivite ve spesifitesinin duyarlılığının ve özgülüğünün](#) düşük olması nedeniyle net olarak bilinmemektedir [ancak h-H](#) hepatik fibrozis prevalansının %26-45 arasında değiştii tahmin edilmektedir (23, 37). Otopsilerden elde edilen verilerde kistik fibrozisli erişkinlerin %25-72'sinde karaciğer tutulumu olduğu ve bunların büyük kısmının fokal biliyer siroz olduğu gösterilmiştir (39).

Tutulum spektrumu uzamış neonatal kolestaz, izole transaminaz yüksekliği, hepatik steatoz, fokal nodüler sirozdan hepatik fibrozis, multilobüler siroz, sklerozan kolanjit, kolelitiazise kadar geniş bir dağılım gösterir (21, 39). Kistik fibrozisliilerin yaklaşık %10'unda siroz gelişirken yaklaşık %5'inde primer ölüm nedeni son dönem karaciğer yetmezliğidir (23). Ayrıca hastaların yaklaşık %5-45'inde mikro safra kesesi, %3-20'sinde safra

kesesinde distansiyon gibi safra kesesi anomalileri görülürken %3-25'inde safra taşı gelişir (39).

Tanıda transaminazlarda ve GGT, ALP değerlerinde yükselme; USG'de hepatomegali ve splenomegali, karaciğerin ekojenitesinde ve nodüleritesinde artış, safra kanallarında değişiklikler görülmesi yardımcı olabilir (38). Hastalık çoğu zaman fokal olarak fibrozis/siroza neden olduğu için karaciğer biyopsisi önerilmez; yapılırsa fokal biliyer ya da multilobüler sirozu gösterebilir (11, 38).

Hastalar semptomsuz olabileceği için kistik fibrozisli hastalarda tarama amaçlı yılda bir kez karaciğer fonksiyon testlerine ~~tetkiklerine~~ bakılması ve hepatobiliyer USG yapılması önerilir. Yine de pek çok hastada ilerlemiş fibrozise rağmen karaciğer fonksiyon testlerinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır (11).

UDCA, özellikle erken dönemde ve yüksek dozda başlandığında, kolestazi sınırlamak ve karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemekte yararlıdır (23).

Prognoz çoğunlukla akciğer bulgularının ağırlığıyla ilişkilidir.

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) safra yapımı ve sekresyonunda bozukluklara ikincil ilerleyici ~~progresif~~ karaciğer yetmezliğiyle hasarıyla giden, otozomal resesif kalıtılan bir grup hastalıktır. Genellikle yenidoğan ve erken çocukluk döneminde inatçı kaşıntı, koagülopati ve son dönem karaciğer hastalığının diğer bulgularıyla tanınır (2). İnsidansı 1/50_000-100_000 olarak tahmin edilmektedir (2, 26).

Farklı genetik mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan üç temel tipi vardır. Yakın dönemde PFIC4 ve PFIC5 olarak iki alt tipi daha tanımlanmıştır (20).

PFIC tip 1, FIC1 proteinini kodlayan *ATP8B1* geninde mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. FIC1 bir aminofosfolipid flippazdır ve mesane, ince bağırsak, pankreas, mide gibi karaciğer dışı dokularda da bulunur (21). PFIC1'in patofizyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber FIC1 proteininin eksikliğinde FXR ekspresyonu ve fonksiyonunda azalma sonucu

intestinal ve hepatik safra asidi taşıyıcılarının, temel olarak BSEP'in ekspresyonunun bozulduğu düşünülmektedir (21). Yine flippaz aktivitesinde bozulma sonucu kanaliküler membranların fosfolipidlipit asimetrisinin bozulması, membran stabilitesinin azalması sonrası safra asitlerine daha dayanıksız hale gelmesi de kolestaz nedeni olabilir (21).

PFIC1 genellikle hayatın ilk ayında tekrarlayan sarılık ataklarıyla bulgu verir. Serum transaminazları, bilirübin ve safra asidi düzeyleri yüksek; GGT düzeyi ise düşük/normal ölçülür. Zamanla sarılık sürekli hale gelir ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidış görölür. Kronik sulu ishal, kısa boy, sensörinöral işitme kaybı, pankreatit, nefrolitiazis, solunum semptomları gibi karaciğer dışı bulgular da PFIC1'de sıklıkla görölür (13).

Karaciğer nakli ile karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi sağlanır ancak ağır mutasyonu olan bazı vakalarda nakil sonrası da steatohepatit, fibrozis ve siroz görülebilmektedir. Karaciğer dışı bulgular nakilden fayda görmez (13).

PFIC tip 2, ABCB11 geni tarafından kodlanan BSEP defektinden kaynaklanır. BSEP safra asidi bağımlı safra akımında anahtar rol oynar, fonksiyon görmemesi önemli düzeyde kolestaza neden olur (21).

Serum transaminazları, bilirübin ve safra asidi düzeyleri yüksektir. PFIC1'de de olduğu gibi, safra asitleri safra kanaliküllerine ulaşmadığı için hasar hepatositlerde sınırlıdır ve GGT yüksekliği görölmez (21).

Hastalık PFIC1'e göre daha ağır seyredir. Genelde hayatın ilk ayında sebat eden sarılıkla tanınır ve bir yaşına kadar karaciğer yetmezliği gelişir. Ayrıca kronik kolestaz zemininde erken yaşta HCC ya da kolanjiokarsinom da gelişebilir. PFIC1'deki ekstrahepatik bulgular bu hastalıkta görölmez (21). Karaciğer nakli kúratiftir (13).

Heterozigot mutasyonları gebeliğin intrahepatik kolestazıyla ya da ilaç ilişkili kolestazla ilişkili olabilir (21).

PFIC tip 3, fosfolipidlipit atım pompası olan MDR3'ü kodlayan **ABCB4** gen mutasyonlarından kaynaklanır ve PFIC1 ve 2'den farklı olarak yüksek GGT düzeyi ile seyredir.

MDR3 safraya fosfatidilkolin gibi fosfolipidlipitlerin atılımından sorumlu bir proteindir ve özellikle hepatositlerin kanaliküler membranında bulunur

(26). Fosfolipidler, safra asitleri ve kolesterolün miçeller oluşturması ve kolesterolün safra kanalı epitelini safra asitlerinin deterjan etkisinden koruması için gereklidir. Bu nedenle PFIC3'te fosfolipid atılımının azalmasına ya da olmamasına bağlı olarak safra asitlerinin deterjan etkisiyle safra yollarında hasarlanma olur ve GGT yükselir (2, 18).

Genellikle PFIC1 ve 2'ye göre daha geç bulgu verir. Çocukluk, hatta erken erişkinlik döneminde bulgu veren vakalar vardır (26).

Prognozu diğer tiplere göre daha iyidir. Yine de bu hastalarda da HCC ve intrahepatik kolanjiokarsinom gelişimi bildirilmiştir (20).

PFIC3 dışında gebelikte meydana gelen intrahepatik kolestatın bazı formları, erişkin biliyer siroz, kolesterol safra taşları, geçici neonatal kolestat, küçük safra kanallarının sklerozan kolanjiti de MDR3 defektleriyle ilişkilidir (18, 20). Yine heterozigot mutasyonlarda MDR3'ün azalmış ekspresyonunun gebelik ya da hepatotoksinlere maruz kalma durumunda kolestaza yatkınlığa neden olduğu düşünülmektedir (13, 21). Erişkinlerde nedeni saptanamayan kronik kolestat ve biliyer fibroziste MDR3 mutasyonları **düşünülmelidir-akla getirilmelidir** (21).

PFIC tip 4, tight junction protein-2'nin (TJP2) homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlarından kaynaklanır ve sıkı bağlantı yapısında oluşan defektlerden safranin paraselüler alana sızmasına neden olarak ağır kolestat oluşturur (9, 20).

PFIC4'lü hastalar erken dönemde bulgu verir. Erken yaşta HCC gelişme riski artmıştır (9, 20). PFIC4 hastalarında nörolojik ve solunum **yolu** hastalıkları gibi karaciğer dışı bulgular da görülebilir (20).

PFIC tip 5, ilk kez 2016'da tanımlanmış olup safra salgısının düzenlenmesinde önemli rol alan FXR'ı kodlayan *NR1H4* geninde homozigot mutasyon sonucu ortaya çıkar. Ağır neonatal kolestat ve kısa sürede son dönem karaciğer yetmezliği ile bulgu verir. GGT düzeyi düşük, alfa fetoprotein (AFP) düzeyi genellikle yüksektir (20).

FXR farklı metabolik yolları etkilediği için defekti başka klinik durumlarla da ilişkili olabilir. Gendeki tek nükleotid polimorfizmlerinde **glukoz**

dengesinde bozulma, safra taşı, gebeliğe bağlı kolestaz, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi hastalıklar görülebilir (20).

PFIC tiplendirmesinde klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olsa da kesin tanı karaciğer biyopsisinde immunohistokimya yöntemi veya genetik analiz ile konur.

UDCA semptomatik tedavi için kullanılabilir. PFIC3'te biyokimyasal test sonuçlarında da yaklaşık %50 düzelme sağlarken PFIC1 ve PFIC2'de böyle bir etki gösterilmemiştir (11). Özellikle yoğun ve kontrol edilemeyen kaşıntının palyatif tedavisi için parsiyal eksternal biliyer diversiyon yapılarak safra'nın enterohepatik sirkülasyonu engellenebilir. Ancak kesin tedavi karaciğer transplantasyonu ile sağlanır. Bağırsaktan safra asitlerinin geri emilimini engellemeye yönelik moleküler çalışmalar da devam etmektedir (28).

Benign Rekürren İntrahepatik Kolestaz

Benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC) birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilen tekrarlayan kaşıntı ve sarılık ataklarıyla seyreden, nadir, otozomal resesif kalımlı bir genetik hastalıktır. Ataklar genellikle enfeksiyonlarla tetiklenir ve kaşıntıyla başlayıp birkaç hafta sonra sarılığın eklenmesiyle seyreder. Hastalarda **kaşıntı ve sarılık dışında ayrıca** halsizlik, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı görülebilir. ALP ve bilirübin düzeyleri yükselirken GGT, AST, ALT düzeyleri normal ya da hafif yükselmiş olarak bulunur. **Ataklar dışında hastalar asemptomatiktir** (40). PFIC1 ve PFIC2'ye neden olan *ATP8B1* ve *ABCB11* genlerinde meydana gelen daha hafif, sıklıkla missense mutasyonlar sırasıyla BRIC1 ve BRIC2'ye neden olur (35, 40).

BRIC1'de PFIC1'de olduğu gibi pankreatit gibi karaciğer dışı bazı bulgular da görülebilirken BRIC2'ye safra taşları eşlik edebilir (11). **Ataklar dışında hastalar asemptomatiktir** (40).

BRIC progresif değildir, siroz ya da karaciğer yetmezliğine ilerlemez. Ancak yakın zamanda BRIC olarak tanımlanan bazı vakaların zaman içinde PFIC benzeri daha agresif bir seyir göstermeye başlaması, PFIC ve BRIC'in

patofizyolojik olarak ilişkili devamlı bir spektrum olduğunu düşündürmektedir (21). Bu nedenle BRIC hastalarının da rutin olarak izlenmesi gerekir.

BRIC'in spesifik bir tedavisi olmayıp ataklar sırasında semptomatik tedavi uygulanır. Kaşıntı için UDCA, rifampisin ve kolestiramin yararlıdır. Bazı çalışmalarda kolestiraminin ve rifampisin sarılık süresini kısalttığı gösterilmiştir (40).

Galaktozemi Galaktozemi

Galaktozemi serum galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzim aktivitesinde eksiklik nedeniyle galaktoz metabolizmasının bozulmasıyla seyreden, kalıtsal metabolik bir hastalıktır.

Anne sütü de galaktoz içerdiğinden hasta yenidoğan döneminde bulgu verir. Kusma, ishal, letarji ve hipotoni akut dönem bulgularıdır.

Devam eden galaktoz tüketimi durumunda hemoliz, sarılık, karaciğer hastalığı, laktik asidoz görülebilir (35). Karaciğer bulguları kolestaz, uzamış sarılık veya karaciğer yetmezliği şeklinde olabilir (41).

Galaktozsuz diyetle klinik gidişi oldukça iyidir.

Hereditör Fruktöz İntoleransı

Hereditör fruktoz intoleransı aldolaz B eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif kalıtılan bir metabolik hastalıktır. İnsidansı 1/20_000'dir (35, 42).

Hastalar diyetle fruktoz eklenene kadar asemptomatiktir. Fruktöz içeren besin alımından sonra bulantı, kusma, karın ağrısı ve letarji görülür (35, 42).

Tanı sonrası fruktoz içeren gıdalardan kaçınmak yeterlidir. Hastanın kendisi de genelde fruktozlu besinleri tüketmek istemez.

Tanınmaz ve tedavi edilmezse büyüme geriliği ve kronik karaciğer hastalığına neden olabilir-gelişebilir (35).

Tirozinemi Tip 1

Tirozinemi tip 1, insidansı 1/100_000-200_000 olan, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Fumaril asetoasetat hidrolaz **enzim** eksikliğine bağlı fumaril ve maleil asetoasetatın karaciğer ve böbrekte birikimi sonucu bu organların disfonksiyonuyla seyreder (43). **!sayılarda yukarıdaki gibi nokta ile ayırmak okumayı kolaylaştırıyor, önceliklerde de ayısını yapmak iyi olacak!**

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Kliniği heretojendir; akut, subakut ve kronik tipleri vardır ve bu tipler farklı yaşlarda bulgu verir.

Tanı için bir ara ürün olan süksinil asetonun idrarla atılımının ya da serumda artışının gösterilmesi önemlidir (43).

Hastalık akut karaciğer yetmezliği, kolestaz, kronik karaciğer hastalığı ile prezente olabilir. Tedavi edilmezse HCC gelişebilir (43).

Tedavide [2-\(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl\)-1,3-cyclohexanedione \(NTBC – nitisonon\)](#) ve tirozinden kısıtlı diyet kullanılır. NTBC tirozin yıkımını bloke eder ve alkileyici ara ürünlerin oluşumu engellenir (35). Bu şekilde sağ kalım oranı oldukça artmış, karaciğer nakli ihtiyacı azalmıştır (43).

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı otozomal resesif kalıtılan, *ATP7B* gen mutasyonu **nedenli kaynaklı** bir bakır depo hastalığıdır. Bu gende tanımlanmış 200'ün üzerinde mutasyon vardır (35). İnsidansı yaklaşık 1/30_000-50_000 olarak tahmin edilmektedir (2, 35).

Wilson hastalığında bakırın seruloplazmine bağlanması azalmıştır; bu nedenle bakır safraya atılamaz ve çeşitli dokularda birikir. Bu birikim doğumdan itibaren başlasa da beş yaşından önce genellikle klinik bulgu vermez.

Semptomları genelde nonspesifiktir. Çocuklarda sıklıkla karaciğer bozukluklarıyla bulgu verir. Hepatik bulgular [asemptomatik transaminaz yüksekliği](#), kronik hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetmezliği gibi geniş bir spektrumda olabilir; bu nedenle herhangi bir karaciğer bulgusuyla başvuran her çocukta Wilson hastalığı da akılda tutulmalıdır.

Tanıda serum serulopazmin düzeyinin düşüklüğü, [gözde Kayser-Fleischer halkasının](#) varlığı, 24 saatlik idrarda bakır atılımının artmış olması kullanılır [kaynakları](#). [Bazı durumlarda](#) kesin tanı için [karaciğer biyopsisinde artmış doku bakır birikiminin gösterilmesi](#) ya da genetik analiz [gerekli](#)dir.

Tedavisinde bakır şelasyonu için çeşitli ilaçlar kullanılır. Ekstrahepatik bulguları ortaya çıkmayan hastalarda karaciğer nakli küratiftir. Ancak medikal tedavinin çok başarılı olması ve karaciğer naklinin komplikasyonları

Değiştirilmiş Alan Kodu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, İtalik

nedeniyle nakil sadece şelasyon tedavisine rağmen progresif karaciğer hastalığı olan ya da son dönem karaciğer yetmezliğindeki hastalarda düşünölmelidir (35).

Safra Asidi Sentez Defektleri

Safra asidi sentezinde on dördün üzerinde enzim rol alır (44). Günümüze kadar safra asidi sentez defektleriyle seyreden dokuz farklı hastalık tanımlanmıştır. *De novo* safra asidi sentezi sitozol, mitokondri ve peroksizomlarda meydana gelen reaksiyonlarla sağlanır. Bu basamaklardan herhangi birinde hata olması toksik safra asidi metabolitlerinin birikmesine ve kolestaza neden olur (35).

Safra asidi defektleri nadirdir; infantlardaki persistan kolestazın yaklaşık %2'si kalıtsal safra asidi sentez defektlerine bağlıdır (4).

En sık görölen enzim defektleri 3-beta hidroksisteroid oksidoredüktaz ve 3-beta hidroksi-27-steroid dehidrogenaz eksikliğidir. Bu hastalarda neonatal dönemde kolestaz gelişir, tedavi edilmezse kronik karaciğer hastalığına ilerler (35).

Safra asidi sentez defektlerinde serum GGT düzeyi genelde normal ya da düşük, serum total safra asidi düzeyi düşüktür. Hastalar çoğunlukla yenidoğan döneminde bulgu vermekle beraber bazı hastalar geç çocukluk döneminde tanı alır.

Safra asidi sentez defektleri genel olarak kolik asit veya kenodeoksikolik asit içeren oral safra asidi desteğiyle tedavi edilebilir (44). Tanınmayan ya da tedavi edilmeyen vakalar karaciğer yetmezliğine gidebilir ve karaciğer nakli gerektirebilir (35).

Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil refsum hastalığı gibi peroksizomal biyogenez defektlerinde karaciğer tutulumu ve safra asitlerinin sentezindeki bozukluk belirgin özelliklerdir. Bu hastalar hastalığın generalize tutumu nedeniyle safra asidi replasmanı ya da karaciğer naklinden belirgin fayda görmez (35).

Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları glikojen sentezini ve katabolizmasını düzenleyen enzimlerin kalıtsal defektlerine bağlı, özellikle karaciğer ve/veya

kas dokusunu etkileyen hastalıklardır. Tip 1, 3, 4, 6 ve 9 karaciğer glikojenozlarıdır; bu hastalıklar hepatomegali ve hipoglisemi ile seyreder. Glikojen dallandırıcı enzimi kodlayan *GBE1* geninde mutasyon sonucu gelişen ve sentezlenen anormal glikojenin karaciğer, kalp, kas, cilt ve sinir sisteminde birikmesiyle seyreden tip 4 glikojen depo hastalığında ise kolestaz ve ilerleyen dönemde karaciğerde fibrozis görülür; diğer karaciğer glikojenozlarında kolestaz görülmez (45, 46).

Tip 4 glikojen depo hastalığının ağırlığı üretilen enzim miktarına bağlıdır; infantil dönemde kolestaz ve sirozla prezente olabildiği gibi erişkin döneme kadar semptomsuz da kalabilir. Karaciğer tutulumuna kardiyak ve nörolojik tutulum eşlik edebilir.

Tanıda karaciğer biyopsisi kullanılır (45).

Karaciğer nakli diğer sistemlerin tutulmadığı progresif karaciğer hastalığı durumunda düşünülebilir (35).

Niemann Pick Tip C

Niemann Pick tip C hücre içi kolesterol taşınmasında defekt sonucu oluşan; büyük oranda *NPC1*, daha az miktarda *NPC2* gen defektine bağlı; otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Hüresel glikolipidlerin geri dönüşümünün bozulması sonucu karaciğer, akciğer, dalak, kemik, merkezi sinir sistemi ve kemik iliğinde glukoserebrozidler birikir ve organ disfonksiyonuna yol açar (4).

Hastaların %45-65'inde neonatal dönemde sarılık görülür ancak bunların sadece %10'u karaciğer yetmezliğine ilerler. Bazı hastalarda HCC gelişebilir (35). Karaciğer bulgularının yanında çocukluk ve ergenlik döneminde ilerleyici nörodejenerasyon meydana gelir.

Tanıda kemik iliğinde köpüksü hücrelerin görülmesi önemlidir ancak görülmemesi hastalığı ekarte ettirmez. Tanının kesinleştirilmesi için kolesterol esterifikasyonunun bozulduğunun biyokimyasal olarak gösterilmesi ya da genetik analiz gereklidir (35).

Tedavi destekleyicidir ancak prognozu kötüdür (35).

Wolman Hastalığı

Otozomal resesif geçişli lizozomal asit lipaz enziminin eksikliğine bağlı bir hastalıktır. Ede enzim hiç yoksa Wolman hastalığı, bir miktar enzim aktivitesi varsa lizozomal asit lipaz eksikliğinden kaynaklanan, kolesterol ester depo hastalığı gelişir. Lizozomal asit lipaz enzim eksikliği olarak da adlandırılan ve insidansı, bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, 1/40_000 civarındadır olan otozomal resesif bir hastalıktır.

Dokularda kolesterol esterleri, trigliseridler ve diğer lipidler birikir.

Hastalık neonatal kolestaz ile bulgu verebilir. Ayrıca hepatosplenomegali, karaciğer fibrozisi, adrenal kalsifikasyon, ishal, malabsorbsiyon, kilo alamama gibi bulguları olabilir (4, 35).

Son yıllarda tedavisinde sebelipase alfa değişen başarı oranlarıyla kullanılmaktadır (47). Spesifik bir tedavisi yoktur. (Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. Hepatology 2013;58:950-7.)

Mitokondriyal Hepatopatiler

Mitokondriyal hastalıklar solunum zinciri enzimlerinden bir veya daha fazlasının defektinden kaynaklanan, birden fazla organ sisteminde farklı bulgularla karakterize olan hastalıklardır. Tüm organ sistemlerini etkileyebilseler de en çok beyin, kas ve karaciğer gibi yüksek enerji ihtiyacı olan organlar etkilenir (35).

Mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları insidansı on altı yaş altında 1/20_000 olarak tahmin edilmekte ancak klinik belirtilerinin çok geniş olması ve tanının zorluğu nedeniyle asıl sayı bilinmemektedir (48).

Mitokondriyal solunum zinciri defekti olan hastaların %10-22'sinde karaciğer disfonksiyonu olup bunların yaklaşık yarısı neonatal başlangıçlıdır (48, 49). Neonatal kolestaz vakalarının yaklaşık %2'si mitokondriyal hepatopati kaynaklıdır (4).

Pearson sendromu karaciğer tutulumunun en sık görüldüğü mitokondriyal hastalıktır (4). Bunun dışında mitokondriyal deplesyon sendromları, Alpers-Huttenlocher sendromu, villöz atrofi sendromu da

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalic

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm, Satır aralığı: 1,5 satır, Sekme durakları: Eskisi 1,62 cm + 3,23 cm + 4,85 cm + 6,46 cm + 8,08 cm + 9,69 cm + 11,31 cm + 12,92 cm + 14,54 cm + 16,16 cm + 17,77 cm + 19,39 cm + 21 cm + 22,62 cm + 24,23 cm + 25,85 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

karaciğer tutulumunun ön planda olduğu mitokondriyal hastalıklar içinde yer alır (49).

Nöromüsküler semptomlarla beraber karaciğer disfonksiyonu olması, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan hastada çoklu organ tutulumu olması, karaciğer hastalığının hızlı ilerlemesi ile laktik asidoz, hepatik steatoz, ketonemi mitokondriyal hepatopatilerden şüphelenilmesi gereken durumlardır (49). Mitokondriyal hastalığı olan kişiler özellikle valproat ilişkili karaciğer yetmezliğine daha duyarlıdır (48).

Tanı için kas biyopsisi önemlidir. Kas dokusu yapısal değişiklikler için ışık mikroskopisiyle, spesifik enzim eksiklikleri için immünohistokimyasal çalışmalarla ve ultrayapı için elektron mikroskopisi ile incelenir (48). Karaciğer biyopsisi de tanıda yardımcı olabilir ancak ışık mikroskopik inceleme genellikle spesifik olmayan bulgular verir. Son dönemde genetik analiz tanıda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (49).

Mitokondriyal hepatopatilerin etkili bir medikal tedavisi yoktur. Karaciğer transplantasyonu da hastalığın sistemik yapısı nedeniyle etkili değildir.

Prognozu genel olarak kötüdür, progresif ve sıklıkla fatal karaciğer hastalığı sonucu ölüm sıktır (49).

2.3.9. Endokrinopatiler

Panhipopitüitarizm nadir görülen, hipofizer hormonların eksikliği ile seyreden bir durumdur. Konjenital ya da edinsel olabilir. Konjenital hipopitüitarizm çeşitli genetik ya da hipotalamus ve/veya hipofizi etkileyen gelişimsel defektlere bağlı gelişebilir. Hipofizer hormonlar safra oluşumu, sekresyonu ve ekskresyonunun düzenlenmesinde rol alır ve eksiklikleri hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ve kolestaza neden olabilir (1, 3, 16).

Hipopitüiterizme bağlı kolestaz doğumda mevcut olabilir, fizyolojik sarılıkla beraber veya onun ardından görülebilir (50).

Hastada yenidoğan döneminde ya da sonrasında kolestaz dışında hipoglisemi ya da adrenal yetmezliğe bağlı şok görülebilir (45). Fizik muayenede yarı damak ve dudak gibi orta hat defektlerinin olması,

mikrofallus olması, oftalmolojik incelemede septo optik displazi saptanması klinisyeni hipopitüitarizme yönlendirebilir (45).

Hipopitüitarizmde kolestaz gelişim mekanizması net olarak bilinmemekle beraber tiroit hormonu ve kortizolün safra asidi bağımsız safra akımını etkilediği bilinmektedir. Kortizol safra yapımını ve safra akımını azaltır. Büyüme hormonu da safra asidi sentezinin düzenlenmesinde rol alır (50).

Tanısal yaklaşımda tiroit hormonları ve kortizol düzeyi ile hipofiz ve hipotalamus yapısının gösterilmesi için beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemlidir (50).

Hormonların yerine konmasıyla kolestaz genellikle ilk ay içinde düzelir ancak bazen daha uzun bir sarılık süreci olabilir (50).

Hipotiroidi de sık karşılaşılan bir sarılık nedenidir ancak daha çok unkonjuge hiperbilirubinemiye neden olur (45). Yine de özellikle yenidoğanlarda kolestaz nedeni de olabilir. Yenidoğan taramasında sadece tiroit stimüle edici hormon (TSH) düzeyi değerlendirildiği için santral hipotiroidi olasılığına karşı kolestazlı yenidoğanda TSH ve sT4 düzeylerine tekrar bakılması önerilir (1). Ayrıca her ikisi de otoimmün hastalıklar olan primer biliyer siroz ve hipotiroidi eş zamanlı görülebilir (26). Çocuklarda ve erişkinlerde Graves hastalığı olan birkaç hastada kolestatik hepatit görüldüğü not edilmiştir (26).

Hipotiroidide tiroit hormon replasmanı ile kolestaz genellikle kısa sürede düzelir.

2.3.10. Otoimmünite İlişkili Kolestatik Durumlar

Primer biliyer siroz (PBS), primer sklerozan kolanjit (PSK), immünglobulin G4 ilişkili kolanjiopati, *graft versus host* hastalığı (GVHD), otoimmün hepatit gibi durumlar immünite ilişkili kolestaz nedenleridir.

Primer Biliyer Siroz, Primer Sklerozan Kolanjit

Primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) interlobüler ve büyük safra kanallarının immün aracılı hasarlanmasından kaynaklanan, genetik yatkınlığın söz konusu olduğu, kronik ve ilerleyici hastalıklardır.

PBS intrahepatik safra kanallarının destrüksiyonu, portal inflamasyon, siroz ve karaciğer yetmezliği ile; PSK ise intra ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve obliteratif fibrozisi, diğer kanal segmentlerinin ise dilatasyonu ile karakterizedir (14). Her iki hastalık da erişkinlerde daha sık görülmekle beraber özellikle immün disregülasyon durumunda çocuklarda da görülebilmektedir.

PSK idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyal enfeksiyonlar, ksenobiyotikler gibi dış etkenlerle tetiklenebilir. Yaklaşık %80'i inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkilidir (15). Bunun dışında psöriazis, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir.

Hastalığın patofizyolojisinde ilk dönemde inflamasyon, sonrasında ise toksik hasarlanma ön plandadır. Genelde erken inflamatuvar dönemde herhangi bir bulgu vermez. Bu dönem uzun yıllar sürebilir ve hastalık siroz ve portal hipertansiyon bulgularıyla geç dönemde tanınabilir.

Erken dönemde inflamasyona bağlı safra yollarındaki hasarlanma, safra asitlerinin, çevreleyen stromaya sızmasına neden olur. Periduktal stroma ve hepatositlerin safra asitlerine dirençli olmayan bazolateral membranları toksik düzeyde safra asidine maruz kalır ve sonuçta toksik hasarlanmaya bağlı inflamasyon devam eder (24).

Hastalığın erken saptanması için kullanılacak bir belirteç henüz bulunamamıştır. Geç dönemde, kolestaz ortaya çıktığında bilirübin, ALP ve GGT yüksekliği görülebilir. Transaminaz artışı da sıklıkla mevcuttur. PSK'da manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) erken tanıda yardımcı olabilir. PBS'de ise görüntüleme yöntemleri çok faydalı değildir; tanı için genellikle karaciğer biyopsisi gerekir (24).

Erişkinde görülenden farklı olarak çocuklarda PSK'ya yüksek IgG ve otoantikör düzeyleri de sıklıkla eşlik eder ve karaciğer biyopsisi OİH ile benzer özellikler sergiler. Bu durum overlap sendrom olarak adlandırılır.

Tedavide antiinflamatuvar ve antifibrotik yaklaşımlar kullanılmalıdır. Özellikle overlap sendromlu çocuklar immünsüpresif tedaviden genelde fayda görür (3).

İmmünglobulin G4 ilişkili Kolanjiopati

İmmünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık sıklıkla otoimmün pankreatit ve diğer fibrozan durumlara eşlik eden, tutulan dokunun IgG4 pozitif plazma hücreleriyle infiltrasyonu ve sıklıkla artmış serum IgG4 düzeyiyle ilişkili, etiyojisi bilinmeyen fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Safra yollarının tutulması durumu IgG4 ilişkili kolanjit olarak adlandırılır (15).

IgG4 ilişkili hastalık çeşitli organ tutulumlarıyla beraber gidebilmekle birlikte IgG4 ilişkili pankreatit/otoimmün pankreatit ve IgG4 ilişkili kolanjit, göz tutulumu sonrası en sık görülen organ tutulumlarıdır (51).

IgG4 ilişkili kolanjit daha çok erişkinlerde görülmekle beraber özellikle adolesanlarda görülen vakalar da bildirilmiştir (52). Biyokimyasal ve kolanjiyografik özellikleri açısından primer sklerozan kolanjite benzer (51).

Tanı için altın standart histolojik **konfirmasyondurdoğrulamadır;** semptomlar, serolojik ve radyolojik bulgular sadece destekleyicidir (51).

IgG4 ilişkili hastalık antiinflamatuvar tedaviye sıklıkla yanıt verir. Tedavide ilk basamak steroiddir. İdame tedavide hastalık modifiye edici ajanlar ve rituksimab kullanılabilir (51).

Graft versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı (GVHD) hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişebilen, donör lenfositlerin [in](#) aracılık ettiği immünolojik reaksiyon sonucu alıcının çeşitli organlarında fonksiyon bozukluğunun gelişebildiği bir klinik durumdur. Hepatobiliyer sistem, [deri](#) ve bağırsaklar en sık tutulan organlardır (15).

Akut GVHD'de hepatositlerde balonlaşma ve kolestaz, apoptoz, karaciğer lobüllerinde lenfositik infiltrasyon gibi hepatit benzeri, spesifik olmayan bulgular görülür ve sıklıkla küçük safra kanalları tutulur (14). Kronik GVHD'de ise portal alanlarda lenfosit, plazma hücreleri ve eozinofil infiltrasyonu ile interlobüler safra kanallarında hasarlanma görülür. Kronik GVHD'nin geç döneminde safra kanallarının kaybı görülebilir (14).

Tedavisi destekleyicidir, steroid yararlı olabilir.

Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit (OİH) kadınlarda daha sık olarak her yaşta görülebilen, başlangıç klinik bulguları halsizlikten akut karaciğer yetmezliğine

kadar değişebilen, genellikle ALT ve AST yüksekliğiyle ve değişken derecede kolestazla seyreden bir hastalıktır.

Serum IgG düzeyinde yükseklik ve antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver kidney mikrozomal antikor (anti LKM) gibi antikorlardan en az birinin pozitifliği OİH'yi düşündüren laboratuvar bulgularıdır (53).

OİH serolojik test sonuçlarına göre iki tipe ayrılır. Tip 1 OİH tüm OİH'lerin yaklaşık %80'ini oluşturur ve ANA ve/veya ASMA pozitifliğiyle seyreder. Tip 2 OİH ise küçük çocuklarda daha sık görülür ve anti-LKM pozitifliği mevcuttur (53)

OİH tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Biyopside [interfaz ara yüz](#) hepatiti, lenfoplazmositik infiltrasyon, köprüleşme nekrozları, rozet formasyonu görülür.

Tedavisinde immünsüpresif ajanlar kullanılır. Prognozu genel olarak iyidir ancak özellikle tip 2 OİH'de tedavi kesimi sonrası relaps görülebilir (53).

2.3.11. Kardiyak Hastalıklar

Kalp yetmezliğinde karaciğer enzimlerinde asemptomatik artıştan akut karaciğer yetmezliği ve siroza kadar geniş bir spektrumda hepatik etkilenme görülebilir. Hepatik etkilenmenin gelişmesinde hem yüklenmeye bağlı konjesyon hem de karaciğere yeterli kan pompalanmasına bağlı iskemi rol oynar.

Hepatik konjesyon hafif derecede hiperbilirübinemiye neden olur. Hiperbilirübinemi genelde unkonjügedir ancak kojuge hiperbilirübinemi de görülebilir. Tekrarlayan kalp yetmezliği ataklarında sarılık giderek artabilir. Kalp yetmezliğine bağlı hepatik kan akımının azalması hepatik nekroza ve iskemik biliyer değişikliklere, safra trombüsleri oluşmasına ve kolestaza neden olur. Bilirübin -stazı konjesyon nedeniyle sinüzoidal ve hepatik venüllerde dilatasyon gelişmesine bağlı kompresyonla daha da artar (31). İskemik hepatit miyokard infarktı, masif pulmoner emboli, aritmi, kardiyak tamponad gibi nedenlerle meydana gelir ve transaminazlarda ani meydana gelen 20 kattan fazla artış ve çabuk düzelme ile karakterizedir. Bu sırada

serum bilirübin düzeyi de artar ve en yüksek düzeye transaminazlar düşmeye başlarken ulaşır (31).

Kardiyak hastalıklara bağlı kolestazın prognozu alta yatan hastalığa bağlıdır.

2.3.12. İlaç ve Toksinler

İlaca bağlı hepatotoksisite sistemik ilaç hipersensitivite sendromundan izole kolestaza kadar farklı formlarda ortaya çıkabilir. Hasar hepatoselüler, kolestatik veya karışık tipte olabilir. Kolestatik ve karışık tipte olanlar ilaç ilişkili karaciğer hasarı vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur (26).

Bir ilaç iki farklı mekanizmayla kolestaza neden olabilir: Hepatoselüler taşıyıcıların ekspresyonunu ve/veya fonksiyonunu azaltarak safra sekresyonunu hepatoselüler düzeyde bozabilir ya da safra yollarında ve kolanjiyelüler düzeyde idiyosenkratik bir inflamatuvar yanıt ya da hipersensitivite reaksiyonunu tetikleyerek duktal kolestaza neden olabilir (11, 21). Nadiren kaybolan safra kanalı sendromunun indüklenmesi ve biliyer siroz gelişimi şeklinde üçüncü bir mekanizma söz konusu olabilir (11).

Antimikrobiyaller, kemoterapötikler, oral kontraseptifler ve bitkisel ürünler kolestaz oluşumunda en sık suçlananlardır (9).

Yaş, cinsiyet, ilacın dozu, beraber alınan diğer ilaçlar gibi pek çok faktör ilaç ilişkili karaciğer hasarı gelişme riskini etkiler (11). Yenidoğanlar, ilaçların metabolize edilmesinde rol alan enzimlerin immatüritesine bağlı olarak ilaç ilişkili hepatotoksisiteye daha yatkındır (3).

İlaç hepatotoksisitesinin patofizyolojisi net olarak anlaşılmamakla birlikte özellikle idiyosenkratik reaksiyonlar ilaçların metabolize edilmesindeki genetik değişikliklere bağlı olabilir. Ayrıca safra transport proteinlerindeki genetik varyasyonlar da ilaç ilişkili kolestaza yatkınlık doğurabilir (21).

İlaca bağlı kolestaz akut veya kronik olabilir. Kolestaz asemptomatik olabileceği gibi hafif duktopeniyle ya da inflamasyon, fibrozis, safra yollarının ağır hasarı sonucu kalıcı kolestaz ile de gidebilir.

Tanıda klinik şüphe, ayrıntılı ilaç kullanım öyküsü ve diğer nedenlerin dışlanması önemlidir. Döküntü, artralji, eozinofili gibi bulguların olması ilaç ilişkili kolestaz için ipucudur (54). 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 (11). Kolestazın uzun sürmesi ya da ağır olması durumunda karaciğer biyopsisi karaciğer hasarının tipini belirlemek ve diğer nedenleri dışlamak için gerekebilir.

Neden olan ilacın kesilmesi dışında etkin bir tedavisi olmamakla beraber UDCA'nın bazı vakalarda faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (11).

İlaç ilişkili kolestatik hasar hepatoselüler hasara göre daha iyi prognozudur. İlacın kesilmesi sonucu çoğu hasta 3 ay içinde tamamen düzelmekle beraber bazen karaciğer nakli ihtiyacı ve ölüm de söz konusu olabilmektedir (11). Sarılık en önemli prognostik faktördür (26).

2.3.13. Parenteral Beslenme

İntestinal yetmezlik, enteral beslenmenin tolere edilememesi, yetersiz enteral beslenme ya da uzun süreli enteral beslenememe gibi durumlarda gerekli olan besin maddeleri, vitamin, su ve mineraller intravenöz yolla verilebilir. Bu şekilde sağlanan beslenme parenteral beslenme olarak adlandırılır.

Parenteral beslenen çocuklarda kolestaz sık görülen bir problemdir. Özellikle preterm yenidoğanlarda eşlik eden solunum problemleri, hipoksi, asidoz, nekrotizan enterokolit gibi diğer medikal problemler kolestaz gelişimini kolaylaştırır (7). Farklı kaynaklarda on-on beş günden uzun süre parenteral beslenen hastaların %56,7-%84,2'sinde kolestaz geliştiği belirtilmektedir (16, 31).

Parenteral beslenme ilişkili kolestazın patofizyolojisi komplikedir, pek çok faktör rol alır (55).

Enteral beslenmenin olmayışı durumunda safra kesesinin boşalmasını uyaran kolesistokinin salgısı azalır; safra stazı, safra çamuru ve taş oluşumu sonucu kolestaz meydana gelir. Ayrıca bağırsak hareketleri azalır, bağırsak immünitesi ve mukozal iyileşme bozulur, bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyon gerçekleşir. Sonuç olarak dolaşıma geçen bakterilere ait endotoksinler safra akımında azalmaya neden olarak kolestaz oluşturur (26,

31). Açlıkta enterohepatik dolaşımın bozulması da kolestaz oluşumuna katkı sağlar (16).

Parenteral beslenme ürünü içindeki bakır ve manganez gibi metaller, fitosterol gibi toksik maddeler de kolestaza neden olabilir (3, 16). Fazla [lipidlipit](#) ayrıca proinflatuvar sitokinlerin salınımını uyararak ve safra atımı düzenleyicilerinden FXR'ı antagonize ederek safra asitlerinin transportunu bozar (3, 16). Çok miktarda soya temelli [lipidlipit](#) verilmesi ya da çok miktarda [glukoz](#) verilmesi ve insülin düzeyinin yükselmesiyle [lipidlipit](#) sentezinin uyarılması, [lipidlipit](#)lerin transportu ve lipoprotein oluşumu için karaciğer kapasitesinin aşılmasına yol açar. Sonuç olarak [lipidlipit](#)ler hepatositlerde birikerek steatoz ve kolestaza neden olur. Bu durum özellikle insülin direnci varlığı ve parenteral beslenmenin sürekli infüzyon halinde uygulanması durumunda gerçekleşir (26).

Parenteral beslenme ihtiyacı olan hastalarda altta yatan ve kolestaz ve karaciğer disfonksiyonuna neden bir hastalık da bulunabilir.

Parenteral beslenme ilişkili kolestaz sıklıkla geri dönüşlüdür, erken tanınması önemlidir (55). Kolestazın parenteral beslenme ilişkili olduğuna karar verildikten sonra beslenme [solüsyonunun](#) içeriğinin düzenlenmesi, parenteral beslenmenin [sıklık döngüsel](#) verilmesi ve enteral yolla beslenmenin başlaması genellikle kolestazın düzelmesi için yeterlidir.

Enteral beslenme safra akımını, safra kesesi kasılmasını, bağırsak hareketliliğini artırır. Trofik beslenmenin dahi kolestazın gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (6). Parenteral beslenme bağımlı hastalarda metronidazol kullanımı bakteriyel aşırı çoğalmayı engelleyerek kolestaz gelişimini önlemede etkili olabilir (26). UDCA uzun süreli parenteral beslenme gereksinimi olan hastalarda kolestazı önlemek için kullanılabilir (31).

Parenteral beslenme ilişkili kolestazın prognozu sıklıkla parenteral beslenme gerektiren duruma bağlıdır.

2.3.13.2.3.14. Kolestatik Sendromlar

Alagille Sendromu

Alagille sendromu *JAG1* veya *NOTCH2* geninde mutasyon sonucu gelişen, otozomal dominant kalıtılan, değişken penetranslı bir sendromdur.

Biçimlendirilmiş: Numaralandırılmış ana hat + Düzey: 3 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, ... + Başlangıç: 14 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0 cm + Girinti yeri: 1,27 cm

JAG1 mutasyonunun sıklığı 1/30_000 olarak gösterilmiştir ancak sendromun insidansı 1/70_000-100_000 olarak belirtilmektedir (6, 56).

Safra yolları başta normalken zamanla intrahepatik safra yollarında bilinmeyen bir mekanizma ile sayıca azalma olur ve buna bağlı kronik kolestaz gelişir. Karaciğer bulguları dışında konjenital kalp hastalığı, göz anomalileri, tipik yüz görünümü ve kelebek vertebra gibi iskelet anomalileri de görülebilir. Bu tutulumlar tanı kriterleri içerisinde yer alırken daha nadir olarak böbrekte yapısal anomaliler ve damarsal malformasyonlar da görülebilir (26).

Semptomatik hastalar genel olarak doğumda ya da yaşamın ilk üç ayında sarılık, ALP yüksekliği ve konjuge hiperbilirubinemi ile bulgu verir (56). Tipik yüz görünümü sıklıkla 2 yaş civarında belirginleşir. Karaciğer tutulumu hafif kolestaz ve kaşıntıdan progresif karaciğer yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir. Yine bazı çocuklarda sarılık giderek düzelebilirken çoğunlukla safra yollarının obliterasyonu ilerleyicidir ve yaşla artarak siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine neden olur (3, 26). Aynı aile içinde bile hepatik tutulumun ciddiyeti farklı olabilir hatta bazı hastalarda mutasyon olmasına rağmen hiç karaciğer bulgusu olmayabilir (56).

Tanı klinik kriterlerle konur. **Tanı için k**Kronik kolestaz, konjenital kalp hastalığı, iskelet anomalisi, posterior embriyotakson, atipik yüz görünümü olarak belirlenmiş beş major kriterden üçü sağlanmalıdır.

Karaciğer biyopsisi tanıda yardımcıdır; safra kanallarındaki duraklamayı gösterir. Hastalık progresif olduğu ve safra yolları doğumda normal olduğu için yenidoğan döneminde yapılan biyopside tipik bulgular görülmeyebilir (56).

Tedavisi semptomatiktir. Özellikle kaşıntı sık ve kontrol edilmesi zor bir semptomdur.

Prognozu karaciğer tutulumu ve kardiyak tutulum belirler (56). Hastaların yaklaşık yarısında 20 yaşına kadar kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle ya da hayat kalitesinin artırılması amacıyla -karaciğer transplantasyonu gerekir (57, 58). Sirozdan bağımsız olarak HCC gelişme riski vardır (4). Karaciğer komplikasyonları kolestaz bulguları düzelen ya da

ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan hastalarda da görülebildiğinden bu hastaların ömür boyu yakın takibi gerekir (57).

Caroli Hastalığı

Caroli hastalığı orta ve büyük intrahepatik safra yollarının multifokal, segmental, sakküler ya da fusiform dilatasyonu ile karakterizedir. Siliopati grubundadır ve sıklıkla konjenital hepatik fibrozis ile seyrederek [ki bu durumda Caroli sendromu olarak adlandırılır](#).

Tanı USG, ERCP, MRCP ile konabilir ve tedavide sıklıkla safra stazını ve taş oluşumunu önlemek amaçlı UDCA kullanılır. Karaciğer nakli küratif tedavidir (4).

Artrogripozis- Renal Disfonksiyon- Kolestaz Sendromu

Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu nadir görülen; otozomal resesif kalıtılan; karaciğer, böbrek, cilt, iskelet sistemi ve santral sinir sistemi gibi farklı sistemlerin tutulumuyla seyreden bir hastalıktır.

Karakteristik özellikleri olan artrogripozis, renal tübüler asidoz, neonatal kolestatik sarılık dışında iktiyozis, trombosit anormallikleri, korpus kallozum agenezisi, konjenital kardiyovasküler anomaliler, sağırılık, tekrarlayan enfeksiyon, koagülasyon bozukluğu gibi bulguları da olabilir.

Tanı için klinik özelliklerin hastalığı desteklemesi, GGT düşüklüğü ve karaciğer biyopsisi bulguları önemlidir. Kesin tanı genetik analizle konur.

Spesifik tedavisi yoktur. Destek tedavisi önerilir.

Prognozu genel olarak kötüdür; hastaların büyük kısmı ilk yıl içinde kaybedilir (59).

2.3.14-2.3.15. İdiyopatik Neonatal Hepatit

Spesifik nedeni saptanamayan ve karaciğerin patolojik incelemesinde karakteristik bazı özellikler görülen intrahepatik kolestatik vakaları idiyopatik neonatal hepatit olarak gruplanır (60). Daha önce neonatal hepatitin en sık nedeni iken benzer klinik ve histolojik bulgu veren spesifik hastalıkların tanımlanması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi sonucu oranı giderek azalmaktadır (7, 8).

Uzamış kolestatik sarılık olması; karaciğer biyopsisinde çok çekirdekli dev hücreler, bozulmuş hepatik yapı, fokal hepatosit nekrozu, portal

alanlarda inflamatuvar infiltratlar gibi spesifik patolojik bulgular ve diğer nedenlerin dışlanmasıyla tanı konur (8).

Prognozu değişkendir. Sarılık genellikle 3-4 ay içinde düzelir. Sarılığın daha uzun süre devam etmesi durumunda altta yatan olası bir neden için ek araştırmalar yapmak gerekir (8).

2.3.15-2.3.16. Diğer Nedenler

Kawasaki hastalığı ile akut streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlarda safra kesesi hidropsu görülebilir ve **obstruktöbstrüktif** sarılığa neden olabilir (61).

Henoch-Schönlein purpurası HSP bir lökositoklastik vaskülitir. Safra kesesini tutarak akut akalkülöz kolesistite ve peribilyer damarları tutarak biliyer iskemiye, safra yollarının stenozuna ve **obstruktöbstrüktif** sarılığa neden olabilir (31).

Hepatik venooklüziv hastalık (**sinüzoidal obstrüksiyon sendromu**), hepatik sinüzoidlerde mikrotrombüsler oluşumu sonucu hepatik disfonksiyonla seyreden, özellikle hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi gören çocuk ve erişkinlerde sıklıkla görülen bir durumdur. Sarılık, hepatomegali, asit, hepatik sentez fonksiyonlarının bozukluğunu düşündüren laboratuvar bozukluklarıyla seyreder. Tanıda doppler USG ile portal venöz akımda azalmanın gösterilmesi önemlidir (3). Spesifik tedavisi yoktur, destek tedavisi yapılır.

Trizomi 21'de intrahepatik safra yollarında duraklama görülme riski 100 kata kadar artmıştır ancak çoğunlukla hafif ve geçicidir (12). Patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir.

2.4. Kolestazlı Hastanın Değerlendirilmesi

Safranın yapısında safra asitleri, fosfolipidlipitler, kolesterol, bilirübin, elektrolitler, ağır metaller, ksenobiyotikler ve çeşitli metabolitler bulunmakla beraber kolestazın tanınmasında temel olarak konjuge bilirübin kullanılır (2). Açlık serum safra asidi düzeyi kolestaz için en **sensitif duyarlı** testtir ancak klinikte genelde ölçülmez (10).

Kolestaz şüphesi varlığında öncelikle sarılık, idrar renginde koyulaşma ve akolik gaita, özellikle büyük çocuklarda kolestaz nedenine bağlı olarak

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Otomatik

görülebilen yorgunluk, kaşıntı, karın ağrısı, bulantı gibi şikayetlerle karaciğer yetmezliğine bağlı görülebilecek olan kanama ve ekimoz gibi bulgular sorgulanmalıdır. Sarılık büyük çocuklar ve erişkinlerde daha geç görülen bir bulgu olmakla beraber hepatik atım fonksiyonlarının immatüritesine bağlı olarak neonatal dönemde sıklıkla kolestazın ilk bulgusudur (7). Kronik kolestazda yağda eriyen vitamin eksiklikleri sıklıkla görülür. A vitamini eksikliğinde görülebilen gece körlüğü; D vitamini eksikliğinde görülebilen kırıklar; E vitamini eksikliğinde görülebilen nörolojik defisit, pigmenter retinopati, ataksi, miyopati, oftalmopleji; K vitamini eksikliğine bağlı görülebilen kanama ve osteodistrofi sorgulanmalıdır (15).

Geçirilmiş ya da geçirilmekte olan bir enfeksiyon varlığı ile kolestaza neden olabilecek ilaç ya da yabancı madde kullanımı açısından ayrıntılı öykü alınmalıdır. Son altı hafta içinde alınmış herhangi bir ilaç ya da bitkisel ürün, tek doz alınsa bile, kolestaza neden olabilir (10, 11).

Mümkünse idrar ve gaita direkt olarak görülmeli, rengi değerlendirilmelidir.

Biliyer sistem bölgesinde yapılmış olan herhangi bir cerrahi işlem safra yollarına hasar vererek kolestaza neden olabileceği için operasyon öyküsü sorgulanmalıdır.

Ayrıntılı prenatal ve natal öykü ile aile öyküsü alınmalıdır. Gebelik sırasında geçirilen herhangi bir enfeksiyon ya da annenin gebeliği sırasında kolestazı olması, prematürite, intrauterin ya da neonatal dönemde hipoksi öyküsü, ailede benzer öykü olması ya da anne baba arasında akrabalık olması kolestaz nedeni hakkında ipucu verecektir.

Fizik muayene sadece karın muayenesi odaklı olmamalı; dismorfik özellikler, büyüme geriliği, nörolojik, pulmoner, kardiyak ve dermatolojik bulgular gibi ekstrahepatik bulgulara da dikkat edilmelidir. Enfeksiyon, septisemi, metabolik hastalık, hipopitüitarizm, neonatal hemokromatozis, safra yollarında akut tıkanıklık gibi durumlarda hasta kötü görünebilir ya da karaciğer yetmezliği bulguları gösterebilir. Ancak kronik tıkanıklıklar, biliyer atrezi gibi durumlarda hasta yanıltıcı olarak sağlıklı görünümde olabilir (62).

Yine metabolik hastalığı olan infantlarda beslenme güçlüğü, kilo alamama, hipoglisemi ve hipotoni görülebilir (7).

Infantta mikrosefali, trombositopeni, korioretinit olması konjenital enfeksiyon; büyük çocukta gözde Kayser Fleischer halkası görülmesi Wilson hastalığı; periferik pulmoner stenoza bağlı üfürüm duyulması Alagille sendromu; anormal nörolojik muayene bulgularının olması metabolik ve mitokondriyal hastalıklar için ipucu olabilir. Özellikle- kronik kolestazda ciltte hiperpigmentasyon görülebilir (15).

Karın muayenesinde karaciğerin büyüklüğüne ve kıvamına dikkat edilmelidir. Sert ve nodüler bir karaciğer kronik bir hepatobiliyer hastalığı, yenidoğanda büyük ve hassas bir karaciğer biliyer atreziyi veya- depo hastalıklarını düşündürür. Ayrıca kronik karaciğer yetmezliğine bağlı gelişebilecek olan asit, palmar eritem, kaput medusa, spider anjiom, jinekomasti, sekonder amenore ve splenomegali gibi bulgular da değerlendirilmelidir.

Ekstrahepatik obstrukobstrüktif kolestaz için karın ağrısı, safra kesesinin ya da karında bir kitlenin palpe edilmesi, kolanjit bulguları olması ve daha önce biliyer cerrahi geçirilmesi ipucu verir (54).

Kolestaz şüphesi olan hastada başlangıçta serum bilirübin düzeyi ölçülür ve idrarda bilirübin varlığı araştırılır. İdrarda bilirübin olması konjuge hiperbilirübinemiyi düşündürür ve sarılık henüz görünür hale gelmeden kolestazı tespit etmeyi sağlayabilir (2).

Hepatoselüler hastalıklarda hem konjuge hem unkonjuge bilirübin düzeyi artar. Serum bilirübin düzeyi ölçümünde daha çok diazot (*Van den Bergh*) yöntemi kullanılır. Bu yöntemle ölçülen direkt bilirübin terimi delta bilirübin olarak adlandırılan, albümine kovalent bağlanmış konjuge bilirübin kompleksini de kapsar (1, 8). Delta bilirübin albüminle birlikte metabolize edilir; yarı ömrü albümin gibi yirmi bir gündür ve daha büyük bir molekül olduğu için safra ya da idrarla atılımı zordur (8). Bu nedenle direkt bilirübin değeri gerçek konjuge bilirübin değerinden bir miktar daha yüksek ölçülür ve delta bilirübin konjuge hiperbilirübineminin daha uzun sürüyor gibi görünmesine neden olabilir (2).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: İtalik

Kolestazın çok geniş bir ayırıcı tanı listesi olup kolestazın saptanmasında ve saptandıktan sonra etiyojisi ve komplikasyonlarını göstermede kullanılması önerilen birinci ve ikinci basamak tetkikler Tablo 2.3'te verilmiştir (2).

AST, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) gibi kolestazın enzimatik belirteçleri ile albümin ve pıhtılaşma faktörleri gibi karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren proteinlerin düzeyi ilk aşamada ölçülmelidir.

Transaminazların yüksek ölçülmesi kolestazın nedenine ya da prognozuna yönelik net bilgi vermez. Hiperbilirubinemi ALT ve AST'de yükseklik ve ALP'de hafif yükseklik ya da hiç yükselme olmamasıyla beraberse hepatoselüler sarılık ön planda düşünülmelidir. Bu durum genelde iskemi, toksin, viral enfeksiyon ve iyatrojenik hasar durumlarında görülür. Safra çamuru bazen AST'de hızlı yükselme ve sonrasında hızlı düşme ile karakterize olabilir (22).

GGT düzeyi de kolestazda genel olarak yükselmekle beraber safra asit sentez defektlerinde, bazı hipofizer yetmezlik vakalarında ve PFIC1 ve 2'de normaldir ya da azalmıştır.

Karaciğerin sentez fonksiyonunun bozulduğunu gösteren uzamış protrombin zamanı, albümin düşüklüğü, hipoglisemi ve amonyak düzeyinde yükseklik genel olarak ağır hepatik etkilenmenin belirtileridir.

İlk basamak laboratuvar tetkiklerinden sonra intra-ekstrahepatik kolestaz ayırımının yapılması için görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

Abdominal USG ucuz ve noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi ile kolestazın değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemidir (13). Dilate kanalların görülmesini sağlayarak kolestazın intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerinin ayırt edilmesinde sıklıkla yeterlidir (10, 11). USG karaciğerin yapı ve büyüklüğü, safra kesesi varlığı ve büyüklüğü, safra yollarındaki taş ve çamur yapıları, asit varlığı, safra sisteminde kistik veya obstruktif dilatasyonlar, obstrüksiyona neden olabilecek kitle lezyonları, damarsal anormallikler ya da dalak anomalileri gibi bulguların saptanmasında

Tablo 2.3. Kolestaz tanı ve ayırıcı tanısında birinci ve ikinci basamak tetkikler (2).

Birinci basamak değerlendirme

Fraksiyone serum bilirübin

Konjuge/unkonjuge bilirübin

Kolestazın enzimatik ölçümleri

Alanin aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz

Alkalen fosfataz

5' nükleotidaz

Gama glutamil transpeptidaz

Tam kan sayımı

Karaciğer fonksiyon testleri

Serum albümin düzeyi

Serum amonyak düzeyi

Serum kolesterol düzeyi

Serum glukoz düzeyi

Protrombin zamanı (PT)

Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT)

Koagülasyon faktörleri

Tiroit fonksiyon testleri

Tiroit stimüle edici hormon

Serbest T4 düzeyi

Karın ultrasonografisi

İdrar tahlili

pH ve dansite, protein, lökosit esteraz, nitrit, lökosit sayısı

Bakteriyel kültürler

Kan, idrar, göbek, asit sıvısı...

Viral çalışmalar

Hepatit A, B serolojisi

Hepatit C viral yükü

Tablo 2.3. *devam* Kolestaz tanı ve ayırıcı tanısında birinci ve ikinci basamak tetkikler (2).

Adenovirüs, sitomegalovirüs (CMV), enterovirüs, Epstein-Barr virüsü (EBV), influenza virüsü, insan immünyetmezlik virüsü (HIV), herpes simpleks virüs (HSV), varisella serolojisi

İkinci basamak değerlendirme

Metabolik çalışmalar

Serum alfa-1-antitripsinA₁ düzeyi

İdrar ve serum amino asitleri

İdrar organik asit analizi

Serum seruloplazmin düzeyi

Laktat ve pirüvat düzeyi

Ter testi

İdrar ve serum safra asidi analizi

Otoimmün belirteçler

Antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver kidney mikrozomal antikor (anti LKM-1)

Genetik çalışmalar

Progresif familial intrahepatik kolestazFIG, Alagille sendromu, kistik fibrozis, alfa-1-antitripsinA₁ eksikliği

Beslenme durumu

Yağda çözünen vitamin düzeyleri

Karaciğer biyopsisi

Histoloji

İmmünohistokimya

Elektron mikroskopisi

Görüntüleme yöntemleri

Hepatobiliyer sintigrafi

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografiRCP

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografiMRCP

!Kısaltmaların açık şekillerini yazalım mı?!

yararlı olduğu gibi çocukluk çağında biliyer [obstrukobstrüksiyonun](#) en sık nedeni olan kolelitiazis ve koledokolitiazis tanısında da faydalıdır. [Büyükülüğü](#) 1,5 mm'den [fazla olana](#) [büyük](#) taşlar için USG oldukça [duyarlı ve özgül](#) [ikensensitif ve spesifikken](#), safra kanalındaki taşlar için duyarlılığı azalmaktadır. Safra yollarındaki taşların tanı ve tedavisinde altın standart ERCP'dir (2).

USG biliyer kistleri de gösterebilir ancak [sensitivitesi-duyarlılığı](#) düşüktür. Bu nedenle USG ile kistten şüphe duyulursa MRCP gibi kesitsel bir yöntemle ek görüntüleme yapmak uygun olacaktır. Yine ana safra kanalının alt kısımları ve pankreasın görüntülenmesinde de USG yetersiz kalacağından şüphe olması durumunda kesitsel görüntüleme yapılması önerilir.

Taş dışında tümör, kist, striktür gibi ekstrahepatik biliyer [obstrukobstrüksiyon](#) nedenlerinde de ERCP tanı ve tedavide yararlıdır (11). ERCP her ne kadar ekstrahepatik biliyer sistemin görüntülenmesinde altın standart olsa da komplikasyon riski oldukça yüksektir. Deneyimli kişilerce yapılsa dahi yaklaşık %3-5 oranda pankreatite neden olur (11). Bu nedenle tedavi edici bir girişim gerektirmeyeceği öngörülen vakalarda [noninvaziv](#) MRCP [noninvaziv ve](#) daha güvenli bir yaklaşım olacaktır (13).

Hepatobiliyer sintigrafi damar içine radyoaktif madde verilmesi ve aralıklı görüntülemeyle safra yollarının devamlılığının gösterilmesi esasına dayanır. Biliyer atrezi tanısında [sensitivitesi-duyarlılığı](#) %97-100 arasında değişir ancak [spesifitesi-özgüllüğü](#) %33-91 gibidir (63). [Spesifitesinin Özgüllüğü](#) düşük olması ve radyoaktif madde kullanılması nedeniyle ilk basamakta [genelliklesıklıkla](#) tercih edilmez.

Görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir mekanik [obstrukobstrüksiyon](#) gösterilemezse ve klinik özellikler ekstrahepatik kolestazı düşündürmüyorsa intrahepatik kolestaz nedenleri açısından öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ışığında ek laboratuvar [tetkikleri](#) ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıya gidilmeye çalışılmalıdır (15).

Kolestaz saptandıktan sonra sık ve tedavi edilebilen nedenlerden biri olan enfeksiyöz nedenleri öncelikle ekarte etmek gerekir. İdrar tahlili, gerek duyulursa idrar ve kan kültürü ve viral etkenlere yönelik çalışmalar yapılabilir.

Hipotirodi ve kistik fibrozis, kolestaza neden olabilen ve ülkemizde yenidoğan tarama programında yer alan hastalıklardır. Bu nedenle kolestazla başvuran bir yenidoğanda tarama testlerinin sonuçları tekrar gözden geçirilmelidir (1).

İkinci basamaklı değerlendirilmede daha nadir görülen metabolik ve genetik nedenlere yönelik tetkikler yapılır. Serum ve idrar amino asit profili, serum amonyak düzeyi, idrar organik asitleri, laktat ve pirüvat, idrarda redükta madde, aile öyküsü varsa otoimmün belirteçler ve otoantikörler değerlendirilebilir. Yine safra yollarının yapısını değerlendirmek için ERCP ve MRCP, karaciğerin yapısını değerlendirmek üzere karaciğer biyopsisi ve bazı kolestatik sendromların tanısı için genetik analiz gerekebilir.

Karaciğer biyopsisi perkütan ya da intraoperatif olarak yapılabilir. On40 ve daha fazla portal alanın görülmesi sıklıkla tanı için yeterlidir (14). Karaciğer biyopsisinde kanaliküller ve hepatosit sitoplazması içinde safra stazı görülür. İlk olarak periportal hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu olur (22). Dev hücre formasyonu ve parankimde köpüksü dejenerasyon da tüm nedenlerde görülebilen bulgulardır. Uzun süreli ağır kolestazda bilirubin depolanması ve kanaliküler dilatasyon portal alan dışına ilerler (14).

Karaciğer biyopsisi biliyer atrezi, A1AT eksikliği, Alagille sendromu, neonatal sklerozan kolanjit, viral enfeksiyonlar, metabolik karaciğer hastalıkları, PFIC, depo hastalıkları ve idiyopatik neonatal hepatit gibi kolestaz nedenlerinin gösterilmesinde yararlıdır (6).

Tanıda kullanılan tüm bu yöntemlere rağmen bazı hastalarda kolestazın nedeni tespit edilememektedir. Ancak genetik testler, ekzom ve genom sekanslama, hedeflenmiş gen panellerinin daha geniş kullanım kazanmasıyla tanısı belirsiz kolestazlı hasta sayısı giderek azalmaktadır (1).

Kronik kolestazda yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K ve K vitaminlerinin eksikliği sıklıkla görülür. Çocuk bu açıdan da değerlendirilmelidir.

2.4.2.5. Kolestazlı Hastanın Tedavisi ve Yönetimi

Mümkünse kolestazın nedeninin saptanması etiyojolojiye yönelik tedavi verilebilmesi için elzemdir. Örneğin sepsise bağlı kolestaz gelişiren bir

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 1,25 cm, İlk satır: 0 cm, Numaralandırılmış ana hat + Düzey: 2 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, ... + Başlangıç: 3 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0 cm + Girinti yeri: 1,27 cm

hastada sadece sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve enfeksiyonun uygun şekilde tedavi edilmesi kolestazın düzelmesini sağlayacaktır.

Sınırlı sayıda kolestaz nedeninin spesifik tedavisi varken çoğu hastada sadece semptomlara ve komplikasyonlara yönelik tedavi ve izlem uygulanabilmektedir. Yine de tanının erken dönemde konması, medikal tedaviyle hayat kalitesinin yükseltilmesi ve beslenmenin optimal hale getirilmesiyle komplikasyonların önlenmesine katkı sağlaması nedeniyle önemlidir (6).

Kaşıntı kolestazlı hastada üç aylıktan itibaren gelişebilen, kontrol altına alınması zor olan ve hayat kalitesini önemli derecede etkileyen bir semptomdur. Daha çok el ve ayak içleri dahil ekstremitelerin distali etkilenir ve kaşıntı şiddeti diümal ritm gösterir. Kaşıntının patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılmamıştır, hidrofobik safra asitlerinin veya endojen opioidlerin birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (64).

Kaşıntıyı önlemek için oral UDCA, kolestiramin, rifampisin, fenobarbital, opioid antagonistleri kullanılabilir. Topikal tedaviler genellikle etkili değildir (64). Kolestazlı hastalarda adaptif mekanizmalarla *de novo* safra asidi sentezi çok azaltıldığı için safra asidi sentezini azaltmaya yönelik ilaçlar da faydalı olmayacaktır (24).

Kolestiramin bir anyon değiştirici reçinedir ve safra asitlerinin emilimini bloke ederek etki gösterir (16). Tadı nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Genellikle diğer ilaçlarla beraber kullanılır, tek başına etkinliği sınırlıdır (2).

Ursodeoksikolik asit (UDCA) safra akımını uyarmak için en sık kullanılan ilaçtır. Safra akımını artırdığı için biliyer basıncı da artırabileceği akılda tutulmalıdır (24). Kendisi hidrofilik bir tersiyer safra asidi olup normalde insan safra asidi havuzunun çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır (9, 21). Kolestazda kullanıldığında hidrofobik ve hepatotoksik olan safra asitlerinin yerini alır, hepatosit membranında hücreyi koruyucu ve stabilize edici etki gösterir, apoptozisi ve fibrozisi önler (16, 18, 21). Ayrıca MRP2, BSEP gibi kanaliküler atım pompalarını transkripsiyonel; MRP3 ve MRP4 gibi bazolateral atım pompalarını posttranskripsiyonel düzeyde uyararak safra asitlerinin hepatositlerden sistemik dolaşıma geçişine katkı sağlar (21).

UDCA'nın safra asitlerinin ciltte birikmesi nedeniyle meydana gelen kaşıntının kontrol altına alınmasında da katkı sağladığı düşünülse de bunu destekleyen net bir kanıt yoktur (11).

Fenobarbital ~~safrası~~ ~~safrası~~ bağımsız safra akımını artırarak etki gösterir (16).

Rifampisin bir pregnan X reseptör (PXR) agonistidir ve kolestaza bağlı kaşıntıda etkili olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. İdrar, gözyaşı ve diğer vücut sekresyonlarında turuncu renk değişikliğine neden olur. Kolestazlı hastalarda 2-3 ay kadar kullanım sonrası ilaç ilişkili hepatit ya da önemli düzeyde karaciğer disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle tedaviye düşük dozda başlanması ve doz artırımının yakın takip altında yapılması önerilir (11).

Sertralin ve oral opiat antagonistleri de kaşıntı için kullanılabilir ancak etki mekanizması ve etkinliği tartışmalıdır (11).

6-etilkenodeoksikolik asit gibi FXR agonistleri kolestaz tedavisinde umut vericidir; halen faz 2 çalışmaları yapılmaktadır (21).

Fototerapi, hemoperfüzyon ve plazmaferez gibi yöntemlerin de kontrol altına alınamayan kaşıntı için kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır (65).

Biliyer atrezi nedeniyle opere edilen hastalarda tekrarlayan kolanjit atakları görülebilmektedir. Kolanjit ataklarına karşı antibiyotik profilaksisi önerilebilir ancak etkinliği kısıtlıdır (62).

Kolestazlı çocukların yaklaşık %60'ında yağ malabsorpsiyonu, artmış enerji ihtiyacı, yağda çözünen vitaminlerin eksikliği gibi nedenlere bağlı büyüme geriliği vardır ve yakalama büyümesi için enerji desteğine ihtiyaç duyarlar (7). Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda enerji ihtiyacı %25-30 kadar artmıştır (2, 7). Enerji ihtiyacını karşılamak için oral beslenmenin artırılması tercih edilen yoldur ancak iştahsızlık da sık görüldüğü için malnütrisyonu önlemek amacıyla nazogastrik yolla besleme sıklıkla kullanılır.

Kolestazda uzun zincirli yağ asitlerinin sindirimi ve emilimi bozulur. Orta zincirli yağ asitlerinin emilimi safra gerektirmediği için kolestazlı hastaların beslenmesinde tercih edilir. Protein yıkımı artmıştır, özellikle dallı zincirli amino asitler için protein desteğine ihtiyaç duyarlar. Yağda çözünen ve emilim için miçel oluşumu gerektiren A, D, E ve K vitaminlerinin düzeyi

azalmıştır; düzeylerinin yakın takibi ve gerekirse yerine konması replasmanı gerekir. (4, 7) 1 mg/gün vitamin K, 1.500 U/kg/gün vitamin A, 500 U/kg/gün (1kg/gün mü yoksa sadece /gün mü? Kaynakya öyle yazsa bile biraz yüksek bir doz, konuşalım) vitamin D, 50 U/kg/gün vitamin E başlangıç dozları için yeterlidir (4). Ancak bu çocuklara yüksek dozlarda vitamin desteği verilse bile yeterli serum düzeyini devam ettirebilmek sıklıkla zordur, yakın serum düzeyi takibi ve destek dozlarının ayarlanması gerekir (2). (2)

Kronik kolestazlı hastada artmış kemik yıkımı ve azalmış kemik yapımı sonucu osteomalazi ya da osteoporoz görülebilir (64). Bu nedenle 1-2 yılda bir kemik mineral dansitesi ölçülmeli, gerekirse kalsiyum ve D vitamini desteği verilmelidir.

Kronik kolestazlı hastalarda portal hipertansiyon, varis oluşumu, HCC hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle 6-12 ay aralarla USG ile değerlendirme önerilir. Varis ve portal hipertansiyon varlığında β -blokör, varis ligasyonu, skleroterapi gibi yaklaşımlar kullanılabilir (64).

Portal hipertansiyonda varis kanamaları sık görülür. Splenomegali, trombositopeni, ağır portal hipertansiyon düşündürülen görüntüleme bulguları olan hastalara varis tespiti ve olası kanamayı önlemek için endoskopi yapılabilir, varislere skleroterapi ya da bant le ligasyonu uygulanabilir. Sirotik hastalarda kanamayı önlemek için nonselektif beta blokörler kullanılabilir. Tekrarlayan kanamaları olan hastalarda porto sistemik şant operasyonu düşünülmelidir (62).

Biliyer atrezi nedeniyle opere edilen hastalarda ilerleyen yaşlarda da tekrarlayan kolanjit atakları görülebilmektedir Kolanjit ataklarına karşı antibiyotik profilaksisi önerilebilir ancak etkinliği kısıtlıdır (62).

Kolestazın medikal ve cerrahi kontrolünün sağlanmasındaki gelişmeler sayesinde pediatrik kolestaz vakaları sıklıkla erişkin yaşlara ulaşmakta ve takiplerine erişkin gastroenteroloji departmanlarında devam etmektedir (62).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Vurgulu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

3. HASTALAR VE YÖNTEM

(66)

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne 2017 yılı içerisinde herhangi bir nedenle başvuran ve kan bilirubin düzeyi kolestazla uyumlu olan 0-18 yaş arası 111'i erkek, 105'i kız toplam 216 hasta dahil edildi. Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındaysa konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyse konjuge bilirubinün totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edildi (2-4).

Serum bilirubin düzeyi kolestazla uyumlu olan hastalar hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılan tarama ile aracılığıyla tespit edilerek hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları, tanıları retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları kullanılarak ulaşıldı.

Bilgisayar kayıtları ve hasta dosyalarından hastaların başvuru sırasındaki yaşları, yakınmaları (ateş, bulantı-kusma, akolik gaita, ishal, karın ağrısı, kaşıntı gibi), yakınmalarının ne kadar süredir olduğu, ilaç ya da bitkisel ürün kullanımı, doğum yaşı (prematüre, miad zamanında ya da postmatür) ve doğum şekli (sezaryen ya da normal spontan vajinal yol), anne baba akrabalığı, çevrede ya da ailede benzer durum olup olmadığı kaydedildi. Sarılık, hepatomegali, splenomegali, kronik karaciğer hastalığı bulguları gibi fizik muayene bulguları ile antropometrik ölçümler ayaktan hastalarda

Biçimlendirilmiş: Ortadan, Numaralandırılmış ana hat + Düzey: 1 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, ... + Başlangıç: 2 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0 cm + Girinti yeri: 1,27 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk,

Biçimlendirilmiş: Ortadan, Numaralandırılmış ana hat + Düzey: 1 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, ... + Başlangıç: 2 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0 cm + Girinti yeri: 1,27 cm

kolestazın tespit edildiği tarihteki poliklinik notlarından, yatan hastalarda ise klinik izlemlerindeki notlardan elde edildi. Ayrıca hastaların başka bir kronik hastalıklarının olup olmadığı, varsa kronik hastalık tipi, kolestazın ne kadar sürdüğü not edildi. Kolestazın ne kadar sürdüğü, hastanın çalışmaya dahil edildiği bilirübin düzeyinin saptandığı tarihten itibaren değerlendirildi ve gün olarak verildi. Kolestazı hala devam etmekte olan hastalarda verilerin toplandığı tarihe kadar olan süre gün olarak hesaplanıp kolestaz devam süresi olarak belirtildi. Kronik rahatsızlıklar kardiyak, metabolik, hematolojik-onkolojik, romatolojik, endokrinolojik, nörolojik, immünolojik, gastrointestinal sistem ilişkili ve diğer kronik hastalıklar olarak gruplandırıldı. Diğer kronik hastalıklar içerisine genetik hastalıklar, malformasyonlar, alerjiler, nefrolojik hastalıklar, prematürite komplikasyonları dahil edildi. Bu verilerden bir ya da birden fazlasına ulaşamayan hastalar çalışmadan çıkarılmadı; sadece o verilerin istatistiksel analizlerine dahil edilmedi. 2017 yılı içinde birden fazla bilirübin ölçümü olan hastaların kolestaz ile uyumlu olan ilk ölçümlerindeki verileri dikkate alındı.

Boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi Z-skorumları WHO Antro (0-5 yaş) ve WHO Antro Plus (>5 yaş) yazılımları kullanılarak hesaplandı. Yaşa göre ağırlık Z-skorumunun <-2 olması akut ve/veya kronik malnütrisyon, yaşa göre boy Z-skorumunun <-2 olması kronik malnütrisyon, yaşa göre vücut kitle indeksi Z-skorumunun <-2 altında olması akut malnütrisyon olarak değerlendirildi. Bu değerlerin ≤-3 olması ise ağır malnütrisyon olarak kabul edildi. VKI Z-skorumunun ≥+1 olması fazla kilolu olma, ≥+2 olması ise obezite olarak değerlendirildi (66).

Kolestazı 2017 yılı öncesinde saptanmış olup 2017 yılı içinde de devam eden hastalar eski; kolestazı ilk kez 2017 yılı içinde saptanmış hastalar yeni hasta olarak gruplandırıldı. Hastaların kolestaz için başka bir merkezde değerlendirilip değerlendirilmediği ayrıca not edildi.

Hastaların başvuru sırasındaki ve ölçülmüş en yüksek ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin, total protein, albümin düzeyleri değerlendirildi. ALT<40 U/L; AST<40 U/L; ALP 0-3 ay arasında 400-1000 U/L, 3-12 ay arasında 300-800 U/L, 1 yaş üzerinde 100-400 U/L; GGT 0-3 ay arasında

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,25 cm, Aralık Sonra: 0 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

<100 U/L, 3 ay üzerinde <40 U/L; total protein >6 g/dL; albümin >4 g/dL normal değerler olarak belirlendi (67, 68). Yenidoğan döneminde albümin düzeyi için alt sınır 3 g/dL olarak kabul edildi (69). GGT için yenidoğan farklı olabilir, birlikte bakalım.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Kolestaz etiyojisine yönelik viral seroloji veya viral yük, alfa-1-antitripsin düzeyi, seruloplazmin düzeyi, idrar ve kan amino asit analizi, tandem mass spektrometri, idrar organik asit analizi ve otoimmün belirteçlere bakılıp bakılmadığı; ter testi, görüntüleme, karaciğer biyopsisi ya da genetik analiz yapıp yapılmadığı not edildi. Bakteriyel ve fungal nedenler için kültür (kan, kateter, idrar, beyin omurilik sıvısı, yara yeri gibi) sonuçları değerlendirildi. Pozitif sonuçlanan tetkiklerin sonucu da kaydedildi. Etiyolojiye yönelik tetkiklerin yapılma zamanıyla ilgili bir kısıtlama yapılmadı; tanı anında ya da izlem sürecinde yapılan tüm etiyolojik araştırmaların sonuçları not edildi.

Kolestaz nedeni olarak belirlenen hastalık ve durumlar öncelikle intrahepatik ve ekstrahepatik olarak ikiye ayrıldı.

Ekstrahepatik nedenlere biliyer atrezi, kolelitiazis, safra çamuru ve maligniteye bağlı bası dahil edildi.

Intrahepatik nedenler enfeksiyöz etkenler, kalıtsal metabolik hastalıklar, otoimmünite ilişkili hastalıklar, sistemik hastalık ve durumlar ve diğer nedenler olarak ayrıca gruplandırıldı. Hasta sayısının az olması nedeniyle toksik nedenler ve idiopatik neonatal hepatit diğer nedenler grubuna dahil edildi.

Kesin tanısı sepsis; viral hepatit; sistemik viral, bakteriyel ya da fungal enfeksiyon; taşla ilişkili olmayan kolanjit ve kolesistit olan hastalar enfeksiyöz etkenlere bağlı kolestaz grubu içine dahil edildi.

PFIC grubu, metil malonik asidemi, arjininosüksinik asidüri, yağ asidi oksidasyon defektleri, galaktozemi, mukopolisakkaridozlar, Wolman hastalığı, Niemann Pick tip C, DGUOK (deoksiadenozinquanozin kinaz) gen defekti gibi spesifik metabolik hastalıklar ile kesin tanısı konamayan ancak metabolik veya mitokondriyal hastalık ön tanısı ile izlenen hastalar kalıtsal metabolik hastalıklarla ilişkili kolestaz grubu içerisinde değerlendirildi.

IgG4 ilişkili hastalık, sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit, otoimmünite ilişkili kolestaz grubuna dahil edildi.

Enfeksiyon ile ilişkili olmayan çoklu organ yetmezliği (MOY) ve trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği (TAMOF), kalp hastalıkları, hipoksik hepatopati, dissemine intravasküler koagülasyon, hemofagositik sendrom, DRESS sendromu (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) gibi hastalıklar sistemik kolestaz nedenleri içerisinde değerlendirildi.

Kısa bağırsak sendromu, ileus, Dubin Johnson sendromu, Alagille sendromu, onkolojik hastalıklar, Caroli hastalığı/sendromu, Kawasaki hastalığı, Hirschsprung hastalığı, konjenital hepatik fibrozis, talasemi major, adrenal yetmezlik diğer kolestaz nedenleri içerisinde yer aldı. Hasta notlarında kolestazın ilaç ve/veya parenteral beslenmeye bağlı olduğunun belirtilmesi ve diğer nedenlerin dışlanması durumunda hastalar toksik nedeni; karaciğer biyopsisi yapılmış olup patolojisi idiyopatik neonatal hepatit ile uyumlu gelen ve diğer nedenlerin dışlandığı hastalar idiyopatik neonatal hepatit ilişkili kolestaz olarak değerlendirildi. Hasta sayısının az olması nedeniyle bu hastalar da diğer nedenler grubu içerisine dahil edildi.

Birden fazla gruba dahil edilebilen vakalar konjuge bilirübin yüksekliğinin saptandığı tarihte ön planda kolestaz nedeni olduğu düşünülen duruma göre sınıflandırıldı. Örneğin metabolik hastalık nedeniyle izlemde olan ancak geçirdiği bir enfeksiyon sırasında kolestatik olan bir hasta enfeksiyon ilişkili kolestaz grubunda yer aldı.

Herhangi bir tanı konmadan izlenen veya takipten çıkan hastalar tanısız olarak gruplandırıldı.

İlk 3 ayında kolestaz saptanmış olan 92 hastanın (%42,6) durumu neonatal kolestaz olarak değerlendirildi ve verileri ayrıca analiz edildi.

Oran ve yüzdeler verilirken ve istatistiksel analizler yapılırken tanı konulmaksızın takipten çıkmış olan hastaların verileri dışarda bırakıldı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama-standart sapma, çeyreklik ve dağılım olarak verilirken nominal değerler için yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki

grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında değerlerin normal dağılıp dağılmama durumuna göre t-testi ya da Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında yine değerlerin normal dağılıp dağılmama durumuna göre tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.

Serum ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin ile albümin değerlerinin kolestaz nedenini öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerin varlığında bu sınırların duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 105'i kız (%48,6), 111'i erkek (%51,4) olmak üzere 216 hasta dahil edildi. Kolestaz saptandığında hastaların yaş ortalaması 56,5 ay (dağılım 1 gün-18 yıl; 25 persentil 1,2 ay; medyan 10 ay; 75 persentil 9 yıl) olarak görüldü. Tanısız takipten çıkan hastalar dışlanarak 98'i erkek (%50,3) 97'si kız (%49,7) olmak üzere toplam 195 hastanın verileri incelendi. Bu hastaların yaş ortalaması ise 57 ay (1 gün-18 yıl; 25 persentil 1,2 ay; 50 persentil 11 ay; 75 persentil 9,2 yıl) idi. Doksan iki hastanın (%42,6) yaşı kolestaz ilk kez saptandığında 3 aydan küçüktü. Bu gruptaki tanı konmadan takipten çıkan 8 hasta dışlandı ve 84 hastanın (%43,1) verileri neonatal kolestaz grubu içinde ayrıca değerlendirildi.

Hastalar kolestaz nedenine göre intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz olmak üzere 2 temel gruba ayrıldı. Yirmi bir hastanın (%9,7) herhangi bir tanı konmaksızın takipten çıkmış olduğu görüldü.

Tanısız takipten çıkan hastaların 8'i (%38,1) 3 aydan küçüktü. Bu hastaların ikisinde biliyer atreziden şüphelenilmiş, yatış önerilmiş, ancak aileler kabul etmeyerek hastanemizden ayrılmıştı. Diğer hastalarda kolestaz daha ılımlı olup kolestaz etiyolojisine yönelik herhangi bir tetkik yapılmamıştı. Tanısız takipten çıkan tüm hastaların 11'inde (%52,4) sarılık, 4'ünde hepatomegali, 2'sinde splenomegali vardı. Hastaların 20'si (%95,2) yeni

hastaydı. Dokuz hasta (%42,9) başka bir merkezde kolestaz nedeniyle araştırılıp daha sonra hastanemize başvurmuştu. Eski hasta olan 17,8 yaşındaki erkek hastanın doğumdan beri sarılığı vardı; dış merkezde tanı konamamış olup hastanemizde bir kez değerlendirildikten sonra tekrar başvurmamıştı. Bir hasta 16,5 yaşında olup karın ağrısı ve bulantı kusma nedeniyle başvurmuş, kolestaz yanında belirgin transaminaz yüksekliği de saptanmış, yatırılarak NAC infüzyonu verilmiş, etiyolojik araştırmalarında sonuca ulaşılamamış, karaciğer biyopsisi planıyla taburcu edilmiş ancak takibe gelmemişti. On dört yıl 6 aylık bir hasta 30 gündür devam eden sarılık nedeniyle dış merkezde değerlendirilmiş, karaciğer biyopsisi yapılmış, hastanemize başvurduğunda karaciğer biyopsisi tekrar değerlendirilmiş ve kronik kolestatik hepatit ile uyumlu gelmiş, BRIC2 için gen analizi planlanmış ancak takibe gelmemişti. Dört yıl 2 aylık, interstisyel akciğer hastalığı ile takipli bir hastada izlemde karaciğer enzim yüksekliği ve otoimmün hemolitik anemi gelişmiş, karaciğer biyopsisi planlanmış ancak hasta takipten çıkmıştı.

Ekstrahepatik kolestaz grubunda 21 hasta (%10,8) yer aldı. On hastada biliyer atrezi, 8 hastada kolelitiazis, 2 hastada safra çamuru, 1 hastada safra yollarına tümör basısına bağlı kolestaz mevcuttu.

İntrahepatik kolestaz grubunda toplam 174 hasta (%89,2) yer aldı. İntrahepatik kolestazı olan hastalar enfeksiyöz nedenler, kalıtsal metabolik hastalıklar, otoimmünite ilişkili, sistemik hastalık ve durumlara bağlı ve diğer kolestaz nedenleri olarak 5 gruba ayrıldı.

1. Enfeksiyöz nedenlere bağlı kolestaz: Elli yedi hasta (%29,2) bu gruba dahil oldu. Bu hastaların 35'inde sepsis, 6'sında idrar yolu enfeksiyonu, 4'ünde EBV enfeksiyonu, 4'ünde pnömoni, 3'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu, 1'inde kist hidatik, 1'inde kolanjit, 1'inde viral hepatit, 1'inde akut hepatit A, 1'inde sistemik viral enfeksiyon mevcuttu.

2. Kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz: Yirmi dört hastada (%12,3) kolestaz kalıtsal metabolik hastalıklara bağlıydı. Bu hastaların 3'ü kesin tanısı konmamış metabolik hastalık olarak izlenirken 2'si PFIC1, 2'si PFIC2, 4'ü PFIC3, 1'i gruplandırılmamış PFIC olmak üzere 9'u PFIC grubu; 3'ü mitokondriyal hepatopati; 3ü galaktozemi; 2'si arjininosüksinik asidüri; 1'i

metil malonik asidemi, 1'i Wilson hastalığı, 1'i yağ asidi oksidasyon defekti, 1'i DGUOK gen defekti tanılandı.

3. Otoimmünite ilişkili kolestaz: Üçü sklerozan kolanjit, 2'si otoimmün hepatit, 1'i IgG4 ilişkili hastalık tanıli olmak üzere toplam 6 hasta (%3,1) otoimmünite ilişkili kolestaz grubunda yer aldı.

4. Sistemik hastalık ve durumlara bağlı kolestaz: Otuz beş hastada hipoksik hepatopati, 8 hastada çoklu organ yetmezliği, 4 hastada trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği, 3 hastada hemofagositik sendrom, 1 hastada dissemine intravasküler koagülasyon, 1 hastada DRESS sendromu nedeni olmak üzere 52 hastada (%26,7) kolestaz sistemik hastalık ve nedenlere bağlıydı.

5. Diğer nedenlere bağlı kolestaz: On dördü toksik, 4'ü onkolojik hastalık, 3'ü Alagille sendromu, 2'si Dubin Jonhson sendromu, 2'si Kawasaki hastalığı, 2'si idiyopatik neonatal hepatit, 1'i ileus, 1'i Hirschsprung hastalığı, 1'i intestinal obstrüksiyon, 1'i intestinal hipomotilite, 1'i Caroli hastalığı, 1'i konjenital hepatik fibrozis, 1'i talasemi major, 1'i adrenal yetmezlik nedeni olmak üzere toplam 35 hasta (%17,9) diğer nedenlere bağlı kolestaz grubu içinde yer aldı.

Çalışmada yer alan hastaların tanı dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Kolestaz nedenlerinin dağılımı.

	<u>Sayı</u>	<u>Yüzde %</u>
<u>Tanı grubu</u>		
<u>Enfeksiyon</u>	<u>57</u>	<u>29,2%</u>
<u>Kalıtsal metabolik hastalık</u>	<u>24</u>	<u>12,3%</u>
<u>Otoimmünite ilişkili</u>	<u>6</u>	<u>3,1%</u>
<u>Sistemik hastalıklara sekonder</u>	<u>52</u>	<u>26,7%</u>
<u>Diğer</u>	<u>35</u>	<u>17,9%</u>
<u>Ekstrahepatik nedenler</u>	<u>21</u>	<u>10,8%</u>

Kolestaz belirlendiği sırada hastaların 78'inde (%40,0) sarılık, 48'inde (%24,6) ateş, 39'unda (%20) bulantı ve kusma, 21'inde (%10,8) karın ağrısı, 16'sında (%8,2) ishal, 14'ünde (%7,2) kaşıntı, 11'inde (%5,6) akolik gaita vardı. Yine hastaların 69'unda (%35,4) ilaç ve 2'sinde (%1) bitkisel ürün kullanım öyküsü mevcuttu.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Asılı: 0,02 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

Hastalarda tanı öncesi sarılık süresi ortalama 131 gün (1 gün-10 yıl) olarak görüldü. Yeni hastalarda bu sürenin ortalaması 4 gün (1-90 gün) iken eski hastalarda 1,84 yıl (1 gün-10 yıl) idi.

Yirmi iki hastada (%11,3) birden fazla olmak üzere hastaların 144'ünde (%73,8) kronik hastalık mevcuttu. Otuz iki hastanın (%16,4) hematolojik-onkolojik, 31 hastanın (%15,9) diğer sistemleri etkileyen, 26 hastanın (%13,3) gastrointestinal sistem ilişkili, 26 hastanın (%13,3) kardiyak, 15 hastanın (%7,7) metabolik, 13 hastanın (%6,7) immünolojik, 11 hastanın (%5,6) nörolojik, 7 hastanın (%3,6) endokrinolojik, 5 hastanın (%2,6) romatolojik kronik hastalığı vardı.

Başvuru anında 183 hastanın (%93,8) vücut ağırlığı, 96 hastanın (%49,2) boyu not edilmişti. Hastaların vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -1,76; boy Z-skoru ortalaması -1,39; vücut kitle indeksi (VKI) Z-skoru ortalaması -0,73 idi. Yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoruna göre 19 hastada malnütrisyon, 39 hastada ağır malnütrisyon; yaşa göre boy Z-skoruna göre 14 hastada kronik malnütrisyon, 18 hastada ağır kronik malnütrisyon; yaşa göre VKI Z-skoruna göre 14 hastada akut malnütrisyon, 13 hastada ağır akut malnütrisyon mevcuttu. Yaşa göre VKI Z-skoruna göre 12 hasta fazla kilolu ve 8 hasta obez olarak değerlendirildi.

Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde kolestaz saptandığı sırada hastaların 78'inde (%40,0) sarılık, 57'sinde (%29,2) hepatomegali, 45'inde (%23,1) splenomegali, 38'inde (%19,5) hepatosplenomegali, 7'sinde (%3,6) kronik karaciğer hastalığı bulguları vardı. Kronik karaciğer hastalığı bulguları olan 7 hastanın 3'ü yeni hastayken 4'ü eski hastaydı. İki hasta Alagille sendromu, 1 hasta sklerozan kolanjit, 1 hasta PFIC3, 1 hasta biliyer atrezi, 1 hasta toksik hepatit, 1 hasta hipoksik hepatit tanısıyla izlemdeydi.

Hastaların 63'ünün (%32,3) anne ve babası arasında akrabalık varken 32'sinin (%16,4) akrabalık durumu belirtilmemişti. Akrabalık ilişkisi olanların akrabalık düzeyleri not edilmemişti.

Hastaların hiçbirinin çevresinde sarılık öyküsü yokken 13 hastanın (%6,7) ailesinde sarılık öyküsü vardı. Aile öyküsü olan hastaların ailesindeki hastalıklar spesifik olarak belirtilmemişti.

Yüz elli sekiz hasta (%81,0) yeni hasta iken 37 hastada (%9) 2017 yılı öncesinde kolestaz saptanmıştı. Yeni hastaların 42'si (%26,6) daha önce başka bir merkezde kolestaz açısından değerlendirilmişken eski hastaların 17'si (%45,9) daha önce başka bir merkezde değerlendirilmişti.

Kolestaz durumunun 2017 yılı içinde tespit edilmesinden itibaren ortalama 53 gün (1,8 ay; 1 gün-2 yıl) sürdüğü görüldü. Otuz beş hastada (%17,9) kolestazın kaç gün sürdüğüyle ilgili veri elde edilemedi. Yeni hastalarda kolestazın devam etme süresi ortalama 17 gün iken eski hastalarda 7,5 ay olarak görüldü.

Toplam 39 hastaya (%20) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Bu hastaların 14'ünde (%35,9) kalıtsal metabolik hastalık ilişkili, 9'unda (%23,1) ekstrahepatik nedenli, 9'unda (%23,1) diğer nedenlere bağlı, 4'ünde (%10,3) otoimmün hastalık ilişkili, 2'sinde (%5,1) enfeksiyon ilişkili, 1'inde (%2,6) sistemik hastalıklara sekonder kolestaz mevcuttu. Ayrıca tanısız takipten çıkan bir hastanın daha karaciğer biyopsisi vardı; sonucu kronik kolestaz olarak yorumlanmıştı.

Hastaların 115'inde (%59) ALT, 152'sinde (%79,5) AST, 137'sinde (%70,3) GGT düzeyi yüksekti. ALP düzeyi yaş grubuna göre 35 hastada (%17,9) yüksek, 64 hastada (%32,8) düşük olarak görüldü. Yüz on beş (%59) hastada total protein, 147 hastada (%75,4) albümin düzeyi düşüktü. Tanı anındaki ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin, total protein ve albümin değerlerinin ortalama, 25-50-75 persentil değerleri ve dağılımı Tablo 4.2'de; total protein ve albümin dışında bu testlerin izlemde ulaştıkları en yüksek değerlerin ortalama, 25-50-75 persentil değerleri ve dağılımı Tablo 4.3'te belirtildi.

Tablo 4.2. Tanı anındaki ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin, total protein, albümin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en yüksek ve en düşük değerleri.

	Ortalama	25 persentil	Ortanca	75 persentil	En düşük	En yüksek
ALT (U/L)	207	22	67	195	6	3274
AST (U/L)	395	48	101	276	9	8282
ALP (U/L)	390	141	261	541	20	2728
GGT (U/L)	252	56	120	299	1	2840

Total bilirubin (mg/dL)	5,015	2,350	3,610	5,810	1,480	36,920
Direkt bilirubin (mg/dL)	2,534	1,196	1,530	2,872	1,000	19,581
Total protein (g/dL)	5,52	4,56	5,39	6,57	2,97	9,47
Albümin (g/dL)	3,21	2,66	3,25	3,69	1,39	5,40

Tüm hastaların 66'sı (%33,8) eksitus olurken 87'sinin (%44,6) izlemine devam edildiği, 42 hastanın ise (%21,5) tanısı konduktan sonra takipten çıktığı görüldü. Eksitus olan hastaların 30'unda (%45,5) sistemik hastalıklara ikincil, 18'inde (%27,3) enfeksiyona bağlı, 8'inde (%12,1) diğer nedenlere bağlı, 6'sında (%9,1) kalıtsal metabolik hastalık ilişkili, 4'ünde (%6,1) ekstrahepatik nedenlere bağlı kolestaz vardı.

Tablo 4.3. Hastaların izleminde saptanan en yüksek ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en yüksek ve en düşük değerleri.

	Ortalama	25 persentil	Ortanca	75 persentil	En düşük	En yüksek
ALT (U/L)	452	76	209	455	6	7458
AST (U/L)	835	128	301	777	30	10342
ALP (U/L)	666	300	458	772	38	5686
GGT (U/L)	473	114	274	538	10	5364
Total bilirubin (mg/dL)	8,929	3,360	6,240	11,250	1,690	60,920
Direkt bilirubin (mg/dL)	4,866	1,550	2,868	5,681	1,002	36,906

Biçimlendirilmiş: Liste Paragraf, Girinti: İlk satır: 1,25 cm

4.1. Ekstrahepatik Kolestaz

Ekstrahepatik kolestaz grubunda 21 hasta (%10,8) yer aldı. Bu hastaların 12'si (%57,1) erkek, 9'u (%42,9) kızdı. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz grupları arasında cinsiyet dağılımı arasında fark yoktu. Hastaların yaş ortalaması 4,3 yıl (4 gün-17,8 yıl; 25 persentil 2,3 ay; 50 persentil 10 ay; 75 persentil 7,1 yıl) olarak görüldü. İntrahepatik kolestaz olgularında yaş ortalaması ise 4,8 yıl (1 gün-18 yıl; 25 persentil 25 gün; 50 persentil 11 ay; 75 persentil 9,5 yıl) olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,736).

On hastada (%47,6) biliyer atrezi, 8 hastada (%38,1) kolelitiazis, 2 hastada (%9,5) safra çamuru, 1 hastada (%4,8) safra yollarına tümör basısı nedeniyle kolestaz gelişmişti. Biliyer atrezili hastalarda yaş ortalaması 15,8

ay; kolelitiazisli hastalarda ise 8,5 yıl olarak görüldü. Bu iki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

Biliyer atrezi tanısıyla izlenen 10 hastanın 6'sı erkek 4'ü kızdı. Beş hasta (%50) zamanında doğmuşken hasta prematüreydi. Üç hastanın doğum yaşı not edilmemişti. Başvuru şikayeti 8 hastada sarılıkken 2 hastada sarılıkla beraber akolik gaita da vardı. Sarılık başlama yaşı ortalama 18,9 gün (2 gün-60 gün) idi. Hastanemizde 2017 yılı içinde kolestaz saptandığı sırada ise hastalarda ortalama 1,4 yıldır (1 gün-10 yıl) sarılık mevcuttu. Hastaların 4'ü yeni hastayken 6'sı eskiydi ve 5 hasta daha önce başka bir merkezde değerlendirilmiş, iki hastaya dış merkezde Kasai portoenterostomisi yapılmıştı. Sekiz hasta hastanemizde opere edilmişti. Hastaların opere edildiği sırada yaş ortalaması 63,6 gün (35-120 gün) olarak görüldü; 3 hasta 2 aydan daha büyükken opere olmuştu. İzlemde 2 hasta eksitus olmuş, 3 hasta hastanemizde takibe devam etmemişti. Eksitus olan hastalardan biri 44 günlükken opere olmuş, takipte yapılan konjenital kalp hastalığına yönelik düzeltme operasyonu sonrası çoklu organ yetmezliğine bağlı kaybedilmişti. Diğer hasta ise prematüre doğmuş, doğum sonrası genel durum bozukluğu ile izlenmiş, abdomen USG'de biliyer atreziden şüphelenilmiş, 35 günlükken opere edilmiş, operasyon sonrası sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmişti. Takipten çıkan hastalardan biri dış merkezde 120 günlükken opere edilmiş, karaciğer biyopsisinin sirozla uyumlu gelmesi nedeniyle karaciğer nakli açısından hastanemize yönlendirilmiş, hastanemizde karaciğer nakli yapılmaması sebebiyle başka bir merkeze başvurmak üzere takibi bırakmıştı. İki hasta ise takibe yaşadıkları şehirde devam etmeye karar vermişti. Hastanemizde takibine devam edilen hastalardan biri Kasai portoenterostomisi sonrası hepatosplenomegalisinin devam etmesi ve gelişme geriliği olması nedeniyle tekrar değerlendirilmiş ve Niemann Pick tip C tanısı almıştı. Bir hasta intrauterin dönemde duodenal atrezi tanısı almış, prematüre doğmuş, doğum sonrası opere edilmiş, izlemde kolestatik seyretmesi nedeniyle biliyer atreziden şüphelenilmiş, 59 günlükken intraoperatif kolanjiografi ile biliyer atrezi tanısı kesinleştirilmiş ve opere edilmişti.

Kolestatik değerlerin saptanması sırasında 15 hastada (%71,4) sarılık, 7 hastada (%33,3) akolik gaita, 6 hastada (%28,6) bulantı ve kusma, 4 hastada (%19,0) ateş, 4 hastada (%19,0) karın ağrısı, 3 hastada (%14,3) ishal, 1 hastada (%4,8) kaşıntı ve 4 hastada (%19,0) ilaç kullanım öyküsü, 1 hastada (%4,8) bitkisel ürün kullanımı vardı. Biliyer atrezili hastaların 4'ünde (%40) akolik gaita olduğu not edilmişti. İntrahepatik kolestaz grubuyla karşılaştırıldığında sarılık ($p=0,001$) ve akolik gaita ($p<0,001$) ekstrahepatik kolestaz grubunda anlamlı derecede daha sık görülürken kaşıntı ($p=0,006$) ve ilaç kullanımı ($0,005$) intrahepatik kolestaz grubunda daha sıklı. Bulantı ve kusma, ateş, karın ağrısı, ishal ve bitkisel ürün kullanım sıklıklarıyla ilgili herhangi bir fark görülmedi.

Hastanemizde 2017 yılı içerisinde kolestaz saptandığı sırada hastalarda ortalama 7,8 aydır (1 gün-10 yıl) sarılık vardı. Bu süre safra taşı olan hastalarda 1 gün, safra çamuru olan hastalarda 2 gün, tümör basısı olan hastada 1 gün idi. İntrahepatik kolestazlı hastalarda ise aynı süre ortalama 3,9 ay (1 gün-9,5 yıl) olarak hesaplandı, gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,085$).

Kolestazın saptanmasından itibaren ortalama 1,3 ay (2 gün-2 yıl) devam ettiği görüldü. Safra taşı olan hastalarda kolestazın devam etme süresi ortalama 8 gün, safra çamuru olanlarda 6 gün, tümör basısı olan hastada 20 gündü. Safra taşı olan 4 hastaya ERCP yapılmış, 4 hastada ise kolestaz kendiliğinden gerilemişti.

Biliyer atrezisi tanısıyla takipli hastalarda kolestazın çalışma verilerinin toplanmasının sonlandırıldığı tarihe ya da hastalar eksitus olana kadar devam ettiği görüldü. Ekstrahepatik kolestaz nedenlerinin devam süreleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı ($p=0,025$) ve fark biliyer atrezili hastalardan kaynaklanmaktaydı. Kolestazın devam süresi açısından intrahepatik ve ekstrahepatik nedenler arasında fark saptanmadı.

Biliyer atrezisi olan hastaların 6'sı, safra taşı olan hastaların 2'si eski hastayken toplam 13 hasta (%61,9) yeni hasta grubunda yer aldı. İntrahepatik kolestaz grubundaki hastaların 145'i (%83,3) yeni hasta grubundaydı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,018$).

Hastaların 11'i (%52,4) daha önce başka bir merkezde kolestaz açısından değerlendirilmişti. Bu açıdan iki grup arasında fark yoktu.

Hastaların 1'inde iki tane olmak üzere 14'ünde (%66,7) kronik hastalık vardı. Beş hastada gastrointestinal sistemle ilgili, 4 hastada hematolojik-onkolojik, 2 hastada metabolik, 2 hastada immünolojik, 1 hastada kardiyak, 1 hastada diğer sistemlerle ilişkili kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalık sıklığı ve dağılımı açısından intra ve ekstrahepatik kolestaz olguları arasında fark saptanmadı.

Toplam 11 hastanın (%52,4) vücut ağırlığı ve boyları not edilmişti. Hastaların yaşa göre ağırlık Z-skoru ortalaması -1,39; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -0,62; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -0,81 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 2 hasta malnütrisyonlu, 3 hasta ağır malnütrisyonluydu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 2 hastada kronik malnütrisyon, 2 hastada ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI Z-skoruna göre ise 2 hasta akut malnütrisyonlu, 1 hasta ağır akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. Bir hasta fazla kiloluyken 1 hasta obezdi. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi Z-skoru ortalamaları arasında intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz grubu arasında herhangi bir fark yoktu.

Hastaların 15'inde (%71,4) sarılık, 10'unda (%47,6) hepatomegali, 8'inde (%38,1) splenomegali, 7'sinde (%33,3) hepatosplenomegali, 1'inde (%4,8) kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcuttu. İntrahepatik kolestaz hastalarının 63'ünde (%36,2) sarılık, 47'sinde (%27) hepatomegali, 31'inde (%17,8) hepatosplenomegali, 6'sında (%3,4) kronik karaciğer hastalığı bulgusu olup tüm muayene bulguları ekstrahepatik kolestaz grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştü (sırasıyla p=0,001; 0,005; 0,005; 0,004; 0,007).

Hastaların 5'inin (%23,8) anne babası arasında akrabalık mevcuttu. İki hastanın (%9,5) ailesinde sarılık öyküsü vardı. Bu iki parametre açısından intra ve ekstrahepatik kolestaz vakaları arasında fark saptanmadı.

Hastaların 8'ine (%38,1) hastanemizde karaciğer biyopsisi yapılmış, 1 hastanın dış merkez biyopsisi hastanemizde tekrar değerlendirilmişti. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tümü biliyer atrezi tanısı almıştı. Dış

merkez biyopsi preparatı incelenen hastaya ise prematürite ve Down sendromu nedeniyle dış merkezdeki yatışı sırasında direkt hiperbilirubinemi ve INR yüksekliğiyle karaciğer biyopsisi yapılmış, kolestazla uyumlu saptanmış, hastanemiz patoloji bölümünce yapılan değerlendirmede hemokromatozis ve mitokondriyal hastalıktan şüphelenilmiş ancak mevcut kolestaz durumu safra taşlarına bağlanmıştı. Hastanın kolestazı izlemde kendiliğinden gerilerken konjenital kalp defekti ve Down sendromunun komplikasyonları için izlemine devam edilmiş, abdominal USG'lerinde safra çamurunun devam ettiği görülmüştü. Biliyer atrezili diğer 2 hastadan ise başka bir merkezde Kasai portoenterostomi uygulanması sırasında karaciğer biyopsisi alınmıştı ancak sonuçları not edilmemişti.

Hastaların 19'unda (%90,5) AST, 19'unda (%90,5) GGT, 15'inde (%71,4) ALT, 7'sinde (%33,3) ALP yüksekliği ve 12'sinde (%57,1) albümin, 10'unda (%47,6) total protein düşüklüğü mevcuttu. İntrahepatik kolestaz vakalarının ise 133'ünde (%76,4) AST, 118'inde (%67,8) GGT, 100'ünde (%57,5) ALT, 28'inde (%16,1) ALP yüksekliği; 147'sinde (%84,5) albümin, 105'inde (%66,1) total protein düşüklüğü vardı. ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin yüksekliği ekstrahepatik kolestaz grubunda daha belirginken albümin düşüklüğü intrahepatik kolestazda ön plandaydı (sırasıyla p=0,001; 0,001; 0,01; 0,001; 0,005). ALT, AST ve total bilirubin düzeyleri açısından intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz grupları arasında fark yoktu. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazlı vakaların ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin, total protein, albümin değerlerinin ortalama, 25,50 ve 75 persentil ile en düşük ve en yüksek değerleri ile iki grup arasındaki farklılık düzeyi Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Karaciğer biyopsisi yapılma oranı ekstrahepatik kolestazda %42,8 (9 hasta) iken intrahepatik kolestazda %17,2 (30 hasta) idi ve fark anlamlıydı (p=0,006).

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda sadece serum GGT düzeyinin ekstrahepatik kolestazı öngörmeye tanısız değeri olduğu görüldü. Bu değer için önerilen sınır değeri tablo 4.5'te verilmiştir (Eğri altındaki alan; 0,751; p<0,001).

Tablo 4.5. GGT düzeyinin ekstrahepatik kolestazi öngörmede kullanımı için önerilen sınır değer ile duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler.

Sınır değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
155 U/L	81,0	64,4	20,2	96,8

İkisi biliyer atrezi, 1'i **tümör basısı**, 1'i **kolelitiazis** **nedenli kolestazi** olan toplam 4 hasta (%19) eksitus oldu. Yedi hastanın ise (%33,4) takibe devam

Biçimlendirilmiş: Giriş: İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 11 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 11 nk

Biçimlendirilmiş Tablo

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 11 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 11 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Otomatik

Tablo 4.4. Ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz vakalarında ALT, AST, ALP, GGT, bilirübin, protein ve albümin değerlerinin ortalama, çeyreklik, en büyük ve en küçük değerleri ile iki grup arasındaki farklılıkların anlamlılık düzeyleri. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olan değerler koyu renkli gösterilmiştir.

	Ekstrahepatik Kolestaz				İntrahepatik Kolestaz				p değeri
	Ortalama	25-50-75 persentil	En düşük	En yüksek	Ortalama	25-50-75 persentil	En düşük	En yüksek	
ALT (U/L)	179	36-186-281	12	417	210	22-63-184	6	3274	0,115
AST (U/L)	207	61- 118-327	26	699	418	47-100-252	9	8282	0,579
ALP (U/L)	655	295-416-886	102	2195	356	133-221-493	20	2728	0,001
GGT (U/L)	521	200-378-570	15	2840	219	55-103-259	9	2812	0,001
Total bilirübin (mg/dL)	6,60	3,14-4,61-8,49	2,51	22,1	4,82	2,26-3,48-5,39	1,48	36,92	0,01
Direkt bilirübin(mg/dL)	4,00	1,53-2,69-4,48	1,12	19,58	2,36	1,17-1,47-2,65	1,0	19,02	0,001
Total protein (g/dL)	5,93	4,95-5,93-6,72	4,61	7,45	5,47	4,48-5,35-6,56	2,97	9,47	0,082
Albümin (g/dL)	3,66	3,32-3,55-4,05	2,50	5,06	3,16	2,61-3,17-3,65	1,39	4,72	0,005

Biçimlendirilmiş Tablo

etmediği görüldü. İntrahepatik kolestazlı hastaların ise 62'si (%35,6) eksitus olurken 35'i (%20,1) takipten çıkmıştı. Sonuç açısından intra ve ekstrahepatik kolestazlı vakalar arasında fark yoktu.

4.2. İntrahepatik Kolestaz

İntrahepatik kolestaz grubunda toplam 174 hasta (%89,2) yer aldı. İntrahepatik kolestazlı olan hastalar enfeksiyöz nedenler, kalıtsal metabolik hastalıklar, otoimmünite ilişkili, sistemik hastalık ve durumlara bağlı ve diğer kolestaz nedenleri olarak 5 gruba ayrıldı.

İntrahepatik kolestaz nedenleri kendi içinde değerlendirildiğinde cinsiyet dağılımı açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Yaş ortalamaları gruplar arasında farklıydı ($p=0,006$); farkın otoimmünite ilişkili kolestazlı olan hastalardan kaynaklandığı, bu grupta yaş ortalamasının 9,3 yıl olarak daha yüksek olduğu görüldü. Neonatal kolestazlı hastaların dağılımı da gruplar arasında farklıydı ($p<0,001$); fark enfeksiyon ilişkili kolestaz ve otoimmün nedenlere bağlı kolestaz gruplarından kaynaklanmaktaydı. Enfeksiyon ilişkili kolestaz grubunda hastaların %21,1'i 3 aydan küçükken otoimmün nedeni kolestaz grubunda 3 aydan küçük hasta yoktu. Diğer gruplarda neonatal kolestaz sıklığı daha yüksekti.

Kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz grubunda akrabalık oranı %70,8 olarak diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,005$). Akrabalarda sarılık görülme oranı da gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,01$); kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı ve otoimmünite ilişkili kolestazda akrabalarda sarılık görülme oranı daha yüksekken (sırasıyla %20,8 ve %33,3) enfeksiyon ilişkili ve sistemik nedenlere bağlı kolestazda düşüktü (sırasıyla %1,8 ve %1,9).

İntrahepatik kolestazlı hastaların %83,3'ü yeni hasta olmakla beraber kalıtsal metabolik hastalık ve otoimmünite ilişkili kolestazda yeni hasta oranı (sırasıyla %54,1 ve %33,3) anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Enfeksiyöz nedenlere bağlı ve sistemik hastalıklarla ilişkili kolestazda ise dış merkezde takipli olma oranı (sırasıyla %17,5 ve %15,4) anlamlı olarak düşük görüldü ($p<0,001$).

Hastanemizde 2017 yılı içinde kolestazi saptanan hastalarda tanı öncesi sarılık süresi ortalama 118 gündü. Bu süre gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı (p<0,001); farkın enfeksiyöz nedenler ve sistemik hastalıklara bağlı kolestazdan kaynaklandığı, bu iki grupta sürenin belirgin olarak kısa olduğu (sırasıyla 2 gün ve 7 gün) görüldü. Saptandıktan sonra kolestazın devam süresi açısından gruplar arasında herhangi bir fark yoktu (p=0,065).

Semptomlar değerlendirildiğinde kaşıntı, bulantı ve kusma, karın ağrısı, ishal ile ilaç ve bitkisel ürün kullanımı açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı. Sarılık, ateş ve akolik gaita sıklığı ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (sırasıyla p=0,022; p=0,04; p=0,039). Enfeksiyon ilişkili kolestazda diğer nedenlere göre sarılık oranı (%26,3) daha düşükken ateş görülme oranı (%45,6) yüksekti. Akolik gaita sıklığındaki fark ise otoimmün nedenli ve kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz vakalarıyla ilişkiliydi. Tablo 4.6'da semptomların ve ilaç/bitkisel ürün kullanımının gruplar arasındaki dağılımı ve anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir.

Hastaların kronik hastalığı olma oranı ve kronik hastalıkların dağılımı gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi Z-skorumları değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştı. Sarılık, hepatomegali, splenomegali, hepatosplenomegali ve kronik karaciğer hastalığı bulguları ise gruplar arasında farklılık göstermekteydi (sarılık için p=0,022; hepatosplenomegali için p=0,001; diğerleri için p<0,001). Hepatomegali otoimmün nedenlere bağlı kolestazda diğer nedenlere göre daha sıkken (%83,3) enfeksiyon ilişkili nedenler ve sistemik nedenlere bağlı kolestazda görece daha düşüktü (sırasıyla %15,8 ve %19,2). Splenomegali enfeksiyon ilişkili kolestazda ve sistemik hastalıklara bağlı kolestazda diğer nedenlere göre daha nadirdi (sırasıyla %14,0 ve %17,3). Hepatosplenomegali enfeksiyon ve sistemik hastalıklara bağlı kolestazda daha azdı (sırasıyla %12,3 ve %13,5). Kronik karaciğer hastalığı bulguları enfeksiyon ilişkili kolestazda hiç yokken sistemik nedenlere bağlı kolestazda diğer nedenlere göre daha nadirdi (%1,9). Tablo 4.7'de fizik muayene bulgularının intrahepatik

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

kolestaz nedenleri arasında dağılımı ve farkların anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Semptomların ve ilaç-bitkisel ürün kullanım durumunun intrahepatik kolestaz nedenleri arasında dağılımı ve farkların anlamlılık düzeyleri. İstatistiksel olarak anlamlı olan farklılıklar koyu renk ile gösterilmiştir.

	<u>Enfeksiyon ilişkili</u>	<u>Kalitsal metabolik hastalık</u>	<u>Otoimmünite ilişkili</u>	<u>Sistemik hastalıklara bağlı</u>	<u>Diğer nedenlerle ilişkili</u>	<u>p değeri</u>
<u>Sarılık</u>	<u>15 (%26,3)</u>	<u>11 (%45,8)</u>	<u>3 (%50)</u>	<u>20 (%38,5)</u>	<u>14 (%40,0)</u>	0,022
<u>Ates</u>	<u>26 (%45,6)</u>	<u>4 (%16,7)</u>	<u>0</u>	<u>10 (%19,0)</u>	<u>4 (%11,4)</u>	0,04
<u>Kaşıntı</u>	<u>3 (%5,3)</u>	<u>1 (%4,2)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2 (%5,7)</u>	<u>0,218</u>
<u>Bulantı kusma</u>	<u>13 (%22,8)</u>	<u>5 (%20,8)</u>	<u>1 (%16,7)</u>	<u>6 (%11,5)</u>	<u>8 (%22,9)</u>	<u>0,936</u>
<u>Akolik gaita</u>	<u>0</u>	<u>3 (%12,5)</u>	<u>1 (%16,7)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	0,039
<u>İshal</u>	<u>7 (%12,3)</u>	<u>3 (%12,5)</u>	<u>0</u>	<u>2 (%3,8)</u>	<u>1 (%2,9)</u>	<u>0,477</u>
<u>Karın ağrısı</u>	<u>11 (%19,3)</u>	<u>3 (%12,5)</u>	<u>0</u>	<u>2 (%3,8)</u>	<u>1 (%2,9)</u>	<u>0,218</u>
<u>İlaç</u>	<u>25 (%43,8)</u>	<u>3 (%12,5)</u>	<u>3 (%50)</u>	<u>21 (%40,4)</u>	<u>13 (%37,1)</u>	<u>0,111</u>
<u>Bitkisel ürün</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (%2,9)</u>	<u>0,704</u>

Laboratuvar değerleri açısından gruplar arasında değerlendirme yapıldığında ALT, AST, GGT, albümin değerleri arasında herhangi bir fark saptanmadı. ALP değeri için fark enfeksiyon ilişkili ve sistemik hastalıklara bağlı kolestaz olgularına bağlıydı; bu gruplarda ALP değeri ortalaması (sırasıyla 287 ve 217 mg/dL) diğer gruplara göre daha düşüktü (p<0,001). Ayrıca otoimmünite ilişkili kolestazda ALP değeri ortalamasınının 867 mg/dL olarak daha yüksek olduğu görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Total bilirübin düzeyi ortalaması enfeksiyon ilişkili kolestazda daha düşükken direkt bilirübin değeri ortalaması kalitsal metabolik hastalıklara bağlı kolestazda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,020; p=0,015). Total protein düzeyi ortalamaları arasındaki fark ise otoimmün nedenlere bağlı kolestaza (7,38 g/dL) bağlıydı (p=0,004). Tablo 4.8'de

laboratuvar bulgularının intrahepatik kolestaz nedenlerine göre ortalama değerleri ve ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir.

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda serum total protein ve izlemdeki en yüksek ALT düzeyinin otoimmünite ilişkili kolestazı öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüş ve bu iki veri için önerilen sınır değerleri tablo 4.9'da verilmiştir (total protein için eğri altındaki alan:0,856; p=0,003/en yüksek ALT için eğri altında kalan alan:0,764; p=0,028).

Takipte hastaların 62'si (%35,6) eksitus olmuşken 35'i (%20,1) takipten çıkmıştı. Hastaların prognozu hasta grupları arasında farklılık göstermekteydi (p=0,002). Farklılık sistemik hastalıklara bağlı kolestazda ölüm oranının %57,7 ile daha yüksek olmasına bağlıydı.

Tablo 4.7. Fizik muayene bulgularının intrahepatik kolestaz nedenleri arasında dağılımı, farkların anlamlılık düzeyleri. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Ortalama	Enfeksiyon	Kalıtısal metabolik hastalık	Otoimmün Nedenler	Sistemik hastalıklar	Diğer nedenler	p değeri
VA Z-skoru	-2,13	-1,14	-1,26	-1,60	-2,19	0,586
Boy Z-skoru	-0,86	-2,24	-1,68	-1,64	-1,72	0,535
VKI Z-skoru	-1,18	-0,67	0,29	-0,24	-0,98	0,444
HM	9 (%15,8)	11 (%47,8)	5 (%83,3)	10 (%19,2)	12 (%33,3)	<0,001
SM	8 (%14,0)	9 (%39,1)	2 (%33,3)	0	9 (%25)	<0,001
HSM	7 (%12,3)	6 (%26,1)	2 (%33,3)	7 (%13,5)	9 (%25)	0,001
Kr. kc. hast. Bulguları	0	2 (%8,7)	1 (%16,7)	1 (%1,9)	4 (%11,1)	<0,001

VA, vücut ağırlığı; HM, hepatomegali; SM, splenomegali; HSM, hepatosplenomegali; Kr. kc. hast., kronik karaciğer hastalığı

Tablo 4.8. Laboratuvar bulgularının intrahepatik kolestaz nedenlerine göre ortalama değerleri, ortalamalar arasındaki farkların anlamlılık düzeyleri. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

	<u>Enfeksiyon</u>	<u>Kalıtısal metabolik hastalık</u>	<u>Otoimmünite ilişkili</u>	<u>Sistemik hastalıklara bağlı</u>	<u>Diğer nedenlerle ilişkili</u>	<u>p değeri</u>
<u>ALT (U/L)</u>	<u>189</u>	<u>81</u>	<u>483</u>	<u>262</u>	<u>207</u>	<u>0,525</u>
<u>AST (U/L)</u>	<u>418</u>	<u>361</u>	<u>503</u>	<u>552</u>	<u>263</u>	<u>0,347</u>
<u>ALP (U/L)</u>	<u>287</u>	<u>459</u>	<u>867</u>	<u>217</u>	<u>494</u>	<u><0,001</u>
<u>GGT(U/L)</u>	<u>198</u>	<u>304</u>	<u>279</u>	<u>193</u>	<u>221</u>	<u>0,686</u>
<u>Total bil. (mg/dL)</u>	<u>3,499</u>	<u>8,617</u>	<u>5,395</u>	<u>4,922</u>	<u>4,264</u>	<u>0,02</u>
<u>Direkt bil. (mg/dL)</u>	<u>1,746</u>	<u>4,390</u>	<u>3,145</u>	<u>2,089</u>	<u>2,280</u>	<u>0,015</u>
<u>Total pro. (g/dL)</u>	<u>5,60</u>	<u>5,40</u>	<u>7,38</u>	<u>5,07</u>	<u>5,54</u>	<u>0,004</u>
<u>Albümin (g/dL)</u>	<u>3,17</u>	<u>3,24</u>	<u>3,71</u>	<u>2,97</u>	<u>3,27</u>	<u>0,072</u>

bil., bilirübin; pro., protein

Tablo 4.9. Total protein ve en yüksek ALT düzeylerinin otoimmünite ilişkili kolestazi öngörmede önerilen sınır değerleri; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler.

<u>Sınır değer</u>	<u>Duyarlılık (%)</u>	<u>Özgüllük (%)</u>	<u>Pozitif prediktif değer (%)</u>	<u>Negatif prediktif değer (%)</u>
<u>Total protein > 7 g/dL</u>	<u>50</u>	<u>86,5</u>	<u>10</u>	<u>98,3</u>
<u>En yüksek ALT > 465 U/L</u>	<u>83,3</u>	<u>77,9</u>	<u>9,8</u>	<u>99,4</u>

4.2.1. Enfeksiyöz Nedenlere Bağlı Kolestaz

Yirmi yedisi (%47,4) erkek, 30'u (%52,6) kız olmak üzere 57 hasta bu grupta yer aldı. Hastaların yaş ortalaması 6,2 yıl (3 gün-18 yıl; 25 persentil 4,9 ay; 50 persentil 3,6 yıl; 75 persentil 11,8 yıl) idi.

Otuz beş hastada (%61,4) sepsis, 6 hastada (%10,5) idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada (%7,0) pnömoni, 4 hastada (%7,0) EBV enfeksiyonu, 3 hastada (%5,3) üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 hastada (%3,5) sistemik viral enfeksiyon, 1 hastada (%1,8) kist hidatik, 1 hastada (%1,8) kolanjit, 1 hastada (%1,8) akut hepatit A enfeksiyonu kolestaz nedeni olarak belirtilmişti.

- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş Tablo
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 10 nk
- Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

Hastaların 26'sında (%45,6) ateş, 15 'inde (%26,3) sarılık, 13'ünde (%22,8) bulantı ve kusma, 11'inde (%19,3) karın ağrısı, 7'sinde (%12,3) ishal, 2'sinde (%3,5) kaşıntı ve 25'inde (%43,9) ilaç kullanımı mevcuttu. Bitkisel ürün kullanımı yoktu.

Elli bir hasta (%89,5) yeni hasta iken 6 hastada (%10,5) 2017 yılı öncesinde de kolestaz görülmüştü. Hastaların 10'u (%17,5) daha önce kolestaz nedeniyle başka bir merkezde değerlendirilmişti. Tanı öncesi kolestaz süresi ortalama 2 gün (1-12 gün) olarak görüldü. Kolestaz, saptanma tarihinden itibaren ortalama 20 gün (1 gün-11,6 ay) devam etti.

Hastaların 5'inde (%8,8) birden fazla olmak üzere 46 hastada (%80,7) kronik hastalık mevcuttu. On altı hastada (%28,0) hematolojik-onkolojik, 10 hastada (%17,5) diğer sistemlerle ilişkili, 8 hastada kardiyak (%14,0), 5 hastada (%8,8) immünolojik, 4 hastada (%7,0) gastrointestinal sistem ilişkili, 2 hastada (%3,5) metabolik, 2 hastada romatolojik (%3,5), 2 hastada (%3,5) nörolojik, 1 hastada (%1,8) endokrinolojik kronik hastalık vardı.

Toplam 34 hastanın (%59,6) vücut ağırlığı ve 24 hastanın (%42,1) hem vücut ağırlığı hem boyu not edilmişti. Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -2.13; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -0.86; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -1,18 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 5 hasta (%14,7) malnütrisyonlu, 13 hasta (%38,2) ağır malnütrisyonlu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 6 (%25) hastada kronik malnütrisyon, 1 hastada (%4,2) ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI skoruna göre 6 hasta (%25) akut malnütrisyonlu, 4 hasta (%16,7) ağır akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. İki hasta (%8,3) fazla kiloluyken 2 hasta (%8,3) obezdi.

On beş hastada (%26,3) sarılık, 9 hastada (%15,8) hepatomegali, 8 hastada (%14,0) splenomegali, 7 hastada (%12,3) hepatosplenomegali vardı. Hastaların hiçbirinde kronik karaciğer hastalığı bulgusu yoktu.

Hastaların 4'ünün (%7,0) anne babası arasında akrabalık mevcuttu. Bir hastanın (%1,8) ailesinde sarılık öyküsü vardı.

Hastaların 2'sine (%3,5) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi sonucu bir hastada kronik hepatit, diğerinde kolestatik hepatit olarak sonuçlanmıştı ancak hastaların hastanemizdeki değerleri daha önce kolestazla uyumlu

değilken birinde idrar yolu enfeksiyonu, diğerinde *Klebsiella pneumonia* sepsisi sırasında kolestaz saptandığı için bu hastalar enfeksiyöz nedenli kolestaz grubuna dahil edildi.

Hastaların 47'sinde (%83,9) AST, 43'ünde (%75,4) GGT, 34'ünde (%60,7) ALT, 7'sinde (%12,7) ALP yüksekliği ve 48'inde (%84,2) albümin, 33'ünde (%57,9) total protein düşüklüğü mevcuttu.

Hastaların 39'undan (%68,4) kan, kateter, idrar, BOS ve/veya püy kültürü alınmıştı. 13 hastada (%33,3) kültürde üreme olmamış, hastalar klinik olarak sepsis tanısıyla izlenmişti. İdrar kültürlerinde 2 hastada *Escherichia coli*, 2 hastada *Klebsiella pneumoninae* üremesi olmuştu. *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan bir hasta eksitus olmuştu. Bir hastanın yara püy kültüründe *Klebsiella pneumoniae*, 1 hastanın BOS kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremiş; her iki hasta da eksitus olmuştu. Kan ve kateter kültürlerinde 8 hastada *Klebsiella pneumoniae*, 3 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 3 hastada *Enterobacter* türleri, 2 hastada *Escherichia coli*, 2 hastada *Candida* türleri, 1 hastada *Serratia marcescens*, 1 hastada *Acinetobacter baumannii* üremesi olmuştu. Kan ve/veya kateter kültüründe *Candida parapsiliosis* üremesi olan 1, *Candida glabrata* üremesi olan 1, *Serratia marcescens* üremesi olan 1, *Enterobacter cloacae* üremesi olan 2, *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan 2, *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan 3 hasta eksitus olmuştu.

İzlemde 18 hastanın (%31,6) eksitus olduğu, 16 hastanın (%28,1) ise takipten çıktığı görüldü. Eksitus olan hastaların 16'sında (%88,9) kolestaz sepsise bağlıyken birinde pnömoni, birinde idrar yolu enfeksiyonuna bağlıydı; hastalar izlemde çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmişti.

4.2.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Bağlı Kolestaz

On biri (%45,8) erkek, 13'ü kız (%54,2) olmak üzere 24 hastada (%12,3) kolestaz kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 3,3 yıl (1,8 gün-15,5 yıl; 25 persentil 1,5 ay; 50 persentil 6,5 ay; 75 persentil 3,9 yıl) idi.

Bu hastaların 2'si PFIC1, 2'si PFIC2, 4'ü PFIC3, 1'i gruplandırılmamış PFIC olmak üzere 9'u (%37,5) PFIC grubu; 3'ü (%12,5) kesin tanısı

konmamış metabolik hastalık; 3'ü (%12,5) mitokondriyal hepatopati; 3'ü (%12,5) galaktozemi, 2'si (%8,3) arjininosüksinik asidüri, 1'i (%4,2) metil malonik asidemi, 1'i (%4,2) Wilson hastalığı, 1'i (%4,2) yağ asidi oksidasyon defekti tanılıydı.

Kolestatik değerlerin saptanması sırasında 11 hastada (%45,8) sarılık, 5 hastada (%20,8) bulantı ve kusma, 4 hastada (%16,7) ateş, 3 hastada (%12,5) akolik gaita, 3 hastada (%12,5) ishal, 3 hastada (%12,5) karın ağrısı, 1 hastada (%4,2) kaşıntı ve 3 hastada (%12,5) ilaç kullanım öyküsü vardı.

On üç hasta (%54,2) yeni hasta iken 11 hastada (%45,8) 2017 yılı öncesinde de kolestaz saptanmıştı. Hastaların 15'i (%62,5) daha önce kolestaz nedeniyle başka bir merkezde de değerlendirilmişti.

2017 yılı içerisinde kolestaz saptandığı sırada hastalarda ortalama 9,5 aydır (1 gün-4 yıl) sarılık vardı. Bu süre yeni hastalarda ortalama 10 günken (1 gün-1,5 ay) eski hastalarda 1,4 yıl (1 gün-4 yıl) olarak hesaplandı.

Kolestazın saptanmasından itibaren ortalama 5,7 ay (1 gün- 2 yıl) devam ettiği görüldü. Yeni hastalarda ortalama devam süresi ortalama 14 gün (1 gün-2,3 ay), eski hastalarda devam süresi ortalama 1 yıl (1 gün-2 yıl) idi.

Hastaların 3'ünde (%12,5) birden fazla olmak üzere 17 hastada (%70,8) kronik hastalık mevcuttu. Sekiz hastada (%33,3) metabolik, 7 hastada (%29,2) gastrointestinal sistem, 2 hastada (%8,3) diğer sistemlerle ilişkili, 1 hastada (%4,2) kardiyak, 1 hastada (%4,2) endokrinolojik, 1 hastada (%4,2) nörolojik kronik hastalık vardı.

Toplam 20 hastanın (%83,3) vücut ağırlığı, 14 hastanın (%58,3) vücut ağırlığı ve boyu not edilmişti. Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -1,38; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -2,32; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -1,02 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 3 hasta (%15) malnütrisyonlu, 3 hasta (%15) ağır malnütrisyonlu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 1 hastada (%7,1) kronik malnütrisyon, 5 hastada (%35,7) ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI skoruna göre 1 hasta (%7,1) akut malnütrisyonlu, 3 hasta (%21,4) ağır akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. Bir hasta (%7,1) fazla kiloluyken 1 hasta (%7,1) obezdi.

Hastaların 12'sinde (%50) hepatomegali, 11'inde (%45,8) sarılık, 9 hastada (%37,5) splenomegali, 6 hastada (%25) hepatosplenomegali, 1 hastada (%4,2) kronik karaciğer hastalığı bulgusu vardı.

Hastaların 16'sının (%70,8) anne babası arasında akrabalık mevcuttu. Beş hastanın (%20,8) ailesinde sarılık öyküsü vardı.

Hastaların 14'üne (%58,3) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların 2'sinde mitokondriyal hepatopati, 1'inde metabolik hepatopati, 3'ünde PFIC3, 2'sinde PFIC1, 2'sinde PFIC2, 1'inde PFIC, 1'inde Wilson hastalığı, 2'sinde arjininosüksinik asidüri saptanmıştı.

Hastaların tamamında AST, 16'sında (%69,6) ALT, 13'ünde (%54,2) GGT, 6'sında (%25) ALP yüksekliği ve 16'sında (%66,7) albümin, 10'unda (%41,7) total protein düşüklüğü mevcuttu.

İzlemde 6 hastanın (%25) eksitus olduğu, 7 hastanın (%29,2) ise takipten çıktığı görüldü. Eksitus olan hastaların 2'sinde mitokondriyal hepatopati, 2'sinde arjininosüksinik asidüri, 1'inde Wilson hastalığı, 1'inde metabolik hepatopati mevcuttu.

4.2.3. Otoimmünite İlişkili Hastalıklara Bağlı Kolestaz

Üçü kız, 3'ü erkek olmak üzere otoimmün hastalıklarla ilişkili kolestaz grubunda 6 hasta yer aldı. Hastaların yaş ortalaması 9,3 yıl (25 persentil 8,1 yıl, 50 persentil 9,4 yıl, 75 persentil 11,8 yıl) olarak görüldü.

Üç hastada (%50) sklerozan kolanjit, 2 hastada (%33,3) otoimmün hepatit, 1 hastada (%16,7) IgG4 ilişkili hastalık mevcuttu.

Kolestatik değerlerin saptanması sırasında 3 hastada (%50) sarılık, 2 hastada (%33,3) karın ağrısı, 1 hastada (%16,7) bulantı ve kusma, 1 hastada (%16,7) akolik gaita, 1 hastada (%16,7) kaşıntı ve 3 hastada (%50) ilaç kullanım öyküsü vardı. Hastaların hiçbirinde ateş, ishal ve kaşıntı tariflenmemişti; bitkisel ürün kullanım öyküsü yoktu.

2017 yılı içerisinde kolestaz saptandığı sırada hastalarda ortalama 9,1 aydır (1 gün-3,5 yıl) sarılık vardı. Kolestazın saptanmasından itibaren ortalama 19 gün (3-30 gün) devam ettiği görüldü.

İki hastada (%33,3) ilk kez 2017 yılı içinde kolestaz görülmüşken 4 hasta (%66,7) 2017 yılı öncesinde de kolestaz nedeniyle izlenmişti. Dört hasta (%66,7) daha önce başka bir merkezde kolestaz için tetkik edilmişti.

Beş hastada (%83,3) gastrointestinal sistem ilişkili, 2 hastada (%33,3) immünolojik, 1 hastada (%16,7) hematolojik-onkolojik, 1 hastada (%16,7) romatolojik olmak üzere tüm hastalarda kronik hastalık mevcuttu.

Dört hastanın (%66,7) vücut ağırlığı ve boyları not edilmişti. Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -1,26; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -1,68; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması 0,69 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 1 hasta (%25) malnütrisyonlu, 1 hasta (%25) ağır malnütrisyonlu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 1 hastada (%25) kronik malnütrisyon, 1 hastada (%25) ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI skoruna göre 1 hasta (%25) akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. İki hasta (%50) fazla kiloluydu.

Hastaların 5'inde (%83,3) hepatomegali, 3'ünde (%50) sarılık, 2'sinde (%33,3) splenomegali, 2'sinde hepatosplenomegali (%33,3), 1'inde (%16,7) kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcuttu.

Hastaların 2'sinin (%33,3) anne babası arasında akrabalık, yine 2 hastada (%33,3) ailede sarılık öyküsü vardı.

Hastaların 4'üne (%66,7) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi sonucu 2 hastada (%33,3) sklerozan kolanjit, 2 hastada (%33,3) otoimmün hepatit saptanmış olduğu görüldü.

Beş hastada (%83,3) ALT, AST ve GGT; 3 hastada (%50) ALP düzeyleri yüksekken 3 hastada (%50) albümin, 1 hastada (%16,7) total protein düzeyi düşüklüğü vardı.

İzlem sürecinde hastaların birinin takipten çıkmış olduğu, 5'inin ise (%83,3) hastanemizde takibe devam ettiği görüldü.

4.2.4. Sistemik Hastalık ve Durumlara Bağlı Kolestaz

Yirmi yedisi (%51,9) erkek, 25'i (%48,1) kız olmak üzere toplam 52 hastada (%26,7) kolestaz sistemik hastalık ve nedenlere bağlıydı. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 4,1 yıl (1 gün-17,8 yıl; 25 percentil 8 gün; 50 percentil 2,5 ay; 75 percentil 7,5 yıl) olarak görüldü.

Otuz beş hastada (%67,3) hipoksik hepatopati, 8 hastada (%15,4) çoklu organ yetmezliği, 4 hastada (%7,7) trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği, 3 hastada (%5,8) hemofagositik sendrom, 1 hastada (%1,9) dissemine intravasküler koagülasyon, 1 hastada (%1,9) DRESS sendromu kolestaz nedeni olarak görüldü. Hipoksik hepatopati grubuna resüsitasyon uygulanması sonrası kolestazı saptanmış 19 hasta ile major cerrahi sırasında ya da solunum yetmezliğine bağlı entübasyon gerektiren ve sonrasında kolestazı olan 16 hasta dahil edildi.

Kolestatik değerlerin saptanması sırasında 20 hastada (%38,5) sarılık, 10 hastada (%19,2) ateş, 6 hastada (%11,5) bulantı ve kusma, 2 hastada (%3,8) ishal, 2 hastada (%3,8) karın ağrısı, 1 hastada (%1,9) kaşıntı ve 21 hastada (%40,4) ilaç kullanım öyküsü vardı. Hiçbir hastada akolik gaita ve bitkisel ürün kullanımı yoktu.

2017 yılı içerisinde kolestaz saptanması öncesi sarılık süresi ortalama 7 gündü (1 gün-8 ay). Kolestazın saptanmasından itibaren ortalama 19 gün (1 gün-6 ay) devam ettiği görüldü.

Kırk dokuz (%94,2) hastada ilk kez 2017 yılı içinde kolestaz saptanmışken, 3'ünün (%5,8) daha önce de kolestazı olmuştu. Hastaların 8'i (%15,4) daha önce başka bir merkezde kolestaz açısından değerlendirilmişti.

Altısında birden fazla olmak üzere 40 hastada (%76,9) kronik hastalık mevcuttu. On üç hastada (%25) kardiyak, 12 hastada (%23,1) diğer sistemlerle ilişkili, 5 hastada hematolojik-onkolojik (%9,8), 5 hastada (%9,6) nörolojik, 4 hastada (%7,7) endokrinolojik, 3 hastada (%5,8) metabolik, 2 hastada (%3,8) gastrointestinal, 1 hastada (%1,9) immünolojik, 1 hastada (%1,9) romatolojik kronik hastalık vardı.

Toplam 37 hastanın (%71,1) vücut ağırlığı, 21 hastanın (%40,4) boyu ve vücut ağırlığı not edilmişti. Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -1,60; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -1,64; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -0,24 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 4 hasta (%10,8) malnütrisyonlu, 10 hasta (%27,0) ağır malnütrisyonluydu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 3 hastada (%17,3) kronik malnütrisyon, 6 hastada (%28,6) ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI skoruna göre 3 hasta (%14,3) akut

malnütrisyonlu, 2 hasta (%9,5) ağır akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. Dört hasta (%19) fazla kiloluyken 3 hasta (%14,3) obezdi.

Hastaların 20'sinde (%38,5) sarılık, 10'unda (%19,2) hepatomegali, 9'unda (%17,3) splenomegali, 7'sinde hepatosplenomegali (%13,5), 1'inde (%1,9) kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcuttu.

Hastaların 11'inin (%21,2) anne babası arasında akrabalık ve bir hastanın (%1,9) ailesinde sarılık öyküsü vardı.

Hastaların birine daha önce karaciğer biyopsisi yapılmış olup bu hasta Wolman hastalığı ile izlenmekteyken beslenememe nedeniyle ve tedavi düzenlenmesi planıyla yatırıldığında bağırsak perforasyonu gelişmesi sonrası kolestazla uyumlu laboratuvar tetkikleri saptanmıştı.

Hastaların 35'inde (%67,3) AST, 31'inde (%59,6) GGT, 26'sında (%50,0) ALT, 2'sinde (%3,8) ALP yüksekliği ve 42'sinde (%80,8) albümin, 38'inde (%73,1) total protein düşüklüğü mevcuttu.

İzlemde 30 hasta (%57,7) eksitus olurken 4 hastanın (%7,7) takipten çıkmış olduğu görüldü.

4.2.5. Diğer Nedenlere Bağlı Kolestaz

On sekizi erkek, 17'si kız olmak üzere 35 hasta (%17,9) diğer nedenlere bağlı kolestaz grubundaydı. Bu gruptaki hastaların yaş ortalamaları 3,7 yıl (4 gün-15,1 yıl; 25 persentil 1,2 ay; 50 persentil 7 ay; 75 persentil 7,2 yıl) olarak görüldü.

Dokuzu parenteral beslenme ilişkili, 4'ü ilaç ilişkili ve 1'i karaciğer biyopsisi toksik hepatit ile uyumlu olan toplam 14 hastada (%40) toksik nedenlere bağlı; 4 hastada (%11,4) onkolojik hastalık; 3 hastada (%8,6) Alaçilla sendromu; 2 hastada (%5,7) Kawasaki hastalığı; 2 hastada (%5,7) Dubin Johnson sendromu; 2 hastada (%5,7) idiopatik neonatal hepatit; 1 hastada (%2,9) ileus; 1 hastada (%2,9) Hirschsprung hastalığı; 1 hastada (%2,9) intestinal obstrüksiyon; 1 hastada (%2,9) intestinal hipomotilite; 1 hastada (%2,9) Caroli hastalığı; 1 hastada (%2,9) konjenital hepatik fibrozis; 1 hastada (%2,9) talasemi major; 1 hastada (%2,9) adrenal yetmezlik nedenli kolestaz gelişmişti.

Kolestatik değerlerin saptanması sırasında 14 hastada (%40) sarılık, 8 hastada (%22,8) bulantı ve kusma, 4 hastada (%11,4) ateş, 2 hastada (%5,7) kaşıntı, 1 hastada (%2,9) ishal, 1 hastada (%2,9) karın ağrısı ile 13 hastada (%37,1) ilaç kullanım öyküsü, 1 hastada (%2,9) bitkisel ürün kullanımı vardı. Hastaların hiçbirinde akolik gaita öyküsü yoktu.

2017 yılı içerisinde kolestaz saptandığı sırada hastalarda ortalama 1 yıldır (1 gün-9,5 yıl) sarılık vardı. Bu süre toksik nedenlere bağlı kolestazı olan hastalarda ortalama 2 gün (1-10 gün) idi. Kolestazın saptanmasından itibaren ortalama 2,9 ay (1 gün-2 yıl) devam ettiği görüldü. Yine toksik nedenlere bağlı kolestazı olan olgularda bu süre ortalama 1,1 ay (1 gün-2,7 ay) idi.

Hastaların 30'u (%85,7) yeni hastayken 11 hasta (%31,4) daha önce kolestaz nedeniyle başka bir merkezde değerlendirilmişti.

Dört hastada birden fazla olmak üzere hastaların 21'inin (%60) kronik hastalığı vardı. Altı hastada (%17,1) hematolojik-onkolojik, 6 hastada (%17,1) diğer sistemlerle ilişkili, 3 hastada (%8,6) kardiyak, 3 hastada (%8,6) immünolojik, 3 hastada (%8,6) gastrointestinal sistem ilişkili, 2 hastada (%5,7) nörolojik, 1 hastada (%2,9) romatolojik, 1 hastada (%2,9) endokrinolojik kronik hastalık mevcuttu.

Toplam 28 hastanın (%80) vücut ağırlığı, 16 hastanın (%45,7) vücut ağırlığı ve boyu kaydedilmişti. Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması -2,05; yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -1,62; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -0,69 idi. Yaşa göre vücut ağırlığına göre 3 hasta (%10,7) malnütrisyonlu, 9 hasta (%32,1) ağır malnütrisyonluydu. Yaşa göre boy dikkate alındığında 1 hastada (%6,3) kronik malnütrisyon, 3 hastada (%18,8) ağır kronik malnütrisyon vardı. VKI skoruna göre 1 hasta (%6,3) akut malnütrisyonlu, 4 hasta (%25) ağır akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. İki hasta (%12,5) fazla kiloluyken 1 hasta (%6,3) obezdi.

Hastaların 14'ünde (%40) sarılık, 11'inde (%31,4) hepatomegali, 9'unda (%25,7) splenomegali, 9'unda (%25,7) hepatosplenomegali, 3'ünde (%8,6) kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcuttu.

Hastaların 10'unun (%28,6) anne babası arasında akrabalık mevcuttu. İki hastada (%5,7) ailede sarılık öyküsü vardı.

Hastaların 9'una (%25,7) karaciğer biyopsisi yapılmış; biyopsi sonucunda 3 hastada Alagille sendromu, 2 hastada idiyopatik neonatal hepatit, 1 hastada toksik hepatit, 1 hastada konjenital hepatik fibrozis, 1 hastada metastatik nöroblastom saptanmıştı. Bir hastada ise granüloamatöz hepatit saptanmış olup hastanın izlemde ağır kombine immün yetmezlik tanısı almış olduğu ve kolestatik laboratuvar değerlerinin tüberküloz profilaksisi için aldığı antibiyotiklere bağlı olduğu görüldü.

Yirmi altı (%74,3) hastada GGT, 22 hastada (%62,9) AST, 19 hastada (%54,3) ALT, 10 hastada (%28,6) ALP yüksekliği mevcutken 26 hastada (%74,3) albümin, 23 hastada (%65,7) total protein düşüklüğü vardı.

İzlemde 8 hasta (%22,9) eksitus olurken 7 hastanın (%20) da takipten çıkmış olduğu görüldü. Eksitus olan hastalarda kolestaz nedenleri değerlendirildiğinde 3 hastada (%8,3) malignite, 2 hastada (%5,6) toksik nedenler, 1 hastada (%2,8) Caroli hastalığı, 1 hastada (%2,8) Hirschsprung hastalığı, 1 hastada (%2,8) konjenital hepatik fibrozise bağlı kolestaz mevcuttu.

4.3. Neonatal Kolestaz Hastalarının Bulguları ve Diğer Hastalarla Karşılaştırılması

Kırk beşi (%48,9) erkek, 47'si (%51,1) kız olmak üzere hastaların 92'si (%47,2) ilk kez kolestaz saptandığında 3 aylıktan küçüktü. Tanısız takipten çıkan hastalar dışlandığında bu grupta 42'si kız 42'si erkek olmak üzere 84 hastanın verileri değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı açısından neonatal kolestaz grubu ile diğer hastalar arasında fark yoktu. Hastaların yaş ortalaması 11,1 ay (1 gün-15,5 yıl; 25 persentil 7 gün, 50 persentil 24 gün, 75 persentil 2 ay) idi.

Hastaların 41'i (%48,8) zamanında doğmuşken 41 hasta (%48,8) prematüreydi. İki hastanın doğum zamanıyla ilgili veri yoktu. Elli dokuz hasta (%70,2) sezaryen ile doğmuştu.

Kolestaz nedenine göre hastaların dağılımına bakıldığında 8 hastanın (%8,7) tanı konmadan takipten çıkmış olduğu görüldü. On üç hastada

(%15,5) ekstrahepatik nedenlerle, 71 hastada (%84,5) intrahepatik nedenlerle kolestaz gelişmişti. İntrahepatik-ekstrahepatik kolestaz dağılımı konusunda neonatal kolestaz grubuyla diğer hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,365), ancak intrahepatik kolestazlı hastaların kendi içinde dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı (p=0,007). Bu farkın neonatal kolestazı olan hastalarda kalıtsal metabolik hastalıkların, 3 aydan büyük olgularda ise enfeksiyon ilişkili kolestazın belirgin şekilde fazla olmasından kaynaklandığı görüldü.

Ekstrahepatik kolestaz 10 hastada (%76,9) biliyer atrezi, 2 hastada (%15,4) kolelitiazis, 1 hastada (%7,7) safra çamuru nedenliydi.

İntrahepatik kolestazı olan hastalarda ise kolestaz 10'u sepsis, 1'i idrar yolu enfeksiyonu, 1'i biliyer atrezi için operasyon sonrası tekrarlayan kolanjit ilişkili olmak üzere 12 hastada (%14,3) enfeksiyon; 3'ü galaktozemi, 3'ü mitokondriyal hepatopati, 3'ü PFIC1, 2'si yağ asidi oksidasyon defekti, 2'si PFIC2, 1'i PFIC3, 1'i arjininosüksinik asidüri, 1'i metabolik hepatopati kaynaklı olmak üzere 16 hastada (%19,0) kalıtsal metabolik hastalık; 20'si hipoksik hepatopati, 3'ü hemofagositik sendrom, 2'si çoklu organ yetmezliği, 1'i dissemine intravasküler koagülasyon bağlantılı olmak üzere 26 hastada (%31) sistemik hastalık; 10'u toksik, 1'i intestinal obstrüksiyon, 1'i Hirschsprung hastalığı, 1'i Alagille sendromu, 1'i konjenital hepatik fibrozis, 1'i idiyopatik neonatal hepatit, 1'i metastatik nöroblastoma bağlı olmak üzere 16 hastada (%19,0) diğer nedenlerle ilişkilendirildi. Bu yaş grubundaki hiçbir hastada otoimmünite ilişkili kolestaz görülmemişti. Neonatal kolestaz hastalarının tanısal dağılımı Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10. Neonatal dönemde kolestaz nedenlerinin dağılımı

	<u>Sayı</u>	<u>Yüzde (%)</u>
<u>Enfeksiyon</u>	<u>12</u>	<u>14,3</u>
<u>Kalıtsal metabolik hastalık</u>	<u>16</u>	<u>19,0</u>
<u>Tanı grubu</u>		
<u>Otoimmünite ilişkili</u>	<u>0</u>	<u>0,0</u>
<u>Sistemik hastalıklara sekonder</u>	<u>26</u>	<u>31</u>
<u>Diğer</u>	<u>17</u>	<u>20,2</u>
<u>Ekstrahepatik nedenler</u>	<u>13</u>	<u>15,5</u>

Kolestaz belirlendiği sırada 45 hastada (%53,6) sarılık, 10 hastada (%11,9) akolik gaita, 7 hastada (%8,3) kusma, 4 hastada (%4,8) ateş, 4 hastada (%4,8) ishal ve 22 hastada (%26,2) ilaç kullanım öyküsü vardı. Hiçbir hastada bitkisel ürün kullanım öyküsü yoktu. Hastalarda karın ağrısı ve kaşıntısı olup olmadığı yaş nedeniyle ayırt edilememiştir. Sarılık (p=0,001) ve akolik gaita (p=0,004) neonatal kolestaz grubunda; bulantı kusma (p=0,003) ve ateş (p<0,001) 3 aydan büyük hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. İshal, ilaç ve bitkisel ürün kullanım durumu arasında anlamlı fark bulunmadı. Neonatal kolestaz grubunda kaşıntı ve karın ağrısı verileri olmadığından bu veriler karşılaştırılmadı.

Hastaların 68'i (%81) ilk kez 2017'de tanı almışken 16 hastada (%19) 2017'den öncesinde kolestaz saptanmıştı. Otuz üç hasta (%39,3) başka bir merkezde kolestaz nedeniyle araştırılmış, sonrasında hastanemize başvurmuştu. Her iki yaş grubunda da hastaların büyük bölümü yeni hastaydı, bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Daha önce dış merkezde değerlendirilip sonrasında hastanemize başvuran hasta sayısı neonatal kolestaz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,038).

Bir hasta 10 yaşında olup yenidoğan döneminde biliyer atrezi tanısı almış, Kasai portoenterostomisi yapılmış, izlemde laboratuvar değerleri hep kolestatik seyretmişti. Bu hasta dahil edilmeden tanı öncesi sarılık süresi ortalama 7 gün (1-75 gün) olarak görüldü. Kolestaz tanıdıktan sonra ise ortalama 22 gün (1 gün-4 ay) devam etmişti. Kolestazın devam etme süresi kolestaz ilk saptandığı sırada 3 aydan küçük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu (p=0,027). Kolestazın saptanmasına kadar olan süre açısından ise gruplar arasında fark yoktu (p=0,136).

Yedisinde birden fazla olmak üzere toplam 52 hastada (%60,7) kronik hastalık mevcuttu. Hastaların 19'unda (%22,6) diğer sistemlerle ilişkili, 13'ünde (%15,5) gastrointestinal sistem ile ilişkili, 9'unda (%10,7) kardiyak, 9'unda (%10,7) metabolik, 3'ünde (%3,6) endokrinolojik, 3'ünde (%3,6)

nörolojik, 2'sinde (%2,4) hematolojik-onkolojik kronik hastalık vardı. Kronik hastalığa sahip olma oranı 3 ay üzerindeki hasta grubunda neonatal kolestazlı hasta grubuna göre daha fazlaydı ve aradaki fark anlamlıydı (p=0,01).

Toplam 72 hastanın vücut ağırlığı, 21 hastanın boyu not edilmişti. Yaşa göre ağırlık Z-skoru ortalaması -2,51 idi. Dokuz hasta (%12,5) yaşa göre ağırlık Z-skoru göre malnütrisyonluyken 27 hastada (%37,5) ağır malnütrisyon mevcuttu. Yaşa göre boy Z-skoru ortalaması -1,41; yaşa göre VKI Z-skoru ortalaması -0,99 idi. VKI Z-skoru göre 6 hasta (%28,6) akut malnütrisyonlu, 3 hasta (%14,3) ağır akut malnütrisyonluydu. İki hasta fazla kiloluyken 1 hasta obezdi. Vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması 3 aydan büyük hastalarda -1,05 idi ve neonatal kolestazlı hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Boy ve VKI Z-skorumları arasında gruplar arası fark yoktu.

Kolestaz saptandığı sırada 45 hastada (%53,4) sarılık, 23 hastada (%27,4) hepatomegali, 17 hastada (%20,2) splenomegali, 14 hastada (%16,7) hepatosplenomegali, 3 hastada (%3,6) kronik karaciğer hastalığı bulgusu mevcuttu. Sarılık neonatal kolestaz grubunda daha sıkı (p=0,001). Diğer fizik muayene bulguları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yirmi dört hastanın (%28,6) anne babası arasında akrabalık mevcutken altı hastada (%7,1) ailede sarılık öyküsü vardı. İki grup arasında bu parametreler açısından herhangi bir fark yoktu.

Hastaların 59'unda (%70,2) AST, 47'sinde (%56) GGT, 36'sında (%42,9) ALT, 13'ünde (%15,5) ALP yüksekliği ve 67'sinde (%79,8) total protein, 63'ünde (%75) albümin düşüklüğü mevcuttu. ALT ve AST yüksekliği neonatal dışı grupta daha belirginken ALP ve total bilirubin yüksekliği ile total protein düşüklüğü neonatal kolestaz grubunda anlamlı olarak daha belirgindi (AST için p=0,006; diğer parametreler için p<0,001) Albümin düşüklüğü açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0,807).

Neonatal kolestaz ile takip edilen hastaların 32'si (%38,1) eksitus olurken 13 hastanın (%15,5) takipten çıkmış olduğu görüldü. Takip ve eksitus durumlar arasında gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Birçok hastalıkla ilişkili olabilecek bir bulgu olan kolestazın ayırıcı tanısı çok geniş olup yaş grubuna göre değişiklik gösterir. Günümüzde kolestaz patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile kolestaz nedeninin net olarak ortaya konabilmesi ve özgül tedavisi konusunda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak halen pek çok vakada tanısız güçlüklerle karşılaşmakta, tanı konabilse bile birçok hastalık tedavi edilememekte, yine de komplikasyonların önlenmesi ve takibi için hastaların yakın izlemi gerekmektedir. Bu çalışmada 2017 yılı içinde hastanemizde kolestazla uyumlu bilirubin ölçümü olan hastaların tanılarının, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, ayırıcı tanı yapılmasında yardımcı olabilecek bulguların ve hastaların izlem süreçlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 216 hasta yer aldı. Bunlardan 21'i tanısız takipten çıkmıştı. Tanı konabilen hastaların on yedisi dış merkezde takipli olmak üzere 37 hasta (%19,0) eski hastaydı; bu gruptaki hastaların büyük kısmını kalıtsal metabolik hastalık, otoimmünite ve ekstrahepatik nedenlerle ilişkili kolestaz oluşturmaktaydı. Bu hastalıkların uzun süreli takip gerektiren hastalıklar olması ve bir kısmında kolestazın sebat etmesi nedeniyle eski hastaların ağırlıklı olarak bu gruplarda olduğu düşünüldü.

Yeni hasta olan 158 hastada (%81,0) sarılığın ortalama 4 gündür (1-90 gün) devam ettiği görüldü. İki hastanemizde, biri Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan, neonatal kolestaz vakalarının değerlendirildiği üç çalışmada semptomların ortaya çıkış yaş ortalaması sırasıyla -20, 54 ve 12 gün iken başvuru yaşı 85, 210 ve 101 gün idi. (70-72). Semptomların başlaması ile başvuru yaşı arasındaki büyük fark (71) hastaların başka merkezlerde bir süre izlenmiş olup sonrasında daha donanımlı hastanelere yönlendirilmesiyle açıklanmıştı. Çalışmamızda ise sarılık ve hastanemize başvuru süresi arasındaki süre oldukça kısa olup bu durum hastaların büyük kısmında başka nedenlerle hastanemizde takipliyken kolestaz saptanması veya hastaların kendi isteğiyle ilk basamak sağlık kuruluşlarında değerlendirme gerekmeksizin referans merkezlerine başvurulmasına bağlandı. Ayrıca, son yıllarda sağlık personelinin kolestaz

farkındalığının artmış olmasının da bu duruma katkı sağlamış olabileceği düşünöldü.(70)

Kırk ikisi (%21,5) yeni hasta olmak üzere 59 hasta (%30,3) daha önce başka bir merkezde kolestaz için değeriendirilmiştir. Enfeksiyon ve sistemik hastalıklarla ilişkili kolestazı olan hastalarda dış merkezde değeriendirilme oranı oldukça düşöktü. Enfeksiyon ilişkili kolestaz grubundaki 43 hasta (%75,4) ve sistemik hastalıklarla ilişkili kolestaz grubundaki 35 hasta (%67,3) başka nedenlerle hastanemizde izlenmekteyken takipte kolestazları gelişmiştir.

Kolestaz 174 hastada (%89,2) intrahepatik iken 21 hastada (%10,8) ekstrahepatik nedenlerle ilişkiliydi. İntrahepatik nedenler arasında enfeksiyon ilişkili kolestaz %29,2; sistemik nedenlere bağılı kolestaz %26,7; diğeri nedenlere bağılı kolestaz %17,9; kalıtsal metabolik hastalıklar %12,3; otoimmünite ilişkili kolestaz %3,1 olarak göröldü.

Kolestaz nedenlerinin dağılımı yaş grubuna göre değerişiklik gösterebilir. Brezilya'da 2009-2013 yılları arasında kolestaz tanısı alan, medyan yaş ortalaması 12 ay (75. persentil 40 ay) olan 91 hastanın değeriendirildiğı bir çalışmada biliyer atrezi ve idiyopatik neonatal hepatit tüm kolestaz vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturarak en sık kolestaz nedenleri olarak görölmüş; multifaktöriyel nedenler, Alagille sendromu, A1AT eksikliği, safra yolları hipoplazisi ve diğeri nedenler daha nadir görölen kolestaz nedenleri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada yer alan hastaların çoğunluğu kolestazı ilk bir yaş içinde başlayan hastalardır (73). Hastanemizde yapılan, süt çocukluğu döneminde kolestaz tanısı alan ve karaciğeri biyopsisi yapılmış yaş dağılımı 1 gün 9 yıl arasında değerişen 111 intrahepatik kolestazlı hastanın değeriendirildiğı bir çalışmada ise hastaların %33,3'ünde kolestaz nedeni PFIC olarak saptanmış; idiyopatik neonatal hepatit ve diğeri metabolik hastalıklar PFIC'i takip etmiştir (71). Bu çalışmada sadece karaciğeri biyopsisi yapılan kronik kolestazı olan vakalar değeriendirilmiş olup enfeksiyon, safra taşı gibi nedenlerle kolestazı olanlarla biyopsi yapılmamış hastalar dahil edilmediğinden etiyojik dağılım çalışmamızın bulgularını tam olarak yansıtmamaktadır.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Çalışmamızda sadece yenidoğan dönemi kolestaz olguları dikkate alındığında 84 hastanın (%43,1) bu grupta yer aldığı görüldü. İntrahepatik kolestaz oranı %84,5; ekstrahepatik kolestaz oranı %15,5 idi. Biliyer atrezi nedeniyle bu grupta ekstrahepatik kolestaz oranı daha yüksek olmakla beraber iki grup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İntrahepatik kolestaz hastaların %36,6'sında sistemik hastalık; %22,5'inde kalıtsal metabolik hastalık; %22,5'inde diğer nedenler; %16,9'unda enfeksiyon ile ilişkiliydi. Neonatal intrahepatik kolestaz vakaları içinde en yüksek oran sistemik hastalıklara bağlı kolestaz grubundaydı ancak bu hastaların tanısında karaciğer biyopsisine gerek duyulmamıştı. Karaciğer biyopsisi yapılan vakalar içinde, daha önce bahsedilen çalışmaya benzer şekilde, metabolik hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı kolestaz ön plandaydı.

Kolestaz tüm yaş gruplarında patolojik olmakla beraber yenidoğanlar çeşitli nedenlerle kolestaza genel olarak daha yatkındır (12, 13). Hafif kolestazlı vakaların sıklıkla değerlendirme için doktora başvurmaması ya da birincil basamak sağlık kuruluşlarında değerlendirilmesi nedeniyle neonatal kolestaz insidansını belirlemek güçtür, 1/2.500 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir (1, 12, 16).

Daha sık görülmesi nedeniyle literatürdeki çalışmaların büyük kısmı neonatal kolestaz üzerine olup bu çalışmalarda ekstrahepatik kolestaz oranı %20-40 arasında değişmektedir (5). Farklı çalışmalarda farklı oranlar verilmekle beraber neonatal dönemde hastaların yaklaşık %13-30'unda idiyopatik neonatal hepatit, %10'unda A1AT eksikliği, %10'unda PFIC, %9-17'sinde diğer metabolik ve endokrinolojik hastalıklar, %2-6'sında Alaçille sendromu, %1-9'unda enfeksiyöz nedenler, %2'sinde mitokondriyopati, %2'sinde safra çamuru kolestaz nedeni olarak görülmektedir (4, 8, 74).

Hastanemizde 1999-2009 yılları arasında değerlendirilen neonatal kolestazlı hastanemizde değerlendirilen 131 neonatal kolestazlı hastanın 44'ünde (%33,6) biliyer atrezi, 22'sinde (%16,8) idiyopatik neonatal hepatit, 21'inde (%16) metabolik hastalık nedeni kolestaz gelişmiş; bu hastalıkları daha düşük oranlarda PFIC, safra kanalı hipoplazisi, enfeksiyöz ve diğer nedenler izlemiştir (70). Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada 2005-2011 yılları

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Liste Paragraf

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

arasında hastanemiz yenidoğan bölümünde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı 682 hastanın %6'sında yenidoğan döneminde kolestaz gelişmiş, kolestaz nedeni sıklıkla multifaktöriyel olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %32,5'inde sepsis; %7,5'inde Rh uyumsuzluğuna bağlı hemoliz kolestaz nedeni olarak görülmüş; konjenital kalp hastalığına bağlı çoklu organ yetmezliği, perinatal hipoksi, biliyer atrezi, nonimmün hidrops daha nadir kolestaz nedenleriyken hastaların %42,5'inde kolestaz sadece parenteral beslenmeye bağlanmıştır (75). Tek merkezde 4 yıllık izlem periyodunda takip edilen neonatal kolestazlı 82 infantta kolestazın en sık nedeni %41 ile biliyer atrezi olarak görülmüş; diğer nedenler idiopatik neonatal hepatit, PFIC, parenteral beslenme olarak not edilmiştir (17). Demirhan ve arkadaşları tarafından yapılmış neonatal kolestaz ile takipli 105 hastalık bir grupta kolestazın hastaların %19'unda ekstrahepatik, %81'inde intrahepatik nedenlere bağlı olduğu görülmüştür. İntrahepatik kolestazın %27,6'sı idiopatik neonatal hepatit ile ilişkiliyken PFIC, enfeksiyon, parenteral beslenme ilişkili kolestaz diğer sık görülen nedenler olarak belirtilmiştir (72).

Çalışmamızda ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında ilk sırayı 10 hasta ile biliyer atrezi aldı. Biliyer atrezi hastalarının 6'sı erkek 4'ü kızdı ve tümü 3 aydan küçük olup tüm neonatal kolestaz vakalarının %10,9'unu oluşturmaktaydı.

Biliyer atrezi neonatal dönemde görülür; büyük çocuk ve erişkinlerde benzer patoloji görülmez (30). Kızlarda daha siktir, genellikle sağlıklı ve zamanında doğan bebeklerde görülür, ortalama tanı yaşı 60 gündür (4, 28). Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek hasta oranı daha fazlaydı, bu durum hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Tüm neonatal kolestaz hastaları içindeki oranının literatüre ve hastanemizde yapılan önceki çalışmalara göre oldukça düşük olmasının nedenlerinden biri bu çalışmada kolestazı olan tüm bebeklerin değerlendirmeye alınmasıdır. Önceki çalışmalarda ise sadece yenidoğan kolestazı nedeniyle çocuk gastroenteroloji bilim dalına danışılan ve araştırılan hastalar değerlendirilmiştir. Ayrıca hastanemizin bir referans merkezi olması, prematüre ve ağır prematüre hastalarla metabolik hastalık ve diğer görece

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Değiştirilmiş Alan Kodu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

komplike ve yönetilmesi zor hastalıkları olan hastalar hastanemize yönlendirilirken biliyer atrezinin diğer merkezlerde de tanınıp tedavi ve takip edilmeye başlanması da bu duruma etki etmiş olabilir.yla ilişkili olabileceği düşünöldü.

Çalışmamızdaki biliyer atrezili hastaların tümünde başvuru şikayeti sarılıktı. Başvuru sırasında hastaların sadece 2'sinde akolik gaita vardı. Akolik gaita oranının bu şekilde düşük olması, uzamış sarılığı olan her hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini destekler niteliktedir.

Biliyer atrezili hastalarda sarılığın başlama yaşı ortalama 18,9 gün iken operasyon yaşı ortalaması 63,6 gün idi. Üç hasta opere edildiğinde 2 aylıktan büyüktü. Literatürde de sarılık,ğin biliyer atrezinin en sık bulgusu olarak göröldü. Cerrahi yaşı ortalaması 60-75 gündü (17, 32).

Biliyer atrezi saptandığında ya da dışlanamadığında en kısa zamanda cerrahi yapılmalıdır. Kasai portoenterostomisinin başarısı çeşitli faktörlerden etkilenir, en önemlisi cerrahi yaşıdır. Uzun dönemde prognoz başarılı safra akımının sağlanabilmesiyle ilişkili olup hastaların yaklaşık %50-60 kadarında başarılılabilmektedir (27, 32). Altmış günden önce cerrahi yapılan hastalarda cerrahi başarı oranı %80 iken 120 günden sonra cerrahi yapılanlarda %10'a kadar düşmektedir (10). Fransa'da yapılan, biliyer atrezili 696 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en iyi sonuçların cerrahinin 30 gün ve altında yapılması durumunda elde edildiği görölmüştür (13). Ancak hastaların bu kadar erken dönemde tanınıp opere edilebilmesi gelişmiş ölkelerde bile halen sağlanamamıştır (1).

Kasai portoenterostomisi kütatif bir tedavi değildir; cerrahi başarılı olsa bile hastaların yaklaşık %65'i takipte karaciğer transplantasyonu gerektirmektedir (27, 30). Çalışmamızda cerrahi başarısı değerlendirilmemiş ve uzun dönemli bir takip yapılmamıştır. Ancak hastanemizde yapılmış olan, 87 biliyer atrezi hastasının uzun dönemde değerlendirildiği bir çalışmada ortalama cerrahi yaşı 72 gün olup cerrahi başarısı literatürle benzer şekilde %68,1 olarak görölmüştür (32).

Hastaların büyük kısmının ilerleyen dönemde karaciğer nakli ihtiyacı olacağı için nakil yapılan bir merkezde takip edilmeleri avantajlı olabilir. Ege

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Sekme durakları: 1 cm, Sola

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan, 99 biliyer atrezili hastanın dahil edildiği bir çalışmada 50 hastaya izlemde karaciğer nakli yapılmış ve nakil yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %68,5 iken nakil yapılmayanlarda %26 olarak görülmüştür (76). Hastanemizde çalışmanın yapıldığı dönemde bu yaş grubuna karaciğer nakli yapılamaması ve bu nedenle nakil gerektirebilecek hastaların başka merkezlere yönlendirilmesi nedeniyle çalışmamızda bu konuyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Biliyer atrezi tanısında laboratuvar tetkiklerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür; altın standart intraoperatif kolanjiografidir (63, 74). Serum GGT düzeyinin biliyer atrezi için belirleyici olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (5). Çalışmamızda da GGT düzeyi ekstrahepatik nedenlerde intrahepatik nedenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu, ancak tanı için yardımcı olabilecek uygun bir sınır değer bulunamadı. ~~görüldü, fark~~ istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Büyük çocuklarda safra tıkanıklığının en sık nedeni kolelitiazistir. Genellikle altta yatan çeşitli risk faktörleri vardır. Sıklıkla geçicidir ve taşın kanaldan geçişiyle kendiliğinden sonlanır. Devam etmesi durumunda ERCP ile müdahale gerekir (2). Çalışmamızdaki sekiz hastada kolestaz safra taşına bağlandı. Bu hastaların yaş ortalaması 8,5 yıldır. Bir hasta 3 aylıkken, bir hasta yaklaşık 2 aylıkken akolik gaita nedeniyle değerlendirilmiş ve safra kesesinde taş görülmüş; her iki hastada da kolestaz kendiliğinden gerilemişti. Bir hastada otoimmün hemolitik anemi, 2 hastada herediter sferositoza bağlı safra taşı gelişmişti. Bir hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı varken diğer 2 hastada herhangi bir risk faktörü görülmemiştir. Safra taşı olan 4 hastaya ERCP yapılmış, sonrasında elektif kolesistektomi uygulanmıştır. Hastalarda ERCP'ye bağlı herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Diğer 4 hastada kolestaz kendiliğinden gerilemişti.

Çalışmamızdaki 2 hastada safra çamuruna bağlı kolestaz vardı. Safra çamuru genellikle bağırsak hastalığı olan ve parenteral beslenen yenidoğanlarda görülür ve kolestatik sarılığın nadir bir nedenidir. Çamurun safra yollarında tıkanıklığa ve kolestaza yol açması koyulaşmış safra sendromu olarak adlandırılır. Ursodeoksikolik asit safra akımını kolaylaştırıcı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Değiştirilmiş Alan Kodu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

etkisi nedeniyle koyulaşmış safra sendromu tedavisinde kullanılabilir. Safra çamuru genellikle herhangi bir tedavi verilmeksizin de düzelmekle beraber ERCP ile veya perkütan kolesistostomi boşaltma kateteri takılarak salın lavajı yapılması da güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir (29, 77). Çalışmamızdaki iki hastada da kolestaz UDCA kullanımı sonrası gerilemişti.

Çalışmamızda hastaların 57'sinde (%29,2) kolestaz enfeksiyon ilişkiliydi. Bu hastaların 35'inde sepsis vardı. Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde kolestazın en sık nedenlerinden biridir (31). Özellikle infantlarda gram negatif bakteri enfeksiyonları bazı serilerde neonatal kolestazın en sık nedenlerindedir (22). İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, menenjit gibi ağır ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlarla ağır viral enfeksiyonlar da kolestaz nedeni olabilir. CMV neonatal kolestazla en sık ilişkisi olan konjenital enfeksiyondur (31). Çalışmamızda 6 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada pnömoni, 4 hastada EBV, 3 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 hastada sistemik viral enfeksiyona bağlı kolestaz gelişmişti. Hastaların hiçbirinde konjenital enfeksiyon söz konusu değildi.

Hepatotropik virüsler akut enfeksiyon sırasında kolestaza neden olabilir (78). Çalışmamızda bir hastada akut hepatit A'ya bağlı kolestaz gelişmişti.

Hastaların %12,3'ünde kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz görülmüştü. Metabolik hastalıklar tek tek nadir görülmele beraber bir araya geldiklerinde kolestaz vakalarının yaklaşık %15-20'sini oluşturur (35).

Afa bir antitripsin eksikliği ve kistik fibrozis literatürde kolestaza en sık neden olan kalıtsal metabolik hastalıklar olarak belirtilmektedir (35). Çalışmamızda hiçbir hastada kolestaz A1AT eksikliği veya kistik fibrozise bağlı kolestaz görülmemiştir.

Sveger'in 1976 yılında yayımladığı bir çalışmada 1972-1974 yılları arasında İsveç'te doğan 200.000 bebekte A1AT tiplendirmesi yapılmış ve PiZZ fenotipinde olan 127 hasta uzun dönemde takip edilmiş, bu hastaların 14'ünde yenidoğan döneminde kolestaz gelişmiştir (79). Şimşek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ülkemizdeki defektif A1AT allel oranının oldukça düşük olduğu gösterilmiş, PiZ alleli sıklığı 4/10.000 olarak

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Girinti: ilk satır: 1,25 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

hesaplanmış ve ülkemizin antitripsin eksikliği için düşük risk grubunda olduğu sonucuna varılmıştır (80). Çalışmamızda A1AT eksikliği olan kolestazlı hastanın olmayışı buna bağlı olabilir.

Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık %4-10'unda klinik karaciğer hastalığı görülür ve sıklıkla yaşla artar (35). Kistik fibrozis neonatal kolestazın nadir bir nedenidir. (81). Lykavieris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1960-1994 yılları arasında neonatal kolestaz nedeniyle tetkik edilen 1474 hastanın 9'unda (%0,6) kistik fibrozis saptanmış, bu hastaların 3'ünde biliyer atrezi düşündürülecek derecede ağır kolestaz görülmüştür (82). Kistik fibrozis ülkemizde oldukça sık görülen bir hastalıktır, tanısında ter testi kullanılır. Ayrıca 2015 itibarıyla ülkemiz yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Çalışmamızda neonatal kolestazlı vakaların %21,7'sine; tüm kolestaz vakalarının %20,8'ine ter testi yapılmış olup hastaların hiçbirinde kistik fibrozis düşündürülecek sonuç elde edilmemiştir. Yenidoğan tarama programı sayesinde hastaların erken dönemde tespit edilebilmesi kistik fibrozise bağlı neonatal kolestaz vakalarının önüne geçmiş olabilir. Kistik fibrozis hastaları hastanemizde erken dönemde gastroenteroloji bölümünce takibe alınmaktadır.

Çalışmamızda 3 hastada mitokondriyal hepatopatiye, 3 hastada tanısı netleştirilmemiş metabolik hastalığa bağlı kolestaz mevcuttu. Üçüncü basamak bir referans merkezinde yapılan bir çalışmada 234 solunum zincir defekti olan hastanın 22'sinde (%10) karaciğer disfonksiyonu saptanmış, 10 hastada (%4,3) karaciğer bulgularının yenidoğan döneminde başladığı görülmüştür. Karaciğer bulguları karaciğerde yağlanma, kolestaz, kronik karaciğer hastalığı şeklinde olabilir ve sıklıkla nöromusküler semptomlara eşlik eder (49).

Çalışmamızda 9 hastada PFIC nedenli kolestaz saptanmıştı. Progresif familial intrahepatik kolestazda yenidoğan döneminde başlayan sarılık, inatçı kaşıntı, karaciğer yetmezliği bulguları başvuru bulgularıdır. Tedavisi semptomatiktir. Hastanemizde yapılan, 9 hastanın dahil edildiği bir çalışmada UDCA kullanımının PFIC tip 1'deki etkileri araştırılmıştır. On iki aylık kullanım sonrası 2 hastada kaşıntı tamamen kaybolurken 2 hastada azalmış,

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

karaciğer testleri hastaların büyük kısmında düzelmeye göstermiştir (83).
Spesifiye edilmemiş PFIC tanısı konan düşük GGT'li 33 hastanın dahil
olduğu başka bir çalışmada 5 hastada boy kısalığı, 6 hastada belirgin kaşıntı,
5 hastada safra taşı olduğu not edilmiştir (62).

Hastalarımızın birinde Wilson hastalığına bağlı kolestaz gelişmişti.
Hastanemizde yapılan bir çalışmada Wilson hastalığında karaciğer yetmezliği
durumunda koagülasyon testlerinde bozulma olacağı, bu nedenle karaciğer
biyopsisi yapılamayabileceği belirtilmiş ve 24 saatlik idrarda bakır atımının
Wilson hastalığı tanısı için en sensitif duyarlı test olduğu gösterilmiştir (84).
Hastamız akut karaciğer yetmezliği tablosunda başvurmuş, destek tedavisi
altında karaciğer biyopsisi yapılmış, kronik aktif kolestatik hepatit saptanmış,
24 saatlik idrarda bakır düzeyi bakılmadan hasta eksitus olmuş, postmortem
araştırmalarla Wilson hastalığı tanısı konmuştu.

Üç hastada galaktozemiye bağlı kolestaz mevcuttu. Hastaların 2'si
yenidoğan taramasında fenilalanin yüksekliği, biri kusma ve kilo alamama
nedeniyle değerlendirme sonrası tanı almış, diyet düzenlenmesi ile tüm
hastalarda kolestaz düzelmisti.

Bir hastada biliyer atrezi ve Niemann Pick Tip C (NPC) hastalığı
birlikte mevcuttu. Yerushalmi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada
tek merkeze iki yıl içinde başvuran neonatal kolestaz vakalarının tıbbi
kayıtları tekrar değerlendirilmiş, daha önce idiopatik neonatal hepatit olarak
değerlendirilen 40 hastadan 3'ünde NPC olduğu görülmüştür (85). Niemann
Pick tip C hastalarının yaklaşık %10'unda izlemde hepatik yetmezlik geliştiği,
karaciğer testlerinde herhangi bir bozukluk olmayan hastaların bile karaciğer
biyopsilerinde %80 fibrozis görülürken %20 normal karaciğer yapısı
görüldüğü not edilmiştir (35).

Otoimmün nedenlere bağlı kolestaz çalışmamızdaki 6 hastada
mevcuttu. Hastanemizde yapılmış olan, otoimmün hepatit tanılı, yaş
ortalaması 10,9 yıl olan 14 hastanın 13'ünde sarılık olduğu not edilmiştir (86).
Elli iki hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada otoimmün hepatitli
hastalarda otoantikörlerin ortalama saptanma yaşı ANA/ASMA için 10,5 yıl
ve LKM-1 için 7,4 yıldır ve hastaların %75'i kızdır (8). Çalışmamızda

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

otoimmün hepatiti olan hastaların her ikisi de kızdı; bir hasta 8,8 diğeri 15,7 yaşındaydı.

Sklerozan kolanjit otoimmün hepatite eşlik edebilir. Çocukluk yaş grubunda sıklıkla altta yatan bir nedene bağlı gelişir, erkeklerde daha sıktır. İmmün yetmezlikli hastalarda en sık görülen karaciğer tutulumu sklerozan kolanjittir.(87). Çalışmamızda sklerozan kolanjiti olan hastaların üçü de erkekti; bir hastada DOCK 8 eksikliği, bir hastada IL-21 reseptör defekti, bir hastada Langerhans hücreli histiyositoz vardı. Otoimmün nedenlere bağlı kolestazi olan, yaş ortalaması 13 olan 34 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 23 hastada otoimmün hepatit varken 11 hastada otoimmün hepatite sklerozan kolanjit eşlik etmektedir. Otoimmün hepatitte transaminaz yüksekliği belirginken sklerozan kolanjitin eşlik ettiği hastalarda GGT yüksekliğinin belirgin olduğu ve primer sklerozan kolanjitte sarılığın daha ciddi olduğu belirtilmiştir (87).

IgG4 ilişkili kolanjit pankreatobiliyer sistemin immün ilişkili inflamatuvar bir hastalıdır. Erkeklerde daha sık görülür (52). Çalışmamızdaki hasta 11,8 yaşında bir kızdı, granülomatozis polianjitis tanısı ile takipliydi. Çocukluk çağında IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan 22 vaka sunumunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yaş ortalamasının 13 yıl (22 ay-17 yıl) olduğu ve kız hastaların çoğunlukta olduğu görülmüştür. En sık orbita tutulumu görülmekte, kolanjit sıklığı ise %8 olarak belirtilmektedir (51). Hastanemizde yapılmış bir çalışmada 34'ü tip 1 ve 6'sı tip 2 olmak üzere otoimmün hepatit tanılı 40 hasta değerlendirilmiş, yapılan patolojik inceleme sonrası 6 hastada IgG4 ilişkili OİH saptanmış, tip 2 OİH hastalarında IgG4 ilişkili OİH de görülebileceği sonucuna varılmıştır.(88).

Çalışmamızda resüsitasyon sonrası 19 hastada, major cerrahi sonrası ya da solunum yetmezliğine bağlı entübasyon sonrası 16 hastada, çoklu organ yetmezliğine bağlı 8 hastada, trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliğine bağlı 4 hastada kolestaz gelişmişti. Kritik hastalığa sahip hastaların %10-20'sinde sarılık ve karaciğer disfonksiyonu görülür ve kolestaz görülmesi mortalitede artışla ilişkilidir (89). Çalışmamızda da bu grup içerisindeki mortalite oranı %57,7'ye ulaşmıştı. Horvatis ve

Biçimlendirilmiş: Giriş: İlk satır: 1,25 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

arkadaşlarının yaptığı, yoğun bakım ünitesinde izlenmiş 320 hastayı içeren bir çalışmada serum total safra asidi düzeyi ölçülmüş, en yüksek düzeyin kardiyojenik şokta olduğu, bilirübin düzeyinin de serum safra asitleriyle korele olduğu görülmüştür (89). İskemik kolanjiyopati safra yollarına yeterli kan akımının sağlanamamasına bağlı hasar gelişmesidir. Sıklıkla kalp yetmezliğiyle ilişkilidir (15). Çalışmamızda hiçbir hastada kolestaz direkt kardiyak nedenlere bağlanmamakla beraber hipoksik hepatopati grubundaki 9 hastada, tüm hastaların ise 26'sında kardiyak hastalık mevcuttu. Cerrahi sonrasında, cerrahiden birkaç gün sonra benign postoperatif kolestaz görülebilir, sıklıkla hem konjuge hem unkonjuge bilirübin artarken diğer karaciğer enzimleri etkilenmez (65).

Çalışmamızda iki hastada SLE mevcuttu ancak kolestaz SLE'nin karaciğer tutulumuna bağlanmamış; bir hastada idrar yolu enfeksiyonuna, diğerinde TAMOF'a bağlı kolestaz gelişmişti. Hastanemizde yapılmış bir çalışmada SLE ile izlenen 69 hastada gastrointestinal sistem tutulumu araştırılmış, hastaların %27,5'inde tutulum saptanırken 4'ünde tutulumun kolestaz şeklinde olduğu görülmüştür (90).

Üç hastada kolestaz hemofagositik lenfositosis (HLH) bağlanmıştır. Hemofagositik lenfositosis primer olabildiği gibi malignite, romatolojik hastalık veya enfeksiyonlara bağlı olarak da gelişebilir (31). Çalışmamızda bir hastada altta yatan multipl konjenital anomali mevcutken 2 hastada primer HFS vardı. Hastaların tümünde sarılık ve organomegali mevcuttu. Fransa'da yapılmış olan 30 hastadan oluşan bir vaka serisinde HLH'li hastaların 19'unun hepatik bulgularla hastaneye başvurduğu, 18'inde sarılık saptandığı not edilmiştir (68).

Çalışmamızda 2 hastaya (tüm hastalar içinde %1; neonatal kolestaz grubu içinde %2,4) idiyopatik neonatal hepatit tanısı kondu. İdiyopatik neonatal hepatit bir dışlama tanısıdır (47). Eski çalışmalarda neonatal kolestaz nedenleri içinde %50'lere varan oranla ilk sıradayken tanı yöntemlerinin gelişmesi sayesinde giderek daha az görülmektedir (7, 8, 60). Neonatal kolestaz içindeki sıklığı 2005'te yapılan 70 hastayı içeren bir çalışmada idiyopatik neonatal kolestaz oranı %41,4 iken, 2014'te Hoerning

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Değiştirilmiş Alan Kodu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

ve arkadaşları tarafından yapılan 82 hasta içeren bir çalışmada %13 olarak görülmüştür (5, 17). Çalışmamızda idiyopatik neonatal hepatit sayısının çok düşük olması tanısal yöntemlerdeki gelişmeye bağlanmıştır. Literatürde hasta dağılımının verildiği en yeni tarihli çalışma 2014'te yapılmış olup yeni çalışmalarda idiyopatik neonatal hepatit oranının daha düşük olacağı öngörülebilir.

Yerushalmi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada daha önce idiyopatik neonatal hepatit olarak değerlendirilen 40 hasta içinde 3 hastada NPC olduğu görülmüştür (85). İdiyopatik neonatal hepatit kliniği diğer neonatal kolestaz nedenlerinden farklı olmadığı gibi karaciğer biyopsisi bulguları da nonspesifiktir. Sarılığın kalıcı olduğu durumlarda ek araştırmalar yapılarak kolestaz nedeni açığa çıkarılmaya çalışılmalıdır (8).

Çalışmamızda ileus, Hirschsprung hastalığı, intestinal obstrüksiyon, intestinal hipomotilite nedenli kolestazı olan birer hasta vardı. Kısa bağırsak sendromu, ileal rezeksiyon, bağırsak obstrüksiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma ya da ağır motilite bozukluklarının safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu artırarak kolestaza neden olabileceği gösterilmiştir (55).

Çalışmamızda kolestazı Alagille sendromuna bağlanan 3 hasta vardı. İki hastada başvuru yakınması dirençli kaşıntı ve sarılıkken birinde sarılık ve sonrasında eklenen akolik gaitaydı. Fransa'da bir merkezin 40 yıllık verilerinin değerlendirildiği, 174 Alagille sendromlu hastayı içeren, Lykavieris ve arkadaşları tarafından yapılan, tüm hastaların başvuru bulgusunun neonatal kolestatik sarılık olduğu bir çalışmada izlemde 102 hastada kolestaz devam etmiş, 30 hastada sarılık ortadan kalkmış, 44 hastaya karaciğer nakli yapılmış ve tüm hastalarda 10 yıllık sağ kalım %68 olarak görülmüştür (91). Bir başka çalışmada Alagille sendromlu 26 hastanın tümünde başlangıçta neonatal kolestaz olup hastaların %50'sinin erişkin dönemde karaciğer nakli yapılmaksızın sağ kalacağı tahmin edilmektedir (58). Çalışmamızdaki hastaların tümü yenidoğan döneminden itibaren kolestatikti; hastaların yaş ortalaması 7,4 yıldır. Bir hastada dirençli INR yüksekliği olması nedeniyle karaciğer nakli planlanmış ve hasta nakil yapılabilen bir merkeze yönlendirilmiştir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Bir hastada abdominal PNET, iki hastada lenfoma, bir hastada metastatik nöroblastom kolestaz nedeni olarak görüldü. Bir hasta ise sarılık nedeniyle başvuru sonrası safra yollarına bası yapan nonhodgkin lenfoma (NHL) tanısı aldı. Tümörler çeşitli mekanizmalarla kolestaza neden olabilir. Safra yollarına bası ve tümör infiltrasyonu iki ana mekanizmadır. Çalışmamızdaki abdominal PNET ve metastatik nöroblastoma bağlı kolestazı olan hastalarda tümör infiltrasyonuna bağlı kolestaz geliştiği düşünöldü.

Çalışmamızdaki bir hastada Caroli hastalığına, bir diğesinde konjenital hepatik fibrozise bağlı kolestaz vardı. Caroli hastalığında kolestaz ve karaciğere yetmezliğı yanında safra yollarında taş ve kolanjit gibi komplikasyonlar izlemde görölebilir. Hastanemizde yapılmış bir çalışmada abdominal distansiyon nedeniyle değerdendirilen 3,5 ve 6 yaşlarında iki kardeşte organomegali saptanmış. USG ile Caroli hastalığı tanısı konulmuştur. Bu hastalarda biliröbin düzeyleri normal olup takipte kolanjit ve kolelitiazis gibi sık komplikasyonlar gelişmemiştir (92).

Çalışmamızdaki 2 hastada kolestaz Kawasaki hastalığına bağlıydı. Her iki hastada da yakınmalar arasında sarılık olmayıp kolestaz tedavi amaçlı yatışları sırasında saptanmış ve tedavi sonrası düzelmisti. İspanya'da bir merkezde 10 yıllık süreçte Kawasaki hastalığı tanısı alan 31 hasta retrospektif olarak değerdendirilmiş; 3 hastada sarılık, transaminaz, biliröbin, ALP ve GGT yüksekliğı saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde abdominal USG ile gösterilen yapısal bir bozukluk olmayıp kolestaz patofizyolojisinde vaskölitile ilişkili lenf nodu büyümesine bağlı obströksiyon, safra kanalı ödemi, karaciğere ve safra kesesinde inflamasyon, intrahepatik kolanjit olabileceğı düşünölmüştür (61). Kawasaki hastalığının tanı kriterleri içinde yer almamakla beraber karın ağrısı, hepatik disfonksiyon, safra kesesi hidropsu hastaların %15'inde görölmektedir (93).

Hastaların 9'unda kolestaz parenteral beslenmeye bağlanmıştı. Bu hastaların 8'i 3 aydan küçöktü. Kolestaz, özellikle preterm doğan infantlarda, parenteral beslenmenin en sık metabolik komplikasyonudur. Doğum ağırlığının azlığı, intestinal yetmezlik olması ve parenteral beslenme süresinin 2 haftayı geçmesi durumunda risk artmakta; 1000 gram altı doğan

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

bebelerde insidansı %50'ye kadar çıkmaktadır (1, 7, 65). Hastanemizde yenidoğan bölümünde yapılan, çok düşük doğum ağırlıklı 682 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kolestaz gelişen hastaların %42,5'inde kolestaz sadece parenteral beslenmeye bağlanmıştır (75). Başka bir çalışmada Umman'da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2009-2013 yılları arasında izlenen 1857 hastanın %13'ü yatışı sırasında parenteral beslenmiş, bunların %15,6'sında parenteral beslenme ilişkili kolestaz gelişmiştir. Kolestaz sıklığının parenteral beslenmenin 3. haftasından itibaren belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (94). Başka bir çalışmada 2 haftadan daha uzun süre parenteral beslenen yenidoğanların 1/5'inde kolestaz görüldüğü belirtilmiştir (43). Çalışmamızda parenteral beslenme ilişkili kolestaz ortalama 46 gün sürmüştür, takibe devam eden hastaların hiçbirinde uzun dönemli karaciğer komplikasyonu görülmemiştir.

İkisi antibiyotik, biri antitüberküloz tedavi, biri kemoterapötik kullanımına bağlı olmak üzere dört hastada ilaç kullanımına bağlı kolestaz gelişmişti. İlaç ilişkili karaciğer hasarı kolestazın sık bir nedenidir. Kleiner ve arkadaşlarıncı yapılan bir çalışmada ilaç ilişkili karaciğer hasarından şüphelenilerek karaciğer biyopsisi yapılan 249 hastada hastaların %50'sinde kolestaz saptanmıştır (95). İlaçın kesilmesiyle kolestaz genellikle kısa sürede sonlanır (65). Çalışmamızdaki ilaç ilişkili kolestazı olan hastalarda da kolestaz ortalama 4 gün devam etmiştir.

Çalışmamızda bir hastada adrenal yetmezliğe bağlı kolestaz saptanmıştır. Neonatal kolestatik sendromlarda endokrinolojik bozukluklar da akılda tutulmalıdır (3).

Aynı hastada kolestaza neden olacak birden fazla neden bir arada bulunabilir. Çalışmamızda yer alan bir hasta yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle değerlendirilmiş, biliyer atrezi tanısı alarak opere edilmiş, izlemde sarılığının devam etmesi ve gelişim geriliğinin farkedilmesi nedeniyle tekrar değerlendirilerek Niemann Pick tip C tanısı almıştı. Benzer şekilde Hillebrand ve arkadaşları yenidoğan döneminde kusma, sarılık ve akolik gaita nedeniyle değerlendirilip A1AT eksikliği tanısı alan; mama değişikliği sonrası sarılık ve kusma yakınmasının tekrarlaması nedeniyle tekrar değerlendirilip herediter

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 1,25 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

fruktoz intoleransı saptanan bir hasta tanımlamıştır (42). Başka bir çalışmada volvulus nedeniyle ileal rezeksiyon yapılan ve parenteral yolla beslenen bir hastada kolestaz gelişmiş, kolestazın parenteral beslenmeye bağlı olduğu düşünülmüş ancak kesilmesiyle kolestazda gerileme olmaması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış, ikinci biyopsi sonrası biliyer atrezi tanısı konarak Kasai portoenterostomisi uygulanmıştır (96).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Hiperbilirubinemi nedenine bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber kolestazda sarılık, yorgunluk, kaşıntı, karın ağrısı, kusma gibi bulgular görülebilir. Çalışmamızda kolestaz saptandığı sırada hastaların %40'ında sarılık, %24,6'sında ateş, %20'sinde bulantı ve kusma, %10,8'inde karın ağrısı, %8,2'sinde ishal, %7,2'sinde kaşıntı, %5,6'sında akolik gaita vardı. Sarılık ve akolik gaita ekstrahepatik kolestaz grubunda daha sık görülürken kaşıntı ve ilaç kullanımı intrahepatik kolestaz grubunda daha sıktı. Enfeksiyon ilişkili kolestazda beklediği şekilde ateş daha sıktı. Akolik gaita ekstrahepatik kolestaz yanında otoimmünite ilişkili ve kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestazda da görülebilmekteydi. Sarılık enfeksiyon ilişkili kolestazda diğer nedenlere göre daha az görülmüştü.

Hastanemizde yapılan, 20 yıllık periyotta akut karaciğer yetmezliği nedeniyle başvuran 74 hastanın dahil olduğu bir çalışmada en sık başlangıç klinik bulgusu %82,4 oranla sarılık olarak görülmüştür (97). Yine hastanemizde yapılan, 131 neonatal kolestazlı hastanın %98,5'inde sarılık, %38,9'inde akolik gaita, %19,1'inde kaşıntı, %9,9'unda ishal görülmüştür (70). Yüz üç neonatal kolestaz vakasının değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %95,2'sinde sarılık görülmüştür (72). Çalışmamızda da olduğu gibi kolestazda en sık başvuru nedeni sarılıktır. Diğer bulgular kolestaz nedenine göre belirgin şekilde değişmektedir. Çalışmamızda sarılık en sık bulgu olmakla beraber hastaların yarısından daha azında görülmektedir. Bu durum hastaların bir kısmında hafif düzeyde kolestaz olması ve gözle görülür sarılık gelişmemesine bağlanabilir ancak çalışmanın retrospektif karakteri ve notlarda yer alan bilgilerin kullanılması nedeniyle muayene notlarının yeterli olmayabileceği de düşünülmüştür.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde hastaların %40'ında sarılık, %29,4'ünde hepatomegali; %23,2'sinde splenomegali; %19,6'sında hepatosplenomegali; %4,6'sında kronik karaciğer hastalığı bulguları saptanmıştır. Tüm fizik muayene bulguları ekstrahepatik kolestaz grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştü (sırasıyla p=0,001; 0,005; 0,005; 0,004; 0,007). Hepatosplenomegali enfeksiyon ve sistemik hastalıklara bağlı kolestazda daha azdı. Kronik karaciğer hastalığı bulguları enfeksiyon ilişkili kolestazda hiç yokken sistemik nedenlere bağlı kolestazda diğer nedenlere göre daha nadirdi. Enfeksiyon ve sistemik hastalıklara bağlı kolestaz akut tablolar olduğu için kronik karaciğer hastalığı bulgusunun olmayışı beklenen bir bulgudur.

Yine kolestaz nedenine değişmekle birlikte hastalarda organomegali ya da siroz ve portal hipertansiyon gibi komplikasyonlara bağlı asit, palmar eritem, kaput medusa, spider anjiom gibi fizik muayene bulguları olabilir (8). Bir çalışmada 103 neonatal kolestazlı hasta değerlendirilmiş, hastaların %83'ünde hepatomegali saptanmıştır (72). İntrahepatik kolestazlı 111 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada %67,5 hepatomegali; %40,5 splenomegali görülmüştür (71). Çalışmamızda organomegali daha az görülmüş olup fizik muayene bulgularının da kolestaz nedenine göre belirgin şekilde değişmesine ve daha önce bahsedildiği gibi muayene notlarının yetersiz oluşuna bağlandı.

Akraba evlilikleri ülkemizde yaklaşık %25 oranda görülmektedir ve özellikle kalıtsal metabolik hastalıkların sık görülmesinin en önemli nedenidir (98). Hastanemizde yapılan neonatal kolestaz hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada akrabalık oranı %45,8; başka bir çalışmada ise en sık PFIC ve metabolik hastalık grubunda olmak üzere %63 olarak görülmüştür (70, 71). Çalışmamızda akraba evliliği oranı %33,8 olarak görüldü. Ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz grubu arasında fark yokken kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz grubunda akrabalık %69,6 oranla diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,005). Kalıtsal metabolik hastalıklar sıklıkla otozomal resesif kalıtsal olduğu için bu gruptaki yüksek akrabalık oranı şaşırtıcı değildir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Değiştirilmiş Alan Kodu

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Arial, 12 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

Çalışmamızda vücut ağırlığına göre hastaların %28,3'ünde ağır olmak üzere %42'sinde; boya göre %18,9'unda ağır olmak üzere %33,7'sinde; VKI'ye göre %13,8'inde ağır olmak üzere %28,7'sinde malnütrisyon vardı. Eski ve yeni hastalarda malnütrisyon oranı arasında fark yoktu. Beklenenin aksine eski hastalarda malnütrisyon oranının daha yüksek olmayışı 2017 yılında kolestaz saptanan hastaların büyük kısmının malnütrisyon nedeni olabilecek kronik hastalıklarla takipli olmasına bağlandı. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi Z-skoru ortalamaları arasında intra ve ekstrahepatik kolestaz grubu arasında ve intrahepatik kolestaz grubu içinde herhangi bir fark yoktu. Neonatal kolestaz grubunda yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru daha düşüktü, bu durumun gruptaki hastaların bir kısmının prematüre ve doğum yaşına göre küçük doğmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Protein enerji malnütrisyonu kolestazlı çocuklarda sık görülen bir komplikasyondur. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %60'ı beklenen boy ve ağırlığın altındadır. (73). Çeşitli nedenlere bağlı kronik kolestazlı olan, yaş ortalaması 12 ay olan 91 hastanın boy, vücut ağırlığı ve VKI'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 1/3'ünde yaşa göre boy ve vücut ağırlığı -2SD altında görülmüştür. VKI için bu oran ise %16.5'tir. Benzer şekilde Bastos ve arkadaşlarının çalışmasında kronik kolestazlı 22 çocuk ve ergende %23.8 hastada yaşa göre vücut ağırlığı, %33.3 hastada yaşa göre boy -2SD altında saptanmıştır. VKI dikkate alındığında hiçbir hastada -2SD altında değer bulunmamıştır (99), bu durum hastaların büyük kısmında kronik malnütrisyon olması ve hem boy hem vücut ağırlığının etkilenmesine bağlanmıştır. Her iki çalışmada da VKI'nın kolestazlı hastalarda beslenme durumunu değerlendirmede yeterli olmadığı not edilmiştir (73, 99). Hastanemizde yapılan bir çalışmada 131 neonatal kolestazlı hastanın %35,1'inin vücut ağırlığı, %27,3'ünün boyu 3 persentilin altında görülmüştür (70). Çalışmamızda malnütrisyon oranı literatürden bir miktar daha yüksektir. Bu durum yine hastaların büyük kısmında kronik hastalık olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların %79,5'inde AST, %70,3'ünde GGT, %59'unda ALT, %17,9'unda ALP yüksekliği; %75'inde albümin ve %59'unda

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

protein düşüklüğü vardı. ALP, GGT, total bilirübin ve direkt bilirübin yüksekliği
ekstrahepatik kolestaz grubunda daha belirginken albümin düşüklüğü
intrahepatik kolestazda ön plandaydı. Intrahepatik kolestaz hastaları içinde
ALP otoimmünite ilişkili kolestaz vakalarında daha yüksekti; yükseklik
sklerozan kolanjit vakalarından kaynaklanmaktaydı ancak istatistiksel olarak
anlamı değildi. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirildi. Total protein
düzeyi otoimmün nedenlere bağlı kolestazda daha fazlaydı; bu durumun ise
immünglobülin yüksekliği ile ilişkili olduğu düşünöldü.

ROC analizleri ile GGT düzeyinin ekstrahepatik kolestazı, total protein
düzeyi ile en yüksek ALT düzeyinin otoimmünite ilişkili kolestazı öngörmede
tanısal değeri olduğu göröldü. Ancak GGT'nin ekstrahepatik kolestaz için
özgüllüğü yeterince yüksek değilkken pozitif prediktif değeri çok düşöktü. Yine
izlemedeki en yüksek ALT değerinin otoimmünite ilişkili kolestaz için pozitif
prediktif değerinin çok düşük olduğu; özgüllük ve duyarlılığının yeteri kadar
yüksek olmadığı göröldü. Total protein değerinin otoimmünite ilişkili kolestaz
çin özgüllüğü çok düşöktü. Sonuç olarak hiçbir laboratuvar değeri kolestaz
nedenini ayırt etmede kullanılmak için uygun değildi.

Çocuklarda obströktif sarılık, kolanjit ve kolesistit tanısında GGT
düzeyi ALP, 5' nükleotidaz ve transaminaz düzeyine göre daha duyarlıdır.
GGT düzeyi ayrıca biliyer atrezi ile neonatal hepaütin ayırt edilmesinde de
kullanılır. Kısa bağırsak sendromu nedeniyle parenteral beslenme bağımlı
olan 47 hastanın değeriendirildiği bir çalışmada hastaların %84'ünde GGT
yüksekliği varken ALP yüksekliği sadece %58'inde görölmüştür (100).
Sklerozan kolanjitte ise hem GGT hem ALP düzeyi oldukça yüksektir; GGT
aktivitesi üst sınırı 50-100 katına kadar çıkmıştır. Ancak tanıda kullanılan
verilerin hiçbiri tek başına yeterli özgüllük ve duyarlılığa ulaşamamaktadır
(72). PFIC 1 ve 2'de kolestaz düzeyinden bağımsız olarak GGT düzeyi
normal ya da düşöktür (68). Beklendiği şekilde çalışmamızdaki 4 PFIC3
hastasında GGT yüksekliği göröldü. PFIC1 ve 2 hastalarında GGT düzeyi
normalken tiplendirilmemiş PFIC vakasında GGT normal sınırlardaydı. ALT,
AST, albümin ve protein düzeylerindeki değışiklikler genellikle altta yatan
kolestaz nedeniyle ilişkilidir, kolestaz nedeni hakkında bilgi vermez.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Liste Paragraf

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Sonuç olarak çalışmamızda 195 kolestazlı hastanın tanıları, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Hastaların çok büyük kısmında kolestaz sistemik hastalıklara ve enfeksiyonlara bağlanmıştır. Yine hastaların büyük kısmının kronik hastalıklarının olduğu ve izlemlerinde enfeksiyon ya da hipoksi gibi araya giren bir nedene bağlı kolestaz geliştiği görülmüştür. İdiyopatik vakaların sayısı belirgin şekilde düşüktür; tanısal alandaki gelişmeler sayesinde hastalara spesifik tanı konulması, tedavi verilmesi ve uygun izlem yapılması mümkün hale gelmiştir. Çalışmamızda ayrıca pek çok farklı hastalığın kolestaz ile bulgu verebileceği görülmüştür. Kolestaz nedeni hakkında bilgi veren tek bir tanısal test yoktur. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri fikir verici olabilse de çoğu hastada yeterli değildir; karaciğer biyopsisi ve genetik analiz gibi ek yöntemler sıklıkla gerekmektedir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 2017 yılı içerisinde Hacettepe Üniversitesi

Hastaneleri'ne herhangi bir nedenle başvurmuş ve laboratuvar tetkikleri sonucu kolestaz saptanmış olan 0-18 yaş arasındaki hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir, etiyolojik dağılımı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Toplam hasta sayısı 195 olup bunların 98'si (%50,3) erkek, 97'si (%49,7) kızdı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Kolestaz saptandığında hastaların yaş ortalaması ise 57 ay (1 gün-18 yıl; 25 persentil 1,2 ay; 50 persentil 11 ay; 75 persentil 9,2 yıl) idi.

2. Hastaların 21'i (%9,7) herhangi bir tanı almaksızın takipten çıkmıştı. Yirmi bir (%10,8) hastada kolestaz ekstrahepatik nedenlere bağlıyken 174 hastada (%89,2) intrahepatik nedenler söz konusuydu. İntrahepatik kolestaz grubu içinde 57 hastada (%29,7) enfeksiyon ilişkili, 24 hastada (%12,3) kalıtsal metabolik hastalık ilişkili, 6 hastada (%3,1) otoimmün hastalıklarla ilişkili, 52 hastada (%26,7) sistemik hastalıklara bağlı, 35 hastada (%17,9) diğer nedenlere bağlı kolestaz mevcuttu.

3. En sık başvuru yakınması sarılık olup hastaların 89'unda (%45,6) görülmüştü. Ayrıca 48'inde (%24,6) ateş, 42'sinde (%21,5) bulantı ve kusma, 23'ünde (%11,8) karın ağrısı, 16'sında (%8,2) ishal, 16'sında (%8,2) kaşıntı, 11'inde (%5,6) akolik gaita vardı. Yine hastaların 71'inde (%36,4) ilaç ve 2'sinde (%1) bitkisel ürün kullanım öyküsü mevcuttu.

3-4. Yüz yetmiş dokuz hasta (%91,8) yeni hasta iken 37 hastada (%19) daha önce kolestaz saptanmıştı. Yeni hasta oranı intrahepatik kolestazlı vakalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,018).

4-5. Kolestaz saptandığında hastalarda ortalama 168 gündür (1 gün-10 yıl) sarılık mevcuttu. Yeni hastalarda bu süre ortalama 4 gün (1-90 gün) iken eski hastalarda 1,84 yıl (1 gün-10 yıl) idi.

6. Kolestaz saptandığı sırada ekstrahepatik kolestazlı hastalarda ortalama 7,8 aydır (1 gün-10 yıl) sarılık varken intrahepatik kolestazlı hastalarda ortalama 3,9 aydır vardı ancak aradaki fark anlamlı değildi.

5-7. Tüm hastaların 148'inde (%75,9) kronik hastalık vardı. Kronik hastalık sıklığı ve tipi intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz arasında veya intrahepatik kolestaz nedenleri arasında farklılık göstermedi.

6-8. Vücut ağırlığı Z-skoru hastaların %13,8'inde -2; %28,3'ünde -3'ün altındaydı. Boy Z-skoru hastaların %14,7'sinde -2; %18,9'unda -3'ün altındayken VKI Z-skoru %14,9'unda -2; %13,8'inde -3'ün altındaydı. Eski ve yeni hastalar arasında ve gruplar arasında antropometrik ölçümler açısından fark yoktu. Neonatal kolestaz grubunda hastaların %42,9'unda vücut ağırlığı Z-skoru -2'nin altında olup diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bir sayı söz konusuydu.

7-9. Hastaların 57'sinde (%29,4) hepatomegali, 45'inde (%23,2) splenomegali, 38'inde (%19,6) hepatosplenomegali, 9'unda (%4,6) kronik karaciğer hastalığı bulguları vardı. Tüm fizik muayene bulguları ekstrahepatik kolestaz grubunda daha sıkı.

8-10. Hastaların 63'ünde (%32,3) anne baba arasında akrabalık, 13'ünde (%6,7) ailede sarılık öyküsü vardı. Bu parametreler açısından intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında fark saptanmadı. Akrabalık, intrahepatik kolestaz nedenlerinden kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestaz grubunda daha sık görüldü. Ayrıca bu grupta ailede sarılık öyküsü de daha sıkı.

11. Kolestaz durumunun 2017 yılı içinde tespit edilmesinden itibaren ortalama 53 gün (1,8 ay; 1 gün-2 yıl) sürdüğü görüldü. Yeni hastalarda kolestazın devam etme süresi ortalama 17 gün iken eski hastalarda 7,5 ay olarak görüldü; eski hastaların büyük kısmında kolestaz sebat etmekteydi.

9-12. Hastaların 152'sinde (%79,5) AST, 137'sinde (%70,3) GGT, 115'inde (%59) ALT, 35'inde (%17,9) ALP düzeyi yüksekti. Yüz on beş (%59) hastada total protein, 147 hastada (%75,4) albümin düzeyi düşüktü. ALP, GGT, total bilirübin ve direkt bilirübin yüksekliği ekstrahepatik kolestaz grubunda daha belirginken albümin düşüklüğü intrahepatik kolestazda ön plandaydı.

40-13. Tüm hastaların 66'sı (%33,8) eksitus olurken 87'sinin (%44,6) izlemine devam edildiği, 42 hastanın ise (%21,5) takipten çıktığı görüldü.

41-14. Eksitus olan hastaların 30'unda (%45,5) sistemik hastalıklara ikincil, 18'inde (%27,3) enfeksiyona bağlı, 6'sında (%9,1) kalıtsal metabolik hastalık ilişkili, 4'ünde (%6,1) ekstrahepatik nedenlere bağlı, 8'inde (%12,1) diğer nedenlere bağlı kolestaz vardı.

42-15. Ekstrahepatik kolestaz grubunda 21 hasta (%9,7) yer aldı. Hastaların yaş ortalaması 4,3 yılı (4 gün-17,8 yıl; 25 persentil 2,3 ay; 50 persentil 10 ay; 75 persentil 7,1 yıl). On beş hastada (%71,4) sarılık, 4 hastada (%19,0) ateş, 6 hastada (%28,6) bulantı ve kusma, 7 hastada (%33,3) akolik gaita, 3 hastada (%14,3) ishal, 4 hastada (%19,0) karın ağrısı, 1 hastada (%4,8) kaşıntı vardı; sarılık ve akolik gaita ekstrahepatik kolestaz grubunda anlamlı derecede daha sık görülürken kaşıntı ve ilaç kullanımı intrahepatik kolestaz grubunda daha sıktı.

43-16. On hastada biliyer atrezi olup hepsi opere edilmişti; hastalara ortalama 63,6 günlükken (35-120 gün) Kasai portoenterostomisi uygulanmıştı.

17. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi Z-skoru ortalamaları arasında intra ve ekstrahepatik kolestaz grubu arasında ve intrahepatik kolestaz nedenleri arasında fark yoktu.

18. İntrahepatik kolestaz nedenleri içinde yaş dağılımı farklıydı. Fark otoimmünite ilişkili kolestazda yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlıydı.

19. İntrahepatik kolestazlı vakalar içinde kalıtsal metabolik hastalık ve otoimmünite ilişkili kolestazda yeni hasta oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Enfeksiyöz nedenlere bağlı ve sistemik hastalıklarla ilişkili kolestazda ise dış merkezde takipli olma oranı anlamlı olarak düşük görüldü.

44-20. 2017 yılı içinde kolestazı saptanan intrahepatik kolestazlı hastalarda ortalama 118 gündür kolestaz vardı. Bu süre gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı; farkın enfeksiyöz nedenler ve sistemik hastalıklara bağlı kolestazdan kaynaklandığı, bu gruplarda sürenin belirgin olarak kısa

olduğu görüldü. Saptandıktan sonra kolestazın devam süresi açısından gruplar arasında herhangi bir fark yoktu.

21. İntrahepatik kolestaz nedenleri arasında ateş enfeksiyon ilişkili kolestazda, akolik gaita otoimmün nedeni ve kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı kolestazda daha sıklıkla saptandı.

15-22. Hepatomegali otoimmün nedenlere bağlı kolestazda diğer nedenlere göre daha sıklıkla saptandı.

16-23. ALP düzeyi enfeksiyon ilişkili ve sistemik hastalıklara bağlı kolestaz olgularında diğer intrahepatik kolestaz nedenlerine göre daha düşüktü. Otoimmünite ilişkili kolestazda ALP değeri ortalamasının daha yüksek olduğu görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Total protein düzeyi otoimmün nedenlere bağlı kolestazda anlamlı olarak yüksekti.

24. Sistemik hastalıklara bağlı kolestazda ölüm oranı diğer intrahepatik kolestaz nedenlerine göre daha yüksekti. İntrahepatik-ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında ölüm oranında farklılık yoktu.

17-25. Neonatal kolestaz grubunda 84 hasta (%43,1) yer aldı. Bu grup ve diğer hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı. Neonatal kolestaz grubunda 13 hastada (%15,5) ekstrahepatik, 71 hastada (%84,5) intrahepatik kolestaz vardı. On iki hastada (%14,3) enfeksiyon; 16 hastada (%19) kalıtsal metabolik hastalık; 26 hastada (%31) sistemik hastalık; 16 hastada (%19) diğer nedenlere bağlı kolestaz görülmüştü.

18-26. Neonatal kolestazlı hastalarda kalıtsal metabolik hastalıklar diğer yaş gruplarına göre daha sıklıkla saptandı. Sarılık ve akolik gaita da neonatal kolestaz grubunda daha sık görüldü.

19-27. Neonatal kolestaz grubunda yaşa göre vücut ağırlığı Z-skoru hastaların %42,9'unda -2 altındaydı. Bu oran diğer yaş gruplarından daha yüksekti. Fizik muayene bulguları, akrabalık durumu ve hastaların seyri açısından neonatal kolestaz grubu ve diğer hastalar arasında fark saptanmadı.

20-28. Sonuç olarak kolestaz pek çok nedene bağlı olabilir ve nedenler yaş grupları arasında farklılık gösterir. Ayırıcı tanı için semptomlar, fizik

Biçimlendirilmiş: Liste Paragraf, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,25 cm, Numaralı + Düzey: 1 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, ... + Başlangıç: 1 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0,63 cm + Girinti yeri: 1,27 cm

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 11 nk, İtalik Değil

muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri genelde özgül değildir. Karaciğer biyopsisi bulguları da her zaman kesin tanıya götürmeyebilir. Ancak günümüzde tanısal yöntemlerin gelişmesi, genetik testlerin yaygınlık kazanması nedeniyle tanısız olguların sayısı giderek azalmaktadır.

|

7. KAYNAKLAR

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in Infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154-68.
2. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(1):1-11.
3. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):291-302.
4. Gotze T, Blessing H, Grillhosi C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis - differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr.* 2015;3:43.
5. Deghady AAM, Abdel-Fattah M, Abdel-Kader M, Naguib M, Madina E, El Gawad MA. Diagnostic evaluation of cholestasis in infants and young children in Alexandria. *Internet J Pediatr Neonatol.* 2005;6(1).
6. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neoreviews.* 2013;14(2).
7. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004;25.
8. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev.* 2007;28(3):83-91.
9. Liu HM, Lin HC, Lee TY. Pathogenesis of cholestasis. *Cholestasis.* 2016.
10. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):776-82.
11. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67.
12. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(3):263-7.
13. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(1):30-9.
14. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2004;24.
15. Pollock G, Y. MG. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1303-9.
16. D'Amato GM, Ruiz PN, Aguirre KR, Gomez SR. Cholestasis in pediatrics. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31.
17. Hoerning A, Raub S, Dechene A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr.* 2014;2:65.
18. Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156(13-14):380-5.
19. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37).
20. Sticova E, Jirsa M, Pawlowska J. New insights in genetic cholestasis: from molecular mechanisms to clinical implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:2313675.
21. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol.* 2009;51(3):565-80.
22. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007;45(1):230-41.
23. Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, Ramm GA. Paediatric cholestatic liver disease: diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(2):69-84.

24. Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, Reif R, Schaap FG, Hampe J, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017;65(2):722-38.
25. Lin YC, Chang MH, Liao SF, Wu JF, Ni YH, Tiao MM, et al. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009. *Pediatrics*. 2011;128(3):e530-6.
26. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9418-26.
27. 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.
28. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges. *J Hepatol*. 2016;65(3):631-42.
29. Ohnuma N, Takahashi H. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 1997;45.
30. Hartley JL, Davenport M, Deirdre AK. Biliary atresia. *Lancet*. 2009;374:1704-13.
31. Deleemos AS, Friedman LS. Systemic causes of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013;17(2):301-17.
32. Hanalioglu D, Ozen H, Karhan A, Gumus E, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. Revisiting long-term prognostic factors of biliary atresia: a 20-year experience with 81 patients from a single center. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(5):467-74.
33. Essabar L, Rghouda H, Dahri S, Chabraoui L, Chat L, Kriouile Y. An unusual and previously unreported association between tyrosinemia type 1 and an extremely rare variation of congenital cystic dilatation: TODANI's VI cystic duct cyst: report of a case. *J Bioscienc Med*. 2016;04(12):126-31.
34. Chaudhary P. Hepatobiliary tuberculosis. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(3):207-11.
35. Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transpl*. 2008;14(5):713-33.
36. Primhak RA. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child*. 2001;85(1):2-5.
37. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):136-41.
38. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:S50-S61.
39. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):116-24.
40. Gupta V, Kumar M, Bhatia BD. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Indian J Pediatr*. 2005;72(9):793-4.
41. Baran M, Eliaçık K, Kanık A, Kahraman ÖÇ, Yıldız M, Bakiler AR. Neonatal ascites and liver failure: a case of galactosemia. *Symrna Med J*. 2012.
42. Hillebrand G, Schneppenheim R, Oldigs HD, Santer R. Hereditary fructose intolerance and a1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child*. 2000;83:72-3.
43. Alobaidy H. A review of metabolic disorder of amino acid tyrosinemia type I: when to suspect and how to diagnose. *IOSR JPBS*. 2017;12(02):56-64.
44. Russell DW, Setchell DR. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry*. 1992;31.
45. Choo-Kang LR, Sun CC, Counts DR. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2786-9.
46. Szymanska E, Szymanska S, Truszkowska G, Ciara E, Pronicki M, Shin YS, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency, some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):237-47.

47. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan P, Honzik T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology*. 2013;58:950-7.
48. Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children. *Pediatr Neurol*. 2008;38(5):305-13.
49. Lee WS, Sokol RJ. Liver disease in mitochondrial disorders. *Semin Liver Dis*. 2007;27(3):259-73.
50. Vella C, Gauci B, Torpiano J. Panhypopituitarism - a rare cause of neonatal cholestatic jaundice. *Malta Med J*. 2013;25(01).
51. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):18.
52. Rosen D, Thung S, Sheflin-Findling S, Lai J, Rosen A, Arnon R, et al. IgG4-sclerosing cholangitis in a pediatric patient. *Semin Liver Dis*. 2015;35(1):89-94.
53. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66.
54. Assy N, Jacob G, Spira G, Edoute Y. Diagnostic approach to patients with cholestatic jaundice. *World J Gastroenterol*. 1999;5(3):252-62.
55. Callan J, Salvestrini C. Parenteral nutrition in paediatrics. *Paediatr Child Health*. 2013;23(8):356-61.
56. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet*. 1997;34:152-7.
57. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001;49(3):431-5.
58. Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr*. 1995;127.
59. Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *J Pediatr*. 2014;40.
60. Demirören K, Çalışkan Ü, Bağcı Z. İdiopatik neonatal (dev hücreli) hepatit. *Genel Tıp Derg*. 2003;13.
61. Ibanez-Alcalde M, Sanchez-Forte M, Gimenez-Sanchez F, Ortega-Montes A, Martinez-Espinosa G. Cholestasis as the initial feature of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31.
62. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can J Gastroenterol*. 2007;21.
63. Anand SS, Handa RK, Singh J, Sinha I. Hepato-biliary scintigraphy in diagnosis of biliary atresia. *MJAFI*. 2006;62(1):20-1.
64. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):73-85.
65. Qureshi WA. Intrahepatic cholestatic syndromes: pathogenesis, clinical features and management. *Dig Dis*. 1999;17:49-59.
66. Gupta M, Borle A, Chhari N, Gupta S. Nutritional status assessment using WHO Z-scores (BMI for age) in children aged 6-15 years- a study from Central India. *Nation J Comm Med*. 2015;6(1).
67. Turan S, Topcu B, Gokce I, Guran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):7-11.
68. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gama-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:22-5.

69. Reading RF, Ellis R, Fleetwood A. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. *Early Hum Dev.* 1990;22(2):81-7.
70. Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiyolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve seyirleri. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2009.
71. Dokuzboy RS. Süt çocukluğu döneminde kolestaz nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan vakaların klinik-patolojik olarak retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2018.
72. Demirhan A, Önal Z, Gülcan M. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen vakaların değerlendirilmesi. *Çocuk Derg.* 2018;18:59-68.
73. da Silva FV, Ferri PM, Nascentes Queiroz TC, de Souza Haueisen Barbosa P, Cassiano de Oliveira MC, de Melo Pereira LJ, et al. Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(2):197-205.
74. Benchimol Eİ, Walsh CM. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Can Fam Physician.* 2009;55.
75. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çoc Sağ Hast Derg.* 2013;56:175-80.
76. Karakoyun M, Baran M, Turan C, Kilic M, Ergun O, Aydogdu S. Infants with extrahepatic biliary atresia: effect of follow-up on the survival rate at Ege University Medical School transplantation center. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(4):298-302.
77. Bollu BK, Dawrant MJ, Thacker K, Thomas G, Chenapragadda M, Gaskin K, et al. Inspissated bile syndrome; safe and effective minimally invasive treatment with percutaneous cholecystostomy in neonates and infants. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2119-22.
78. Salva I, Silva IV, Cunha F. Epstein-Barr virus-associated cholestatic hepatitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
79. Sveger T. Liver disease in A1AT Deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med.* 1976;294.
80. Simsek H, Pinar A, Altınbaş A, Alp A, Balaban YH, Buyukasik Y, et al. Cutoff level to detect heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency in Turkish population. *J Clin Lab Anal.* 2011;25(4):296-9.
81. Eminoglu TF, Polat E, Gokce S, Ezgu FS, Senel S, Apaydin S. Cystic fibrosis presenting with neonatal cholestasis simulating biliary atresia in a patient with a novel mutation. *Indian J Pediatr.* 2013;80(6):502-4.
82. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996;75:67-70.
83. Dinler G, Koçak N, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr Int.* 1999;41:662-5.
84. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Özen H. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr.* 2000;37:31-6.
85. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:44-50.
86. Özen H, Koçak N, Saltik Temizel İN, Yüce A, Gürakan F. Autoimmune hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2001;68:725-8.
87. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(4):202-9.

88. Aydemir Y, Akcoren Z, Demir H, Saltik Temizel IN, Ozen H, Yuce A. Clinical and histopathological features of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(4):742-6.
89. Horvatits T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Langouche L, Van den Berghe G, et al. Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):48.
90. Sonmez HE, Karhan AN, Batu ED, Bilginer Y, Gumus E, Demir H, et al. Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1521-6.
91. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome a study of 163 patients. *Gut J*. 2001;49:431-5.
92. Yüce A, Koçak N, Akhan O, Gürakan F, Özen H. Caroli's syndrome in two siblings. *Am J Gastroenterol*. 2002.
93. Kaman A, Aydin-Teke T, Gayretli-Aydin ZG, Oz FN, Metin-Akcan O, Eris D, et al. Two cases of Kawasaki disease presented with acute febrile jaundice. *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):84-6.
94. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and risk factors of parenteral nutrition associated cholestasis in Omani neonates. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15:234-40.
95. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661-70.
96. Agawu A, Wehrman A, Pogoriler J, Terry NA, Lin HC. A case report of a challenging diagnosis of biliary atresia in a patient receiving total parenteral nutrition. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):72.
97. Baris Z, Saltik Temizel IN, Uslu N, Usta Y, Demir H, Gurakan F, et al. Acute liver failure in children: 20-year experience. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(2):127-34.
98. Uskun E. *Akraba evlilikleri*. STED. 2001.
99. Bastos MD, da Silveria TR. Blood levels of vitamin D in children and adolescents with chronic cholestasis. *J Pediatr*. 2003;79.
100. Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 1997;32:473-5.