

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE KOLESTAZ NEDENİ İLE KARACİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN VAKALARIN KLİNİK-PATOLOJİK OLARAK
RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Refika SİRMA DOKUZBOY

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE KOLESTAZ NEDENİ İLE KARACİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN VAKALARIN KLİNİK-PATOLOJİK OLARAK
RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Refika SİRMA DOKUZBOY

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zuhal AKÇÖREN

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Zuhâl Akçören'e, ailenin bir ferdi olmaktan her zaman gurur duyduğum Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ile çalışanlarına, anabilim dalımızın değerli başkanı Prof. Dr. Elif N. Özmert'e, yoğun çalışma ve fedakarlık gerektiren bu süreçte daima destekçim olan aileme ve çok sevgili eşim Can Dokuzboy'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

DOKUZBOY S.R. Süt çocukluğu döneminde kolestaz nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan vakaların klinik-patolojik olarak retrospektif değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Kolestatik sarılık hangi yaşta görülürse görülsün acil tanısal araştırmanın yapılmasını gerektiren ciddi bir durumdur. Kolestaz ile başvuran bir hastada intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerin birbirinden ayırt edilmesi ve kolestaza yol açan patolojinin belirlenmesi, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının benzer özellikler göstermesi ve nonspesifik olması nedeni ile oldukça güç olmaktadır. Çalışmamızda ilk iki yaşta intrahepatik nedenli kolestazı mevcut olan ve karaciğer biyopsisi yapılan %62,2'si erkek (69 kişi) %37,8'i kız (42 kişi) olmak üzere toplam 111 hastanın başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, karaciğer biyopsisi bulguları incelendi ve klinik seyirlerine etki edebilecek faktörler araştırıldı. Hastaların 24'ü (%21,6) idiopatik neonatal hepatit, 37'si (%33,3) progresif familyal intrahepatik kolestaz (PFIC), 5'i (%4,5) sklerozan kolanjit, 20'si (%18,0) metabolik hastalık, 8'i (%7,2) Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı, 17 si (%15,3) diğer hastalıklar grubunda yer aldı. Kaşıntı şikayetine en sık PFIC grubu ve Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda, karın şişliği şikayetine en sık metabolik hastalık grubunda, anne baba arasında akrabalığa metabolik hastalık grubu ve PFIC grubunda, ailede sarılıklı birey öyküsüne en sık PFIC grubunda, asite en sık metabolik hastalık grubunda, kardiyak anomali ve vertebra anomalilerine en sık Alagille sendromu hastalarında rastlandı. PFIC grubunda GGT'nin düşük olması ve metabolik hastalık grubunda INR'nin daha uzun olması laboratuvar incelemelerindeki farklılıklar olarak tespit edildi. Kötü prognozlu grupta erkeklerin daha sık olduğu, albümin değerinin daha düşük olduğu ve histolojik incelemede lobuler inflamasyonun daha şiddetli olduğu tespit edildi. Yine kötü prognozlu grupta portal inflamasyon daha yoğun ve fibrozis daha ileri evrede bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı.

Sonuç olarak intrahepatik kolestazda etyolojik nedenlerin büyük farklılık göstermesine rağmen klinik bulgularının büyük benzerlikler gösterdiği; kesin tanıya yönlendirecek sensitivitesi ve spesifitesi yeterli derecede yüksek tek bir inceleme metodu olmadığı görülmüştür. Bu nedenle doğru tanıya ulaşma şansını artırmak için kolestazlı hastada kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım düzenlenmeli, klinik ve laboratuvar incelemelerden elde edilen veriler biyopsi bulguları ile birleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: kolestatik hepatit, karaciğer biyopsisi, süt çocuğu

ABSTRACT

DOKUZBOY S.R. Clinic-pathologic retrospective evaluation of children submitted to liver biopsy for cholestasis of intrahepatic origin. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2018 Jaundice is an important sign of acute and chronic liver diseases in children and neonates. Once cholestatic jaundice comes to clinical attention, the initial approach aims to distinguish the diagnosis between intrahepatic causes and extrahepatic, as the latter requires precocious surgical intervention. While the spectrum of aetiologies is broad, clinical manifestations have challenging overlaps. We performed a retrospective review of the hospital records of 111 children (69 boys, 42 girls) less than 2 years of age when jaundice first noticed and who have jaundice of intrahepatic origin and submitted to liver biopsy. Variables including age at when jaundice was noticed, age at presentation, perinatal risk factors, family history of liver disease, parental consanguinity, liver biopsy findings and laboratory values at the first visit were recorded and assessed for possible prediction for prognosis. There were 24 (%21,6) patients in idiopathic neonatal hepatitis, 37 (%33,3) in progresif familial intrahepatic cholestasis (PFIC), 5 (%4,5) in sclerosing cholangitis, 8 (%7,2) in Alagille syndrome/nonsyndromic bile duct paucity, 20 (%18,0) in metabolic disorders and 17 (%15,3) were classified as other diseases. Itching for initial complaint was most common in patients with PFIC and Alagille/nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity and abdominal distention was in metabolic disorders. A family history of affected members was more common in PFIC group and parental consanguinity was more common in the metabolic and PFIC groups. For the physical examination findings, ascites was more prominent in metabolic disorders group and cardiac and vertebral defects were in Alagille syndrome. There were no significant differences in relation to age, gender, jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, acholia, AST, ALT, ALP, DB and albumin between groups but a significant difference in INR reflected impaired coagulation of patients of the metabolic disease group. The prognosis was found to be poor for male patients and children who have lower albumin levels at presentation and whose liver pathology showed more severe lobular inflammation. Portal inflammation and fibrosis were also more severe in the poor prognostic group but this didn't reach statistical significance. In conclusion; diagnosis of intrahepatic cholestatic diseases is often difficult due to no single clinical feature or laboratory parameter have been found to show sufficient sensitivity and specificity. A detailed algorithmic approach facilitates early etiological diagnosis by careful clinical and laboratory evaluation combined with liver biopsy findings.

Key words: cholestatic hepatitis, liver biopsy, infancy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İİİ
ÖZET.....	İV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	XIII
TABLolar	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. SAFRA OLUŞUMU VE KOLESTAZ MEKANİZMASI.....	3
2.2.1. <i>Safra Salgılanmasının Anatomik Belirleyicileri</i>	4
2.2.2. <i>Safranın Bileşenleri</i>	8
2.2.3 <i>Safra Oluşumu Mekanizmaları</i>	10
Safra Tuzu Bağımlı Safra Oluşumu (BSDF), Safra Tuzu Bağımsız Safra	
Oluşumu (BSIF) ve Kanaliküler Safra Oluşumu	10
Suyun Safraya Girişi	12
2.2.4 <i>Safra Oluşumunun Hücresel ve Moleküler Belirleyicileri</i>	12
Hepatosit	13
Faz 0: Organik Bileşiklerin Bazolateral Membrandan Hepatosit İçine	
Alınması	16
Faz 2: Safra asidi ve organik bileşenlerin transselüler taşınımı ve	
metabolizması	17
Faz 3: Kanaliküler membran taşıyıcıları	18
Faz 3: Bazolateral membran taşıyıcıları.....	22
Kolanjiyositler.....	22
2.3. YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUĞUNDA KOLESTAZIN AYIRICI TANISI.....	24
2.4. YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUĞUNDA KOLESTAZIN HEPATOSELÜLER NEDENLERİ	27
2.4.1 <i>Enfeksiyöz Nedenler</i>	27

2.4.2. <i>Metabolik Hastalıklar</i>	28
Galaktozemi	28
Tirozinemi	28
Lipit metabolizması bozuklukları	29
Safra asit metabolizması bozuklukları	29
Mitokondriyal hastalıklar	29
Sitrin defekti.....	30
Alfa-1 antitripsin eksikliği	30
2.4.3. <i>Genetik Hastalıklar</i>	31
Alagille Sendromu	31
ARC Sendromu	32
Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Sendromları.....	32
2.4.4. <i>Sklerozan Kolanjit</i>	38
2.4.5. <i>Konjenital Hepatik Fibrozis</i>	39
2.4.6. <i>Gestasyonel Alloimmun Karaciğer Hastalığı (Neonatal Hemokromatozis)</i>	39
2.4.7. <i>Endokrin Nedenler</i>	40
2.4.8. <i>Hepatotoksik Nedenler</i>	41
2.4.9. <i>İdiopatik Neonatal Hepatit</i>	41
2.5. KOLESTAZLI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
2.5.1. <i>Öykü ve Fizik Muayene</i>	44
2.5.2. <i>Laboratuvar İncelemeleri</i>	45
Biyokimyasal İncelemeler.....	45
Ultrasonografi (US).....	45
Sintigrafi.....	46
Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP).....	46
Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi	46
Duodenal Aspirat	46
Karaciğer Biyopsisi.....	47
2.6. KOLESTAZLI HASTANIN TEDAVİSİ.....	48
2.6.1. <i>Kaşının Tedavisi</i>	48
Ursodeoksikolik asit.....	48
Absorbe edilmeyen iyon değiştirici reçineler	49
Rifampisin	49
Opioid antagonitleri	49

Antihistaminikler	50
Ondansetron	50
Diğer tedaviler.....	50
Bilier Drenaj Prosedürleri	50
2.6.2. Beslenme	51
2.6.3. Komplikasyonların tedavisi	51
2.6.4. Karaciğer Transplantasyonu	51
2.6.5. Gelecekteki Tedaviler	52
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	53
4. BULGULAR.....	56
4.1. TANI GRUPLARINA GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	62
4.2. BİYOPSİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	81
4.3. İZLEM	89
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇLAR	113
7. KAYNAKLAR	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

A1AT (α -1AT) : Alfa-1 antitripsin

ABC: ‘‘ATP binding cassette’’

AFP (α FP) : Alfafetoprotein

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AQP: Akuaporin su kanalı

ARC : Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz

ASBT: ‘‘Apical sodium–bile acid transporter’’

ASD : Atriyal septal defekt

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BRIC : Benign rekürren intrahepatik kolestaz

BSDF: Safra tuzu bağımlı safra akımı (‘‘bile salt-dependent bile flow’’)

BSEP: ‘‘Bile salt export pump’’

BSIF: Safra tuzu bağımsız safra akışı (‘‘bile salt-independent bile flow’’)

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CDCA: Kenodeoksikolik asit

CK7: Sitokeratin 7

CLDN1: Klaudin 1

CMV: Sitomegalovirüs

CNT: Konsantre edici nukleozid taşıyıcısı (‘‘Concentrative nucleoside transporter’’)

CRP: C-reaktif protein

DB: direkt bilirubin

DGUOK : Deoksiguanozin kinaz

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

dL : Desilitre

ENT: Dengeleyici nukleozit taşıyıcısı (‘‘Equilibrative nucleoside transporter’’)

ER: Endoplazmik retikulum

FAH: Fenilalanin hidroksilaz

FGF: ‘‘Fibroblast growth factor’’

FIC1 : ‘‘Familial intrahepatik cholestasis 1’’

FXR: Fornesid x reseptör

g : Gram

GALD: Gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı

GALT : Galaktoz 1 fosfat uridil transferaz

GGT: Gama glutamil transferaz

GSH: Glutatyon

GSSG: Okside glutatyon

HCO₃: Bikarbonat

HIDA : Hepatobiliyer imino-di-asetik asit

HIV: İnsan immn yetmezlik virüsü

HLA : İnsan lökosit antijeni (‘‘Human leukocyte antigen’’)

HNF α : Hepatosit nükleer faktör alfa

HSV: Herpes simpleks virüs

ICP: Gebeliğin intrahepatik kolestazi (‘‘intrahepatic cholestasis of pregnancy’’)

Ig: immunglobulin

IL: İnterlökin

INH: İdiopatik neonatal hepatit

INR : ‘‘International normalized ratio’’

IVIG: intravenöz immunglobulin

kDa: Kilodalton

Kg : Kilogram

L : Litre

LAL: Lizozomal asit lipaz

L-FABP: Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (‘‘Liver fatty acids binding protein’’)

LPS: Lipopolisakkarit

MATE1: ‘‘Multidrug and toxin extrusion protein 1’’

MCM: Metil malonil-KoA mutaz

MDR1: ‘‘Multidrug-resistance-1 P-glycoprotein’’

MDR3: "Multidrug resistance 3 p-glycoprotein "

mEq: Miliekivalan

meV: Mili-elektron volt

mg : Miligram

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRP2: "Multidrug resistance-associated protein 2"

Na: Sodyum

Na⁺-K⁺-ATPaz: Sodyum potasyum pompası

NASPGHAN : "North American Society Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition"

NTBC : 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclo-hexanedione

NTCP: "Sodium-taurocholate cotransporter"

OATPs: "Organic-anion-transporting polypeptides"

OCT: Organik katyon taşıyıcı ("Organic cation transporter")

OST α/β : "Organic solute transporter alpha/beta"

PAS: Peryodik asit schiff

PC: fosfotidilkolin

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction")

PFIC : Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz

Pi: Proteinaz inhibitör

PPAR α : "Peroxisome proliferator-activated receptor alpha"

SC: sklerozan kolanjit

SD : Standart sapma

SGA: Düşük doğum ağırlığı ("Small for gestational age")

SLC: solüt taşıyıcı ("solute carrier")

TB: total bilirubin

TJP2 : "Tight junction protein 2"

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TORCH : Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes virüs

TPN : Total parenteral nutrisyon

U : Unite

UDCA: Ursodeoksikolik asit

US: Ultrasonografi

VSD : Ventrikuler septal defek

ZO: sıkı bağlantı (‘zonula okludens’)

α : Alfa

3 α -HSD: 3-alfa hidoksisteroid dehidrogenaz

ŞEKİLLER VE RESİMLER

ŞEKİLLER

ŞEKİL 2.1. HEPATOSİTLERİN ANATOMİK ÖZELLİKLERİ.....	6
ŞEKİL 2.2. HEPATOSİTLERDEKİ SIKI BAĞLANTI KOMPLEKSİ.....	7
ŞEKİL 2.3. SAFRA AKIMININ GRAFİKSEL GÖSTERİMİ.....	11
ŞEKİL 2.4. SAFRA TUZLARI VE DİĞER ORGANİK SOLÜTLERİN HÜCRE İÇİNE ALINMASI VEYA SAFRAYA ATILIMINI BELİRLEYEN HEPATOSİT MEMBRAN TAŞIYICILARI	13
ŞEKİL 2.5. KANALİKÜLER MEMBRAN YÜZEY PROTEİNLERİ, SUBSTRATLARI VE İLİŞKİLİ OLDUĞU BİLİNEREN HASTALIKLAR.....	19
ŞEKİL 2.6. KOLANJİYOSİTLERİN HCO ₃ ⁻ SEKRESYONUNUN HORMONAL REGÜLASYONU.	23
ŞEKİL 2.7. ATP NİN SAFRA SENTEZİNDEKİ ROLÜ VE KOLANJİOSİTLERDE CTR'İN YERLEŞİMİ	24
ŞEKİL 4.1 ÇALIŞMADA YER ALAN HASTALARIN TANI GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	57

RESİMLER

RESİM 4.1 PFIC TİP 2 TANILI BİR HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİ.....	89
RESİM 4.2 ALAGİLLE SENDROMU TANILI HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	90
RESİM 4.3 A) PFIC TİP 3 TANILI HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	90
RESİM 4.3 B) PFIC TİP 3 TANILI HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ, CK7 BOYAMA.....	91
RESİM 4.4 PFIC TİP 1 TANILI HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	91
RESİM 4.5 NÖROBLASTOM TANILI HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	92

RESİM 4.6 NIEMANN-PICK TİP C TANILI BİR HASTANIN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	92
RESİM 4.7 A) NEFRONOFİTİZİS TANILI HASTANIN 8 AYLIKKEN YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	93
RESİM 4.7 B) NEFRONOFİTİZİS TANILI HASTANIN 22 AYLIKKEN YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	93

TABLOLAR

TABLO 2.1. KOLANJİYOSİT VE HEPATOSİTTEKİ BAŞLICA MEMBRAN TRANSPORT SİSTEMLERİ	14
TABLO 2.2. YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUĞUNDA KOLESTAZ NEDENLERİ	25
TABLO 2.3. PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TİPLERİ, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	38
TABLO 2.4. KOLESTAZLI HASTANIN HEDEFE YÖNELİK DEĞERLENDİRMESİ	43
TABLO 4.1. HASTALARIN BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	59
TABLO 4.2. HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ.....	60
TABLO 4.3. SERUM AFP DEĞERİ YÜKSEK VE NORMAL OLAN HASTALARIN TANI GRUPLARINA GÖRE SAYISAL VE YÜZDE DEĞERLERİ.....	60
TABLO 4.4. HASTALARIN TANILARINA GÖRE KLİNİK SEYİRLERİ.....	61
TABLO 4.5. HASTALARIN BAŞVURU ŞİKAYETLERİNİN TANILARA GÖRE SAYISAL VE YÜZDE DEĞERLERİ	69
TABLO 4.6. CİNSİYET, PERİNATAL DÖNEM RİSK FAKTÖRLERİ, AİLE ÖYKÜSÜ, AKRABALIK VARLIĞI, FİZİK MUAYENE BULGULARININ TANI GRUPLARINA GÖRE SAYISAL VE YÜZDE DEĞERLERİ	70
TABLO 4.7. EŞLİK EDEN ANOMALİLERİN TANI GRUPLARINA GÖRE SAYISAL VE YÜZDE DEĞERLERİ.....	73
TABLO 4.8. KARDİYAK ANOMALİLERİN TANI GRUPLARINA GÖRE GÖRÜLME SIKLIĞI.....	74
TABLO 4.9. TANI GRUPLARINA GÖRE KANAMA TİPLERİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI.....	75
TABLO 4.10. HIDA SİNTİGRAFİSİ BULGULARININ TANI GRUPLARINA GÖRE SIKLIĞI.....	76
TABLO 4.11. TANI GRUPLARINA GÖRE BATIN US BULGULARI.....	77
TABLO 4.12. HASTALARIN ŞİKAYETLERİNİN BAŞLAMA ZAMANI, BAŞVURU YAŞI, İZLEM SÜRESİ VE LABORATUVAR SONUÇLARININ TANI GRUPLARINA GÖRE ORTALAMA DEĞERLERİ.....	79
TABLO 4.13. HASTALARIN TANILARINA GÖRE PROGNOSTİK SEYİRLERİ.	81

TABLO 4.14. LOBULER İNFLAMASYON, PORTAL İNFLAMASYON, DEV HÜCRE FORMASYONU VE FİBROZİSİN TANI GRUPLARINA GÖRE GÖRÜLME SIKLIĞI VE ŞİDDETİ.	84
TABLO 4.15. SAFRA TİKAÇLARININ TANI GRUPLARINA GÖRE GÖRÜLME YERİ VE ŞİDDETİ.	86
TABLO 4.16. PSÖDOROZET OLUŞUMU, NEKROTİK HEPATOSİT VARLIĞI, SAFRA KANALI PROLİFERASYONU, EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZİS, HEMOSİDERİN BİRİKİMİ, SAFRA KANALI AZLIĞININ TANI GRUPLARINA GÖRE GÖRÜLME SIKLIĞI.....	88

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestaz safra oluşumu ve salgılanmasında ortaya çıkan her türlü bozukluktan kaynaklanabilen bir durum olup oldukça geniş bir ayırıcı tanı listesi mevcuttur. Klinikte sarılık, kaşıntı, ksantomlar ve daha birçok bulgu tespit edilebilirken serumda artmış konjuge bilirubin düzeyi kolestazın tanısız indikatörüdür.

Neonatal kolestaz terimi genellikle doğumdan kısa süre sonra ya da hayatın birkaç ayı içinde ortaya çıkan kolestaz tablosunu tanımlar. Bilier atrezi gibi tedavi süresinin prognozu etkilediği ya da metabolik hastalıklar gibi tedavide geç kalındığı durumlarda kalıcı hasarların meydana gelebildiği birçok etyolojik nedenden kaynaklanabilir. Bu nedenle kısa sürede tanıya gidilmesi ve tedavi edilebilen nedenlerin ortaya konulması en önemli noktalardan biridir. Neonatal dönem dışındaki çocuklarda görülen kolestaz da oldukça çeşitli hastalık gruplarından kaynaklanabilir. Tanıda öykü, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar çalışmaları ve karaciğer biyopsisi büyük önem taşır.

Kolestatik hastalıklar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ciddi mortalite ve morbidite nedeni olup, çocukluk çağında karaciğer transplantasyonu gerektiren nedenlerin arasında ilk sıralarda yer alırlar. Klinik ve patolojik bulguların benzerliği nedeniyle ayırıcı tanısı oldukça güç olan bu hastalık grubunda günümüzde kaydedilen ilerlemelerle özellikle intrahepatik kolestatik sendromlarla ilişkili genler tanımlanmış ve hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Böylece idiopatik vakaların yüzdesi belirgin şekilde azalmıştır.

Kolestatik hastalıklar en temel şekilde ekstrahepatik ve intrahepatik nedenler olarak iki gruba ayrılırlar. Sklerozan kolanjit, koledokal kistler gibi bazı nedenler her iki grubu da ilgilendirmektedir. Yenidoğan döneminde en sık kolestaz nedeni bilier atrezidir. İntrahepatik kolestaz tablolarını ise tanı ve tedavileri birbirinden farklı olan çeşitli hastalık grupları oluşturur. Bunlar arasında genetik, metabolik, enfeksiyöz, toksik, endokrin nedenler gibi birçok hastalık sayılabilir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2000-2017 yılları arasında intrahepatik kolestaz nedeni ile değerlendirilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 0-2 yaş arası çocukların klinik,

demografik, laboratuvar özellikleri, histopatolojik bulguları değerlendirilerek tanıya ulaşılması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması hedeflenmiştir. Hasta verilerine pediatrik ve perinatal patoloji ünitesi ve hastane kayıtları kullanılarak ulaşılmıştır. Ekstrahepatik anatomik obstrüktif nedenler ve hepatotropik virus enfeksiyonları sonucu oluşan kolestaz vakaları çalışmanın dışında tutulmuştur. Böylece kolestatik hepatitler arasında daha nadir ve heterojen hastalıklar grubundan oluşan hepatoselüler kolestaz nedenlerinin, klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve hastanemiz verilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kolestaz safra yapımı veya salgılanmasında rol alan transmembran proteinlerin fonksiyonlarında bozulma ya da mekanik obstrüksiyon neticesinde ortaya çıkar ve klinik olarak bilirubinlerle birlikte safra asitleri, kolesterol ve safranın diğer bileşenleri kanda ve diğer ekstrahepatik dokularda birikir. Bu birikim neticesinde hastalarda sarılık, ksantomlar ve kolestatik kaşıntı görülür. Genel olarak serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındayken konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken konjuge bilirubin totalin %20'sinden fazla olması kolestazın en çok kabul gören tanımıdır. Sarılık skleralar, cilt ve müköz membranların sarı renk alması olarak tanımlanır ve serum total bilirubin düzeyi 2-3 mg/dl üzerine çıktığında görülür ancak yenidoğanlarda sarılığın görülebilmesi için bu değer genellelikle 5 mg/dl üzerinde olması gerekir (1).

Sarılık hayatın ilk iki haftasında bebeklerde sıklıkla görülür ve çoğu vakadan fizyolojik indirekt hiperbilirubinemi veya anne sütü sarılığı sorumludur. Ancak sarılık term bebekte iki haftayı, preterm bebekte 3 haftayı geçtiğinde 'uzamış sarılık' tan söz edilir ve bu durumda kolestaz varlığı mutlak araştırılmalı ve konjuge hiperbilirubinemi, unkonjuge hiperbilirubinemiden ayrılmalıdır.

Neonatal kolestaz 2500 canlı doğumda 1 görülür. Enfeksiyöz, metabolik ve genetik birçok neden neonatal kolestatik hepatit tablosuna yol açabilir. Ekstrahepatik bilier atrezi vakaların yaklaşık %25 kadarından sorumluyken, enfeksiyöz hepatitler %11 (3-38), idiopatik neonatal hepatit %25 (4-45), metabolik hastalıklar %4, progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) sendromları %10-15, alfa-1 antitripsin eksikliği %4 kadarından sorumludur (2).

2.2. Safra Oluşumu ve Kolestaz Mekanizması

Safra oluşumu, organizmanın hayatta kalması için kritik önem taşıyan karaciğerin benzersiz bir fonksiyonudur. Son yıllarda safra oluşum mekanizmasının ayrıntılı olarak ortaya konması kolestatik bozuklukların daha ileri teşhis ve tedavisinde temel oluşturmuştur. Safra, hepatositlerden köken alan kompleks, sulu bir sekresyon olup distalde safra kanalı epitelindeki reabsorpsiyon ve sekresyon sistemleri ile modifiye edilir. Safra daha sonra yoğunlaştığı veya bağırsak lümenine doğrudan

gönderildiği yer olan safra kesesinde toplanır. Safranın ~%95'i sudan oluşur ve içinde eriyik halde endojen katı bileşenler olan safra tuzları, bilirubin fosfolipidi, kolesterol, amino asitler, steroidler, enzimler, porfirinler, vitaminler ayrıca eksojen bileşenler olarak ilaçlar, ağır metaller ve çevresel toksinler bulunur (3).

Safra insan vücudunda bazı önemli işlevlere sahiptir:

- 1- Safra zararlı eksojen lipofilik substratların ve ayrıca molekül ağırlığı 300 ile 500 dalton aralığında olup böbrekten filtrasyon ve ekskresyonu sağlanamayan bilirubin ve safra tuzları gibi endojen substratların temel atılım yoludur.
- 2- Safra tuzları safradaki temel organik çözücülerdir ve normalde diyetdeki yağların emülsifiye edilmesi ve bağırsaklardan emiliminin kolaylaştırılması için işlev görürler.
- 3- Safra, kolesterolün en önemli eliminasyon yoludur.
- 4- Safra immunglobulin A (IgA) ve inflamatuvar sitokinlerin ekskresyonu ve doğal immun sistemin uyarılması aracılığı ile organizmayı enterik enfeksiyonlara karşı korur.
- 5- Safra kolehepatik ve enterohepatik dolaşımın vazgeçilmez bir bileşenidir
- 6- Birçok hormon ve bazı türlerde feromonlar safra içerisinde atılır ve bağırsak büyümesine ve gelişimine katkıda bulunur (4).

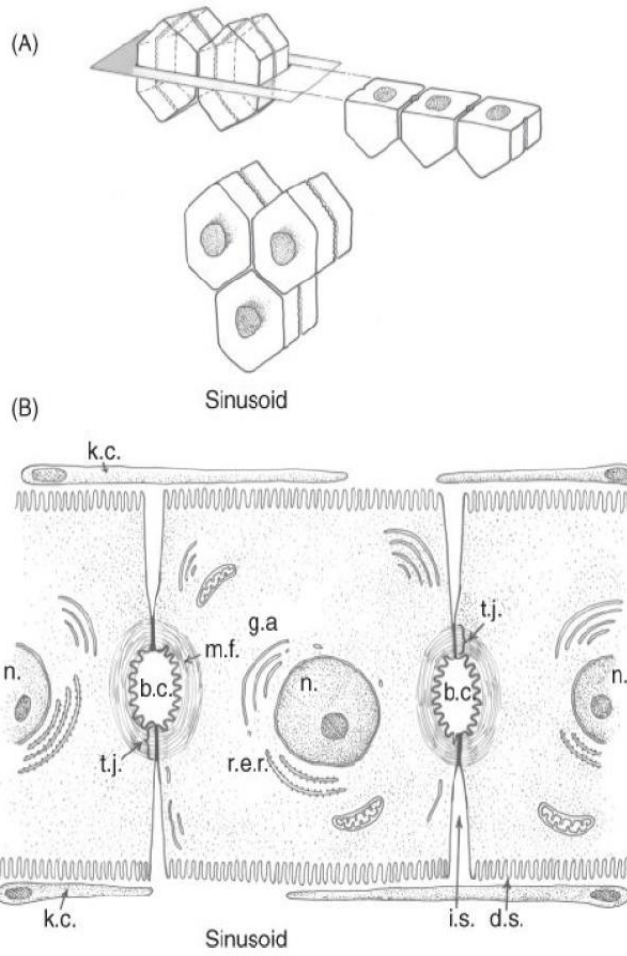
Organizmanın sağlığı için safra salgısının önemi, gelişimsel, genetik veya edinilmiş kolestatik hastalıklar tarafından engellendiğinde çarpıcı biçimde ortaya çıkar. Bunun en dramatik örneği ilerleyici kolestatik karaciğer hasarı, bilier siroz, sonuç olarak karaciğer yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan bilier atrezidir.

2.2.1. Safra Salgılanmasının Anatomik Belirleyicileri

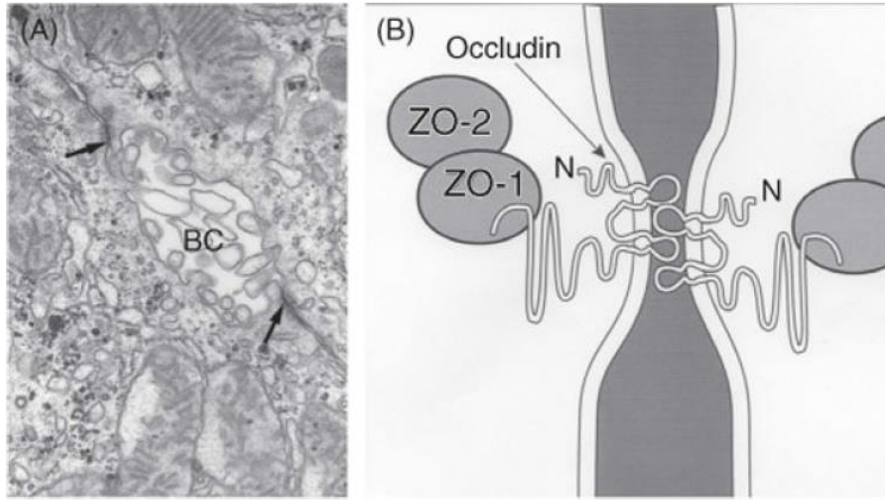
Hepatosit, apikal boşaltma alanı hücre yüzey alanının yaklaşık olarak %10 ila %15'ni temsil eden oldukça kutuplaşmış bir hücredir. Hücrenin geri kalan önemli bölümleri kan sinüzoidleri ile yüzleşen bazal membrandan oluşur ve bu alanda birçok mikrovilliler bulunur. Hepatositler arasındaki interselüler boşlukta ise hepatosit membranı düz bir yüzeye sahiptir. Safra lümeni (kanalikülüs) çok küçüktür (~ 1µm) ve bitişik iki hepatosit arasında yer alır, bu bölgede hepatositlerin birleşim alanları sıkı bağlantılarla (zonula okludens, ZO) kapatılmıştır. Bu bağlantılar okludinler ve klaudinler olarak bilinen globuler proteinlerden oluşur. Bu yapı kan dolaşımı ile kanaliküler lümen arasındaki tek fiziksel engeldir ve kan ile safra arasındaki 'paraselüler permeability' belirler (5). Sıkı bağlantılar, hepatositleri bir arada tutarken safra asitleri ve diğer büyük eriyiklerin safradan difüze olmasını engelleyen

aynı zamanda küçük iyonların geçişine izin veren bir bariyer oluşturur. Ca^{2+} , bu yapıyı muhafaza etmek için gereklidir. Klaudin ve okludinler sıkı bağlantı kompleksinin parçası olarak sitoplazmik taraftaki sitoskeletal proteinlere (ZO-1 ve ZO-2) bağlanır (6, 7). Bu hücre içi bariyer negatif yüklüdür böylece küçük iyonların, özellikle sodyumun geçişini kolaylaştırırken protein büyüklüğündeki molekülleri de sızdırmaz. Kolestatik karaciğer hasarı sırasında sıkı bağlantılar bozulabilir ve bu durum safra bileşenlerinin interselüler aralığa regürjitasyonuna ayrıca safra sentezinin bağımlı olduğu temel mekanizmalardan biri olan intrakanaliküler ozmotik gradyanın kaybına yol açar (8).

Apikal kanaliküler membran yüzey alanını artıran birçok mikrovili ile kaplıdır ve burada hepatositte safraya çeşitli bileşenlerin transportundan sorumlu kanal proteinleri yer alır. Bu kanallar ATP bağımlıdır ve ABC ('ATP-binding cassette') süper familyasına mensuptur (9). Ayrıca bu alanda hücre stabilitesinden ve vezikül transportundan sorumlu olan aktin ve myozin mikroflamanları da konumlanmıştır (10, 11). Hepatositlerin bu anatomik özellikleri Şekil 2.1A-1B ve Şekil 2.2A-2B de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. : Hepatositlerin anatomik özellikleri. **(A):** 6 gen hepatositlerin ve bu hepatositleri çevreleyen bağlantılarla "kümes teli" görüntüsü oluşturan safra kanalikülüslerin karaciğer plaklarından elde edilen üç boyutlu görüntüsü. **(B):** Hepatositlerin birleşimi ve safra kanalikülüsü (b.c), interselüler aralık (i.s), Disse aralığı (d.s), Kupffer hücreleri (k.c) nin yerleşiminin şematik gösterimi. Sıkı bağlantılar (t.j) safra kanalikülünün lümenini çevreler. Lüminal membran peristaltizmi sağlamak için mikroflamentler (m.f) ve diğer sitoplazmik hücre iskeleti elemanlarıyla bağlantılıdır. Golgi cisimciği (g.a) ve granüllü endoplazmik retikulum (r.e.r) da temsil edilmiştir.



Şekil 2.2. Hepatositlerdeki sıkı bağlantı kompleksi. (A): İki bitişik hepatosit arasındaki safra kanalının (b.c) elektron mikroskopik görüntüsü. Kanalın iç kısmının mikrovilluslarla dolu olduğu ve sıkı bağlantılarla çevrelendiği görülmekte (oklar). (B): Sıkı bağlantıların şematik çiziminde okcludin ve klaudinlerin sıkı bağlantıları oluşturan transmembran proteinler olduğu ve okcludinler için bağlanma bölgesi oluşturan zonula okcludin 1 ve 2 nin (ZO-1, ZO-2) sitoplazmik proteinler olduğu gösterilmiştir.

Hepatositler hepatic lobül oluştururken, safra formasyonunun kan akımının tersi yönünde gerçekleşeceği bir fonksiyonel ünite şeklinde dizilmişlerdir. Safra tuzlarının konsantrasyonu periportal alandaki hepatositlerde en yüksektir ve bu hepatositlerde safra sentezi safra tuzu bağımlı mekanizmalar ile gerçekleşir. Buna karşılık, lobülün daha distalindeki hücreler (perisantral) safra tuzlarından bağımsız mekanizmalar ile safra salgılar. Bu yerleşimin sonucunda safra kanalikül lümeni boyut olarak santral zonda en küçükken portal alana doğru artar (12). Portal alanda kanaliküller safra ağacının ilk dalları olan Hering kanallarına bağlanırlar. Bilier ağaca salgılandıktan sonra, biliyer çözeltiler safra kanalı epitelinin oluşturan kolanjiyositlere maruz kalmaktadır. Kolanjiyositler klasik epitel hücreleridir, ancak hem yapı hem de fonksiyon bakımından oldukça heterojendirler (13, 14). En proksimal kanallardaki hücreler küçük ve küboidalken distal safra kanallarına doğru boyutları ve sitoplazma/nükleus oranları artış gösterir. Safra ağacı, en proksimalda safra kanalikülüslerinden safranın alındığı Hering kanalları ile başlar, Hering kanalları duktullere, duktuller küçük interlobuler duktuslara, interlobuler duktuslar septal kanallara, septal kanallar segmental duktuslara drene olur ve bu şekilde sağ ve sol hepatic duktusu oluşturan yaklaşık 12 adet dal meydana gelir. Sağ ve sol hepatic

duktus birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur (14). Kolanjiositlerin luminal apikal zarındaki transport proteinleri, bikarbonat bakımından zengin bir sıvı salgılanması ve ayrıca hepatositlerin primer sekresyonundan sıvı ve diğer solütlerin geri emilmesinde görev alırlar (15-17). Hepatik safranın modifiye edilmesinde kolanjiosit türlerine göre kayda değer farklılıklar vardır. Nihai salgı ürünü safra kesesi ve bağırsağa ilerler (15, 18).

Hepatik arter, safra kanalı epitelinin birincil kan kaynağıdır ve safra ağacını anastomozlar yapan pleksuslar halinde çevreler. Türler arasında anatomik farklılıklar olmakla birlikte bu sistemde kan küçük safra kanalcıklarında büyük safra duktuslarına doğru akar ve portal ven dalları ile de anastomozlar yapar. Buna karşılık hepatik parankimal hücrelere birincil kan akışı portal sinüzoidler aracılığı ile portal ven tarafından sağlanır. Bu yapısal düzenleme sayesinde safra epiteli tarafından safradan geri alınan solütlerin ‘kolehepatik dolaşım’ a girebilmeleri ve metabolik işlevlerde ya da reekskresyonda kullanılmak üzere hepatositler tarafından hücre içine alınabilmeleri sağlanır (19). Ursodeoksikolik asitin hiperkoleretik etkisinin de bu kolehepatik sirkülasyon mekanizmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (20).

Hepatik mikrosirkülasyon alt üniteleri Ekataksin tarafından koni şeklinde bir yapı olarak tarif edilmiştir ve bu yapıda lobullerin distal perisantral alanında daha az sinüzoid ve hepatik parankimal hücre yer alırken proksimal periportal alanlara gidildikçe bu sayı artar. Bu anatomik düzenlenmenin işlevsel sonucu olarak distal perisantral bölgeye ulaşan solütlerin hepatik dağılımı kısıtlanır ve sistemik dolaşıma geçmeleri sağlanır. Bu anatomik yapı aynı zamanda kolestatik karaciğer hasarında kanaliküler safra stazının perisantral alanlarda daha baskın olarak gözlenmesine de kısmen açıklama getirir (19).

2.2.2. Safranın Bileşenleri

Safra oldukça kompleks ve sulu bir sekresyon olup %5 ten daha azını eriyik halde bulunan katı bileşenler oluşturur (21). Anatomik nedenlere bağlı olarak orijinal üretim yerinden örnekleme yapmak mümkün olmamakla birlikte safra kanallarından örnekleme yapıldığında safra, plazma ile izo-ozmolardır. Safra çeşitli organik ve inorganik çözeltilerden oluşur. Pasif olarak salgılanan iyonların konsantrasyonu plazma konsantrasyonlarına benzerlik göstermekle birlikte bikarbonat (HCO_3^-) konsantrasyonu özellikle postprandiyal dönemde sekretin hormonu etkisiyle safra epitelinden salgılanmaya bağlı olarak yüksek bulunabilir. Buna karşın, organik

anyonlar ve katyonlar kanaliküler membrandaki aktif transport mekanizmaları ile taşınarak safra içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Omurgalı canlılarda safradaki en yaygın organik çözeltiler safra tuzlarıdır. Safra tuzları kolesterol metabolizmasının 24 karbonlu, suda çözümlü ürünleridir. Mememlilerde karaciğerde sentezlenen başlıca iki safra tuzu bir trihidroksile safra tuzu olan kolik asit ve bir dihidroksile safra tuzu olan kenodeoksikolik (CDCA) asittir. Her ikisi de yan zincirlerinden taurin ve glisin ile konjuge edilebilir. Bu konjigasyon neticesinde daha güçlü bir asidik yapı oluşur ve safra kanalında kolanjiositler tarafından pasif geri alınmaları sınırlandırılır. İntestinal lümende bakteriler tarafından 7 α hidroksilaz enzimi ile kolik asitin deoksikolik asite (dihidroksilize), kenodeoksikolik asitin litokolik asite (monohidroksilize) dönüştürülmesi ile sekonder safra tuzları sentez edilir. Konjuge safra tuzları ve bakteriler tarafından dekonjuge edilmiş safra tuzlarının çoğu bağırsakların distalinde absorbe edilir ve safra havuzunu oluşturmak üzere enterehepatik sirkülasyona girer. İnsanda safra havuzunda yaklaşık 12 farklı konjuge primer ve sekonder safra asidi yer almakla birlikte primer safra asitleri ağırlıktadır (22).

Safra tuzlarının karaciğerden safra kanalına taşınması safra tuzu bağımlı safra akışı (BSDF, "bile salt-dependent bile flow") için temel itici ozmotik gücü sağlar. Safra tuzları safraya salgılanmalarının hemen ardından fosfolipitler ve kolesterolle miçeller oluştururlar. Safradaki temel fosfolipit fosfotidilkolin (PC) olup safranın temel sterolu kolesteroldür. Nötral lipitler (digliseritler, trigliseritler) ve asidik lipitler (yağ asitleri) safrada düşük miktarlarda bulunurlar. Safra kolesterolün uzaklaştırılmasında temel yoldur ve miçel formasyonu kolesterolün çözümlü halde kalmasını sağlarken serbest safra asidi konsantrasyonunu düşürür ve safra epitelini safra tuzlarının deterjan etkisinden korur. Çoklu ilaç direnç proteini 3 (MDR3, "multidrug resistance p-glikoprotein 3") mutasyonu sonrası safraya fosfotidil kolin salgılanamadığından bu miçel formasyonu oluşamaz ve safra epiteli üzerine hasar meydana gelir. Safra tuzlarının deterjan etkisi bağırsaklarda lipit emilimini kolaylaştırır (23).

Glutatyon (GSH) ve okside GSH (GSSG) yanı sıra GSH konjüгатları safradaki diğer organik bileşenlerdir ve safra içerisine çoklu ilaç direnç proteini 2 (MRP2, "multidrug rezistans associated-protein 2") tarafından taşınırlar (24, 25). Safra bilirubin atılımı için birincil yoldur ve bilirubin öncelikle hepatosit içerisinde mikrozomlarda uridin glukronil transferaz enzimi ile glukronik asitle konjuge edilerek

bilirubin mono ve diglukronid konjugatları oluşturulur, ardından MRP2 aracılığı ile safraya salgılanır. Çoğunluğu ilaçlar ve ksenobiyotiklerden oluşan organik katyonlar da safraya sekrete edilir ve bu çoklu ilaç direnç proteini 1 (MRP1, ‘‘multidrug rezistans associated-protein 1’’) ya da P- glikoprotein aracılığı ile yapılır (26). Ayrıca bakır, arsenik, mangan, kurşun, civa, selenyum, gümüş, çinko gibi eser elementler de vücuttan başlıca safra ile uzaklaştırılır ancak bunların safraya sekresyon mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (27).

Safrada ayrıca birçok protein de bulunur ancak safranın ulaşılması zor olması ve relatif olarak diğer bileşenlerin çok yüksek konsantrasyonda olması nedeni ile protein analizi zordur ve sınırlı sayıda veri mevcuttur. Son çalışmalarda insan safrasında 2500 civarında protein olduğu gösterilmiştir (28). Sekretuar immunglobulin A (sIgA), immunglobulin M (IgM), seruloplazmin, ve hemoglobinin safraya geçişleri kanaliküler membrandan difüze edilen veziküller aracılığı ile olmaktadır. Safra içerisinde nispeten bol bulunan albumin, hemoglobin/haptoglobulin kompleksleri ve apotransferrinin safraya geçişleri ise kanaliküler membrandan vezikül egzozitozu ile sağlanır. Fibroblast growth faktör 19 (FGF-19) da safrada yüksek miktarlarda bulunan temel olarak safra sentez inhibitörü olan proteinlerden biridir (29). Birçok lizozomal enzim, glisin, sistein, glutamik asit gibi peptidler, lökotrien ve lökotrien metabolitleri, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler de safrada mevcuttur (30).

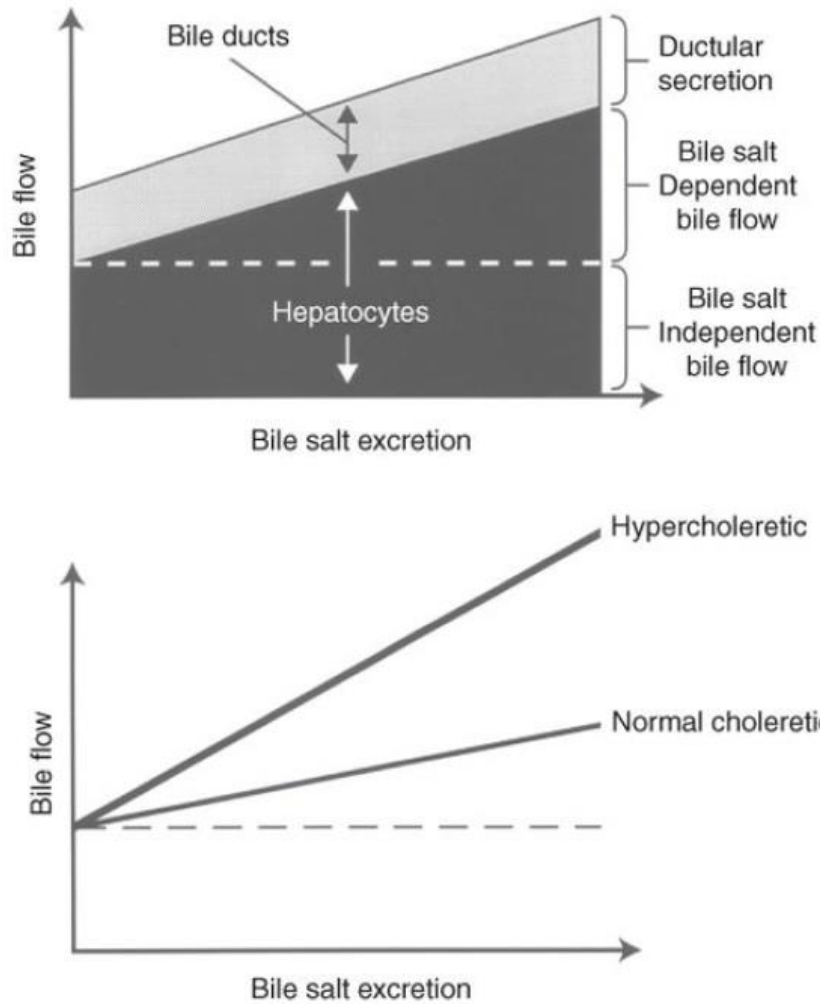
Safrada ayrıca yenidoğanda bağırsak gelişimi ve büyümesinde ve kalsiyum metabolizmasında yer aldığı düşünülen vitamin D ve vitamin D metabolitleri, folik asit, transkobalamin, pridoksin gibi diğer vitaminler, steroid hormonlar, östrojen, prolaktin ve insülin gibi hormonlar, protoporfirin ve koproporfirin gibi suda çözünen porfirinler de bulunur (31).

2.2.3 Safra Oluşumu Mekanizmaları

Safra Tuzu Bağımlı Safra Oluşumu (BSDF), Safra Tuzu Bağımsız Safra Oluşumu (BSIF) ve Kanaliküler Safra Oluşumu

Safra ozmotik aktif solutlerin kanaliküler lümene taşınması sonucu meydana gelen ozmotik farkın oluşturduğu filtrasyon gücü ile sentez edilir. Bu süreç ATP formunda enerji gerektirir ve kan akımının oluşturduğu hidrostatik basınçtan etkilenmez (32). Safra akımının sağlanmasında safra tuzu bağımlı ve safra tuzu

bağımlı olmayan iki mekanizma tanımlanmıştır. Safra tuzu bağımlı safra akımı (BSDF, ‘‘bile salt-dependent bile flow’’) safra tuzlarının kanaliküler lümene eksresyonu arttıkça safra akımında artışın olduğu mekanizmadır. Safra tuzundan bağımsız safra akımı (BSIF, ‘‘bile salt independent bile flow’’) ise bazolateral membranda yer alan Na-K-ATPase pompasının oluşturduğu Na gradyanının sıvıyı ve solütleri kanaliküler lümene itici gücü ile sağlanan safra akımını tanımlar. Safra akımında üçüncü bir kısmı ise kolanjiyositlerin sekresyonu sağlamaktadır. Şekil 2.3’teki grafikte bu mekanizmalar temsil edilmektedir (33).



Şekil 2.3. Safra akımının grafiksel gösterimi. **1. Grafik :** Kanaliküler safra akımı safra tuzu bağımlı safra akımı (BSDF) ve safra tuzu bağımlı olmayan safra akımı (BSIF) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Safra tuzu sekresyonu arttıkça BSDF lineer olarak artış gösterir. **2. Grafik:** Safra tuzlarının safra salgılatıcı etkisi (koloretik potansiyel) farklılık göstermektedir. Hiperkoloretik safra tuzları ile safra akımı normokoloretik safra tuzlarına göre daha hızlı artar.

Suyun Safraya Girişi

Su, transselüler veya paraselüler yollardan safra kanalına girebilir (34). Her ne kadar bu iki kaynağın safraya katkılarını doğru olarak tespit etmek zor olsa da muhtemelen, suyun çoğunluğunun transselüler olarak girdiği söylenebilir. Sinüzoidal ve kanaliküler plazma membranlarının her ikisi de aquaporin su kanalları (AQP) vasıtası ile suya geçirgendir (35). ~ 34 kDa'lık bir protein olan AQP8, sıçan, fare ve insan hepatositlerindeki kanaliküler zar üzerinde tanımlanmıştır. ~32 kDa ağırlığındaki protein olan AQP9, sıçan, fare, domuz ve insan hepatosit sinüzoidal membranlarında tanımlanmıştır (34). Bu su kanallarının safra oluşumundaki rolü belirsiliğini korumakla birlikte karaciğer üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda AQP'lerin su geçirgenliğini değiştirdikleri açıkça gösterilmiştir (36). Ayrıca hayvan kolestaz modellerinde bu kanalların ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (37). İnsandaki kolestatik hastalıklarda rol oynayıp oynamadıkları ise henüz bilinmemektedir (38). Hepatositler arasındaki sıkı bağlantılar "sızdıran" olarak sınıflandırılır ve yüzey alanları kanaliküler zar ile karşılaştırıldığında sınırlıdır. Paraselüler alan negatif yüklüdür ve Na iyonları ve küçük katyonların elektronötraliteyi korumak için girişine olanak tanır (39).

Safranın sıvı bileşeni üçüncü olarak oldukça değişken miktarlarda safra kanalı epitelinden gelir. Kemirgenlerde bu bölümde toplam safra üretiminin % 10'undan azı oluşturulurken, insanlarda günlük safra üretiminin üçte biri kadarı oluşturulmaktadır. Kolanjiositlerin sekresyonu yemeklere cevap olarak ince bağırsaklardan salgılanan hormonlarla uyarılır.

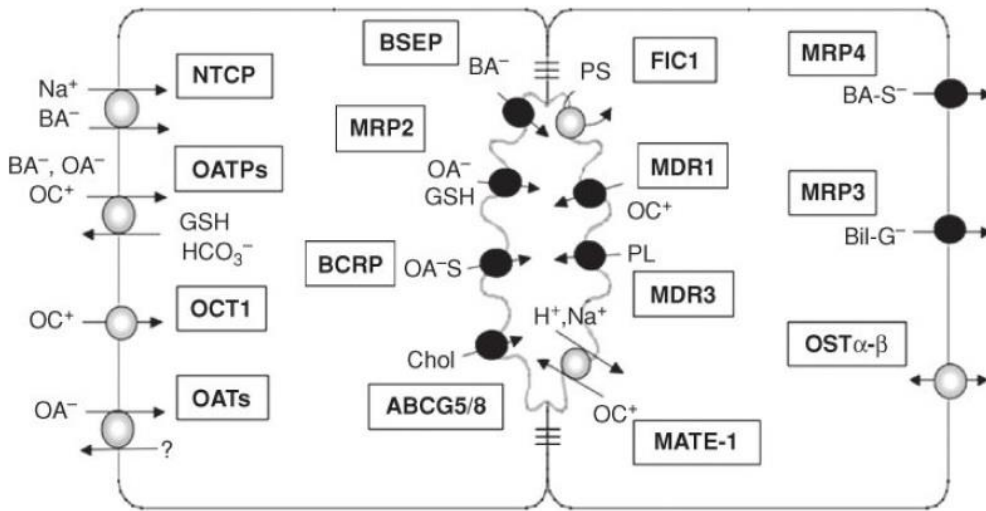
2.2.4 Safra Oluşumunun Hücresel ve Moleküler Belirleyicileri

Son yirmi yılda, hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki gelişmeler, safra oluşumunun belirleyicilerinin anlaşılmasında önemli gelişmelere neden olmuştur. Safra oluşumu hepatosit içine alınma ('uptake') (faz 0), intraselüler mekanizmalar (faz 1 ve faz 2), bazolateral ve kanaliküler eksport pompaları (faz 3) başlıkları altında tartışılabilir.

Hepatosit

Hepatositlerde eksprese edilen ve kanaliküler safra oluşumuna katkıda bulunan temel enzimler ve taşıma sistemleri Tablo 2.1’de, membran taşıyıcılarının konumları ise Şekil 2.4’te gösterilmiştir. Bu proteinlerin çoğu insan karaciğerinde in vitro ve in vivo çalışmalarda moleküler ve fonksiyonel düzeyde tanımlanmıştır (40-42).

Bu protein ve enzimler fonksiyonel olarak faz 0, faz 1, faz 2, faz 3 olmak üzere 4 kategoriye bölünmüşlerdir (43). Faz 0 bazolateral membranda konumlanmış organik bileşenlerin karaciğerin içine nasıl alınacağını belirleyen ‘uptake’ mekanizmalarından oluşur. Faz 1 reaksiyonları temel olarak yağda çözünen substratların metabolize edilerek faz 2 reaksiyonlarına hazırlandığı hücre içi sitokrom p450 sistemleri ile gerçekleştirilir. Faz 2 reaksiyonları birçok organik maddenin sülfat, glukronat, glutatyon ve asetil grupları ile konjuge edilerek suda çözünürlüğünün artırıldığı ve bu maddelerin faz 3 taşıyıcılar için substrat haline getirildiği enzimlerce gerçekleştirilir. Faz 3 reaksiyonlarda ise son ürünlerin safraya atıldığı veya sistemik dolaşıma geri alındığı taşıyıcı pompalar görev alır.



Şekil 2.4. Safra tuzları ve diğer organik solütlerin hücre içine alınması veya safraya atılımını belirleyen hepatosit membran taşıyıcıları. (Na⁺, sodyum; BA⁻, safra tuzları; OA⁻, organik anyonlar; OC⁺, organik katyonlar; GSH, glutatyon; HCO₃⁻, bikarbonat, OA-S, sülfatlı organik anyonlar, Chol, kolesterol; H⁺, proton, PL, fosfolipit; PS, fosfatidil serin; BA-S⁻, sülfatlı safra tuzları; Bil-G, bilirubin glukronid)

Tablo 2.1. Kolanjiyosit ve hepatositteki başlıca membran transport sistemleri. *ABC süper ailesi üyeleri.

AD	KISALTMA (gen)	FAZ	LOKASYON	FONKSİYON
Sodium-taurocholate cotransporter	NTCP (SLC10A1)	0	Hepatosit bazolateral membranı	Konjuge safra tuzlarının portal dolaşımından hepatosite taşınması
Organic-anion-transporting polypeptides	OATPs (SLCO1B1 ve 1B3)	0	Hepatosit bazolateral membranı	Substrat spesifitesi geniş. Safra tuzları, organik anyonlar ve diğer organik bileşiklerin portal kandan alınması
Organic solute transporter alpha/beta	OST α/β	3	Hepatosit, kolanjiyosit ve ileal hücrelerde bazolateral mebranda ve böbrekte proksimal tubülde	Heteromerik solüt taşıyıcısı. İleum bazal membranından safra tuzlarının taşınması. Kolestaz durumunda hepatosite eksprese edilir.
Organic cation transporter-1	OCT-1 (SLC22A1)	0	Hepatosit bazolateral membranı	Küçük organik katyonların hepatosit içine sodyumdan bağımsız olarak alınması
Organic anion transporter-2	OAT-2 (SLC22A7)	0	Hepatosit bazolateral membranı	İlaçlar ve prostoglandinlerin hepatosit içine sodyumdan bağımsız olarak alınması
Multidrug-resistance-1 P-glycoprotein*	MDR1 (ABCB1)	3	Kanaliküler ve kolanjiyosit apikal membranı	Çeşitli organik katyonlar, ksenobiyotikler ve sitotoksinlerin safraya ATP bağımlı sekresyonu; kolanjiyositler için bariyer fonksiyonu
Multidrug-resistance-3 P-glycoprotein (phospholipid transporter)*	MDR3 (ABCB4)	3	Kanaliküler membran	Lipit çift katmanlı membranda PC'nin iç tabakadan dış tabakaya ATP bağımlı translokasyonu
Bile salt export pump*	BSEP (ABCB11)	3	Kanaliküler membran	Safra tuzlarının ATP bağımlı eksresyonu, BSDF'yi indükler

Multidrug-resistance-associated protein 2 (canalicular multispecific organic-anion transporter)*	MRP2 (ABCC2)	3	Kanaliküler membran	ATP bağımlı multispesifik organik anyon taşıyıcısı (örn. bilirubin diglukronid) Safraya GSH sekrete ederek BSIF'yi indükler
Multidrug-resistance-associated protein 3*	MRP3 (ABCC3)	3	Hepatosit ve kolanjiosit bazolateral membranı	Kolestazda ekspresyonu indüklenir. Safra tuzları, bilirubin ve safra asit glukronid konjugatlarını transfer eder.
Multidrug-resistance-associated protein 4*	MRP4 (ABCC4)	3	Hepatosit bazolateral membranı, böbrek proksimal tubul hücresi apikal membranı	Sülfatlı bilirubin konjugatlarını ve siklik nükleotidleri taşır. Kolestazda ekspresyonu indüklenir.
Multidrug-resistance-associated protein-6*	MRP6 (ABCC6)	3	Hepatosit bazolateral membranı	Organik anyonların ve küçük peptitlerin ATP bağımlı taşınması. Mutasyonunda; psödoksantoma elastikum
Breast cancer resistance protein*	BCRP (ABCG2)	3	Kanaliküler membran, böbrek proksimal tubul hücreleri	ATP bağımlı multispesifik ilaç transporteri. Protoporfirinler endojen substratları. Substratları MRP2 ile benzer
Sterolin-1 and 2*	ABCG5/G8	3	Kanaliküler membran ve barsak apikal membranı	Kolesterol ve bitkisel steroller için ATP bağımlı taşıyıcı
Multidrug and toxin extrusion protein 1	MATE-1 (SLC47A1)	3	Kanaliküler membran ve böbrek fırçası kenar hücreleri	Organik katyon / H ⁺ değştiricisi. Katyonik ksenobiyotiklerin atılmasını sağlar.

Faz 0: Organik Bileşiklerin Bazolateral Membrandan Hepatosit İçine

Alınması

Hepatositin sinüzoidal bazolateral bölgesindeki transport proteinleri çeşitli albümin bağlı organik anyonların, kationların ve nötral bileşiklerin hepatosit içine selektif alınımını sağlarlar.

Sodyum taurokolat aracılı transport proteini (SLC10A/NTCP): NTCP hepatic sinüzoidal kandan konjuge safra tuzlarının alınmasında başlıca görev alan protein olup solüt taşıyıcı 10 (SLC10, ‘solute carrier 10’) ailesinin ilk tanımlanan üyesidir (44, 45). NTCP sodyum bağımlı bir taşıyıcıdır ve enerjisini ATP'ye bağlı sodyum pompası, Na^+/K^+ -ATPaz tarafından oluşturulan sodyum gradyanından sağlar. Sodyum pompası bazolateral membranda da yerleşmiştir ve tüm lobül boyunca eksprese edilir (46). Bu pompa hepatic uptake taşıma pompaları için iki önemli itici gücü oluşturur. 1) 3 Na^+ iyonun 2 K^+ iyonu ile değiştirilmesi ile bu iyonların hücre içi konsantrasyonları sırası ile 15 ve 130 mEq/L olur ve böylece sodyumun hücre içine yönelmesini sağlayan bir kimyasal fark oluşturulur. 2) Hücre içinin yaklaşık -30 ile -40 meV olduğu bir elektriksel gradyant oluşur. Potasyumun dışa doğru yöneldiği negatif elektriksel membran potansiyeli aynı zamanda bazolateral membranda bulunan K kanalları sayesinde de düzenlenir. Bu elektriksel ve kimyasal gradyant birlikte, sekonder aktif transport olarak bilinen mekanizmalar ile hepatosit içine solutlerin konsantrasyon gradyanına karşı taşınmasını sağlar.

NTCP prototip bir sekonder aktif transport pompasıdır ve safra tuzları için yüksek afiniteye sahiptir. Bazı ilaçların taşınmasında da işlev almakla birlikte substrat spesifiktir ve özellikle konjuge safra tuzlarının taşınmasını sağlar (47).

Organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATPs/SLC21A/SCLO süper ailesi):

Konjuge safra asitlerinden farklı olarak, ankonjuge safra asitleri sodyumdan bağımsız mekanizmalar ile hepatosit bazolateral sinüzoidal membranında bulunan OATPs ile hücre içine alınır. Multispesifik proteinlerdir. Safra tuzları, bromosülfofitalein, bilirubin, steroidler, tiroid hormonları, peptidler, çok sayıda ilaç OATP'lerin substratı arasındadır.

Bunun dışında organik anyon taşıyıcıları (OATs/SLC22) küçük, hidrofilik organik anyonların taşınmasında görev alırlar. Organik kation taşıyıcıları ise (OCT1 ve OCT3/SCL22A) çeşitli kationların hücre içine alınmasını sağlarlar (48, 49).

Faz 2: Safra asidi ve organik bileşenlerin transselüler taşınımı ve metabolizması

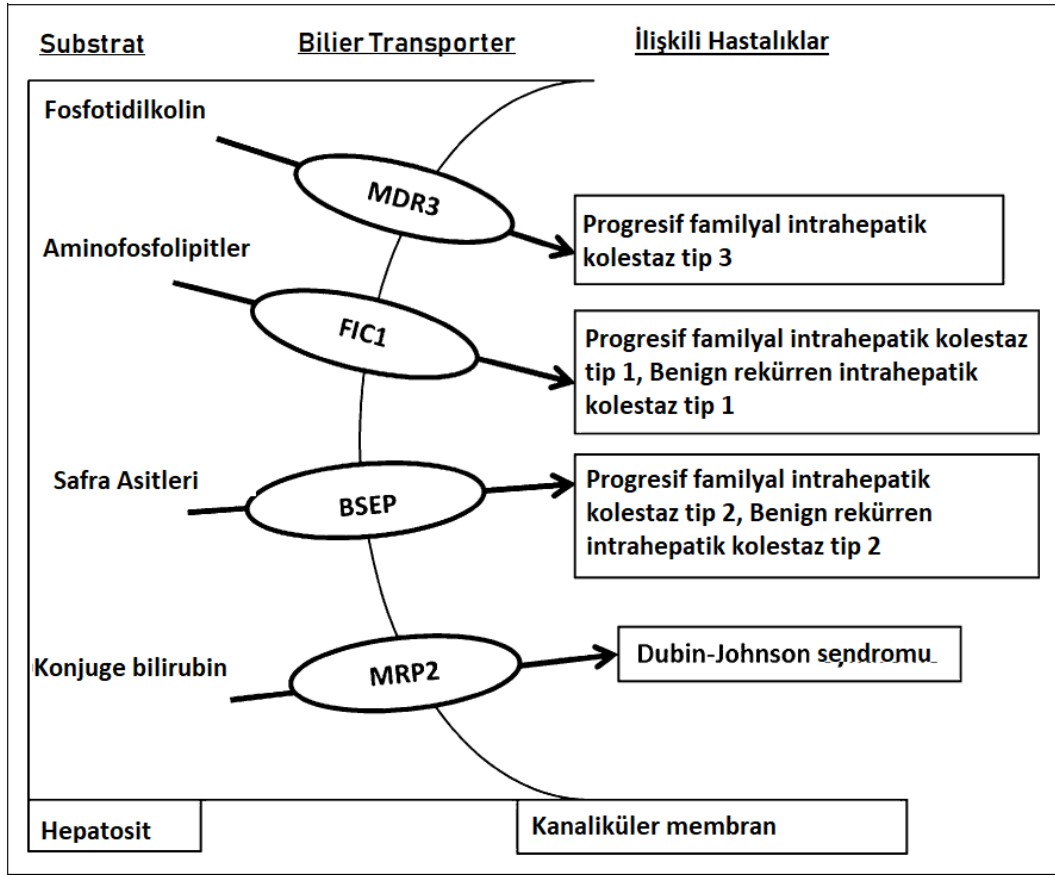
Hepatosit içine alınmayı takiben, safra içine atılacak organik çözeltilerin hücreden apikal membrana geçmeleri gereklidir. Bu sitozolik proteinler ve intraselüler membranlar (örneğin endoplazmik retikulum) aracılığı ile hızlı difüzyon ile ya da mikrotübül aracılıklı vezikül transitozu ile gerçekleşir. Bileşiğin hidrofobik özelliği, çözeltinin hangi yolu izleyeceğini etkiler. Safraya atılacak maddelerin hidrofobikliği arttıkça sitozolik proteinler yani intraselüler membranlarla taşınma oranı da o kadar artar (50). Hepatosit içine nakledildikten sonra safra tuzları ve diğer hidrofilik anyonik maddeler 3α -hidroksi steroid dehidrojenaz (3α -HSD) (51, 52) GSH S-transferaz (53) ve karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP) (54) gibi sitozolik proteinlere bağlanır ve salgılanmak için kanaliküler membrana difüze edilir. 3α -HSD safra tuzları için en önemli sitozolik bağlayıcı proteindir. İndometasin, HSD'ye bağlanma için safra tuzları ile rekabet eder ve safra tuzlarının hepatositlerden atılmasına neden olur (52). Organik katyonların negatif yüklü lizozomal yapılar tarafından hücre içinde sekstrasyona uğraması ile ekskresyonları geciktirilir böylece lipofilik substratlar hücre içi membranlarla ilişki halinde olurlar ve ekskresyondan önce faz 2 metabolik değişikliklere uğrarlar (50).

Kolik asit gibi unkonjuge safra asitleri ilk olarak glisin ve taurinle konjugasyonun gerçekleştiği peroksizomlara taşınır (55). İkinci olarak anlaşılması zor bir mekanizma da solütlerin intraselüler membranların veya veziküllerin içine lipit çift katmanlı tabakadan geçerek girişidir. Bu çoğunlukla endoplazmik retikulum (ER) veya endozomal membran kompartmanlarında meydana gelir. Oldukça hidrofobik bir molekül olan bilirubin endoplazmik retikulum sisternalarında glukronik asitle konjuge edilmek üzere bu yolu izlemektedir. (56, 57). Üçüncü mekanizma ise büyük organik solütlerin ve transferrin, polimerik IgA gibi proteinlerin kullandığı mikrotübül bağımlı vezikül taşınmasıdır. Safra tuzlarının intraselüler veziküller aracılığı ile taşınması ise henüz tartışmalı bir konudur (58).

Faz 3: Kanaliküler membran taşıyıcıları

Safra akımının ve safra kompozisyonunun başlıca belirleyicileri olan transport proteinleri hepatositlerin apikal kanaliküler kısmında lokalizedir (Şekil 2.4). Bu kanaliküler membran taşıyıcılarının çoğu ABC süper ailesine dahildirler (59) ve organik bileşikleri plazmaya kıyasla 1:100 ile 1:1000 arasında değişen çok yüksek bir gradyant farkına karşı ATP bağımlı sistemlerle safra kanalikülüne salgırlar (9).

Bunlar organik katyonları nakleden, P-glikoprotein (60) olarak da bilinen MDR1 (‘‘Multidrug-resistance-1 P-glycoprotein’’, ABCB1), PC'nin kanalikül zarının dış alanına translokasyonu yapan bir ‘‘floppaz’’ olan MDR3(ABCB4, ‘‘Multidrug-resistance-3 p-glycoprotein’’) (61), multispesifik organik anyon taşıyıcısı olan çeşitli ilaçları ve bilirubin diglukronid gibi organik konjugatları taşıyan MRP2 (ABCC2, ‘‘Multidrug resistance- associated protein 2’’) (62), safra tuzlarını taşıyan BSEP (ABCB11, ‘‘bile salt export pump’’) (63), MRP2 ye benzer substratları taşıyan meme kanseri direnç proteini (BCRP, ABCG2, ‘‘Breast cancer resistance protein’’) (64), bitki steroller ve kolesterolün taşınmasını sağlayan sterolin 1 ve 2 (ABCG5 ve ABCG8) dir (65). Diğer apikal membran taşıyıcıları arasında familyal intrahepatik kolestat 1 (FIC1, ATP8B1) ve çoklu ilaç ve toksin taşıyıcısı yer alır (MATE1, SLC47A1, ‘‘Multidrug and toxin extrusion protein 1’’) (66). FIC1 kanaliküler membranda fosfotidilserinin membranın iç sitoplazmik yüzüne alınmasını sağlayan bir ‘‘flippaz’’ olup MDR3 ile birlikte membran lipit asimetrisini sağlar (67). Bu apikal taşıyıcıların birçoğundaki mutasyonlar, kolestatik karaciğer hastalığına yol açar. Bu durum safra oluşumundaki kritik rollerinin kesin kanıtıdır (42, 68). Şekil 2.5'te kanaliküler membran taşıyıcıları ve bu taşıyıcılarla ilgili hastalıklar gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Kanaliküler membran yüzey proteinleri, substratları ve ilişkili olduğu bilinen hastalıklar.

MDR1 (ABCB1, ‘multidrug resistance 1 p-glycoprotein’)

ABCB1 bağırsak ve koroid pleksus gibi birçok dokuda luminal hücrelerde eksprese edilir ve bu hücrelerden ilaçların ve çeşitli toksinlerin hücre dışına atılmasını sağlayarak bir bariyer görevi görür. MDR1 kanaliküler sekretuar membranda ilk tanımlanan ABC üyesidir. Endojen substratları insanda henüz belirlenmemiştir ve henüz insanda hastalıkla ilişkilendirilmiş bir mutasyonu gösterilememiştir. Substratları kinidin, verapamil, sülfamil ve daunorubisin gibi amfiyotik katyonik ilaçlardır. Kanaliküler membran vezikülleri üzerine yapılan son çalışmalar MDR1’in de safra tuzlarını transport edebileceğini ancak bunu BSEP den beş kat daha düşük afinite ile yapabildiğini göstermiştir (60).

MDR3 (ABCB4, ‘Multidrug resistance 3 p-glycoprotein’): Bu protein MDR1 ile büyük benzerliğine rağmen ilaç taşınmasında rol almaz, fosfotidilkolin (PC)'nin kanalikül zarının dış alanına translokasyonunu yapan bir ‘floppaz’ olarak

çalışır (69, 70). Bu şekilde fosfolipid safra içine atılım için kullanılabilir hale gelir ve safra tuzları ve kolesterolle miçeller oluşturur (71). Safra içerisinde fosfolipid yokluğunda, kolanjiyositin apikal epitel membranının hidrofobik safra tuzlarına sürekli maruz kalması neticesinde oluşan toksik etki ile karaciğer hasarı meydana gelir. MDR-3 ün homozigot eksikliğinde progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3 (PFIC tip3) meydana gelirken heterozigot eksiklikleri gebeliğin kolestatik hastalığı, safra taşı hastalığı, ilaç ilişkili kolestaza neden olmaktadır. PFIC tip 3, PFIC tip 1 ve 2 den serumda yüksek gama glutamil düzeyleri ve safrada fosfolipitlerin tam yokluğu ile ayrılır. (72-74)

Ailesel intrahepatik kolestaz 1 (FIC1/ATP8B1): Ailesel intrahepatik kolestaz 1 (FIC1), kanaliküler zar üzerinde bulunur ve membranın iç katmanında aminofosfolipidlerin muhafaza edilmesinden sorumlu bir ‘flippaz’dır. MDR3 tarafından kurulan kanaliküler lipid membran asimetrisinin sürdürülmesini sağlar (75). FIC1 proteini 18q21 üzerinde yerleşmiş olan ATP8B1 geni tarafından kodlanır ve bu genin mutasyonları sonucunda progresif familial intrahepatik kolestaz 1 (PFIC tip 1) ve bening rekürrent inrahepatik kolestaz (BRIC1), gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP) meydana gelir (76). PFIC 1 tanılı hastalarda ve FIC1 protein eksikliği oluşturulan in vitro modellerde yapılan elektron mikroskop çalışmalarında kanaliküler membranların çift katmanlı yapısının harap olduğu görülmüştür (77, 78). FIC1 karaciğere ek olarak ince bağırsak, pankreas, kohlear tüysü hücreler, uterus gibi birçok dokuda eksprese edilir (76, 79, 80). FIC1 eksikliğinde hastalarda aynı zamanda sensörinöral işitme kaybı (80), diare (81), pankreatit (82) de görülebilir. PFIC 1 nedeni ile karaciğer yetmezliği gelişen ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ekstrahepatik semptomlar düzelme göstermezler (83).

MRP2 (ABCC2, ‘Multidrug resistance-associated protein 2’): MRP2 kanaliküler membrandaki temel safra sekretanlarından biridir ve BSIF’in en önemli belirleyicilerindendir. Ayrıca hepatositte mikrotübüllerle etkileşim halinde olan veziküllerde de bulunur. Bu taşıyıcının mutasyonları sonucu insanda Dubin-Jhonson sendromu ortaya çıkar. Çok sayıda amfiyotik multivalan organik anyon konjugatlarının karaciğerden safraya eksresyonunu sağlar. Substratları arasında bilirubin diglikronidler, glutatyon konjugatları, lökotrienler, çeşitli ilaçlar yer alır (84).

BSEP (ABCB11, ‘Bile salt export pump’, ‘Sister of p-glycoprotein’): Safra tuzlarının safraya atılmasından başlıca sorumlu olan pompadır. Kromozom 2q23-31 üzerinde yer alan ABCB11 geni aracılığı ile kodlanan BSEP 1321 aminoasitlik 140-

170 kDa ağırlığında bir proteindir. BSEP teki mutasyonlar PFIC Tip 2, gebeliğin intrahepatik kolestazi, BRIC2 ve ilaç ilişkili kolestaza yol açar. Progresif intrahepatik kolestaz 1 serum GGT düzeyi düşüklüğü, serum safra tuzu düzeyi artışı olan kalıtsal, progresif bir karaciğer hastalığıdır. Kanaliküller BSEP ekspresyon yokluğu, safrada normal safra tuzu miktarının %1'i kadar safra tuzu ile sonuçlanmaktadır (85, 86).

Meme kanseri direnç proteini (ABCC2, "Breast Cancer Resistance Protein"): Çok sayıda ilaç, çevresel ajanlar ve endojen substratların safraya sekresyonundan görevli membran taşıyıcısıdır. Endojen substratlarından bazılarını protoporfirinler, dehidroepiandesteron sülfat, östrojenler ve folik asit oluşturur (87).

Sterolin 1 ve Sterolin 2 (ABCG5): Kolesterolün ve bitkisel sterollerin eksresyonundan sorumlu olan heteromerik taşıyıcılardır ve mutasyonları insanda β -sitosterolemiye neden olur (88).

Çoklu İlaç ve toksin atan taşıyıcılar (MATE1, "Multidrug and toxin extrusion protein"): Bu kanaliküller membran taşıyıcıları membrandaki proton gradyentini kullanarak tetrametilamonyum, simetidin, metformin ve prokainamid gibi birçok katyonik ilaçların safraya atılmasını sağlarlar. Bu proton bağımlı elektronötrül değişim mekanizması olarak da adlandırılır. MATE1'deki polimorfizimler ilaç farmakokinetiğini ve toksisitesini etkileyebilmektedir (89).

Konsantre edici ve dengeleyici nükleozid taşıyıcıları CNT1-2 ve ENT1 (SLC28A1- 2 ve SLC29A1): Adenozin, sitozin, guanozin, timidin, üridin ve inozinin taşınmasından sorumludurlar. Ayrıca nükleozid analogu ilaçları da taşırlar. Bu taşıyıcılar safradan nükleozidlerin geri alınmasını sağlayarak DNA ve RNA sentezinde "salvage" (kurtarma) yola katkıda bulunurlar. Karaciğerde kanaliküller membran, bazolateral membran ve sitoplazmada eksprese edilirler (90).

Faz 3: Bazolateral membran taşıyıcıları

Bu pompalar öncelikle toksik bileşenlerin birikiminden hepatositleri korumakta görev alırlar. Aynı zamanda safraya sentez edilen safra tuzları ve organik anyonların klirensini hepatositteki konsantrasyonlarını değiştirerek etkilerler.

MRP 3 (ABCC3, 'Multidrug resistance-associated protein 3'): ABC süper ailesinin bir üyesidir ve hepatositler ve kolanjiyositlerde bazolateral membranda eksprese edilir. MRP3 başlıca glukronik asit ve glutatyonla konjuge edilmiş ürünler olmakla birlikte çok çeşitli substratların transportunu sağlar (91). Sülfat, glisin veya taurinle konjuge edilmiş safra tuzları, bilirubin diglukuronid, lökotrienler ve çeşitli ilaçlar bunlar arasında sayılabilir. Temel fizyolojik fonksiyonlarından biri hepatik lobulun proksimalindeki hepatositleri substratların aşırı birikiminden korumak için bu substratların bazolateral membrandan kan sinüzoidlerine geri atılmasını ve daha distaldeki hepatosilere difüze olabilmelerini sağlamaktır (92).

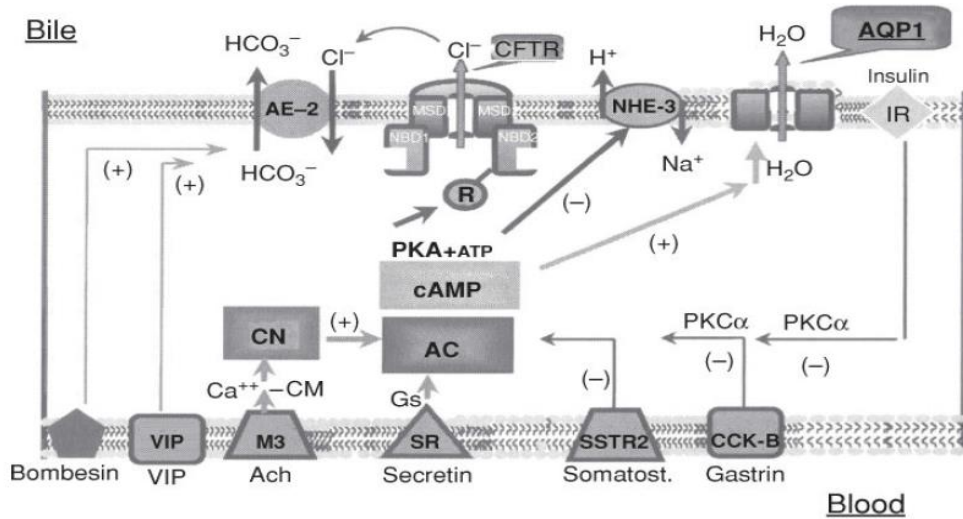
MRP4 (ABCC4, 'Multidrug resistance-associated protein 4'): MRP4, östron-S04, östradiol 17-beta-D-glukuronid, dehidroepiandrosteron 3-sülfat (DHEAS) gibi sülfatlı organik bileşikler, konjuge safra asitlerini ve nükleozid analoglarının, urat ve pürin metabolizmasının son ürünlerinin transportunu sağlar (93).

Organic solüt taşıyıcı alfa ve beta (OST α -OST β , 'Organic solute transporter α/β): Organik solüt taşıyıcı alfa ve beta (OST α -OST β), hepatosit, kolanjiyosit ve safra kesesi bazolateral membranı, renal proksimal tübül ve terminal ileumda yerleşim gösteren benzersiz bir heteromerik sterol taşıyıcıdır. Safra tuzlarının bu dokulardan venöz kana taşınmasında sorumludur ve safra tuzları için enterohepatik, kolehepatik, renal-hepatik dolaşıma girmede temel bağlantı yoludur. Sterol transportu yapan adrenal gland, over ve testis gibi dokularda da eksprese edilir (94).

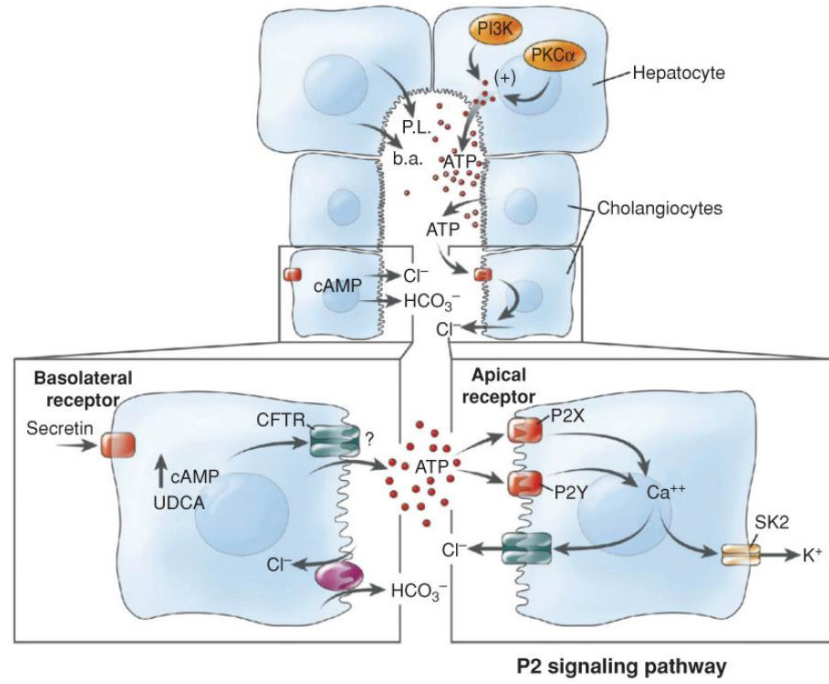
Kolanjiyositler

Kolanjiyositlerin temel fonksiyonu safranın sulandırılması ve alkali hale getirilmesidir. Bu hücrelerin anatomik özellikleri ve safra ağacının yapısı ile ilgili bilgi daha öncesinde verilmiştir. Tüm kolanjiyositler, apikal membranda hücrenin farklılaşma, çoğalma ve salgılama fonksiyonlarını düzenleyen primer silialar içerirler (95). Silialar safra akış hızındaki ve ozmolaritedeki değişiklikleri algılayarak intraselüler sinyal yollarını aktive ederler. Ayrıca silianın kimyasal, mekanik ve duysal fonksiyonlarını sağlayan polisistin-2, fibrosistin gibi spesifik proteinleri

sentezlerler (96). Kolanjiositler nihai safra hacmine katkıları farklı türlerde değişkenlik göstermekle birlikte duodenuma salgılanacak olan safrayı belirgin şekilde modifiye ederler. Karaciğer toplam hücre popülasyonunun yalnızca %5-10'unu oluşturmakla birlikte günlük safra salgısının %30 kadarı kolanjiositlerce sağlanmaktadır ve bu BSIF mekanizmasının önemli bir bileşenidir (97). Sıvı salgılanmasına karışan kolanjiositlerdeki başlıca taşıyıcılar ve reseptörle ve bu salgılanmanın hormonal düzenlenmesi Şekil 2.6 ve Şekil 2.7'de gösterilmektedir. Spesifik olarak, asidik pH ve daha az oranda yağ asitleri ve safra tuzları, sekretin ve kolesistokinin salınımı için duodenumu uyarır. Portal dolaşıma giren sekretin, sıvı ve bikarbonat salınımını uyarır, kolesistokinin safra kesesi kasılmasını stimüle eder (98).



Şekil 2.6. Kolanjiositlerin HCO₃⁻ sekresyonunun hormonal regülasyonu. Sekretin siklik adozin monofosfat (cAMP) ve PKA bağımlı bir yol üzerinden Cl⁻/HCO₃⁻ değiştiriciyi aktive ederek bikarbonattan zengin sıvı salgılatır. Asetilkolin kalsinörin aktivasyonu ile adenilsiklazın sekrete duyarlılığını artırarak Cl⁻/HCO₃⁻ değiştiricinin aktivasyonunu artırır. Vazoaktif intestinal peptit (VIP) ve bobesin kolanjiositlerden bikarbonat sekresyonunu cAMP ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) den bağımsız bir yolla stimüle eder. Somatostatin, gastrin ve insülin PKC- α bağımlı bir yolakla hem bazal hem hormonal bikarbonat salınımını inhibe eder. Ach, asetilkolin; M3, muskarinik reseptör; SR, sekretin reseptörü; CM, kalmodulin; AC, adenil siklaz; PKA, protein kinaz A; PKC α , protein kinaz c alfa; AE-2, Cl⁻/HCO₃⁻ değiştirici; CTFR, kistik fibrozis transmembran kondüktör regülatör; NHE-3, sodyum hidrojen değiştirici izoformu 3; AQP1, akuaporin 1; IR, insülin reseptörü.



Şekil 2.7. ATP nin safra sentezindeki rolü ve kolanjiyositlerde CFTR'nin yerleşimi. BA, safra asitleri; PL, fosfolipitler; SK2, Ca⁺ ile aktive olan K⁺ kanalı; CFTR, kistik fibrozis transmembran kondüktör regülâtör.

2.3. Yenidoğan ve Süt Çocuğunda Kolestatın Ayırıcı Tanısı

Kolestatik hastalıklar en temel şekilde ekstrahepatik ve intrahepatik nedenler olarak iki gruba ayrılabilirler. Sklerozan kolanjit, koledokal kistler gibi bazı nedenler her iki grubu da ilgilendirmektedir. Yenidoğan döneminde en sık kolestat nedeni bilier atrezi iken yenidoğan ve infant dönem dışında çocuklarda en sık nedenlerden biri koledok taşlarıdır. Ayırıcı tanıda hastanın geliş şikayeti, fizik muayene bulguları, öz ve soy geçmişte yer alan özellikler dikkatle incelenmelidir. Genel olarak kolestatı olan bir yenidoğan uzamış sarılık ile başvurur. Sarılığa koyu renkli idrar ve açık renk gayta eşlik edebilir. Yenidoğan dönemi dışında sarılık yanında kaşıntı şikayeti de olabilir. Neonatal kolestatı olan birçok hasta genellikle sarılık ortaya çıktığı sırada iyi kilo alan, sarılık dışında genel olarak sağlıklı görünen bebeklerdir. Büyüme geriliği hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Bu durum hastayı ilk değerlendiren hekim için yanıltıcı olabilir ve kolestatı olan yenidoğanda tanısal çalışmalar gecikebilir.

Bir diğer başvuru şekli de K vitamini eksikliğine bağlı kanamalardır. Kanama, hafif bir ekimozdan ciddi intrakranial kanamaya kadar ilerleyebilir. Kolestatın etiolojisine göre yakınma ve fizik muayene bulguları değişebilmektedir. Metabolik

hastalığı veya bakteriyel sepsisi olan yenidoğanlar genellikle “akut hasta” görünümlü bebekler olabilirken, idiyopatik neonatal hepatiti olan bebeklerin sarılık dışında bulgusu olmayabilir. Muayenede vakaların çoğunda hepatomegali ve yaklaşık yarısında splenomegali bulunur. Hastalar özellikle dismorfik yüz görünümleri ve diğer konjenital anomaliler açısından dikkatli muayene edilmelidir. Kolestatik hastalıkların sınıflandırması Tablo 2.2’de verilmiştir. Ekstrahepatik anatomik obstrüktif nedenler bu çalışmanın kapsamı dışında olduğundan bu hastalıklara değinilmeyecektir.

Tablo 2.2. Yenidoğan ve süt çocuğunda kolestaz nedenleri

1-Ekstrahepatik Obstrüksiyon

Ekstrahepatik bilier atrezi

Koledok kistleri

Kaybolan safra/safra tıkaçı

Kolelitiazis

Tümör ve kitleler (intrahepatik/ekstrahepatik)

Sklerozan kolanjit (intrahepatik/ekstrahepatik)

Safra kanallarının spontan perforasyonu

2-Enfeksiyonlar

Viral

Adenovirüs, sitomegalovirüs (CMV), ekovirüs, enterovirüs, herpes simpleks virüs (HSV), insan immünyetmezlik virüsü (HIV), parvovirüs B19, rubella, hepatotropik virüsler

Bakteriyel

Üriner sistem enfeksiyonları, sepsis, sifiliz

Protozoal

Toksoplazma

3-Metabolik/Genetik Hastalıklar

Karbonhidrat metabolizması hastalıkları

Galaktozemi

Fruktozemi

Glikojen depo tip 4

Aminoasit metabolizması hastalıkları

Tirozinemi

Lipit metabolizması hastalıkları

Wolman, Niemann-Pick C, Gaucher

Safra asit sentez bozuklukları (BASD)

3-beta-hidroksi-delta-5-C27-steroid oksidoredüktaz eksikliği (BASD tip 1)

Delta[4]-3-oksosteroid 5-beta redüktaz eksikliği (BASD tip 2)

Oksisterol 7-alfa-hidroksilaz eksikliği (BASD tip 3)

Alfa-metilaçil-KoA rasemaz eksikliği (BASD tip 4)

Zellweger sendromu

Smith-Lemli-Opitz sendromu

Genetik Kolestatik Hastalıklar

Alagille sendromu

ARC sendromu (artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz)

Kistik fibrozis

NISCH sendromu (neonatal iktiyozis sklerozan kolanjit)

Progresif familial intrahepatik kolestat (PFIC)

Mitokondriyal hastalıklar

Diğer metabolik hastalıklar

Alfa 1 antitripsin eksikliği

Sitrin defekti

Konjenital glikolizasyon defektleri

4-Endokrin Nedenler

Hipopitüitarizm

Hipotiroidi

5-Toksik Nedenler

İlaçlar

Parenteral nütrisyon

6-Alloimmün

Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı (neonatal hemokromatozis)

7-Diğer Nedenler

İdiyopatik neonatal hepatit

Nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı

Şok/ hipoperfüzyon

İntestinal obstrüksiyon

2.4. Yenidoğan ve Süt Çocuğunda Kolestazın Hepatoselüler Nedenleri

2.4.1 Enfeksiyöz Nedenler

TORCH (Toksoplazma, *Treponema pallidum*, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs, Hepatit virüsleri, HIV, Varisella, Parvovirüs B19) grubu enfeksiyonların ölü doğum ve perinatal morbidite ile ilişkileri oldukça iyi tanımlanmış olup fetüsa geçişleri prenatal, perinatal veya postnatal dönemde transplasental yolla, vajinal sekresyonlarla ve kanla temas gibi nedenlerle, doğumda ya da emzirme yolu ile anne sütünden (CMV, HIV, HSV) meydana gelebilir. Hastalığa ait bulgular doğumda mevcut olabileceği gibi infant dönemde ya da daha geç dönmelerde de ortaya çıkabilir. Bu enfeksiyonların tümünde kolestaz görülebilir ve yenidoğada düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği, sarılık, hepatosplenomegali, peteşiyal-purpurik döküntüler, laboratuvar incelemelerinde konjuge bilirubin ile birlikte transaminazlarda, gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfatazda (ALP) artış şeklinde kendini gösterir (99).

Çocuklarda akut viral hepatitler de önemli bir kolestaz nedenidir. Virüsler içinde yenidoğan döneminde en sık görüleni ve kolestaz tablosuna en sık yol açan etken CMV olup karaciğer histolojik incelemesinde fokal hepatosit ve safra kanalı hasarı, dev hücre transformasyonu, karakteristik CMV inklüzyon cisimcikleri görülebilir (100). Sudi Arabistan'dan yapılan bir çalışmada konjenital CMV enfeksiyonu olan 9 vakanın 9'unda da kolestaz geliştiği görülmüştür (101). İnfluenza gibi ciddi viral enfeksiyon tablolarında ise sitokin aracılı bir mekanizma ile kolestaz geliştiği düşünülmektedir (102).

Bakteriyal enfeksiyonlar ve sepsiste kolestaz tablosu sitokin aracılı mekanizmalar ile gelişmektedir. Karaciğerde sistemik enfeksiyonlara yanıt olarak aminoasitler, lipitler, kompleman proteinleri ve C-reaktif protein (CRP) gibi maddelerin sentezi artar. Yine sitokin aracılı mekanizmaların kanal proteinlerinin fonksiyonlarını bozması nedeni ile safra sentezi ve salınımı azalır. Bakteriyel enfeksiyonlar lipopolisakkarit (LPS) endotoksinler aracılığı ile kolestaza yol açabilir. LPS'ler Kupffer hücre membranındaki reseptörüne bağlanarak tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin salınımına ve safra asitlerinin sentezinde azalmaya neden olur (103-105). Yenidoğan ve çocuklarda en sık bakteriyel enfeksiyonlar gram negatif etkenler olup en sık neden gram negatif

bir etken olan *Escherichia Coli*'dir. Üriner sistem enfeksiyonları sıklıkla kaynak olabileceğinden idrar analizi, idrar kültürü ve bununla birlikte kan kültürü ve şüphe halinde spesifik nedenlere yönelik incelemeler yapılmalıdır (106).

2.4.2. Metabolik Hastalıklar

Galaktozemi

Galaktoz metabolizmasında rol alan üç enzimden herhangi birinin aktivitesindeki bozukluk galaktozemiye neden olur. Ototzomal resesif kalıtılır ve Avrupa'da sıklığı yaklaşık 1/30 000-40 000 arasında rapor edilmiştir (107). En sık görülen ve en ağır tipi olan klasik galaktozemide galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) aktivitesinin tam yokluğu söz konusudur ve etkilenmiş bebeklerin anne sütü gibi galaktoz içeren gıda alımı sonrasında klinik semptomlar görülmeye başlar. Tedavi edilmeyen bireylerde büyüme geriliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ve sepsis tablosu ortaya çıkabilir. Tedavi edilseler dahi katarakt, nörolojik bozukluklar, prematür ovaryan yetmezlik görülebilmektedir. Erken bulgular sarılık (%74), kusma, hepatomegali, gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, letarji, diyare ve sepsis olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının etkilenmesine bağlı olarak asidoz, albüminüri, hipoproteinemi, koagülopati görülebilir. Galaktozemide karaciğer fonksiyonlarında bozulmanın neticesinde konjuge/unkonjuge hiperbilirubinemi ortaya çıkar (108, 109). Kesin tanı eritrositlerde GALT aktivitesi ölçümüyle konulmaktadır ve idrarda redükten substratların varlığının incelenmesi ileri araştırma için şüphe uyandırmak adına yararlı bir laboratuvar metodudur (108).

Tirozinemi

Hereditör tirozinemi tip 1, hepatorenal tirozinemi olarak da bilinir ve tirozin katabolizmasındaki son enzim olan fumaril asetoasetat hidrolaz (FAH) eksikliği neticesinde meydana gelir. İlerleyici karaciğer hastalığı, renal tubuler asidoz ve nörolojik etkilenme ile karakterizedir. Hastalar genellikle infant dönemde kolestaz ve koagülopati ile başvururken geç dönemde kronik karaciğer hastalığı ve porfiriyi taklit eden ağrılı krizler görülür. Tanıda kanda artmış tirozin düzeyleri ile birlikte idrarda ve kanda süksinil aseton artışının tespit edilmesi en önemli göstergelerdendir. Bu hastalarda serum alfa fetoprotein (α FP) düzeyleri de yüksek bulunur ve hepatoselüler kanser riski yaklaşık %37 civarındadır (110).

Lipit metabolizması bozuklukları

Wolman hastalığı, lizozomal asit lipaz eksikliği veya kolesterol ester hidrolaz eksikliği olarak da bilinir ve otozomal resesif kalıtılır. İnfant dönemde çoğunlukla fatal olan bu hastalıkta hepatosplenomegali, hepatik fibrozis, adrenal kalsifikasyon, adrenal yetmezlik, ağır malnütrisyon ve kolestatik hepatit görülebilir (111).

Niemann-Pick tip C neonatal başlangıçlı formunda ilerleyici karaciğer hastalığı, pulmoner etkilenme, nörolojik bulgular, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali görülebilmektedir (112).

Safra asit metabolizması bozuklukları

İki temel safra asiti olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit sentezinde rol alan enzimlerin kalıtsal defektleri sonucu oluşan bu hastalıklarda safra asitlerinin uygunsuz sentezi nedeni ile safra akışı bozulur ve üretilen atipik safra asitleri karaciğer hasarına neden olur.

Hastalarda tipik olarak ciddi kolestatik sarılık ve progresif karaciğer hastalığı görülür. Cıvık, yağlı ve akolik dışkılama görülebilir. Semptomlara kaşıntı eşlik edebilmektedir. Laboratuvar incelemelerinde konjuge bilirubin artışı, transaminazlarda artış tespit edilirken serum GGT düzeyleri normal olarak bulunur. Daha hafif formları okul çağında, yağda eriyen vitamin eksikliği, kaşıntı ve/veya nörolojik bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

Tanı idrarda anormal safra asitlerinin gösterilmesi ile konulur ve primer safra asitlerinin (kolik asit) oral yoldan verilmesi ile çoğu hastada karaciğer fonksiyonları normale döner. Kolik asit safra asit sentez defekti tip 1,2 ve 4 te etkili olurken amidasyon defektlerine bağlı safra asit sentez bozukluklarında glikokolik asit etkili olmaktadır (113).

Mitokondriyal hastalıklar

Birçok mitokondriyal sitopati erken yenidoğan döneminde veya infant dönemde konjuge hiperbilirubinemi ile prezente olabilir. Hepatik disfonksiyon, serum aminotransferazlarda yükseklik, hipoglisemi, koagulopati ve laktik asidoz görülür. Hastalarda tipik olarak letarji, kusma, hipotoni, emme güçlüğü, apne ve nöbetler görülür ancak klinik bulgular oldukça değişken olabilmektedir.

Mitokondriyal DNA deplesyon sendromu tip 3 (DGPUOK gene mutasyonu), tip 4B (POLG gen mutasyonu), tip 6 (MPV17 gen mutasyonu), tip 7 (TWINKLE/C10ORF2 gen mutasyonu), tip 9 (SUCLG1 gen mutasyonu) bu hastalıklar içinde özel öneme sahip olanlardır. Tanı spesifik gendeki mutasyonun gösterilmesi ile konulmaktadır (114).

Sitrin defekti

SLC25A13 genindeki mutasyon nedeni ile meydana gelen bu hastalıkta neonatal formunda geçici intrahepatik kolestaz, diffüz yağlı karaciğer, hepatik parankimal infiltrasyon ve fibrozis, düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği görülmektedir. Karaciğer fonksiyonları bozulmuştur ve transaminazlarda yükselme, koagülopati laboratuvar incelemesinde tespit edilebilir. Yağda eriyen vitamin desteği, laktozsuz orta zincirli yağ asitlerini içeren formüller ile beslenme semptomları hafifletebilmektedir (115).

Alfa-1 antitripsin eksikliği

Alfa-1 antitripsin eksikliği herediter karaciğer hastalıkları arasında en sık görülenler grubundadır ve sıklığı 1/1800 olarak bildirilmiştir. Çocuklardaki karaciğer transplantasyonunun en sık nedenlerinden biridir (116-118). Alfa-1 antitripsin (α 1AT) temel olarak karaciğerden üretilen bir glikoproteindir ve bir proteaz inhibitörüdür (117). Akciğer hasarını engellemek amacı ile nötrofil elastazını inhibe etmekle sorumludur (119). Serum konsantrasyonu 14. kromozomun uzun koluna yerleşmiş SERPINA1 geni tarafından belirlenir ve otozomal kodominant olarak kalıtılır. Bu gende 100 e yakın genetik varyant tespit edilmiş olmakla birlikte 30 kadarı klinik öneme sahiptir (120). Normal gen yapısı PiM olarak dizayn edilmiştir ve toplumdaki en sık alleldir. Sırası ile ekson 3 ve ekson 5 te tek baz çiftinin delesyonu ile oluşan en sık defektif alleller ise PiS ve PiZ yapısındadır. Defektif allellerin sıklığı etnik gruplar arasında büyük farklılıklar gösterir, en sık İskandinavya ve İngiltere' de görülmektedir (121).

Defektif α 1AT proteininin hücre içerisinde birikimi hepatosit hasarı, inflamasyon, hücre ölümü, fibrozis ve siroza giden olaylar kaskadının tetiğini çeker. Neonatal kolestaz α 1AT eksikliğinin klinik manifestasyonlarından biridir ve kolestaz ile başvuran infantta ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalı, serum α 1AT düzey ölçümü yapılmalıdır. Serum düzeyleri inflamasyonda yükselebileceğinden normal düzeyler

hastalığı dışlamaz ve bu nedenle klinik şüphenin yüksek olması halinde serum α 1AT düzeyinden bağımsız olarak proteaz inhibitör (Pi) tiplmesi planlanmalıdır (122).

α 1AT eksikliğinin klinik spektrumu juvenil siroza ilerleyen infantil kolestaz ile erişkin çağda yavaş ilerleyen karaciğer hastalığı arasında geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Farklı çalışmalarda neonatal kolestaz ile başvuran hastalarda α 1AT eksikliği %1 ile 10 arasında bildirilmektedir. Erken dönemde neonatal kolestaz, asit, hepatomegali, karaciğer hasarı bulguları ile başvurmak her zaman kötü prognozla ilişkili olmadığı gibi adölesan ve erişkin dönemde siroza gidiş gösteren ve karaciğer transplantasyonu gerektiren hastaların da çocukluk çağında asemptomatik olduğu görülebilir (123). Önemli histopatolojik bulgusu periodik-asit-schiff (PAS) boyası ile hepatosit içinde alfa-1 antitripsini temsil eden PAS pozitif, diyastaza dirençli inklüzyonların saptanması olmakla birlikte histopatolojik bulgular infantlarda 12 haftadan önce ortaya çıkmayabilir ve patolojik incelemede neonatal hepatitten ayrılamayan dev hücre formasyonu, yağlanma, hepatoselüler nekroz, safra kanalı proliferasyonu görülebilir. Bu nedenle tanı için tek başına karaciğer biyopsisi kullanılmamalıdır (122).

2.4.3. Genetik Hastalıklar

Alagille Sendromu

Alagille sendromu JAG1 veya NOCH sinyal yolağında rol alan NOTCH2 genlerinde otozomal dominant mutasyonlarla ortaya çıkar. Bu mutasyonların sonucunda defektif safra kanalı oluşumu ve anjiyogenezis meydana gelirken oküler, kardiyovasküler, iskelet sistemi ve renal anomaliler oluşur (124). Alagille sendromu intrahepatik safra kanal azlığı ile birlikte 5 klinik bulgudan 3'ünü içerir: kolestaz, kardiyak anomaliler (çoğunlukla periferik pulmoner stenoz), oküler anormallikler (posterior embriyotokson, optik atrofi), iskelet sistemi anormallikleri (kelebek vertebra), böbrek anormallikleri (renal displazi, renal tubuler asidoz) ve tipik yüz görünümü (üçgen yüz, geniş burun kökü, derin yerleşimli gözler) (125). Hastaların çoğunda kolestaz ile birlikte büyüme geriliği ve yağ malabsorpsiyonu, metabolik kemik hastalığı, kaşıntı, hiperkolesterolemi ve ksantomlar görülür. Tedavinin temelini beslenme desteği, yağda çözünen vitamin supplementasyonu, koloretik ajanlar veya safra tuzu bağlayıcı reçineler oluşturur. Kaşıntı yönetimi için rifampisin veya naltrekson ya da eksternal parsiyal bilier diversiyon uygulanabilir (126). Karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyonla ilişkili komplikasyonlar, dirençli kaşıntı,

tekrarlayan kemik kırıkları, büyüme gelişme geriliği ve hayat kalitesinin düşüklüğü karaciğer transplantasyonu endikasyonları olarak değerlendirilmelidir.

Neonatal kolestaz ile başvuran hastaların ancak %50 kadarı yetişkin hayata native karaciğeri ile ulaşabilir. Hastaların takibinde abdominal ve intrakraniyal vasküler anomalilerin monitörize edilmesi ve kardiyak ve renal etkilenme nedeni ile multidisipliner yaklaşım önemlidir (127).

İntrahepatik safra yolları azlığı Alagille sendromu ile birlikte, α 1AT eksikliği, kistik fibrozis, infeksiyonlar, mitokondriyal hastalıklar, PFIC tip1 ve 2, artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromunda da görülebilir. Bazı vakalarda herhangi bir etyoloji bulunamaz ve bu durumda ‘nonsendromik’ intrahepatik safra kanalı azlığından bahsedilir (128).

ARC Sendromu

Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu ototzomal resesif kalıtlı ve hastalarda kolestaz ile birlikte böbrek fonksiyon bozuklukları, artrogripozis mevcuttur. Kore’de yapılan bir çalışmada kolestazı olan infantların %7 sinde bulunmuştur ve ailelerin çoğunda akrabalık tespit edilmiştir (129). VPS33B genindeki mutasyonlar neticesinde ortaya çıkar. Kardinal bulgulara ek olarak hastalarda ağır gelişme geriliği, santral sinir sistemi anomalileri, kardiyak defektler, rekürren infeksiyonlar ve diyare görülebilir. Serum GGT düzeyleri normal olarak bulunur. Hastaların kanamaya eğilimi yüksektir ve bu nedenle tanı için karaciğer biyopsisinden kaçınmak ve genetik analiz yapılması önerilir (130).

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Sendromları

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) sendromları karaciğerin heterojen bir grup hastalığından oluşmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıklar infant ya da erken çocukluk döneminde intrahepatik kolestaz ile başlar ve infant dönemden erişkin döneme dek geniş bir aralıkta son dönem karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonu ya da ölümle sonuçlanır.

PFIC genetik defektin tipine göre 3 gruba ayrılır. Üç tipinde de hepatositler kanaliküllere safra sekresyonunda görev alan proteinlerde defekt söz konusudur. Neonatal kolestaz sendromlarının %10-15 ve çocukluk çağında karaciğer transplantasyonu endikasyonlarının %10-15 ini oluşturur (131). Tüm dünyada görülen

bu hastalıklar her iki cinsiyeti de eşit etkilemektedir. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte 1/ 50 000-100 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (132, 133).

PFIC tip 1, Byler hastalığı olarak da bilinir ve 18. kromozomda (18q21-22) yer alan familial intrahepatik kolestaz1 (FIC1) proteinini kodlayan ATP8B1 geninde defektten kaynaklanır. FIC1 p tipi bir ATPaz olup hepatositlerin kanaliküler membranında bir *flippaz* olarak çalışarak fosfolipitlerin (fosfotidilserin, fosfotidiletanolamin) hepatosit membran dış yüzünden sitoplazmik yüzüne translokasyonunu sağlar (134). Bu sayede çift lipit katmanlı hücre zarında lipit asimetrisi sağlanarak membranların yapısı kanaliküler lümendeki yüksek safra asiti konsantrasyonunun deterjan etkisinden korunmuş olur (67). PFIC1'de kolestazın ve diğer semptomların nasıl meydana geldiği tam olarak açıklık kazanmış olmamakla birlikte bazı mekanizmalar öne sürülmektedir:

- 1- Karaciğerde safra asitlerinin sekresyonunda azalma ve intestinal safra asiti geri alınmasında artış. FIC1 protein defektinin varlığında safra asit metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olan farnesid X reseptörün (FXR) down regülasyona uğradığı ve bunun da BSEP proteininde down regülasyona yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca intestinal apikal sodyum bağımlı safra asit taşıyıcı proteinde (ASBT) upreglasyon ile intestinal lümeninden safra asitlerinin alımında artış meydana gelmektedir. Böylece safra tuzlarının hücre içerisindeki konsantrasyonları artmaktadır (135).
- 2- Farelerde atp8b1 gen defekti varlığından hepatosit apikal membranında artmış kolesterol sekresyonu meydana geldiği gösterilmiştir. Membranın kolesterol içeriği BSEP proteinin çalışması için ana belirleyicilerden olduğundan bu durumda BSEP aktivitesi etkilemekte ve kolestaz meydana gelmektedir (136).
- 3- PFIC 1 de aynı zamanda kolanjiyositlerde CFTR'de down regülasyon meydana geldiği de gösterilmiştir ve bu durum safra sekresyonunda bozulma ile birlikte hastalıkta görülen ekstrahepatik bulguların bir kısmına da açıklık getirmektedir (137).
- 4- ATP8B1 aynı zamanda ince bağırsaklar, böbrekler ve pankreasta da eksprese edilmektedir. Bu genin defektinde PFIC1'deki ekstrahepatik manifestasyonlar olan pankreatik yetmezlik, terde elektrolit anormallikleri, diyare görülmektedir. Ayrıca hastalarda boy kısalığı ve sensörinöral sağırılık da görülmektedir ve bu durum belki de FIC1 proteininin hücre fonksiyonlarında genel bir rolü olduğuna işaret etmektedir (137, 138).

PFIC tip 1’de genotip-fenotip ilişkisi net değildir ve aynı mutasyonların daha hafif hastalık tablosuna yol açtığı benign rekürren intrahepatik kolestaz tip 1 (BRIC1), geçici neonatal kolestaz, gebeliğin intrahepatik kolestazı tip1 (ICP1) gibi hastalıklar da FIC1 defekti varlığında görülmektedir. Bu hastalıklarda FIC1 protein fonksiyonunun yalnızca kısmı olarak etkilendiği düşünülmektedir. PFIC tip1 hastalarında yaklaşık %10 kadarında yalnızca bir allelede mutasyon tespit edilebilir veya herhangi bir mutasyon saptanamaz. Bu hastalarda genin regülatuar bölgesinde veya transkripsiyonda görev alan genlerde mutasyon olabileceği düşünülmektedir (139, 140).

PFIC Tip 2, öncesinde Byler sendromu olarak da bilinen, kromozom 2 (2q24) üzerinde yer alan ve BSEP proteinini kodlayan ABCB11 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. BSEP hepatositlerin kanaliküler membranında eksprese edilen temel bir taşıyıcı proteindir ve safra asitlerinin hepatositten kanaliküler sekresyonunda görev alan ana taşıyıcıdır (141). Mutasyonlar güdük ve işlevsiz bir protein oluşumuna yol açabileceği gibi proteinin tam yokluğuna da neden olabilir. Karaciğer biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal boyamasında hastaların çoğunda BSEP proteini görülmez ancak işlevsiz protein sentezi ile sonuçlanan genellikle *missense* tipi olan mutasyonlarda BSEP boyanması da görülebilir (142). BSEP yokluğu veya fonksiyonundaki bozukluk sonucunda azalmış safra asit sekresyonu hepatositlerde safra asiti birikimi ve hepatosit hasarına yol açar. Hafif formdaki mutasyonlar ise BRIC tip 2, ICP tip 2, ilaç ilişkili kolestaz, transient neonatal kolestaza yol açabilir (143, 144).

PFIC Tip 3, klinik prezentasyonu ve yüksek serum GGT düzeyleri ile PFIC tip 1 ve tip 2’den farklılık gösterir. Multidrug rezistans protein 3 (MDR3)’ ü kodlayan, kromozom 7 (7q21) üzerinde yer alan ABCB4 geninde mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (74). MDR3 fosfolipit translokasyonunda görev alan bir p glikoproteindir. Hepatositlerin kanaliküler membranında eksprese edilir ve temelde fosfotidilkolin gibi fosfolipitlerin safraya sekresyonundan sorumlu *floppaz* olarak çalışır (61). Fosfolipitler temelde hidrofobik safra tuzlarının deterjan etkisini nötralize etmekten sorumlu oldukları için MDR3 defektlerinde safra kanla epiteli ve safra kanalı hasarı oluşarak kolestaz tablosu meydana gelir. Fosfolipitlerin safrada yokluğu aynı zamanda miçel oluşumunu da bozarak kolesterol kriztalizasyonu ve safra taşı oluşumunu kolaylaştırır. Bu durum küçük safra kanallarında tıkanıklık ve karaciğer hasarının diğer bir nedenidir. Hastaların yaklaşık 3’te 1’inde mutasyonlar neticesinde

hiç MDR3 proteini kodlanmaz ve immunhistokimyasal boyamada hiç protein tespit edilemez. Geri kalan 2/3'lük kısmında ise defektif protein sentezi ile sonuçlanır (138).

Mutasyonların daha hafif fenotipleri ise ICP tip 3, kolesterol safra taşlı hastalığı, ilaç ilişkili kolestaz, erişkin idiopatik siroz ve geçici neonatal kolestaz ile ilişkilidir. Bazı hastalarda ise safra taşı hastalığı ile başlayarak kolestaz ve bilier siroza ilerleyen bir tablo görülebilir (145).

Ayrıca son çalışmalarda TJP2 (tight junction protein 2) geninde mutasyonların **PFIC tip 4** olarak adlandırılan yeni bir PFIC tablosuna yol açtığı gösterilmiştir. İnsanda A ve C olmak üzere iki izoformu bulunan TJP2, birçok hücrede hücre-hücre bağlantısına katılan sitozolik bir proteindir. Hücre iskeleti proteinleri ve integral membran proteinleri ile ilişki içerisinde olarak paraselüler bağlantı proteinlerin doğru konumlanmalarını sağlar. Normal GGT li kolestazı olan hastaların yaklaşık 3'te birinde bilinen genlerde mutasyon saptanmadığı bilinmektedir. Yirmi dokuz aileden 33 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 12 hastada TJP2 geninde mutasyon tespit edilmiş ve bu mutasyonların sonucunda kludin 1 (CLND1) proteinin normal miktarda sentezlenmesine rağmen kolanjiyosit-kolanjiyosit bağlantısında doğru konumlanamadığı saptanmıştır. Hastaların tümünde ciddi ilerleyici kolestaz mevcuttur, uzun dönem izlemde 9'unda karaciğer transplantasyonu yapılmış, ikisinde portal hipertansiyon gelişmiş ve bir hasta ölmüştür (146).

Tüm PFIC tablolarının temel prezantasyon şekli kolestaz, sarılık ve kaşıntı şeklinde olmakla birlikte başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti değişken olmaktadır. PFIC tip 2 de bulgular sıklıkla neonatal dönem gibi erken başlangıç gösterirken PFIC tip3 te başlangıç yaşı geç adölesan dönemde erişkin döneme kadar değişkenlik gösterir. Anne-baba arasında akrabalık ve önceki kardeşte benzer öykünün olması klinikte ipucu sağlayan noktalardır.

Serum GGT düzeyinin normal olduğu PFIC tiplerinde (PFIC 1 ve 2) kolestaz daha ağırdır ve PFIC tip 2, PFIC tip 1'e göre daha persistan gidiş gösterir. İnfantların kaşıntı bulgularını gösterebilmesi için en az 4 veya 5 aylık olmaları gerekir. Kaşıntı cilt hasarına, uyku bozukluğuna, irritabiliteye, dikkat kaybına ve okul başarısında düşmeye neden olabilen en rahatsız edici septomdur. Fizik muayende sarılık, hepatomegali, kaşıntı izleri, ciltte ekskoriasyon ve hiperpigmentasyon alanları, parlak tırnaklar tespit edilebilir. Yağ malabsorpsiyonu nedeni ile boy kısalığı ve malnütrisyon ayrıca yağda eriyen vitamin (vitamin A, E, D, K) eksikliği bulguları görülebilir. Portal

hipertansiyon ve dekompanseasyon PFIC2 de genelde hayatın ilk yılında meydana gelirken PFIC1'de çocukluk çağının ilk yıllarında görülmeye başlar.

PFIC tip 3'te ise kolestaz geç infant dönemden (hastaların 1/3 ü) adölesan çağa kadar bir dönemde görülebilir. Daha geç yaş grubundaki çocuklarda veya erişkinlerde siroz ve portal hipertansiyon kaynaklı gastrointestinal sistem kanamaları ilk bulgu olabilir. Hastalık sarılık eşlik eden veya etmeyen bir şekilde genellikle kronik kolestazdan siroza ve portal hipertansiyona ilerleyen bir gidiş gösterir. Hastalar intrahepatik safra kanalları veya safra kesesinde kolesterol taşı oluşumu ve ilaçla indüklenen kolestaz oluşumu için risk altındadırlar. Karaciğer transplantasyonuna gerek olmadan erişkin çağa ulaşan kadınlarda gebelikte ciddi ICP görülebilir. Oral kontraseptif ajan kullanımı gibi hormonal değişiklikler de PFIC tip 3 hastalarında semptomların ortaya çıkmasını sağlayabilir. Bu nedenle bu hastalarda gebelikte de kolestaza yönelik medikal tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir.

PFIC sendromlarında kesin tanı genetik çalışma ile konabilir. Laboratuvar incelemelerinde artmış serum aminotransferaz düzeyleri, PFIC tip 2 de serum AFP de artış görülür. İleri evrelerde karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma nedeni ile serum albümin düzeyinde azalma ve INR de uzama tespit edilebilir. Ultrasonografik (US) inceleme PFIC tip2/3 hastalarının bazılarında tespit edilebilen safra taşları dışında genellikle normaldir. Yüksek GGT li kolestazda (PFIC tip 3) manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) sklerozan kolanjitin dışlanmasında yardımcı olabilir (137).

Karaciğer biyopsi incelemesinde PFIC tip 1 de lobuler düzensizlik, kanaliküler kolestaz ve safra tıkaçları görülebilir. Hepatositlerde periportal bilier metaplazi, dev hücre formasyonu tespit edilir. Portal fibrozis genellikle görülmez. Geç dönemde lobuler fibrozis ve siroz tespit edilir.

PFIC tip 2 de ise kanaliküler kolestaz, daha belirgin lobuler düzensizlik, portal ve lobuler fibrozis görülür. Hepatosit nekrozu ve dev hücre transformasyonu predominant bulgudur. Bilier metaplazi de daha belirgindir. Duktular proliferasyon genellikle yoktur.

PFIC tip 3'te hastalığın ilk dönemlerinde dahi portal fibrozis ve gerçek safra kanalı proliferasyonu mevcuttur. Çoğu portal alanda intralobuler safra tıkaçları görülebilir. Dev hücre transformasyonu belirgin değildir. Geç dönemlerde belirgin portal fibrozis ve biliyer siroz gelişimi tespit edilir. Bazı vakalarda intraduktal kolestaz

görülebilmekle birlikte periduktal fibrozis ve bilier epitel hasarı beklenen bir bulgu değildir.

PFIC tip 2 ve 3 için sırasıyla BSEP ve MDR3 için immunhistokimyasal inceleme yapılabilir. Proteinlerin yokluğu veya soluk boyanması tanısal olabilirken normal boyanma hastalıkları dışlamaz. PFIC tip 1 için immunhistokimyasal incelemede kullanılacak standart antikorlar henüz mevcut değildir.

Elektron mikroskopik incelemede PFIC tip1'de safra birikimi kaba granüler yapıda görülürken PFIC tip2'de amorf yapıda görülür (147).

Duedonal aspirasyon ya da safra kesesi ponksiyonu ile elde edilen safra analizinde PFIC tip 3'te safrada fosfoliptler azalmışken safra asit konsantrasyonu normal düzeydedir. PFIC tip 1 ve 2 de ise safra asitleri konsantrasyonu azalmış, fosfolipit konsantrasyonu normal olarak bulunur.

PFIC tip1/2 normal GGT li kolestaza neden olan diğer durumlar olan safra asit sentez defekleti, familyal Amish hiperkolesterolemisi, ARC sendromu gibi hastalıklarda ayrılmalıdır. PFIC tip 3'te özellikle yüksek GGT'li kolestazın en sık nedenleri olan ekstrahepatik safra yolu patolojileri ve sklerozan kolanjitten ayrımı önemlidir. Tablo 2.3'te PFIC tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

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

	PFIC 1	PFIC2	PFIC3
Genetik	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal resesif
Serum GGT	Düşük	Düşük	Yüksek
Gen	FIC 1	BSEP	MDR 3
Klinik	Neonatal başlangıçlı, değişken	Neonatal başlangıçlı, hızlı ilerleme	Neonatal veya geç başlangıçlı, değişken
Kaşıntı	++++	++++	+/-
İshal	+	-	-
Pankreatit	+	-	-
Histoloji	Kanaliküler kolestaz, EM'de kaba granüllü safra	Dev hücre formasyonu, EM'de filamentöz amorf safra	Kanalikuler proliferasyon, portal fibrozis

2.4.4. Sklerozan Kolanjit

Neonatal sklerozan kolanji (NSC) nadir, otozomal resesif bir hastalıktır ve hem intrahepatik hem ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. Persistan konjuge hiperbilirubinemi, safra tıkaçları, porto portal köprüleşmelerin olduğu fibrozis ve bakır ilişkili protein birikimi görülür (148). Tanı genellikle endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ile konulur ve safra yollarının tespih tanesi şeklinde görünümü karakteristiktir. Primer sklerozan kolanjit erkek cinsiyette daha sıktır ve inflamatuvar barsak hastalığı, Kabuki sendromu (fasyal dismorfizm, gelişme geriliği, büyüme hormonu eksikliği, iskelet anomalileri, konjenital kalp defektleri) ve klaudin 1 defekti kaynaklı olduğu bilinen neonatal iktiyozis-sklerozan kolanjit sendromu ile ilişkili olarak görülebilir. Ayrıca Langerhans hücreli histiyositozis, immünyetmezlikler, psöriazis, kistik fibrozis, retikulum hücreli karsinom ve orak hücreli anemi olmak üzere birçok hastalıkla birlikte görülebilir ve bu durumda sekonder sklerozan kolanjitten söz edilir. Sklerozan kolanjit ile bilier

atrezi gibi diğer obstrüktif kolanjiopatilerin arasında klinik radyolojik ve histopatolojik olarak benzerlikler fazladır ve diğer patolojilerden ayrımı bu nedenle güç ve önemlidir. Klinikte karın ağrısı, kusma, büyüme geriliği, sarılık, kaşıntı, ateş, hepatosplenomegali, asit ve daha büyük çocuklarda gecikmiş puberte görülebilir. Bazı vakalar portal hipertansiyon komplikasyonları ile başvurabileceği gibi asemptomatik olup rutin bir inceleme esnasında tespit edilen nadir vakalar da bildirilmiştir. Tedavide koloretik ajanlar ve destek tedavisi, ileri dönemde karaciğer transplantasyonu uygulanır (149).

2.4.5. Konjenital Hepatik Fibrozis

Siliopati grubu hastalıklar içerisinde yer alan ve bilier disgenezi zemininde gelişen bu hastalıkta safra kanalı dilatasyonu, kist formasyonu ve fibrozis görülür. Kist yapıları kolanjiositlerle çevrelenmiştir. Kolanjiosit silyası mekano-, ozmo- ve kemoreseptör fonksiyonu ile safranın şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. ARPKD genindeki mutasyonların neticesinde silier fonksiyon bozulur; hücre içi kalsiyum azalır, c AMP artar ve bu durum kolanjiyosit proliferasyonu, anormal hücre-matrix etkileşimi, bozulmuş sıvı sekresyon/absorpsiyonu ve kist formasyonu ile sonuçlanır. Konjenital hepatik fibrozis genellikle kistik böbrek hastalığı ya da nefronofitizis gibi diğer siliopati grubu hastalıklarla birlikte görülmektedir (150).

2.4.6. Gestasyonel Alloimmun Karaciğer Hastalığı (Neonatal Hemokromatozis)

Gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı (GALD), önceki adıyla neonatal hemokromatozis ya da neonatal demir depo hastalığı, neonatal dönemde karaciğer ve karaciğer dışı dokularda demir birikimi ve karaciğer yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık adından da anlaşılacağı üzere alloimmun bir mekanizma nedeni ile meydana gelmektedir ve demir birikimi hastalığının nedeni değil sonuçlarından biridir. Hastalık intrauterin dönemde başlangıç gösterir ve yenidoğan ciddi karaciğer yetmezliği bulguları olan asit, koagülopati, hipoalbüminemi ile prezente olabilir. Hem konjuge hem ankonjuge bilirubin artışı görülür. Antenatal etkilenmenin zamanlamasına bağlı olarak hepatik siroz sıklığıdır (151). Tanıda önceki dönemlerde ekstrahepatik demir birikiminin gösterilmesi kullanılmakta iken günümüzde alloimmun mekanizmanın anlaşılmasına bağlı olarak anti insan C5b-9 kompleks antikörlerin tespit edildiği immunhistokimyasal metodlar da kullanılmaktadır. Hatta

hiç demir birikiminin olmadığı ancak immunhistokimyasal bulgusu mevcut olan vakalar tanımlanmıştır (152, 153).

GALD maternal alloimmun hasarlanmanın bir sonucudur ve spesifik reaktif immunglobulin G tipi antikorların transplasental geçişi ile oluşur. Maternal antikorlar fetal kompleman kaskadını aktive eder, membran atak kompleksi oluşur ve fetal karaciğer hasarı meydana gelir. Maternal immun cevabın hedef aldığı protein ise henüz bilinmemektedir. Takip eden gebelikte rekürrens riski %90 civarındadır ve bu durum karaciğer hasarının kalıtsal değil alloimmun bir mekanizma ile oluştuğunu destekler (154).

Günümüzde tedavi şekli *exchange* transfüzyon ve yüksek doz intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi şeklindedir ve IVIG' e yanıtız hastalarda karaciğer transplantasyonu gerekebilmektedir. 16 ve 35 hastanın dahil edildiği iki çalışmada bu tedavi ile transplant gerektirmeyen hasta sağ kalım oranı sırası ile %75 ve %79 olarak bulunmuştur ve bu oranlar anti oksidan kokteyl gibi eskiden kullanılan metodlarla elde edilen başarı oranından (yaklaşık %17) oldukça yüksektir (94, 155).

Önceki gebeliğinde GALD meydana gelen gebelerde gestasyonel IVIG tedavisi rekürrens riskini dramatik olarak azaltmıştır. Gestasyonel IVIG tedavisi verilen 53 gebenin incelendiği bir çalışmada gebeliklerden %95'inin prognozu iyi olurken IVIG verilmeyen kontrol grubunda yalnızca %13 ünde iyi sonuçlar elde edilmiştir (156, 157).

2.4.7. Endokrin Nedenler

Konjenital endokrinopatiler neonatal kolestazın ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken nedenlerdendir. Kolestatik hepatit konjenital hipotiroidinin klinik bulgularından biri olarak karşımıza çıkabilir. Büyüme hormonu, kortizol ve tiorid hormonları safra oluşumu ve sekresyonunda görev aldıkları için konjenital panhipopituitarizmin klinik bulgularından biri kolestatik hepatit tablosu olabilir. Konjenital panhipopituitarizm ile ilişkili olarak klinikte optik sinir hipoplazisi, septo-optik displazi, mikrofallus görülebilir (158).

2.4.8. Hepatotoksik Nedenler

Özellikle prematürelere olmak üzere tüm yenidoğanlar sitokrom p450 enzim sistemlerinin immatüresine bağlı olarak ilaç ilişkili toksik hepatite yatkındırlar. İlaç ilişkili kolestatik hastalığın en sık görülen şekli total parenteral nutrisyon (TPN) ilişkili olmaktadır.

TPN ilişkili toksik hepatit multifaktöryel bir etkiyle ortaya çıkmakla birlikte en önemli etmenlerden biri TPN içerisindeki fitosterollerin BSEP regülatörü olan nükleer reseptör FXR'ın antagonisti olarak etki etmesidir. Postnatal dönemde antimikrobiyal ajanlar ve birçok ilaca maruziyet ile ilişkili olarak kolestatik hepatit tablosu ortaya çıkabilir (159).

2.4.9. İdiopatik Neonatal Hepatit

Tam bir değerlendirmenin ardından tanınabilen enfeksiyöz, genetik, metabolik vb. nedenler dışlandıktan sonra kesin etyolojisi tespit edilemeyen uzamış konjuge hiperbilirubinemi varlığında idopatik neonatal hepatit tanısında bahsedilir. Günümüzdeki moleküler ve genetik teknolojilerde kaydedilen ilerlemenin neticesi olarak bu tanının sıklığı azalmaktadır. Karaciğer biyopsi örneklerinde karakteristik dev hücreler, inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu görülebilir ancak bunlar spesifik bulgular olmayıp diğer kolestatik hepatit tablolarında da tespit edilebilirler (160).

2.5. Kolestatik Hastanın Değerlendirilmesi

Daha büyük bir çocukta sarılık mutlaka tetkik edilen, alarme edici bir bulgu olarak değerlendirilmesine rağmen yenidoğan döneminde sarılık, sıklıkla anne sütü sarılığı olarak tarif edilen unkonjuge bilirubin artışı ile karakterize selim bir durumdan kaynaklandığı ve kolestatik sarılık oldukça nadir olduğu için uygun değerlendirme gecikebilmektedir. Kolestatik sarılığı olan birçok yenidoğan başlangıçta genel durumu iyi, iyi kilo alan, sağlıklı görünen çocuklardır. Bu durum aile ve hastayı ilk değerlendiren hekim için yanıltıcı olabilmekte, tanısal çalışmaları geciktirebilmektedir. Uygun tanının konulmasındaki gecikmeleri engellemek amacıyla North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition” (NASPGHAN) 2017 yılında yenidoğanlarda kolestatik sarılığın değerlendirilmesi konusunda önerilerini yayınlamıştır. Buna göre 2 haftadan uzun süren sarılığı olan tüm infantların kolestatik sarılık açısından serum total bilirubin ve direkt bilirubin ölçümleri yapılması önerilmektedir (161).

Bakteriyel sepsis, galaktozemi, hipopituitarizm, safra taşı, kalp yetmezliği, şok gibi nedenlerden kaynaklı sarılığı olan infantlar genellikle akut hasta görünümlü bebeklerdir ve bu durumların hızlıca tanınarak spesifik tedavilerin başlanması gerekmektedir.

Neonatal kolestatik sarılığın en sık nedenlerinden biri olan bilier atrezinin erken tanınması ve Kasai porotenterostominin ilk 45-60 gün içerisinde yapılması başarı şansını önemli ölçüde artırmaktadır (162). Ancak akılda tutulması gereken önemli bir nokta bilier atrezisi olan sarılıklı bir yenidoğanda dahi başlangıçta koyu renkli idrar, açık renk dışkılama gibi bulgular belirgin olmayabilir veya aile tarafından farkedilmemiş olabileceğidir.

Kolestazın serumdaki indikatörü konjuge bilirubin artışıdır. Serum bilirubin düzeyleri ölçümde kullanılan metoda göre farklılık gösterebilir. Diazo metodu ile serum bilirubin düzeyleri direkt bilirubin (DB) ve indirekt bilirubin düzeyleri olarak ifade edilir ve direkt bilirubin olarak ölçülen miktar hem konjuge bilirubin hem delta bilirubini içerir. Delta bilirubin düzeyi konjuge bilirubin düzeyi ile doğru orantılı olarak artar ve bu bilirubinin albümine irreversible kovalent bağlarla bağlanmış formudur. Bu nedenle sonuçlar gerçek serum konjuge bilirubin düzeyinden yüksek olarak elde edilir.

Kolestatik hastanın değerlendirmesi tüm hastalıklarda olduğu gibi detaylı bir anamnez alınması ve tüm sistemlerin titizlikle muayene edilmesiyle başlamalıdır. Sonraki laboratuvar incelemeleri ise öykü ve fizik muayenede elde edilen ipuçları doğrultusunda ekstrahepatik ve intrahepatik kolestazın ayırt edilmesi ve spesifik hastalıklara işaret eden veriler varlığında bunlara yönelik incelemelerin yapılmasını şeklinde olmalıdır. Serum bilirubin konsantrasyonunun yanı sıra alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), GGT ile serum glukozu, albümin, kolesterol ve koagülasyon parametreleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR) ölçülmeli, tam kan sayımına bakılmalı ve gerekli durumlarda kan ve idrar kültürleri alınmalıdır. Kolestaz değerlendirmesi için NASPGHAN'ın hedefe yönelik araştırma kapsamında önerileri Tablo 2.4'te görülmektedir (161).

Tablo 2.4. Kolestazlı hastanın hedefe yönelik değerlendirmesi

BİRİNCİ AŞAMA	*Kolestaz tespit edildikten sonra tedavi edilebilir nedenleri ve karaciğer hasarının derecesini belirle	
	1-Kan tetkikleri	Tam kan sayımı, INR, ALT, AST, AP, GGT, TB, DB, albümin, glikoz, alfa-1 AT düzeyi ve Pi tiplmesi, TSH, T4
	2- İdrar tetkikleri	Tam idrar tetkiki, idrar kültürü, redüktan madde (galaktozemi)
	3- Kùltürler	Kan kültürü, idrar kültürü, diğer vücut sıvıları (özellikle akut hasta görünömlü çocukta)
	4- Yenidoğan tarama programı	Galaktozemi ve hipotiroidi açısından sonuçları gözden geçir
	5- Açlık US	
İKİNCİ AŞAMA	*Pediatrik gastroenterolog ve hepatolog ile işbirliği içinde araştırmayı spesifik etiyolojilere yönelik genişlet	
	1-Genel tetkikler	TSH, T4, serum safra asitleri, kortizol
	2-Metabolik tetkikler	Amonyak, laktat, kolesterol, GALT aktivitesi, idrar organik asit analizi, idrarda süksinil aseton, idrar safra asit analizi
	3-Enfeksiyonlar	TORCH grubu için seroloji ve PCR
	4- Ter testi	CTFR gen analizi
	5-Görüntüleme çalışmalarını	Akciğer grafisi, vertebra grafisi, ekokardiyografi, kolanjiogram
	6-Genetik testler	Gen panelleri veya tüm ekzom sekanslama
	7-Karaciğer biyopsisi	Zamanlaması ve şekli araştırma sürecinde belirlenmeli
	8-Konsultasyonlar	Oftalmolog, metabolizma uzmanı, genetik uzmanı, kardiyolog, çocuk cerrahisi uzmanı, diyetisyen

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hem öykü hem fizik muayene ile önemli tanısal ipuçları elde edilebilir. Öykü soygeçmiş, anne baba arasında akrabalık olup olmadığını, doğum öyküsünü ve erken neonatal dönemin özelliklerini içermelidir. Obstetrik öyküde maternal enfeksiyonlar (TORCH vb) veya PFIC ile ilişkili olacak şekilde gebelik kolestazi ortaya çıkarılabilir.

İrritabilite, beslenme güçlüğü, kusma ve letarji enfeksiyonlarda ya da galaktozemi, tirozinemi gibi metabolik hastalıklarda görülebilir.

Dismorfik yüz bulguları ve konjenital anomaliler Alagille sendromu ve kromozomal defektlerde görülebilir. Kardiyak anomaliler, polispleni, intestinal malformasyonlar ve situs inversus bilier atrezi ile ilişkili olarak görülebilir (163). Konjenital enfeksiyonlarda mikrosefali, düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, koryoretinit, trombositopeniye bağlı purpurik ve peteşiyal kanamalar görülebilir. Asit, ödem, K vitaminine cevapsız koagülopati, karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulmanın işareti olarak tespit edilebilir.

Fizik muayenede hepatomegali genellikle mevcut olan bulgulardan biridir. Splenomegali de enfeksiyonların, depo hastalıklarının veya ileri karaciğer hastalığının bulgusu olarak tespit edilebilir. Fakat dalak boyutu ekstrahepatik obstrüktif nedenlerde genellikle normal olmaktadır (164).

Koyu renkli idrar konjuge hiperbilirubineminin non-spesifik bir indikatörüdür. Akolik gayta ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonun işaretlerinden biridir ancak ağır itrahepatik kolestatik hastalıklarda da görülebildiğinden ekstrahepatik obstrüksiyon için tanısal değildir. Bununla birlikte kolik gaytanın mevcudiyeti ekstrahepatik safra yollarının salim olduğunu ve bilier atrezinin zayıf bir ihtimal olduğunu göstermek bakımından önemlidir. Fakat bilier atrezinin erken dönemlerinde dışkı normal görünebilir veya aralıklı olarak pigmente olabilir (165).

Kolestatik infantlarda oküler muayene de değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Posterior embriotokson Alagille sendromunun, optik sinir hipoplazisi panhipopitiuarizmin, koryoretinit konjenital enfeksiyonların, katarakt intrauterin enfeksiyonların ve ayrıca galaktozeminin bulgusu olarak tespit edilebilir (166).

Kardiyak değerlendirmede Alagille sendromunda periferik pulmoner stenoz ve daha az sıklıkla diğer anomaliler, bilier atrezide dekstroardi, konjenital

infeksiyonlarda ise patent duktus arteriozus veya kardiyak septum defektleri tespit edilebilir (167).

2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri

Biyokimyasal İncelemeler

Kolestazın serum bilirubin düzeylerinin ölçümü ile gösterilmesinden sonra yapılacak en önemli laboratuvar incelemesi karaciğer sentez fonksiyonlarını değerlendirmek için INR, protrombin zamanı, serum albümin, glukoz ve amonyak düzeylerinin ölçümü, INR uzunluğu tespit edildiğinde K vitamini uygulayarak K vitaminine cevabın değerlendirilmesidir. K vitaminine cevapsızlık, hipoglisemi ve hipoalbuminemi varlığında akut karaciğer yetmezliği açısından hastanın tersiyer bir merkezde yoğun bakım koşullarında izlenmesi sağlanmalıdır. Bilier obstrüksiyonu diğer kolestatik nedenlerinden ayırabilecek tek ve kesin bir inceleme metodu mevcut değildir. Serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) karaciğer hasarını göstermesi açısından önemlidir ancak prognostik açıdan spesifik değerleri yoktur. ALP düzeylerinde artış bilier obstrüksiyonda görülebilir ancak kemik ve böbrekte de bulunabildiğinden spesifik değildir. GGT bilier obstrüksiyonun sensitif bir markeri olmakla birlikte PFIC sendromları, safra asidi sentez defektleri, ARC sendromu gibi bazı kolestatik durumlarda paradoksik olarak normal düzeylerde bulunabilir (168).

Serum alfa1-antitripsin düzeylerinin ölçümü ve inflamasyon gibi durumlarda akut faz reaktanı olarak yükselip PiZZ tipinde dahi düzeyleri normal bulunabileceğinden fenotipleme ve genotiplemenin yapılması da önem taşımaktadır (169).

Ultrasonografi (US)

Abdominal ultrasonografi kolestatik sarılığın tanınmasında önemli bir tanı aracıdır ve karaciğer biyopsisi planlanmadan önce mutlaka uygulanmalıdır. Safra çamuru, safra taşları veya koledok kistlerinin tanınmasında yararlı bir tanı aracıdır. Atrofik, küçük bir safra kesesi varlığı ya da safra kesesinin atrezik olması bilier atrezi için anlamlı bulgular olmakla birlikte normal bir safra kesesinin görülmesi de bilier atreziyi ekarte ettirmemektedir. Triangular kord bulgusunun (porta hepatiste ekojenik alan) bilier atrezi için spesifik bir bulgu olduğu çalışmalarda rapor edilmektedir. Ultrasonografinin uygulayıcı bağımlı olması tanınma değerinin değişken olmasına neden olmaktadır (170).

Sintigrafi

Enjekte edilen radyoaktif maddenin belirli bir zaman diliminde bağırsaklara sekrete edilmesi prensibi ile uygulanan bu görüntüleme çalışmaları temelde bilier atrezinin nonobstrüktif kolestatik hepatit nedenlerinden ayrılmasını amaçlamaktadır. Bilier atrezi için sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür ve anatomik obstrüksiyon olmaksızın birçok hastada da radyosintigrafik maddenin ekskresyonu düşük bulunabilir. Pahalı, zaman alan ve spesifitesi düşük olduğundan hepatobilier sintigrafi kolestatik infantlarda rutin değerlendirmeye minimal katkı sağlamaktadır ve tek başına değil diğer inceleme metodları ile destekleyici bir tanı aracı olarak kullanılması önerilmektedir (1).

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) genel anestezi veya derin sedasyon gerektiren ve neonatal kolestatik hepatitte rutin değerlendirmenin parçası olarak kullanılmak üzere yeterli verinin bulunmadığı bir görüntüleme metodudur. Tecrübeli ellerde, seçilmiş vakalarda kullanılması fayda sağlayabilir (1).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) bazı tersiyer merkezlerde kolestatik infantların değerlendirilmesi için artan oranlarda kullanılmakta olan, ampulla vaterinin konik şekilli küçük bir kateterle enstrumante edilmesinden sonra kontrast madde ile bilier ağacın görüntülenmesi esasına dayanır. Bazı büyük çalışmalarda obstrüktif kolestaz nedenlerinin diğer nedenlerden ayrılmasında başarısı yüksek oranda bulunmuş olmakla beraber çalışmalar hem az sayıda hem çoğu tek merkezli tek endoskopistle yapılmış çalışmalardır. Bu nedenle rutin kullanım için yeterli veri mevcut değildir ve seçilmiş vakalar için kullanılabilir (1).

Duodenal Aspirat

Bu yöntemle duodenumdan elde edilen sıvıda bilirubin konsantrasyonu analiz edilir. Serum konsantrasyonuna eşit veya daha düşük değerler bilier atrezi açısından anlamlı kabul edilmektedir. Basit, ucuz ve sintigrafik incelemelere alternatif bir metod olmakla birlikte rutin kullanımını destekleyecek yeterli veri mevcut değildir.

Karaciğer Biyopsisi

İnfanlarda konjuge hiperbilirubinemi araştırmasında karaciğer biyopsisi en güvenilir ve kesin metotlardan biridir. Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi doğru tanı için önemli ipuçları sağlar ve tanısal değeri farklı çalışmalar göz önüne alındığında yaklaşık %95 civarındadır (1, 171, 172). Gerçekte kolestazın dış safra yolu patolojileri sonucu meydana geldiği durumlar ile tümüyle hepatoselüler olduğu durumlarda görülen histolojik değişiklikler belirgin benzerlikler gösterir. Nonobstrüktif kolestazda görülen herhangi bir histolojik bulgu obstrüktif kolestazda da özellikle hastalığın erken dönemlerinde görülebilir fakat genel olarak safra kanalı proliferasyonu, safra tıkaçları, portal ödem ve fibrozis bilier atrezi ve ekstrahepatik patolojiler için klasik ipucu bulgularken neonatal hepatitte lobuler yapıda bozulma, hepatosilerde balonlaşma, hepatosit nekrozu ve dev hücre oluşumu daha baskın bulgulardır (173, 174). Bu bulgular kolestazda hepatoselüler uptake, transelüler transport, safra içeriklerinin kanaliküler sekresyonundaki değişikliklerin dokuya etkilerinin yansımalarıdır ve baskın tema portal alanlarda ciddi etkilenme olmaksızın normalde safraya sekrete edilen içeriklerin dokuda birikmesi ve hepatositlerin toksik dejenerasyonu üzerine kurulmuştur. Hepatositlerde kahverengi pigmentasyon (bilirubin ve glukuronidlerinin birikimine bağlı), safra kanalikülüslerinde koyulaşmış safra birikimi, safranin sinüzoidal aralığa regürjitasyonu ve Kupffer hücrelerince fagosite edilmesi, hepatositlerin toksik dejenerasyonu ve nekrozu, dokuda ağır metal birikimi (bakır, demir gibi), bir adaptif mekanizma olduğu düşünülen hepatositlerin psödötübüler düzenlenmesi (hepatositlerin iki ya da daha fazlasının bir araya gelerek safra kanaliküsü benzeri yapı oluşturması ve sitokeratin ekspresyonu), hepatositlerde dev hücre transformasyonu dokuda gözlenen ana değişikliklerdir (175). Pratikte karaciğer biyopsisinin ana amacı bilier obstrüksiyonun mevcut olup olmadığının anlaşılmasıdır. Bununla birlikte biyopsi incelemesi ile spesifik hastalıklara ait ipuçları (alfa-1 AT eksikliğinde PAS pozitif granüller, Alagille sendromunda intrahepatik safra yolu azlığı, sklerozan kolanjitte safra duktuslarında nekroz ve inflamasyon, depo hastalıkları ve metabolik hastalıklara özgül bulgular vb.) elde edilebilir, hepatoselüler hasarın şiddeti tayin edilebilir ve prognozla ilgili fikir sahibi olunabilir (171, 172).

PFIC tip 1 de belirgin kanaliküler kolestaz, minimal inflamasyon ve dev hücre transformasyonu, ileri evrelerde siroza ilerleyen fibrozis, PFIC tip 2 de hepatoselüler nekroz, dev hücre formasyonu, lobuler ve portal inflamasyon ve fibrozis, PFIC tip 3'te

belirgin dev hücre transformasyonu, kanaliküler kolestaz, safra kanalı proliferasyonu temel histolojik bulgulardır (147).

Metabolik hastalıklarda histolojik örnekler kolestatik (peroksizomal hastalıklar), depolanma (Gauche, Farber, Nieman Pick, mukopolisakkaridozlar), yağlanma (mitokondriyal hastalıklar ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde mikroveziküler, karbonhidrat metabolizması bozukluklarında mikst tipte), hepatitik (alfa-1 AT eksikliği, Wilson hastalığı), sirotik (Wolman hastalığı, Wilson hastalığı) özellik gösterebilirler (176).

NASPGHAN tanısı konulamamış kolestatik hastalara deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmek üzere karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir. Ayrıca biliyer atrezide tanı amaçlı bir cerrahi girişim yapılmadan önce perkütan karaciğer biyopsisi yapılması da öneriler arasındadır (161).

2.6. Kolestazlı Hastanın Tedavisi

Kolestazlı hastanın tedavisi nedene yönelik spesifik tedavi, kolestazın yol açtığı morbiditeye yönelik destek tedavisi ve komplikasyonların tedavisi başlıkları altında incelenebilir. Destek tedavisi temel olarak kolestaz nedeni ile oluşan yağ malarbsorpsiyonu ve malnütrisyonun engellenmesi, yağda eriyen vitamin eksikliklerinin yerine konulması, hayat kalitesini oldukça bozan bir semptom olan kaşıntının giderilmesi ve safra akışının güçlendirilmesini hedefler.

2.6.1. Kaşıntının Tedavisi

Ursodeoksikolik asit

Ursodeoksikolik asit (UDCA), primer safra asiti olan kenodeoksikolik asitin 7β-epimeridir ve safra tuzundan bağımsız safra akışını stimüle eder. Protonize edilmiş UDCA kolanjiositlerce pasif olarak reabsorbe edilir ve hepatositlerce deprotonize halde safraya yeniden sekrete edilerek kolehepatik şant oluşmasını ve bikarbonattan zengin safra sentezlenmesini sağlar. Ayrıca enterohepatik sirkülasyopnda hidrofobik toksik safra asitleri ile yarışır ve safra havuzunda konsantrasyonlarını düşürür, hepatosit apoptozunu ve HLA-1 antijen sentezlenmesini engeller. 10-20 mg/kg/gün dozunda 2 veya 3 eşit doza bölünerek verilir. Yan etkiler diyare ve abdominal rahatsızlık hissinin içerir (177).

Yeterli düzeyde randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte çocuklarda kaşıntının tedavisinde ve safra akışının güçlendirilmesinde UDCA ilk tedavi seçeneklerinden biridir. Alagille sendromu, PFIC, kistik fibrozis, sklerozan kolanjit, kolestatik akut viral hepatitler ve ilaç ilişkili kolestazda etkili olduğu gösterilmiştir (178, 179).

Absorbe edilmeyen iyon değiştirici reçineler

Bu amaçla kullanılan ilaç çoğunlukla kolestramindir. Anyon bağlayıcı bir reğine olan kolestramin safra asitlerini, kolesterolü, çeşitli ilaçları barsak lümeninde bağlar. Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu bozarak serum konsantrasyonlarını ve piruritojen etkiyi azaltır. Yan etkileri yağlı dışkılama, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, hiperkloremik metabolik asidoz ve kabızlık olarak sayılabilir. Ayrıca tadının da kötü olması tedaviye uyumu bozmaktadır ve bu nedenle tedavide ilk tercih ilaçlardan biri değildir. Genellikle 0.25-0.5 gr/kg/gün dozunda, sabahları, safra akınının maksimum olduğu kahvaltı öncesinde tek doz olarak alınması önerilir ve diğer ilaçlarla arasında en az 4 saatlik fark olması istenir (180).

Rifampisin

Rifampisin bir pregnon X reseptör antagonistidir ve ATX ('autotaxin') ekspresyonunu azaltarak safra asit metabolizmasını etkiler ayrıca mikrozomal enzim indüksiyonu yapar. 5-10 mg/kg /gün dozunda (maksimum 600 mg/gün) kullanılması önerilen ikinci tercih kaşıntı karşıtı ilaçlardan biridir. Yan etkileri vücut sıvılarını kırmızı renge boyaması, iştah azalması, trombositopeni, hemolitik anemi, renal yetmezlik olarak sayılabilir. Hepatotoksisite açısından yakın izlem gerekmektedir (181).

Opioid antagonsitleri

Nalokson ve naltrokson 3. tercih ilaçlar olarak kullanılabilir. Opioid çekilme semptomlarına (diyare, karın ağrısı, salivasyon, lakrimasyon, midriyazis) yol açabilirler (182).

Antihistaminikler

Birinci kuşak antihistaminiklerin kaşıntıyı önlemede etkisi zayıftır. Hidroksisin ve difenhidramin akşam tek doz olarak sedasyonu sağlamak amacı ile kullanılabilir.

Ondansetron

5-hidroksitriptamin reseptör antagonisti olan ondansetronun anektodal vaka raporlarında ve erişkinlerde yapılan bir klinik çalışmada plaseboya göre az da olsa kaşıntı üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (183). Pediatrik popülasyonda özellikle Alagille sendromlu hastalarda pozitif etkiler elde edilmiştir. Bununla birlikte kaşınma isteği ve kaşıma aktivitesindeki azalmayı objektif değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir (184). UDCA, rifampisin, kolestiramin, naltroksen ile başarı elde edilemeyen refrakter kaşıntısı olan hastalarda tedavi seçeneği olarak denenebilir. Sertralin ve tetrahidrokannabinoidler çocuklar üzerindeki tecrübelerin yetersizliği nedeni ile rutin tedavide önerilmemektedir. Fenobarbitalin ise zayıf etkisi ve yan etkileri nedeni ile kullanımı azalmıştır. Birçok hasta birinci seçenek UDCA olmak üzere kaşıntının kontrolü için multipl ajan kullanılmasını gerektirmektedir (185).

Diğer tedaviler

Fototerapi, plazmaferez, albümin diyalizi bazı vakalarda faydalı olduğu gösterilmiş seçenekelerdir (186).

Bilier Drenaj Prosedürleri

Nazobilier kateter yardımı ile safra drenajı ciddi kaşıntısı olan hastalarda geçici olarak rahatlamaı sağlayan yöntemlerden biridir. Cerrahi drenaj prosedürleri, parsiyel eksternal bilier drenaj ve internal diversiyon prosedürleri (kolosistokolostomi, ileal eksklusyon) olarak sayılabilir ve genellikle ciddi kaşıntısı olan PFIC 1-2/ Alagille sendromu hastalarına uygulanmaktadır.

Hasta seçiminde dikkatli olmak portal hipertansiyonlu veya sirozlu ileri evre hastaların bu tedaviden yarar görmediği bilindiğinden önemlidir. Tedaviye cevap veren hastalarda serum safra asitlerinin konsantrasyonlarında belirgin azalma ve fibroziste gerileme gösterilmiştir (187).

2.6.2. Beslenme

Kolestazlı çocuklarda boy, kilo, triseps cilt kalınlığı, kol çevresi ölçümü her muayenede rutin olarak uygulanmalıdır. Asit, organomegali ve ödem nedeni ile kilo tek başına güvenilir bir nutrisyon göstergesi olmayabilir. Beslenme orta zincirli yağ asitlerinden zengin formülalar ile desteklenmeli, günlük kalori alımı ideal kiloya göre gereksinimin %125'i olmalıdır. Orta zincirli yağ asitlerinin miçel formasyonuna ihtiyaç duymadan absorbe edilebilmesi tercih edilmelerinin nedenidir. Esasniyel yağ asiti eksikliğini engellemek için günlük kalorinin %4-5 'i uzun zincirli yağ asitlerinden sağlanmalıdır. Kemik hastalıklarını engellemek, büyümenin devamını sağlamak, kalsiyum eksikliğini ve yağda eriyen vitamin (A,D,E,K) eksikliğini gidermek için uygun protein alımı ve vitamin desteği sağlanmalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin ve minerallerin düzeyi, ayrıca INR düzeyi bu hastalarda ölçülmelidir (187).

2.6.3. Komplikasyonların Tedavisi

Koagülopati, portal hipertansiyon, hipersplenizim, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatic ensefalopati ve hepatopulmoner, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlarda standart tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir. Endoskopik değerlendirme ve yüksek riskli varisler için profilaktik tedavi uygulanması morbidite ve varis kanaması riskini azaltabilir. Özellikle sklerozan kolanjit ve PFIC tip 2 hastalarında hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom için monitorizasyon gereklidir. Aşılarda aşı takvime uygun olarak tamamlanmalıdır.

2.6.4. Karaciğer Transplantasyonu

Son dönem karaciğer hastalığı, hepatoselüler karsinom, refrakter kaşıntı nedeni ile hayat kalitesi düşük olan hastalarda son tedavi seçeneğidir. PFIC hastalarında kolestazın ve kaşıntının %75-100 arasında düzelme gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak PFIC tip 1 hastalarında karaciğer transplantasyonundan sonra diare, karaciğerde yağlanma, boy kısalığı gibi ekstrahepatik semptomlar düzelme göstermez ve hatta kötüleşebilmektedirler. Alıcının eksprese edemediği proteinlere (FIC1, MDR3, BSEP) karşı immunize olması sonucunda PFIC hastalarında transplantasyon sonrası rekürrens olasılığı da mevcuttur (188).

2.6.5. Gelecekteki Tedaviler

PFIC için tümüyle efektif ve tek bir tedavi modalitesinin olmaması nedeni ile yeni terapötik seçenekler araştırılmaktadır.

- 1- Albümin diyalizi ya da ‘‘Molecular Absorbent Recirculating System’’ (MARS) ile karaciğerin desteklenmesi ve semptomların geri döndürülmesi (189).
- 2- Metabolik defekti düzeltmek için modifiye hepatositlerle hepatosit transplantasyonu veya gen terapisi (190).
- 3- Farklı yaklaşımlarla kanaliküler membrandaki fonksiyonel transporter proteinlerin (FIC1, BSEP, MDR3) ekspresyonunu sağlamayı amaçlayan mutasyona spesifik ilaç tedavisi (FXR reseptör ligandları, PPAR α ligandları vb.) (191).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2000 ile Aralık 2017 yılları arasında intrahepatik kolestaz nedeniyle izlenmiş olan 42 kız, 69 erkek toplam 111 hasta dahil edilmiştir. Ekstrahepatik kolestaz nedeni ile izlenen hastalar ve hepatotropik virus enfeksiyonları sonucunda oluşmuş hepatoselüler kolestazı mevcut olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kolestaz, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL altındayken konjuge bilirubin düzeyinin 1 mg/dL üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerindeyken konjuge bilirubin totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edilmiş olup, hayatın ilk iki yılında kolestazı ortaya çıkan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bu hastaların tanıları, yakınmaları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları incelenerek retrospektif olarak prognozları değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi dosya kayıtları kullanılarak ulaşılmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları (sarılık, akolik dışkı, kaşıntı, kanama, karın şişliği, ishal vb. gibi), yakınmalarının başlangıç zamanı, perinatal dönemin özellikleri (düşük doğum ağırlığı, prematürite, annede enfeksiyon varlığı, annede gebelik kolestazı varlığı, total parenteral nutrisyon durumu, sepsis, exchange transfüzyon öyküsü), anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, sarılığı olan birey öyküsü, kardeş ölüm öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, cilt kuruluğu-kaşıntı izleri varlığı, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, asit, ödem, çomak parmak, malnütrisyon, boy kısalığı kayıt edildi. Malnütrisyon boya göre vücut ağırlığının %90'ın altında olması olarak kabul edildi. Boy kısalığı yaş ve cinsiyete göre boyun üçüncü persentilin (bir başka tanımla yaş ve cinsiyete göre ortalamasının iki standart sapmasının [SD]) altında olması olarak kabul edildi.

Hastalarda eşlik eden anomaliler olarak atipik yüz görünümü (örn. Alagille sendromuna özgül), ekstremitte bulguları (örn. artrogripozis), vertebra anomalileri (örn. kelebek vertebra), kardiyak defektler (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, periferik pulmoner stenoz vb.) ve varsa diğer hastalıkları (örn. böbrek hastalığı ve tipi) kayıt edildi.

Hastalarda tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, AFP, total bilirubin (TB) ve direkt bilirubin, total protein, albümin, hemoglobin, platelet düzeyleri için başvuru sırasındaki ilk ölçümleri kayıt edildi.

AST: normal <40 U/L, ALT: normal < 40 U/L, ALP normal 0-3 ay için < 460 U/L, 4 ay-3 yaş için <350 U/L, GGT normal değerleri 2 ay altındaki hastalar için <230 U/L, 2-4 ay arasındaki hastalar için <100 U/L, 4-7 ay arasındaki hastalar için <45 U/L, 7 aydan büyük hastalar için <30 U/L olarak kabul edildi (192).

Anemi tanısı için hemoglobin değeri alt sınırı yenidoğan döneminde 13 mg/dL, 1-2 ayda 10 mg/dL, 3-6 ayda 9,5mg/dL, 6 -24 ayda 11mg/dL, 2-12 yaşta 11,5 mg/dl, 12-18 yaşta erkekelerde 13 mg/dL, kızlarda 12 mg/dL olarak kabul edildi (193).

Serum AFP değeri yaşa göre referans aralıkları için James T Wu ve ark. (194)'nın çalışmasındaki değerler kullanıldı.

Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, iltihabi hücre infiltrasyonu (lobuler inflamasyon ve portal inflamasyon), dev hücre formasyonu, psödorozet oluşumu, nekrotik hepatosit varlığı, safra kanalı proliferasyonu, safra tıkaçları, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı hipoplazisi, safra epiteli dejenerasyonu, yağlanma varlığı, hemosiderin birikimi, intralobuler ve perisinüzoidal fibrozis varlığı kaydedildi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde hastalar klinik seyir bakımından 4 kategoriye ayrıldı.

- 1. İyileşmiş:** Total ve konjuge bilirubin normal düzeylere gelmiş, ALT ve AST düzeyleri üst sınırın 2 katından az ve klinik olarak yakınması kalmamış hastalar,
- 2. Kısmi iyileşmiş:** Total ve konjuge bilirubin azalmış, ALT ve AST düzeyleri üst sınırın 5 katından az, karaciğer yetmezliği bulguları olmayan hastalar,
- 3. Tedaviye yanıtız:** Klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer yetmezliği bulguları olan, şikayetleri devam eden, karaciğer transplantasyonu adayı hastalar
- 4. Eksitus olmuş hastalar**

Hastalar prognoz bakımından karşılaştırılırken iyileşmiş ve kısmi olarak iyileşmiş hastalar iyi prognostik grup, tedaviye yanıtız kalmış ve eksitus olmuş hastalar kötü prognostik grup olarak sınıflandırıldı.

İstatiksel analizler “IBM SPSS Statistics 20” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama \pm standart sapma (SD) ve dağılım olarak verilirken, nominal değerler için % olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi; ikiden fazla grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü Anova testi kullanıldı. Gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

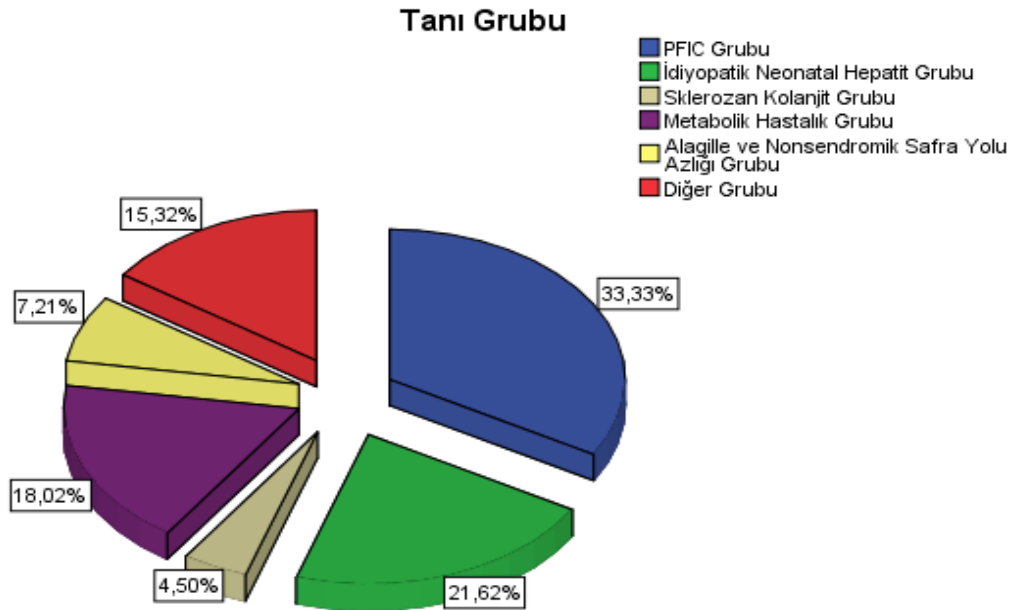
Çalışmaya %62,2'si erkek (69 kişi) %37,8'i kız (42 kişi), kız/erkek oranı 0,6 olmak üzere toplam 111 hasta dahil edildi. Başvuru yaşının ortalama $210,2 \pm 371,8$ gün (7 ± 12 ay) (dağılım: 1 gün-9 yıl, median: 90 gün) olduğu görüldü. Hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $54,3 \pm 108,6$ gün (2 ± 4 ay) (dağılım: 1 gün-2 yıl, median: 10 gün), ortalama izlem süresi $2,3 \pm 3,4$ yıl (dağılım: 1 gün-17 yıl, median: 365 gün) idi. Hastaların ilk biyopsilerin %76,6'sında (85 kişi) hastanemizde, %23,4'ü (26 kişi) dış merkezlerde yapıldığı görüldü. Dış merkezde yapılmış biyopsilerden 11 tanesi ilgili merkeze geri gönderilmiş olduğu için yeniden değerlendirilemedi, mevcut biyopsi raporları göz önüne alındı. İlk biyopsi yapılma yaşının ortalama $232,8 \pm 289,3$ gün (7 ± 9 ay) (dağılım: 12 gün-5 yıl, median: 120 gün) olduğu görüldü.

Hastalar klinik, laboratuvar özellikleri ve karaciğer biyopsisi ile elde edilen histopatolojik verileri doğrultusunda toplam altı tanı grubuna ayrıldı:

1. İdiyopatik neonatal hepatit (INH): Yüz on bir kişiden 24 kişi (%21,6) idiyopatik neonatal hepatit grubunda idi. Hastalarda diğer etyolojik nedenler dışlandıktan sonra herhangi bir özgül nedene ulaşılamadığında bu tanı konuldu.
2. Progresif familyal intrahepatik kolestaz (PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC1-2): Otuz yedi kişinin (%33,3) PFIC tanı grubunda olduğu görüldü. 10 hasta PFIC1, 5 hasta PFIC2, 7 hasta PFIC3 grubunda yer aldı. 15 hastaya (%13,5) PFIC1-2 tanısı koyuldu. Tüm araştırmada PFIC grubu en yüksek görülme oranına sahip gruptu. PFIC tanısı konulurken anne baba akrabalığı, benzer özellikte kardeş öyküsü, klinik özellikler, laboratuvar ve genetik çalışma sonuçları, histopatolojik inceleme ile elde edilen veriler, izlem süresi boyunca elde edilen bilgiler gibi birçok özellik birlikte değerlendirildi.
3. Sklerozan kolanjit grubu: Dördü primer, bir tanesi sekonder sklerozan kolanjit olmak üzere 5 kişi (%4,5) bu grupta yer aldı.
4. Metabolik hastalık: Yirmi kişi (%18,0) bu grupta yer aldı. Hastaların 5'i galaktozemi, 1'i tirozinemi, 2'si Nieman Pick tip C, 1'i Wolman hastalığı, 1'i metil malonik asidemi idi. 7'si klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri doğrultusunda özgül tanı konulamamakla birlikte metabolik hastalık ve 3'ü mitokondriyal hastalık olarak gruplandırıldı.

5. Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı: Sekiz kişi (%7,2) bu grupta yer aldı. Bunlardan 5'i Alagille sendromu, 3'ü nonsendromik safra yolu azlığı tanısı aldı. Nonsendromik safra yolu azlığı tanısı Alagille sendromu tanı kriterlerini doldurmayan, ayrıca biyopside safra yolu azlığı yapabilecek diğer nedenlerin dışlandığı hastalara konuldu.
6. Diğer hastalar: On yedi kişi (%15,3) bu grupta yer aldı. Bu hastaların 2'si kistik fibrozis, 3'ü sepsis ilişkili hepatit, 1'i koyulaşmış safra sendromu, 1'i portosistemik şant, 1'i hipotiroidi, 1'i multipl hipofizer hormon eksikliği, 1'i otoimmün hemolitik anemi ilişkili dev hücreli hepatit, 1'i tümöral infiltrasyon, 3'ü siliopati, 2'si TPN ilişkili hepatit, 1'i ARC sendromu idi.

Çalışmada yer alan hastaların tanı dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmada yer alan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.

Hastaların şikayetleri incelendiğinde 101 hasta (%90,9) ile sarılığın ilk sırada yer aldığı, sıklık açısından diğer yakınmaların sırası ile karın şişliği (22 hasta,% 19,8), kaşıntı (21 hasta, % 18,9), akolik dışkı (20 hasta, % 18,0), kanama (14 hasta, % 12,6), ishal (12 hasta % 10,8), kusma (8 hasta % 7,2), büyüme geriliği (1 hasta % 0,9) olduğu görülmüştür. Kanama ile başvuran 14 hastada kanama tipleri intrakraniyal kanama (5

hasta %35,7), girişim/kesi yerinden uzamış kanama (5 hasta %35,7), göbekten kanama (2 hasta %14,3), özofageal varis kanaması (1 hasta %7,1) ve burun kanaması (1 hasta %7,1) olarak tespit edildi.

Yetmiş hastanın (%63,1) anne baba arasında akrabalık mevcuttu ve bunların %52'si 1. derece kuzen evliliği idi. Hastaların 27'sinde (% 24,3) en az bir tane pozitif aile öyküsü vardı. Kardeş ölümü 19 (%17,1), sarılığın olan kardeş 11 (%9,9) , ailede metabolik hastalıklı birey 3 (%2,7) ve ailede kardeş dışı sarılıklı birey 8 hastada (%7,2) mevcuttu.

Otuz dört hastada en az bir perinatal risk faktörü varlığı tespit edildi. SGA doğum 16 (%14,4), sepsis öyküsü 12 (%10,8), TPN öyküsü 6 (%5,4), prematürite 6 (%5,4), hipoglisemi öyküsü 6 (%5,4), *exchange* transfüzyon öyküsü 2 (%1,8), annede gebelik kolestazı öyküsü 1 (%0,9) ve annede gebelikte enfeksiyon öyküsü bir hastada saptandı.

Hastaların başvuru esnasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde en sık bulgunun sarılık olduğu ve 87 hastada (%78,4) tespit edildiği görüldü. Daha önce kolestaza yönelik başlanan tedaviler altında merkezimize başvuran hastalar olduğu için sarılık yakınması ile başvuran tüm hastaların fizik muayenesinde sarılık mevcut değildi Hepatomegali 75 (%67,5), splenomegali 45 (%40,5), boy kısalığı 28 (%25,2), malnütrisyon 25 (%22,5), kaşıntı izleri-cilt kuruluğu 16 (%14,4), asit 9 (%8,1), akolik gayta 7 (%6,3), rikets bulguları 7 (%6,3), çomak parmak 1 hastada (%0,9) tespit edildi. Hastaların bazı klinik özellikleri ve fizik muayene bulguları Tabloda 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların bazı klinik özellikleri ve fizik muayene bulguları.

Kız (n)	42 (%37,8)
Erkek (n)	69 (%62,2)
Şikayet yaşı (gün)	54,3±108,6 (2±3.7 ay) (median: 10 g)
Başvuru yaşı (gün)	210,2±371,8 (7±12 ay)(median: 90 g)
İzlem süresi (gün)	858,8±1263,7 (2.3±3.4 yıl) (median:1y)
Biyopsi yaşı (gün)	232.8±289,3 (7±9ay) (median: 120 g)
Düşük doğum ağırlığı (SGA)	16 (%14,4)
Prematürite	6 (%5,4)
Sarılık	87 (%78,4)
Hepatomegali	75 (%67,5)
Splenomegali	45 (%40,5)
Asit	9 (%8,1)
Akolik gayta	7 (%6,3)
Boy kısalığı	28 (%25,2)
Malnütrisyon	25 (%22,5)

Hastaların başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları değerlendirildi. Başvuru esnasında 70 hastanın (%63,1) anemisi, 12 hastanın (%10,8) trombositopenisi mevcuttu. Başvuru esnasında hastaların 107'sinde (%96,3) AST yüksekliği, 90'ında (%81,1) ALT yüksekliği saptandı. GGT 59 hastada (%53,1) yüksek saptandı. INR 44 hastada (%39,6) yüksekti ve bunların 28'inde (%63,6) K vitamini uygulaması ile normale döndüğü tespit edildi. Tablo 4.2'de hastaların laboratuvar değerleri görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri.

Hemoglobin (gr/dL)	10,6±2,3 (5,2-19,2)
Trombosit (x10³/mm³)	341±174 (8,3-830)
ALT (U/L)	183,7±296,9 (10-2682)
AST (U/L)	321,6±518,4 (37-3987)
GGT (U/L)	265,5±408,8 (7-2702)
ALP (U/L)	996,6±1088,3 (85-6693)
Total bilirubin (mg/dL)	8,9±6,2 (3,21-31)
Direkt bilirubin (mg/dL)	6,1±4,76 (2,2-21,2)
Albümin (gr/dL)	3,8±0,6 (1,7-5,5)
INR	1,4±0,6 (0,5-3,9)

Başvuru zamanında toplam 44 hastanın serum AFP değeri mevcuttu ve bunlardan 20 hastada serum AFP değeri yaşa göre yüksek tespit edildi. PFIC grubunda 7 (%18,9), INH grubunda 4 (%16,6), sklerozan kolanjit grubunda 6 (%30), diğer grubunda 1 (%5,9) hastanın serum AFP değeri yüksekti. Serum AFP değeri yüksekliği metabolik hastalık grubunda sıklık olarak daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında AFP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Serum AFP değeri yüksek ve normal olan hastaların tanı gruplarına göre sayısal ve yüzde değerleri.

	PFIC Grubu		İdiyopatik Neonatal Hepatit Grubu	Sklerozan Kolanjit Grubu	Metabolik Hastalık Grubu	Alagille ve Non. Sen. Safra Yolu Azlığı Grubu	Diğer Grubu	Toplam
AFP normal	N	13	1	1	3	3	3	24
	%	%35,1	%4,1	%20	%15	%37,5	%17,7	%54,4
AFP yüksek	N	7	4	2	6	0	1	20
	%	%18,9	%16,6	%40	%30	%0,0	%5,9	%45,6

Eksitus olan toplam 12 hastanın (%10,8), 2 (%16,6)'si PFIC, 3 (%25)'ü INH, 3 (%25)'ü metabolik hastalık (1'i, metil malonik asidemi, 1'i Wolman hastalığı, 1'i mitokondriyal hastalık), 4 (%33,3)'ü diğer (1'i ARC sendromu, 1'i siliopati, 1'i TPN ilişkili hepatit, 1'i nöroblastom) grubundaydı. Hastaların tanılarına göre klinik seyirleri Tablo 4.4'te görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların tanılarına göre klinik seyirleri.

		Hastanın son durumu(prognoz)				Toplam
		İyileşme	Kısmi İyileşme	Cevapsız	Ex	
PFIC Grubu	N	10	7	15	2	34
	%	29,4%	20,6%	44,1%	5,9%	100%
İdiyopatik Neonatal Hepatit Grubu	N	7	6	8	3	24
	%	29,2%	25,0%	33,3%	12,5%	100%
Sklerozan Kolanjit Grubu	N	0	0	5	0	5
	%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	100%
Metabolik Hastalık Grubu	N	7	3	7	3	20
	%	35,0%	15,0%	35,0%	15,0%	100%
Alagille ve Nonsendromik Safra Yolu Azlığı Grubu	N	2	0	6	0	8
	%	25,0%	0,0%	75,0%	0,0%	100%
Diğer Grubu	N	9	1	3	4	17
	%	52,9%	5,9%	17,6%	23,5%	100%
Toplam	N	35	17	44	12	108
	%	32,4%	15,7%	40,7%	11,1%	100,0%

4.1. Tanı Gruplarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

İdiopatik neonatal hepatit grubu 18'i erkek (%75), 6'sı kız (%25) olmak üzere toplam 24 hastadan (%21,6) oluşmaktaydı. Klinik ve laboratuvar bulguları özel bir hastalık grubuna uymayan ve kolestaz etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde herhangi bir neden saptanamayan hastalar idiyopatik neonatal hepatit olarak değerlendirildi. Bu hastaların şikayetlerinin ortalama başlama zamanı $7,6 \pm 8,1$ (1-30, median: 4,5) gündü. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılıktı ve tamamında mevcuttu (24 hasta, %100). Diğer başvuru yakınmaları arasında akolik dışkı (8 hasta, %33,3), kanama (3 hasta, %12,5), kusma (3 hasta, %12,5), ishal (2 hasta, %8,3), karın şişliği (1 hasta, %4,3) yer almaktaydı. Kaşıntı hastaların hiçbirinde başvuru yakınmaları arasında yoktu.

Hastalarda perinantal dönem risk faktörleri arasında en sık SGA doğum (3 hasta, %12,5) ve prematürite (3 hasta, %12,5) tespit edildi. Soygeçmiş özellikleri incelendiğinde kardeş ölümü öyküsü 3 (%12,5), sarılığı olan kardeş öyküsü 2 hastada (%8,3) tespit edildi. Dokuz hastada (%37,5) anne baba arasında akrabalık mevcuttu.

Fizik muayene bulguları arasında en sık sarılık tespit edildi ve 22 hastada (%91,6) mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları arasında hepatomegali 20 (%83,3), splenomegali 14 (%58,3), akolik gayta 2 (%8,3), malnütrisyon 2 (%8,3) ve boy kısalığı 2 hastada (%8,3) tespit edildi.

Progresif familial intrahepatik kolestaz grubunda 21'i erkek (%56,8), 16'sı kız (%43,2) olmak üzere 37 hasta (%33,3) yer aldı. On hasta (%27,0) PFIC1, 5 hasta (%13,5) PFIC2, 7 hasta (%18,9) PFIC3 grubunda yer alırken genetik mutasyon analiz çalışması yapılmayan ve klinik ve laboratuvar özellikleri ile spesifik bir PFIC grubuna yerleştirilemeyen normal GGT'li 15 hastaya (%40,5) PFIC1-2 tanısı koyuldu.

PFIC tip3 grubunda yer alan hastaların tümünde serum GGT düzeyi yüksekti. Hastaların bir tanesinde ABCB4 geninde literatürde daha önce tanımlanmış delesyon tipinde homozigot mutasyon tespit edilirken diğer hastaların genetik çalışması yoktu. İki hastanın biyopsi örneklerinde MDR3 ile soluk boyanma tespit edildi.

PFIC tip 2 grubundaki hastaların tümünün serum GGT düzeyi normaldi. Hastaların iki tanesinde ABCB11geninde literatürde daha önce tanımlanmış homozigot mutasyon saptanırken, iki hastada ATP8B1 gen analizi yapılmış ve mutasyon tespit edilmemişti. Diğer hastaların genetik çalışması mevcut değildi.

PFIC tip 1 grubunda yer alan on hastadan iki tanesinde ATP8B1 geninde mutasyon tespit edildi. İki hastada ise ABCB11 geni mutasyon analizi yapılmış ve mutasyon tespit edilmemişti. Diğer hastaların genetik çalışması yoktu ve tüm hastaların serum GGT düzeyi normaldi.

PFIC grubundaki hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $79,4 \pm 140,3$ (2.6 ± 4.6 ay) (1gün-2 yıl, median: 25 gün) gündü. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılıktı ve 34 hasta (%91,9) sarılık şikayeti ile başvurmuştu. Kaşıntı 19 (%51,3), kanama 9 (%24,3), ishal 8 (%21,6), akolik gayta 6 (%16,2), karın şişliği 5 (%13,5), büyüme geriliği ve kusma ise birer hastada (%2,7) başvuru yakınmaları arasında yer almakta idi. Perinatal dönem risk faktörleri arasında bu grupta en sık SGA doğum gözlenmişti ve 7 hastada (%18,9) mevcuttu. Soygeçmiş özellikleri incelendiğinde kardeş ölümü öyküsü 8 (%21,6), ailede sarılıklı kardeş öyküsü 6 (%16,2), ailede kardeş dışı sarılıklı birey öyküsü 5 hastada (%13,5) mevcuttu ve hastaların 32'sinde (%86,4) anne baba arasında akrabalık vardı. Fizik muayene bulguları arasında en sık sarılık tespit edildi ve 24 hastada (%64,9) mevcuttu. Hepatomegali 24 (%64,9), boy kısalığı 15 (%40,5), splenomegali 12 (%32,4), malnütrisyon 9 (%24,3), cilt kuruluğu-kaşıntı izleri 8 (%21,62), rikets bulguları 6 (%16,2), asit 2 (%5,4), akolik gayta 2 (%2,4), çomak parmak 1 hastada (%2,7) tespit edildi.

Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubu 3'ü erkek (%37,5), 5'i kız (%62,5) olmak üzere 8 hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların tamamının karaciğer biyopsisinde safra yolları azlığı gösterildi. 5 hasta sendromun kriterlerini karşıladı ve Alagille sendromu tanısı aldı. 3 hasta ise α 1AT eksikliği, kistik fibrozis, enfeksiyonlar, mitokondriyal hastalıklar, PFIC tip1 ve 2, ARC sendromu gibi safra yolu azlığının görülebileceği diğer hastalıklar dışlandıktan sonra nonsendromik safra yolu azlığı tanısı aldı. Bu grupta yer alan hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $68,6 \pm 123,3$ (2.2 ± 4 ay) (1gün-1 yıl, median: 22,5 gün) gündü. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılık ve kaşıntı idi ve tüm hastalarda mevcuttu (8 hasta, %100). Akolik gayta 1 (%12,5), kanama 1 hastada (%12,5) başvuru yakınmaları arasında yer almakta idi. Üç hastada (%37,5) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların fizik muayene bulguları arasında en sık sarılık (8 hasta, %100) ve cilt kuruluğu-kaşıntı izleri (7 hasta, %87,5) tespit edildi. Ayrıca Alagille sendromu tanısı alan 5 hastanın birinde göz muayenesinde bu sendrom için tipik bulgulardan olan posterior embriyotokson tespit edildi. Alagille sendromu grubundaki hastaların

tamamında kardiyak anomali mevcuttu ve en sık olarak periferik pulmoner stenoz (5 hastanın hepsinde, %100), 3 hastada atrial septal defekt (ASD) (%60), 2 hastada ventriküler septal defekt (VSD) (%40) tespit edildi. Yine bu grupta 3 hastada (%60) kelebek vertebra deformitesi, 3 hastada (%60) literatürde tanımlanmış karakteristik ‘‘Alagille yüzü’’ fenotipi mevcuttu.

Sklerozan kolanjit grubu 4 erkek (%80), 1 kız (%20) olmak üzere 5 hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $92,2 \pm 186,2$ (3 ± 6 ay) (1g-1.1yıl, median: 12 gün) gün en sık başvuru yakınması ise sarılıktı ve tüm hastaların başvuru yakınmaları arasında sarılık mevcuttu (5 hasta, %100). Diğer başvuru yakınmaları arasında akolik gayta 3 (%60), kaşıntı 1 (%20) ve ishal 1 hastada (%20) mevcuttu. Sklerozan kolanjit grubundaki hastalarda herhangi bir perinatal risk faktörü saptanmadı. Fizik muayene bulguları arasında en sık görüleni sarılıktı ve 5 hastanın tamamında (%100) mevcuttu. Ayrıca akolik gaya 3 (%60), ishal 1 (%20) ve kaşıntı izleri 1 hastada (%20) tespit edildi. Hastaların dördü primer sklerozan kolanjit tanısı alırken bir tanesine Langerhans hücreli histiyositoz zemininde gelişen sekonder sklerozan kolanjit tanısı konuldu.

Metabolik hastalıklar grubunda 11’i erkek (%55), 9’u kız (%45) olmak üzere toplam 20 hasta mevcuttu. Bu hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortalama $26,4 \pm 106,1$ (0.8 ± 3.5 ay) (2gün-1yıl, median: 29 gün) gündü. Başvuru yakınmaları arasında sarılık 16 (%80), karın şişliği 12 (%60), kusma 4 (%20), akolik gayta 1 (%5), kanama 1 (%5), ishal 1 hastada (%5) mevcuttu. Perinatal dönem özellikleri arasında SGA doğum 2, (%10), hipoglisemi öyküsü 2 (%10), sepsis öyküsü 2 (%10), annede enfeksiyon 1 hastada (%5) saptandı. Soygeçmiş özellikleri arasında 16 hastada (%80) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Kardeş ölümü 4 (%20), ailede metabolik hastalıklı birey 3 (%15), ailede kardeş dışı sarılıklı birey 2 (%10), sarılığı olan kardeş öyküsü 1 hastada (%5) vardı. Fizik muayene bulguları arasında hepatomegali 19 (%95), sarılık 15 (%75), splenomegali 11 (%55), asit 6 (%30), malnütrisyon 7 (%35) ve boy kısalığı 5 hastada (%25) mevcuttu.

Metabolik hastalık grubunda 5 hasta (%25) galaktozemi tanısı aldı. Bu hastaların hepsinde başvuru yakınması sarılık ve karın şişliği idi. Tümünde anne baba arasında akrabalık mevcuttu ve 2 hastanın (%40) benzer şikayetlerle kaybedilmiş kardeş öyküsü vardı. Fizik muayenede sarılık ve hepatomegali hastaların tümünde, asit 3 (%60), splenomegali 3 (%60), katarakt 3 hastada (%60) saptandı. Tüm hastalarda

idrarda redükktan madde pozitif ve tanı GALT aktivitesi ölçülerek kesinleştirildi. Tüm hastalara laktozsuz diyet tedavisi verildi.

Niemann-Pick tip C olduğu düşünölen 2 hastada (%9,5) kemik iliği apirasyonunda köpük hücreleri göröldü ve lenfositlerde ölçölen sifingomyelinaz aktivitesi normal saptandı. Hastaların her ikisinde de hepatosplenomegali mevcuttu ve başvuru sırasında nörolojik muayeneleri normaldi.

Karın şişliği ve büyüme geriliği yakınması ile başvuran bir hastanın fizik muayenesinde asit, hepatomegali ve malnütrisyon tespit edildi. Batın manyetik rezonans görüntölemede (MRG) karaciğerde çok sayıda nodüller tespit edilen ve kan ardışık kütle spektrometride tirozinemi ile uyumlu olarak tirozin, fenilalanin ve metionin artışı saptanan hastanın idrarda süksinil aseton atılımı yüksek bulundu. Karaciğer biyopsisinde düşük gradeli displastik nodüller göröldü. Bu bulgularla tirozinemi tip 1 tanısı alan hastaya “2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione” (NTBC) tedavisi ve tirozinden kısıtlı diyet verildi ve karaciğer transplantasyonu yapılan hasta tamamiyle iyileşti.

Karın şişliği ve sarılık yakınması ile başvuran, fizik muayenesinde sarılık ve hepatosplenomegali saptanan, ayakta karın grafisi ve batın bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral sürrenal kalsifikasyon mevcut olan bir hastanın lizozomal asit lipaz aktivitesi düşük saptandı. LIPA geninde mutasyon gösterilen hasta Wolman hastalığı tanısı aldı. Enzim replasman tedavisi (sebalipaz alfa) başlandı ancak enzim tedavisi başlanmadan önceki klinik durumu çok ağır olduğundan hasta başvurusunu takip eden 2. ayda kaybedildi.

Sarılık, kusma ve nöbet geçirme şikayeti ile 6 aylıkken başvuran bir hasta idrar organik asit analizi ve ardışık kütle spektrometrisi çalışması sonucunda metilmalonik asidemi tanısı aldı. İzölösin, valin, metionin ve treoninden kısıtlı diyet, L-karnitin, biotin ve kobalamin tedavisi başlanan hasta sepsis, multiorgan yetmezliği ve metabolik dekompanseasyon nedeni ile 14 yaşında kaybedildi.

Geri kalan 10 hastada (%50) spesifik bir metabolik hastalık tanısına ulaşamadı. Bu hastalarda karaciğer biyopsi bulguları 3’ünde (%15) mitokondriyal hastalık, 7’sinde (%35) metabolik hastalık ile uyumlu saptandığı için bu grup içinde değerlendirildi.

Diğer hastalıklar grubunda 12'si erkek (%70,6), 5'i kız (%29,4) toplam 17 hasta yer aldı. Bu hastaların 2'si kistik fibrozis, 3'ü sepsis ilişkili hepatit, 1'i koyulaşmış safra sendromu, 1'i portosistemik şant, 1'i hipotiroidi, 1'i multipl hipofizer hormon eksikliği, 1'i otoimmün hemolitik anemi ilişkili dev hücreli hepatit, 1'i tümöral infiltrasyon, 3'ü siliopati, 2'si TPN ilişkili hepatit, 1'i ARC sendromu idi. Bu gruptaki hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortalama $21,7 \pm 30,1$ gün ($0,7 \pm 1$ ay (1-90, median: 7 gün) gündü. En sık rastalan şikayet sarılıktı ve 14 hasta (%82,3) başvuru yakınmaları arasında mevcuttu. Karın şişliği 4 (%23,5), akolik gayta 1 (%6) ve kaşıntı 1 hastada (%6) başvuru yakınmaları arasında yer almaktaydı. Hastaların fizik muayenesinde sarılık 13 (%76,4), hepatomegali 8 (%47), splenomegali 5 (%29,4), malnütrisyon 2 (%11,7), asit 1(%5,8), akolik gayta 1, boy kısalığı 1 hastada saptandı.

Mekonyum ileusu ve sarılık nedeni ile hastanemize sevk edilen bir hastada ter testinde Cl yüksek bulundu ve genetik analiz çalışması sonrasında kistik fibrozis tanısı aldı. Sarılık ve ödem nedeni ile başvuran diğer bir hastada ise psödobatter sendromu tablosu mevcuttu ve bu hasta da ter testi ve genetik analiz sonucunda kistik fibrozis tanısı aldı.

TPN altında kolestaz gelişen ve TPN kesildikten sonra kolestaz tablosu düzelen, diğer hastalıklara yönelik araştırmada spesifik bir tanıya ulaşamayan 2 hasta TPN ilişkili kolestaz tanısı aldı. Bu hastalardan biri daha sonra sepsis nedeni ile erken dönemde exsitus oldu.

Sepsis nedeni ile izlenen, diğer hastalıklara yönelik araştırmada pozitif sonuç elde edilemeyen ve uygun antibiyotik tedavisi sonrasında kolestaz tablosu düzelen 3 hasta sepsis ilişkili kolestaz tanısı aldı. Bu hastalardan bir tanesi mekonyumlu doğmuştu ve kan kültüründe *E.coli* üremesi tespit edildi. Diğer iki hastada sırası ile kan kültüründe *C. albicans* ve *S. aureus* üremesi oldu.

Koyulaşmış safra sendromu tanısı alan bir hasta Rh-Rh hemolitik hastalığı nedeni ile intrauterin 2 kez kan transfüzyonu almış ve yenidoğan döneminde 6 kez *exchange transfüzyon* yapılmıştı ve postanal 3. ayda sarılık şikayeti ortaya çıkmıştı. UDCA tedavisi altında hastanın bulguları tamamen düzeldi.

Sarılık nedeni ile başvuran ve tiroit fonksiyon testleri hipotiroidi ile uyumlu bulunan bir hasta hipotiroidi tanısı aldı ve L-tiroksin tedavisi altında kolestaz tablosu düzeldi. Sarılık, hipoglisemi, nöbet geçirme nedeni ile başvuran başka bir hastada ise fizik muayenede sarılık, hepatomegali, hipotonisite ve hipotermi tespit edildi. Kraniyal

MR görüntülemesinde hipofizer hipoplazi ve infundibulum yokluğu saptanan hastanın ön hipofiz hormonları da düşük bulundu ve multipl hipofizer hormon eksikliği (panhipopitiütiarizm) tanısı alan hastanın kolestaz tablosu ve diğer yakınmaları hormon replasman tedavisi sonrasında tamamen düzeldi.

İki aylıkken sarılık yakınması ile başvuran, fizik muayenesinde sarılık, hepatosplenomegali ve karın cildi venlerinde belirginleşme saptanan bir hastanın hepatobilier sistem doppler US incelemesinde sol portal ven ve orta hepatik ven arasında şant (portosistemik şant) tespit edildi. İzlem planlanan ve izlemde şanti tamamen kapanan hastanın bilirubin ve transaminaz düzeyleri normale döndü.

Sarılık ile başvuran, öyküsünden 2.5 aylıkken solukluk nedeni ile değerlendirildiği ve otoimmün hemolitik anemi tanısı aldığı öğrenilen hastanın karaciğer biyopsisinde çok sayıda dev hücre formasyonu tespit edildi. Otoimmün hemolitik anemi ilişkili dev hücreli hepatit tanısı ile izlenen hastanın bulguları IVIG, steroid ve ritüksimab tedavisi sonrasında düzeldi.

Karın şişliği ve sarılık nedeni ile başvuran, fizik muayende hepatomegali tespit edilen 6 günlük bir hastada batın US ile sol sürrenal lojda kitle ve çok sayıda karaciğer metastazı tespit edildi. Karaciğer biyopsisinde nöroblastom infiltrasyonu tespit edilen hasta 18 günlükken ex oldu.

Eklem kontraktürü, renal tubuler asidoz, sendromik yüz görünümü mevcut olan ve sarılık nedeni ile başvuran bir hasta ARC sendromu tanısı aldı. Genetik çalışması yapılamayan hasta izlemde çoklu organ yetmezliği nedeni ile 4 yaşında kaybedildi.

Sarılık ve kaşıntı yakınması ile başvuran bir hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali, dismorfik yüz bulguları saptandı. İzlemde kronik böbrek yetmezliği gelişen ve diyaliz programına alınan hastanın karaciğer biyopsisinde konjenital hepatik fibroz ile uyumlu bulgular tespit edildi. Renal US'de nefronofitizis ile uyumlu görünüm mevcut olan hastada ANKS6 geninde mutasyon gösterildi. Karın şişliği ve kilo alamama yakınması ile başvuran fizik muayenede hepatosplenomegali tespit edilen diğer bir hastanın abdomen US incelemesinde hepatosplenomegali ve böbreklerde medüller sünger böbrek/nefronofitizis ile uyumlu olacak şekilde çok sayıda medüller yerleşimli kist tespit edildi. Ayrıca sık akciğer enfeksiyonu geçirme öyküsü olan ve karaciğer biyopsi bulguları siliopati ile uyumlu olan bu hasta da siliopati tanısı aldı. Laringo-trakeo-özefageal kleft ve sarılık nedeni ile başvuran ve kolestazı mevcut olan başka bir hasta da karaciğer biyopsisinde konjenital hepatik

fizyolojik ile uyumlu bulgular olması nedeni ile siliopati grubunda değerlendirildi. Düzeltme operasyonu uygulanan ve genel durumu bozulan hasta operasyon sonrasında 2 aylıkken kaybedildi.

Hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından tanılarına göre karşılaştırıldı. Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubu haricinde tüm gruplarda erkekler sayıca kızlardan fazla olmasına karşın cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalar tanı gruplarına göre şikayetleri açısından karşılaştırıldığında kaşıntı şikayetinin PFIC grubunun % 51,3'ünde (19 hasta) ve Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun %100'ünde görüldüğü, görülme sıklığı açısından bu iki grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Aynı şekilde akolik gayta şikayeti idiopatik neonatal hepatit grubunun %33'ünde (8 hasta), karın şişliği şikayeti metabolik hastalık grubunun %60'ında (12 hasta) görülmüştür ve bu farklılık sıklık açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo 4.5'te başvuru şikayetlerinin tanı gruplarına göre sayısal ve yüzde değerleri görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların başvuru şikayetlerinin tanılara göre sayısal ve yüzde değerleri.

		PFIC	İdiyopatik Neonatal Hepatit	Sklerozan Kolanjit	Metabolik Hastalık	Alagille ve Nonsendromik Safra Yolu Azlığı	Diğer	p-değeri
Sarılık	N	34	24	5	16	8	14	
	%	91,8%	100%	100%	80%	100%	82,3%	0,9
Kaşıntı	N	19	0	1	0	8	1	
	%	51,3%	0,0%	20%	0,0%	100%	6%	0,02
Akolikgayta	N	6	8	3	1	1	1	
	%	16,2%	33%	60%	5%	12,5%	6%	0,04
Karın Şişliği	N	5	1	0	12	0	4	
	%	13,5%	4,3%	0,0%	60%	0,0%	23,5%	0,001
Kanama	N	9	3	0	1	1	0	
	%	24,3%	12,5%	0,0%	5%	12,5%	0,0%	0,3
İshal	N	8	2	1	1	0	0	
	%	21,62%	8,3%	20%	5%	0,0%	0,0%	0,3
Büyüme geriliği	N	1	0	0	0	0	0	
	%	2,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	-
Kusma	N	1	3	0	4	0	0	
	%	2,7%	12,5%	0,0%	20%	0,0%	0,0%	-

Perinatal dönem risk faktörleri açısından tanı grupları karşılaştırıldığında sepsisin en sık diğer grubunda ve bu hastaların %41,2'sinde (7 hasta) görüldüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık olduğu tespit edildi ($p=0,002$).

Soygeçmiş özellikleri açısından hastalar tanı gruplarına göre karşılaştırıldı. Ailede sarılıklı birey (kardeş ve kardeş dışı) en sık PFIC grubunda (11 hasta, %29,7), kardeş ölüm öyküsü en sık PFIC (8 hasta, %21,6) ve metabolik hastalık grubunda (4 hasta, %20) mevcuttu ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anne baba arasında akrabalık PFIC grubunda 32 hastada (%86,5) ve metabolik hastalık grubunda 16 hastada (%80) mevcuttu ve sıklık açısından bu iki grupta akrabalık

görülme oranı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p>0,05$).

Fizik muayene bulgularının (sarılık, kaşıntı izleri-cilt kuruluğu, hepatomegali, splenomegali, asit, akolik gayta, çomak parmak, malnütrisyon, boy kısalığı, rikets vb.) sıklığı açısından hastalar değerlendirildiğinde kaşıntı izleri-cilt kuruluğu bulgusu PFIC grubunda 8 hastada (%21,8), Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda 7 hastada (%87,5) görülmüş olup diğer gruplara göre bu iki grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Asit metabolik hastalık grubunda 6 hastada (%30) görülmüştür ve görülme sıklığı bakımından diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha sık bulunmuştur ($p=0,02$). Sarılık, hepatomegali, akolik gayta varlığı, rikets, çomak parmak, malnütrisyon, boy kısalığı görülme sıklığı açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Cinsiyet, perinatal dönem risk faktörleri, aile öyküsü, akrabalık varlığı, fizik muayene bulgularının tanı gruplarına göre sıklığı Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Cinsiyet, perinatal dönem risk faktörleri, aile öyküsü, akrabalık varlığı, fizik muayene bulgularının tanı gruplarına göre sayısal ve yüzde değerleri.

ÖZELLİK		INH	PFIC	Alagille/ Safra Yolu Azlığı	Metabolik Hastalık	Sklerozan kolanjit	Diğer	P - değeri
Cinsiyet	Kız	6 %24	16 %43, 2	5 %62,5	9 %45	1 %20	5 %29, 5	0,323
	Erkek	18 %75	21 %56, 8	3 %37,5	11 %55	4 %80	12 %70, 6	
Perinatal dönem	SGA doğum	3 %12, 6	7 %18, 9	2 %25	2 %10	0 %0	2 %11, 8	0,835
	Prematürite	3 %12, 6	1 %2,7	0 %0	0 %0	0 %0	2 %11, 8	
	TPN	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	6	

							%35, 2	
	Sepsis	2 %8,4	1 %2,7	0 %0	2 %10	0 %0	7 %41, 2	0,002
	Menenjit	1 %4,2	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	
	Hipoglisemi	1 %4,2	2 %5,4	0 %0	2 %10	0 %0	1 %5,9	0,879
	Exchange transfüzyon	1 %4,2	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %5,9	
	Annede gebelik kolestazı	0 %0	1 %2,7	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	
	Annede enfeksiyon	0 %0	0 %0	0 %0	1 %5	0 %0	0 %0	
Aile öyküsü	Ailede sarılıklı birey (kardeş dışı)	1 %4,2	5 %13, 5	0 %0	2 %10	0 %0	0 %0	0,525
	Ailede metabolik hastalıklı birey	0 %0	0 %0	0 %0	3 %15	0 %0	0 %0	
	Sarılıklı kardeş	2 %8,3	6 %16, 2	1 %12,5	1 %5	1 %20	0 %0	0,756
	Kardeş ölümü	3 %12, 5	8 %21, 6	1 %12,5	4 %20	1 %20	2 %11, 8	0,941
Akrabalık	Akrabalık var	9 %37, 5	32 %36, 5	3 %37,5	16 %80	2 %40	8 %47, 5	0,001
	Akrabalık yok	15 %62, 5	5 %13, 5	5 %62,5	4 %20	3 %60	9 %52, 9	
FM bulguları	Sarılık	22 %91, 6	24 %64, 8	7 %87,5	15 %75	5 %100	13 %76, 4	0,857

Kaşıntı izleri-cilt kuruluğu	0 %0	8 %21, 6	7 %87,5	0 %0	1 %20	0 %0	0,01
Akolik gayta	2 %8,3	2 %5,4	0 %0	0 %0	2 %40	1 %5,8	
Hepatomegali	20 %83, 3	24 %64, 8	2 %25	19 %95	5 %100	8 %47	0,289
Splenomegali	14 %58, 3	12 %32, 4	0 %0	11 %55	3 %60	5 %29, 4	0,332
Asit	0 %0	2 %5,4	0 %0	6 %30	0 %0	1 %5,8	0,028
Malnütrisyon	2 %8,3	9 %24, 3	3 %37,5	7 %35	2 %40	2 %11, 7	0,313
Boy kısalığı	2 %8,3	15 %40, 5	3 %37,5	5 %25	2 %40	1 %5,8	0,088
Çomak parmak	0 %0	1 %2,7	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	

Hastalar ayrıca eşlik eden diğer sistem anomalileri açısından da değerlendirildi. Atipik yüz, kardiyak anomali, vertebra anomalisi ve diğer anomaliler kaydedildi. Yetmiş bir (%63,9) hastada eşlik eden anomali saptanmazken Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda 3 (%37,5) hastada literatürde tanımlanmış özgül yüz fenotipi mevcuttu. Minör dismorfik yüz bulguları ise metabolik hastalık grubunda 1 (%5), PFIC grubunda 3 (%8,4), INH grubunda 1 (%4,2), diğer grubunda 3 (%17,6) hastada tespit edildi. Tüm dismorfik yüz bulguları birlikte değerlendirildiğinde bu parametre açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Kardiyak anomaliler Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda 6 (%75) PFIC grubunda 2 (%5,6), INH grubunda 2 (%8,4), metabolik hastalık grubunda 2 (%10), diğer grubunda 1 (%1) hastada olmak üzere toplam 13 hastada tespit edildi. Kardiyak anomaliler en sık Alagille sendromu grubunda görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı hastalarında görülen en sık kardiyak

anomalinin periferik pulmoner stenoz olduğu (5 hasta, %62,5) bunu 2. sırada ASD (3 hasta, %37,5) ve 3. sırada VSD (2 hasta, %25)'nin izlediği saptanmıştır. Tüm kardiyak anomaliler içinde en sık görülen anomalinin ASD (7 hasta, %35) olduğu tespit edilmiştir.

Vertebra anomalisi yalnızca Alagille sendromu tanısı alan 3 hastada tespit edilmiştir.

Diğer anomaliler hipospadias, hidrosel, inmemiş testis, inguinal herni, umbilikal herni, ekstremitte anomalilerinden oluşmaktaydı. Diğer anomaliler INH grubunda 7 (%29,2) hastada tespit edildi ve en sık bu grupta görüldü ($p=0,04$). Tablo 4.7'de eşlik eden anomalilerin tanı gruplarına göre sıklığı ve Tablo 4.8'de kardiyak anomalilerin tanı gruplarına göre tipleri görülmektedir.

Tablo 4.7. Eşlik eden anomalilerin tanı gruplarına göre sayısal ve yüzde değerleri.

		PFIC	INH	Sklerozan Kolanjit	Metabolik Hastalık	Alagille ve Nonsendromik Safra Yolu Azlığı	Diğer	p- değeri
Atipik yüz	N	3	1	0	1	3	3	
	%	%8, 4	%4,2	%0,0	%5	%37,5	%17,6	0,086
Kardiyak anomali	N	2	2	0	2	6	1	
	%	%5, 6	%8,4	%0,0	%9	%75	%5,9	0,001
Vertebra anomalisi	N	0	0	0	0	3	0	
	%	%0, 0	%0,0	%0,0	%0,0	%37,5	%0,0	-
Diğer	N	1	7	0	5	0	2	
	%	%2, 8	%29,2	%0,0	%25	%0,0	%11,8	0,042

Tablo 4.8. Kardiyak anomalilerin tanı gruplarına göre görülme sıklığı.

		PFIC	INH	Sklerozan Kolanjit	Metabolik Hastalık	Alagille ve Nonsendromik Safra Yolu Azlığı	Diğer	Toplam
Kardiyak Anomali								
ASD	N	2	0	0	1	3	1	7
	%	%5,4	%0,0	%0,0	%5	%37,5	%5,9	%35
VSD	N	0	0	0	0	2	0	2
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%25	%0,0	%10
Periferik PS	N	0	1	0	0	5	1	6
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%62,5	%5,9	%30
TY	N	0	1	0	0	1	1	2
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%12,5	%5,9	%10
PDA	N	0	0	0	1	1	1	3
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%5	%12,5	%5,9	%15

On dört (%12,7) hastada başvuru yakınması olarak kanama tespit edilmiş ve kanama sıklığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Kanama tipleri arasında göbekten kanama (%35,7) ve kesi yerinden uzamış kanama (%35,7) eşit sıklıkta ve en sık kanama tipi olarak saptanmıştır. Tablo 4.9’da tanı gruplarına göre kanama tipi ve sıklığı verilmiştir.

Tablo 4.9. Tanı gruplarına göre kanama tiplerinin görülme sıklığı.

Kanama		PFIC	İdiyopatik Neonatal Hepatit	Metabolik Hastalık	Alagille ve Nonsendromik safra yolu azlığı	Toplam
Göbekten kanama	N	1	1	0	0	2
	%	%50	%50	%0,0	%0,0	%14,3
İntrakraniyal kanama	N	3	1	1	0	5
	%	%60	%20	%20	%0,0	%35,7
Kesi yerinden uzamış kanama	N	3	1	0	1	5
	%	%60	%20	%0,0	%20	%35,7
Varis kanaması	N	1	0	0	0	1
	%	%100	%0,0	%0,0	%0,0	%7,1
Burun kanaması	N	1	0	0	0	1
	%	%100	%0,0	%0,0	%0,0	%7,1

Hastalara başvuru anında tanısal amaçlı batın US ve HIDA sintigrafisi yapıldı. HIDA sintigrafisi 22 (6'sı PFIC, 8'i INH, 1'i sklerozan kolanjit, 3'ü Alagille/nonsendromik safra yolu azlığı, 4'ü diğer grubunda olmak üzere) hastaya uygulanmıştır. Sintigrafi bulguları arasında tanı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Batın US 93 (30'u PFIC, 20'si INH, 5'i sklerozan kolanjit, 17'si metabolik hastalık, 6'sı Alagille/nonsendromik safra yolu azlığı, 15'i diğer grubunda olmak üzere) hastaya uygulanmıştır. Bulgular arasında hepatomegali en sık PFIC grubunda ve grupta 20 hastada (%66,6), splenomegali en sık metabolik hastalık grubunda ve bu grupta 8 hastada (%47) tespit edilmiş olup görülme sıklığı açısından diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Diğer US bulguları arasında karaciğer parankim heterojenitesi, böbrek parankim ekojenitesinde artış, nefrolitiazis, kolelitiazis yer almıştır. Kolelitiazis yalnızca PFIC grubunda 2 (%6,6) hastada tespit edilmiştir. Ayrıca ekstrahepatik kolestaz nedenlerinden bilier

atrezi için ipucu bulgularından olan safra kesesi yokluğu ve mikrokese görünümü çalışma kohortunda sırası ile 2 hastada ve 9 hastada saptanmıştır. Tanı gruplarına göre HIDA sintigrafisi bulguları Tabloda 4.10'da, batın US bulguları Tablo 4.11 'de görülmektedir. Aynı hastada birden çok anormallik tespit edilebileceği de görülmektedir.

Tablo 4.10. HIDA sintigrafisi bulgularının tanı gruplarına göre sıklığı.

		PFIC (n=6)	İdiyopatik Neonatal Hepatit (n=8)	Sklerozan Kolanjit (n=1)	Alagille/Nonsen. Safra Yolu Azlığı (n=3)	Diğer (n=4)	p- değeri
Normal	N	0	2/8	0	0	0	
	%	%0,0	%25	%0,0	%0,0	%0,0	-
Radyoaktif uptake azalmış	N	1/6	0	0	0	2/4	
	%	%16,6	%0,0	%0,0	%0,0	%50	-
Radyoaktif madde konsantrasyonu azalmış	N	3/6	0	1/1	1/3	1/4	
	%	%50	%0,0	%100	%33,3	%25	-
Bağırsaklar ve safra kesesine ekskresyon uzamış	N	2/6	0	0	1/3	3/4	
	%	%33,3	%0,0	%0,0	%33,3	%75	-
Bağırsaklar ve safra kesesine radyoaktif madde geçişi yok	N	3/6	5/8	1/1	1/3	3/4	
	%	%50	%62,5	%100	%33,3	%75	-

Tablo 4.11. Tanı gruplarına göre batın US bulguları.

		PFIC (n=30)	İdiyopatik Neonatal Hepatit (n=20)	Sklerozan Kolanjit (n=5)	Metabolik Hastalık (n=17)	Alagille/ Nonsen. Safra Yolu Azlığı (n=6)	Diğer (n=15)	p- değeri
Normal	N	5	4	1	2	1	4	
	%	%16,6	%20	%20	%11,7	%16,6	%26,6	0,931
Hepatomegali	N	20	12	3	11	3	8	
	%	%66,6	%60	%60	%64,7	%50	%53,3	0,001
Splenomegali	N	8	6	2	8	1	2	
	%	%26,6	%30	%40	%47	%16,6	%13,3	0,005
Safra kesesi görülmedi	N	0	0	0	1	1	0	
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%5,8	%16,6	0,0	-
Kontrakte safra kesesi- Mikrokese	N	3	2	0	0	0	4	
	%	%10	%10	%0,0	%0,0	%0,0	%26,6	-
Karaciğer parankiminde heterojenite	N	4	3	2	6	1	2	
	%	%13,3	%15	%40	%35,2	%16,6	%13,3	
Böbrek parankim ekojenite artışı	N	0	2	0	2	1	1	
	%	%0,0	%10	%0,0	%11,7	%16,6	%6,6	-
Nefrolitiazis	N	2	0	0	0	0	1	
	%	%6,6	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%6,6	-
Kolelitiazis	N	2	0	0	0	0	0	
	%	%6,6	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	0,0	-
Nefrokalsinozis	N	1	0	0	0	0	2	
	%	%3,3	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%13,3	-

Şikayetlerin başlama zamanı açısından tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru yaşı bakımından gruplar karşılaştırıldığında PFIC grubunun ortalama başvuru zamanının INH ve diğer grubundan yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,005$ ve $p=0,02$). Hastalar laboratuvar değerleri bakımından tanılarına göre karşılaştırıldı. Serum ALT ve AST değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı ve sklerozan kolanjit grubunda serum GGT ortalamasının PFIC grubundan fazla olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,017$ ve $p=0,006$). Ayrıca sklerozan kolanjit grubu serum GGT değeri ortalaması PFIC grubu ve metabolik hastalık grubu ortalamasından da istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir ($p=0,006$ ve $p=0,012$). Benzer şekilde PFIC grubunda serum GGT değeri ortalaması tüm gruplara göre daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

Serum INR değeri ortalaması metabolik hastalık grubunda diğer tüm gruplardan yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik PFIC grubu, INH grubu ve diğer grubunun ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001/p=0,036/p=0,002$).

Serum total bilirubin ve direkt bilirubin ortalaması INH grubunda diğer tüm gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Diğer laboratuvar değerleri bakımından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların şikayetlerinin başlama zamanı, başvuru yaşı, izlem süresi ve laboratuvar sonuçlarının tanı gruplarına göre ortalama değerleri.

Özellik	PFIC (n=37) Ortalama ±SD (dağılım/ /median)	INH (n=24) Ortalama ±SD (dağılım/ median)	Sklerozan kolanjit (n=5) Ortalama ±SD (dağılım/ median)	Metabolik hastalık (n=20) Ortalama ±SD (dağılım/ median)	Alagille Nonsen. Safra Yolu Azlığı (n=8) Ortalama ±SD (dağılım/ median)	Diğer (n=17) Ortalama ±SD (dağılım/ /median)	P – Değeri
Şikayet başlama zamanı (gün)	79,4±140,3 (1-730/25)	7,6±8,1 (1-30/4,5)	92,2±186 (1-425/12)	76,4±106 (2-365/29)	68,6±123,3 (1-365/22,5)	21,7±30 (1-90/7)	
Başvuru yaşı (gün)	350,8±553 (10-3285/ 210)	79,3±72 (15-365/ 60)	162±158,4 (25-425/ 120)	163,9±172 (4-730/90)	332,5±471,1 (54-1460/ 180)	100±140 (1-578/ 60)	<0,0 5
İzlem süresi (gün)	1164,6±14 92,7 (1-6357/ 692)	532,4±955 ,8 (12-3650/ 250)	387,6±703 ,5 (46-1645/ 65)	1022,6±15 57,5 (13-4535/ 317)	730,8±1218, 7 (60-3710/ 335)	695,9±7 57,1 (12-950/ 585)	
ALT (U/L)	150,9±198, 5 (15-1162)	236,7±208 ,3 (35-889)	189,6±111 ,6 (62-366)	120,9±138 ,7 (15-584)	199,8±145,4 (92-542)	242,9±6 33,2 (10- 2682)	
AST (U/L)	268,6±561, 8 (37-3388)	355,1±279 ,7 (63-1099)	277,2±127 ,8 (78-432)	275,6±278 ,1 (47-1062)	221,8±132,2 (111-516)	462,5±9 43,7 (49- 3937)	
ALP (U/L)	1083±1102 (85-5148)	1200,4±13 42,5 (284- 6693)	683,0±161 ,6 (441-868)	701,0±639 (105- 2827)	1583,1±183 6,7 (389-5985)	690,1±6 10,3 (156- 2796)	
GGT (U/L)	134,9±447, 9 (7-2702)	299,6±370 ,5 (21-1384)	870,2±463 ,7 (130- 1331)	146,8±143 (18-477)	684,2±519,9 (12-1570)	258,5±2 14,9 (18-723)	< 0,0 5
TB	7,7±5,3	12,3±7,5	10,1±4,1	6,5±5,1	9,9±6,3	8,4±6,3	

(mg/dL)	(1,2-25,9)	(2,3-30,6)	(4,4-13,9)	(2,0-20)	(1,67-22,2)	(1,5-31)	
DB	5,2±3,7	8,6±5,7	6,8±3,0	4,3±3,9	8,1±6,0	5,5±4,6	
(mg/dL)	(1,1-17,4)	(1,1-21)	(2,3-9,8)	(1,1-17)	(1,2-21,2)	(1-20,9)	
Hemoglobin	10,8±2,3	10,3±1,8	9,2±1,7	9,8±2,1	10,6±2,3	11,7±3,0	
(gr/dL)	(5,5-19,2)	(7,6-14,2)	(7,7-12,1)	(5,4-13,3)	(5,2-12,5)	(8,5-19,2)	
Albümin	3,9±0,5	3,9±0,5	3,7±0,6	3,5±0,9	4,0±0,4	3,9±0,9	
(gr/dL)	(2,5-4,7)	(2,8-4,8)	(2,8-4,4)	(1,7-5,5)	(3,5-4,6)	(1,8-5,1)	
Trombosit	386±203	331±168	345±133	255±151	439±163	318±115	
(x10³/mm³)	(62-795)	(8,3-830)	(199-546)	(67-692)	(203-714)	(95-590)	
INR	1,2±0,4	1,4±0,5	1,2±0,1	1,9±0,7	1,6±0,7	1,2±0,1	<0,0
	(0,5-2,4)	(0,9-3,1)	(0,9-1,3)	(1,1-3,9)	(0,9-3,2)	(1,0-1,6)	5

Hastalar klinik seyirlerine göre iyi prognostik grup (iyileşme veya kısmi iyileşme) ve kötü prognostik grup (tedaviye cevapsız veya eksitus) olarak ayrıldı ve prognoz durumuna göre hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırıldı. Şikayetlerin başlama zamanı ve başvuru yaşı ve klinik tanıları açısından iyi prognostik grup ile kötü prognostik grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kötü prognoz gösteren hastaların 41' erkek (%71,9, tüm erkeklerin %59'u) 16'sının kız (%28, tüm kızların %38'i) olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,025). Perinatal dönem risk faktörleri, aile öyküsü, fizik muayene bulguları açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi.

Laboratuvar özellikleri açısından gruplar prognozlarına göre karşılaştırıldı ve serum albümin değerinin kötü prognozlu grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (p=0,03). Hastaların tanı gruplarına göre prognostik seyri Tablo 4.13'te görülmektedir.

Tablo 4.13. Hastaların tanılarına göre prognostik seyirleri.

	Hastanın son durumu			
		İyi prognoz	Kötü prognoz	Toplam
PFIC Grubu	N	17	17	34
	%	50,0%	50,0%	100%
İdiyopatik Neonatal Hepatit Grubu	N	12	12	24
	%	50,0%	50,0%	100%
Sklerozan Kolanjit Grubu	N	0	5	5
	%	0,0%	100%	100%
Metabolik Hastalık Grubu	N	10	10	19
	%	50,0%	50,0%	100%
Alagille ve Nonsendromik Safra Yolu Azlığı Grubu	N	2	6	8
	%	25,0%	75,0%	100%
Diğer Grubu	N	10	7	17
	%	58,8%	41,2%	100,0%
Toplam	N	51	57	108
	%	47,2%	52,8%	100%

4.2. Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi

Toplamda 100 hastanın (%90,1) karaciğer biyopsi preparatlarına ulaşıldı ve bu hastaların biyopsi bulguları değerlendirildi. 11 hastanın biyopsi preparatlarına başka merkezlerde yapılan biyopsilerin hastanemizde yeniden değerlendirildikten sonra materyallerin ilgili merkeze geri gönderilmiş olması nedeni ile ulaşılamadı. Toplamda yedi hastaya iki kez karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Bunlardan siliopati grubunda yer alan bir hastanın ve sklerozan kolanjit grubunda yer alan bir hastanın ilk karaciğer biyopsileri dış merkezde yapılmış ve tanısal amaçlı merkezimizde karaciğer biyopsileri tekrarlanmıştı. PFIC tip 2 tanılı bir hastanın 2. karaciğer biyopsisi karaciğerde yeni ortaya çıkan nodüllerin değerlendirmesi amacı ile yapıldı. Yine PFIC grubundaki 4 hastanın bilier diversiyon esnasında ikinci kez karaciğer biyopsisi yapılmıştı.

Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, iltihabi hücre infiltrasyonu (lobuler inflamasyon ve portal inflamasyon), dev hücre formasyonu, psödorozet oluşumu, nekrotik hepatosit varlığı, safra kanalı proliferasyonu, safra tıkaçları, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı hipoplazisi, safra kanalı dejenerasyonu, yağlanma varlığı, hemosiderin birikimi, intralobuler ve perisinüzoidal fibrozis varlığı kaydedildi.

Lobuler inflamasyon şiddetine göre hafif (hepatik lobül başına bir odakta inflamasyon), orta (hepatik lobül başına iki odakta gözlenen inflamasyon) ve şiddetli (yaygın, tüm lobülde gözlenen inflamasyon) olarak kaydedildi. Lobuler inflamasyon INH grubunda 15 (%71,4), PFIC grubunda 22 (%64,7), diğer grubunda 8 (%53,3) ve Alagille/nonsednromik safra yolu azlığı grubunda 4 hastada (%50) hafif şiddette bulundu. Toplamda tüm gruplar ele alındığında hastaların %55'inde (55 hasta) bu özellik hafif şiddette bulunmuştur. Metabolik hastalık grubunda 12 hastada (%76,6) lobuler inflamasyona rastlanmamıştır. Tanı grupları ile lobuler inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildiğinde PFIC ve INH grubunda diğer gruplara göre daha sık ve çoğunlukla hafif şiddette olarak rastlandığı, metabolik hastalık grubunda ise sıklıkla rastlanmadığı görülmüş ve bu farklılık anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).

Portal inflamasyon şiddetine göre hafif (portal alanların %10'undan azında), orta (portal alanların %50 sinden azında gözlenen inflamasyon) ve şiddetli (yaygın, tüm portal alanlarda gözlenen inflamasyon) olarak kaydedildi. Tüm hasta gruplarında portal inflamasyon büyük çoğunlukla "hafif" şiddette tespit edildi. PFIC grubunun %67,6'ında (23 kişi), INH grubunun %85,7'sinde (18 kişi), sklerozan kolanjit grubunun %40'ında (2 kişi), metabolik hastalık grubunun %88,2'sinde (15 kişi), Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun %75'inde (6 kişi) ve diğer grubunun %66,7'sinde (10 kişi) portal inflamasyon "hafif" şiddette bulundu. Portal inflamasyon varlığı ve/veya şiddeti ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Dev hücre formasyonu hücre boyutundan bağımsız 3 ya da daha fazla nükleus içeren hepatosit olarak belirlendi ve nadir (lobuler alanın %10'unundan azını işgal eden), orta (lobuler alanın %10 ile %50 sini işgal eden) ve yaygın (lobuler alanın %50 den fazlasını işgal eden) olarak kaydedildi. Dev hücre formasyonuna PFIC grubunun %35,3'ünde (12 kişi), sklerozan kolanjit grubunun %60'ında (3 kişi), metabolik hastalık grubunun %82,4'ünde (14 kişi), Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu

azlığı grubunun %50'sinde (4 kişi) ve diğer grubunun %40'ında (6 kişi) "nadir" olarak rastlanırken, INH grubunun %38,1'inde (8 kişi) bu bulgu "orta" düzeyde ölçülmüştür. Dev hücre formasyonu ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Fibrozis İshak sınıflandırmasına göre evre 0-evre 6 arasında derecelendirilmiştir (195). PFIC grubu ve INH grubunda fibrozis çoğunlukla evre 2 düzeyinde bulunmuş ve sırası ile grupların %27,3 (9 kişi) ile %38,1'inde (8 kişi) tespit edilmiştir. Sklerozan kolanjit ve metabolik hastalık grubundaki hastalarda ise fibrozis çoğunlukla evre3 düzeyinde bulunmuştur ve sırası ile grupların%80 (4 kişi) ile %35,3'ünde (6kişi) tespit edilmiştir. Diğer grubundaki hastaların çoğunda ise (6 hasta, %40) evre 1 fibrozis mevcuttur. Tüm hastalarda toplam en sık görülen fibrozis evresi evre 3'tür (26 hasta,%26,3). Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$)

Tablo 4.14'te lobuler inflamasyon, portal inflamasyon, dev hücre formasyonu ve fibrozisin tanı gruplarına göre görülme sıklığı ve şiddeti verilmiştir.

Biyopsi örneklerinde **psödorozet oluşumu** var/yok olarak değerlendirildi. Psödorozet oluşumuna PFIC grubunun tamamında (34 kişi, %100), sklerozan kolanjit grubunun tamamında (5 kişi, %100) ve Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun tamamında (8 kişi, %100) rastlanmıştır. INH grubunun %80'inde (17 kişi), metabolik hastalık grubunun %94,1'inde (16 kişi) ve diğer grubunun %80'inde (12 kişi) bu bulgu gözlenmiştir. Tanı grupları arasında psödorozet görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm hasta grupları ele alındığında psödorozet oluşumu en sık tespit edilen histolojik bulgu olmuştur (92 kişi,%92).

Biyopsi örneklerinde **nekrotik hepatosit** var/yok olarak değerlendirildi. INH grubunun %71,4'ünde (15 kişi) nekrotik hepatosit gözlemlenirken, PFIC grubunun %67,6'sında (23 kişi), sklerozan kolanjit grubunun %80'inde (4 kişi) ve metabolik hastalık grubunun %64,7'sinde (11 kişi), Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun %75'inde (6 kişi) ve diğer grubunun %53,3'ünde (8 kişi) nekrotik hepatosite rastlanmamıştır. Nekrotik hepatosit görülme sıklığı INH grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).

Safra tıkaçı varlığı biyopsi örneklerinde değerlendirilmiş, bulunduğu yere göre kanaliküler veya intraselüler ve şiddetine göre hafif veya yaygın olarak kaydedilmiştir. Grupların tamamında hem kanaliküler hem intraselüler safra tıkaçlarına farklı şiddetlerde rastlanmıştır ve safra tıkaçlarının yerleşim yeri ve şiddeti açısından tanı grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Tablo 4.15'te safra tıkaçlarının tanı gruplarına göre görülme yeri ve şiddeti gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Safra tıkaçlarının tanı gruplarına göre görülme yeri ve şiddeti.

Safra Tıkaçları x Tanı Grupları								
	Tanı Grubu							Toplam (n=100)
	PFIC Grubu (n=34)	İdiyopatik Neonatal Hepatit Grubu (n=21)	Sklerozan Kolanjit Grubu (n=5)	Metabolik Hastalık Grubu (n=17)	Alagille ve Nonsen. Safra Yolu Azlığı (n=8)	Diğer Grubu (n=15)		
Yok	N	7/34	0	0	3/17	1/8	0	11
	%	20,5%	0,0%	0,0%	17,6%	12,5%	0,0%	11%
Hafif Kanaliküler Safra Tıkaçı	N	9/34	6/21	1/5	5/17	2/8	7/15	30
	%	26,4%	28,5%	20%	29,4%	25%	46,6%	30%
Hafif İntraselüler Safra Tıkaçı	N	9/34	6/21	0	9/17	2/8	4/15	30
	%	26,4%	28,5%	0,0%	52,9%	25%	26,6%	30%
Yaygın Kanaliküler Safra Tıkaçı	N	6/34	3/21	2/5	1/17	1/8	2/15	15
	%	17,6%	14,2%	40%	5,8%	12,5%	13,3%	15%
Yaygın İntraselüler Safra Tıkaçı	N	5	6/21	2/5	0	2/8	2/15	17
	%	14,7%	28,5%	40%	0,0%	25%	13,3%	17%

Safra kanalı proliferasyonu biyopsi örneklerinde var/yok olarak değerlendirildi. Safra kanalı proliferasyonu PFIC grubunun %52,9'unda (18 kişi), INH grubunun %57,1'inde (12 kişi), Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun %62,5'inde (5 kişi) mevcut değilken, sklerozan kolanjit grubunun tamamında, metabolik hastalık grubunun %70,6'sında (12 kişi) ve diğer grubunun %53,3'ünde (8 kişi) safra kanalı proliferasyonu gözlenmiştir. Gruplar arasında safra kanalı proliferasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Biyopsi örneklerinde **safra kanalı azlığı** olup olmadığı değerlendirilmiş ve safra duktusu/portal alan oranı <0,6 olması safra yolu azlığı olarak kaydedilmiştir. Alagille sendomu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun tamamında safra kanalı azlığı tespit edilmiştir ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Diğer tüm gruplarda safra kanalı azlığına rastlanmazken INH grubunda yalnızca bir hastada (%4,8) bu bulguya rastlanmıştır.

Safra kanalı dejenerasyonu ve fibrozisi biyopsi örneklerinde var/yok olarak değerlendirildi. Bu bulguya yalnızca sklerozan kolanjit grubunda ve bu grubun tamamında rastlandı. Diğer gruplara göre safra kanalı dejenerasyonu ve fibrozisinin sklerozan kolanjitte daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Ekstramedüller hematopoezis biyopsi örneklerinde var/yok olarak değerlendirildi. PFIC grubunun %88,2'sinde (30 kişi), sklerozan kolanjit grubunun %100'ünde (5 kişi), metabolik hastalık grubunun %100'ünde (17 kişi), Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunun %75'inde (6 kişi) ve Diğer Grubunun %60'ında (9 kişi) ekstramedüller hematopoezise rastlanmazken, INH grubunda hastaların %61,9'unda (13 kişi) bu bulgu gözlenmiştir ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Hemosiderin birikimi biyopsi örneklerinde var/yok olarak değerlendirildi. Grupların çoğunda bu bulguya rastlanmazken INH grubunun %14,3 'ünde (3), metabolik hastalık grubunun %5,9'unda (1 kişi) biyopsi örneklerinde hemosiderin birikimi tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İntralobler ve perisinüzoidal fibrozis biyopsi örneklerinde var/yok olarak değerlendirildi. Bu histolojik veri metabolik hastalık grubunda 16 hastada (%94,1) tespit edildi ve diğer gruplarda tespit edilmedi. Metabolik hastalık grubunda intralobuler ve perisinüzoidal fibrozis görülme sıklığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,000$).

Biyopsi bulguları arasında **yağlanma** varlığı değerlendirildi. Diğer grubunda yalnızca bir hastada (%6,7) yağlanma tespit edilirken metabolik hastalık grubunun %82,3'ünde (14 hasta) yağlanma mevcuttu. Bunlardan 2 tanesi (%14,2) mikroveziküler, 7 tanesi (%50) makroveziküler, 5 tanesi (%35,7) hem makroveziküler, hem mikroveziküler yağlanma şeklindeydi. Yağlanma istatistiksel olarak anlamlı oranda metabolik hastalık grubunda daha sık olarak saptandı ($p=0,001$)

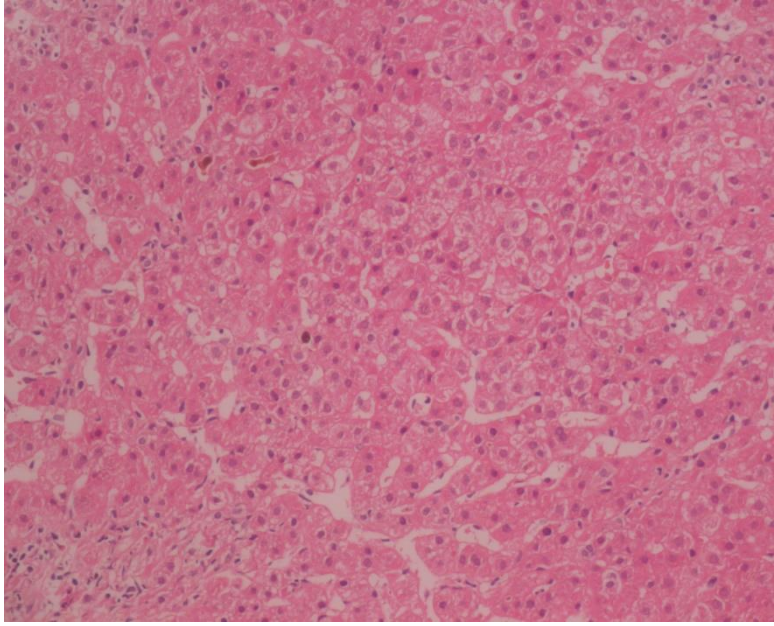
Psödorozet oluşumu, nekrotik hepatosit varlığı, safra kanalı proliferasyonu, ekstramedüller hematopoezis, hemosiderin birikimi, safra kanalı azlığının tanı gruplarına göre görülme sıklığı Tablo 4.16'da verilmiştir. İntralobuler ve perisinüzoidal fibrozis yalnızca metabolik hastalık grubunda, safra kanalı dejenerasyonu ve fibrozisi yalnızca sklerozan kolanjit grubunda, yağlanma çoğunlukla metabolik hastalık grubunda tespit edildiği için tabloda gösterilmedi.

Prognoz ve histolojik özellikler (lobuler inflamasyon, portal inflamasyon, fibrozis, nekrotik hepatosit, dev hücre, psödorozet oluşumu) karşılaştırıldı. Kötü prognozlu grupta lobuler inflamasyonun daha şiddetli olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,005$). Kötü prognozlu grupta evre 3-evre 6 arası ileri evre fibrozisin daha sık görüldüğü ayrıca portal inflamasyonun daha şiddetli olduğu görülmekle birlikte farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

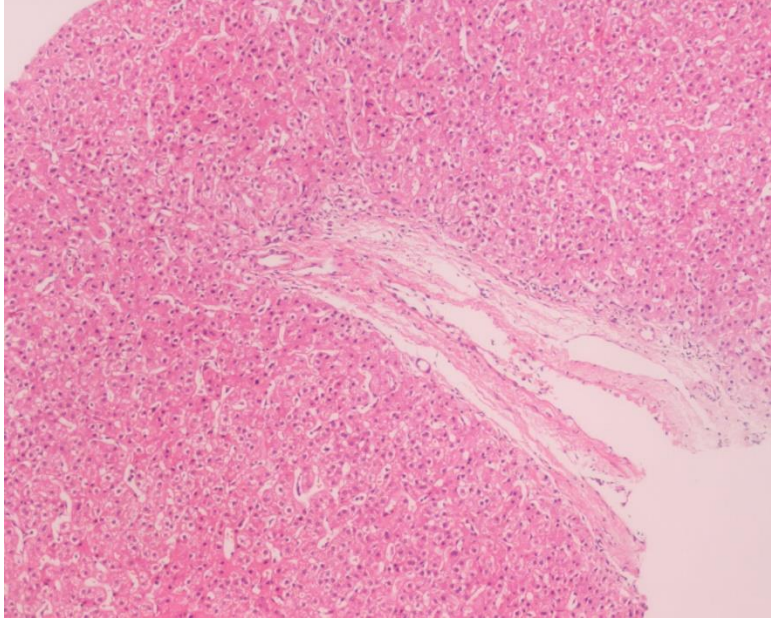
Tablo 4.16. Psödorozet oluşumu, nekrotik hepatosit varlığı, safra kanalı proliferasyonu, ekstramedüller hematopoezis, hemosiderin birikimi, safra kanalı azlığı'nın tanı gruplarına göre görülme sıklığı.

	psödorozet		Nekrotik hepatosit		Safra kanalı proliferasyonu		Safra kanalı azlığı		Ekstramedüller hematopoezis		Hemosiderin birikimi	
	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var
PFIC (n=34)	0	34 %100	23 %67,6	11 %32,4	18 %52,9	16 %47,1	34 %100	0	30 %88,2	4 %11,8	34 %100	0
INH (n=21)	3 %15	18 %85	6 %28,6	15 %71,4	12 %57,1	9 %42,9	20 %95,2	1 %4,8	8 %38,1	13 %62,9	18 %85,7	3 %14,3
Alag./safra yolu azlığı (n=8)	0	8 %100	6 %75	2 %25	5 %62,5	3 %37,5	0	8 %100	6 %75	2 %25	8 %100	0
Sklerozan kolanjit (N=5)	0	5 %100	4 %80	1 %20	0	5 %100	5 %100	0	5 %100	0	5 %100	0
Metabolik hastalık (=17)	1 %5,9	16 %94,1	11 %64,7	6 %35,3	5 %29,4	12 %70,6	17 %100	0	17 %100	0	16 %94,1	1 %5,9
Diğer (n=15)	3 %20	12 %80	8 %53,3	7 %46,7	7 %46,7	8 %53,3	15 %100	0	9 %60	6 %40	15 %100	0
Toplam (N=100)	7 %7	93 %93	58 %58	42 %42	47 %47	53 %53	91 %91	9 %9	75 %75	25 %25	96 %96	4 %4

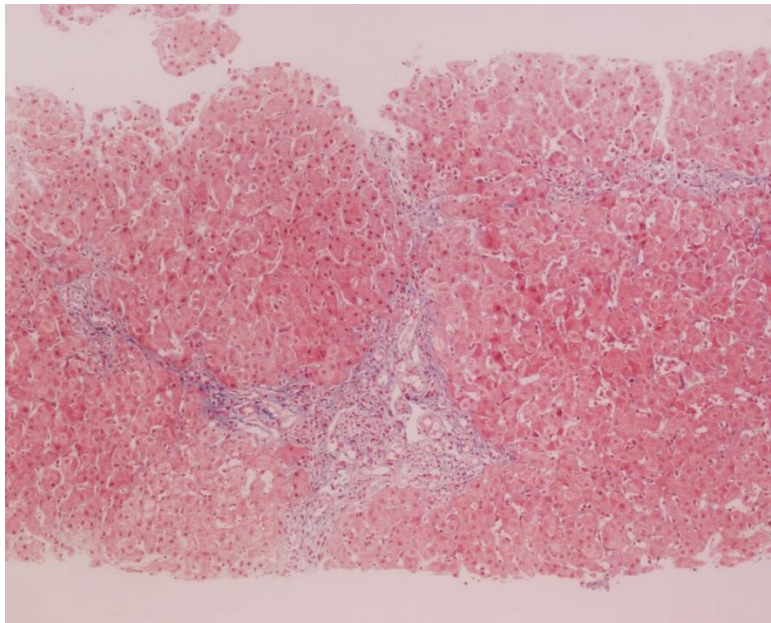
Resim 4.1’de PFIC tip 2 tanılı, Resim 4.2 ‘de Alagille sendromu tanılı, Resim 4.3.A ve B’de PFIC tip 3 tanılı, Resim 4.4’te PFIC tip 1 tanılı, Resim 4.5’te nöroblastom tanılı, Resim 4.6’da Niemann-Pick Tip C tanılı, Resim 4.7 A ve B’de nefronofitizis tanılı hastaların karaciğer biyopsi bulguları görülmektedir.



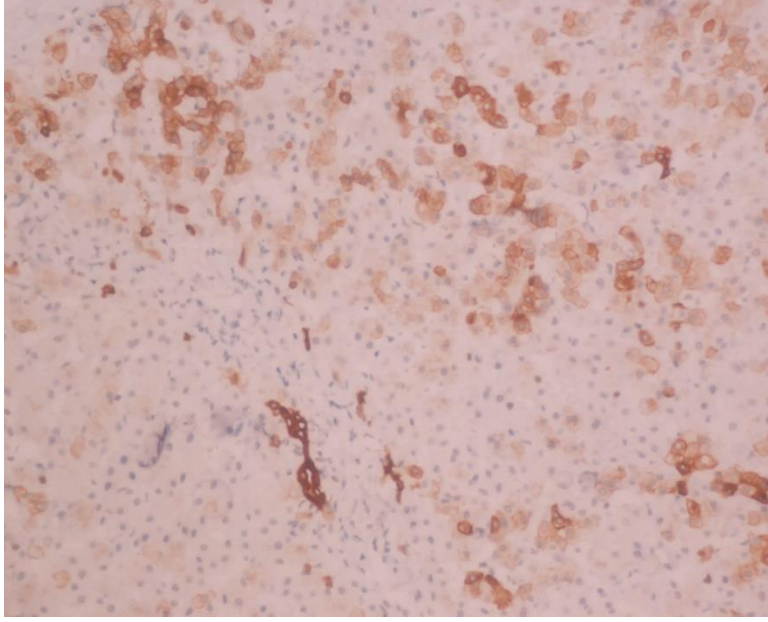
Resim 4.1. Genetik olarak PFIC tip 2 tanısı almış bir hastanın 16 yaşında, UDCA ve rifampisin tedavisi altında yapılan karaciğer biyopsi örneğinde kanaliküler transformasyon ve kanaliküler kolestaz izlenmektedir.



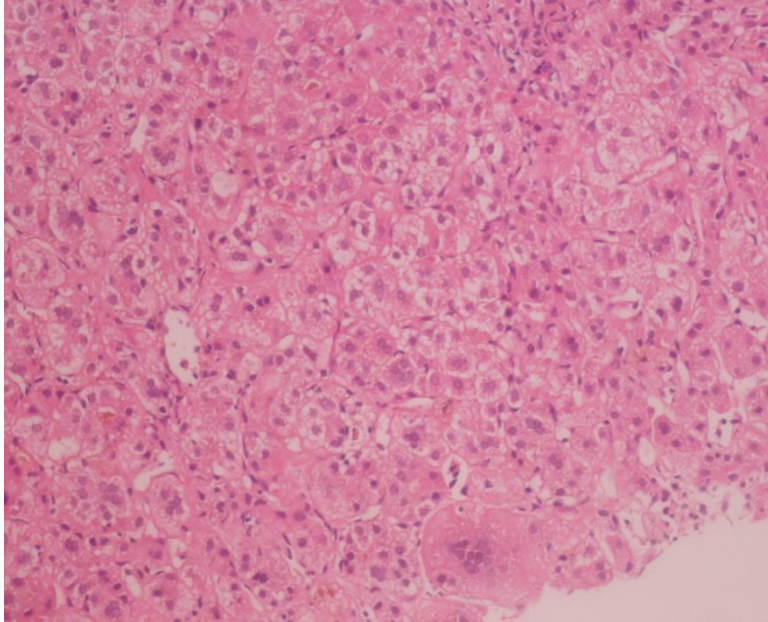
Resim 4.2. Kelebek vertebra deformitesi, konjenital kalp hastalığı (periferik tipte pulmoner stenoz) ve atipik, üçgen yüz görünümü mevcut olan, Alagille sendromu tanısı almış bir hastanın karaciğer biyopsi örneğinde portal alanda safra kanalı olmadığı görülmektedir.



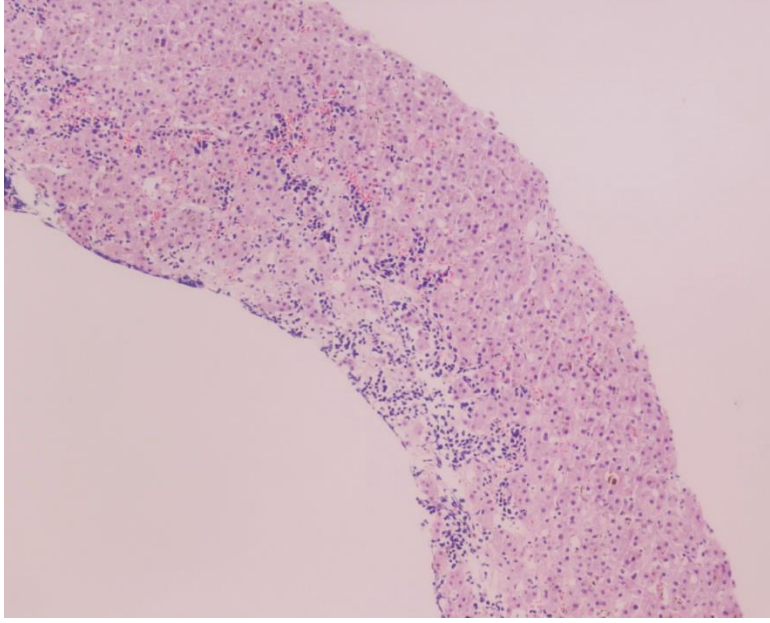
Resim 4.3. A) Genetik olarak PFIC tip 3 tanısı almış bir hastanın 2 yaşında UDCA tedavisi altında yapılan karaciğer biyopsisi. Trikrom boyamada portal fibrozis, fibroz köprüleşmeler ve safra kanalı proliferasyonu izlenmektedir.



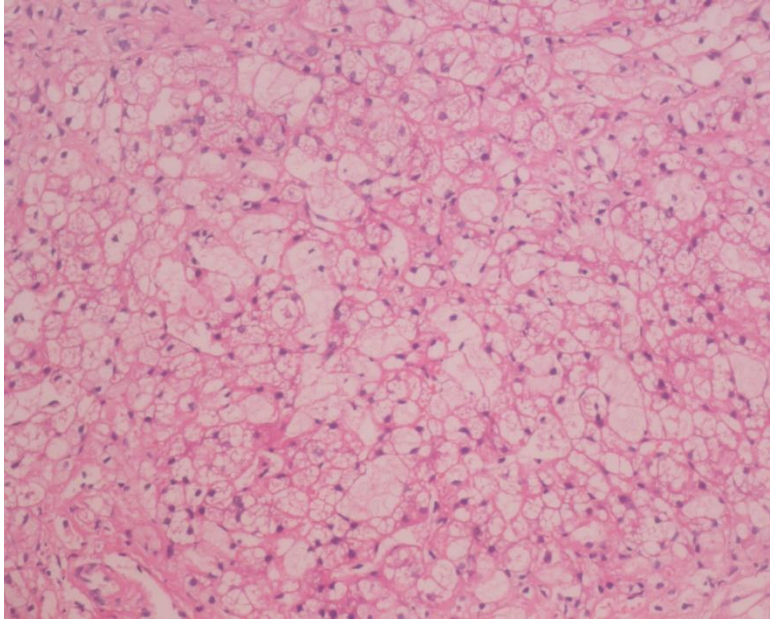
Resim 4.3. B) Aynı hastanın CK7 boyama ile yapılan immunhistokimyasal incelemesinde portal safra kanallarında ve hepatositlerde pozitif boyanma görülmektedir.



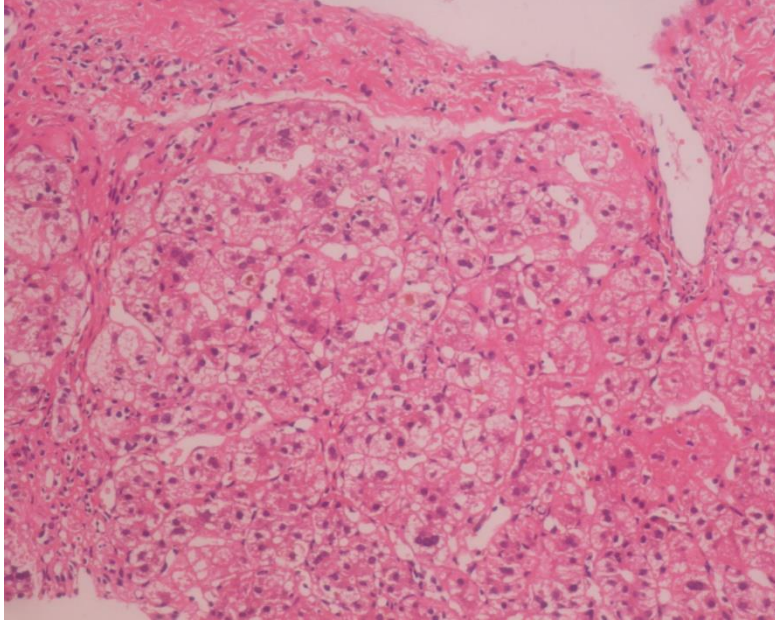
Resim 4.4. Genetik olarak PFIC tip 1 tanısı almış bir hastanın 10 aylıkken yapılan karaciğer biyopsisinde hepatositlerde dev hücre oluşumu, kanaliküler transformasyon ve kolestaz görülmektedir.



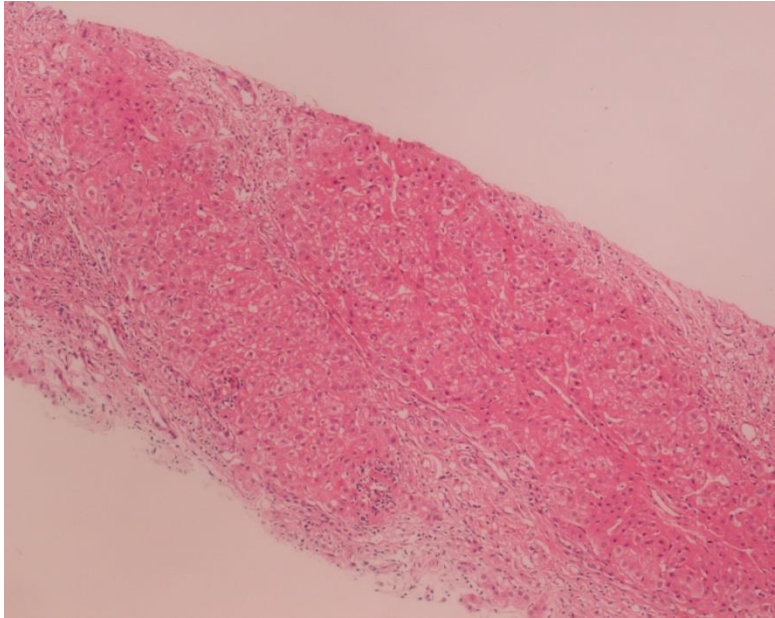
Resim 4.5. Batın distansiyonu ve sol sürrenal loj kaynaklı kitlesi mevcut olan yenidoğan bir hastanın karaciğer biyopsi örneğinde nöroblastom infiltrasyonu ve kolestaz izlenmektedir.



Resim 4.6. Niemann-Pick Tip C tanılı bir hastanın karaciğer biyopsisinde sinüzoidlerde kümelenmiş çok sayıda vakuollü, deforme depo hücreleri görülmektedir.



Resim 4.7. A) Kolestatik hepatit nedeni ile değerlendirilen ve izlemde nefronofitizis tanısı alan bir hastanın 8 aylıkken yapılan karaciğer biyopsisi örneğinde dev hücreler, kolestaz ve fibrozis görülmektedir.



Resim 4.7. B) Aynı hastanın UDCA tedavisi altında, 22 aylıkken yapılan karaciğer biyopsisinde minimal inflamasyon, dev hücrelerde azalma, fibroziste artış ve fibröz köprüleşmeler görülmektedir.

4.3. İzlem

Hastaların ortalama izlem süresi $858,7 \pm 1263,7$ (2.3 ± 3.4 yıl) gün (dağılım: 1 gün-17.4 yıl, median: 365 gün) idi. Tüm hastalara UDKA tedavisi 10-30 mg/kg/gün dozundan verildi. Fenobarbital tedavisi 10 hastada kullanıldı ve bir aydan kısa süreli olarak devam edildi. Kolestiramin ciddi kaşıntısı olan 14 hastada kullanıldı. Antihistaminik tedavi kaşıntı kontrolü için 3 hastaya verildi. Kolestiramin tedavisine cevapsız olan 3 hastada rifampisin tedavisi kullanıldı. Ayrıca tüm hastalara yağda eriyen vitamin ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin beslenme desteği sağlandı.

Galaktozemi, tirozinemi tip1, metilmalonik asidemi tanısı alan hastalara özel diyet tedavisi başlandı. Tirozinemi tip 1 tanısı alan hastanın tedavisine ayrıca NTBC eklendi. Wolman hastalığı tanısı alan bir hastaya sebalipaz alfa tedavisi verildi ancak tedavi başlanmadan önce klinik durumu çok ağır olan bu hasta takibinde 2. ayda kaybedildi.

Hipotiroidi ve panhipopitiütiarizm tanısı alan hastalara uygun hormon tedavisi başlandı.

Dirençli kaşıntı nedeni ile PFIC grubundaki 5 hastaya eksternal bilier diverisyon yapıldı. Tedaviye yanıtız ve karaciğer yetmezliği bulguları gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu adayları oldukları için transplantasyon ile ilgili bilgilendirildi ve trasnplantasyon yapan merkezlere yönlendirildi.

5. TARTIŞMA

Kolestatik sarılık hangi yaşta görülürse görülsün acil tanısal araştırmanın yapılmasını gerektiren ciddi bir durumdur. Bununla birlikte kolestatik infantların pediatrik gastroenterolog ve alanında uzman hepatopatologların bulunduğu merkezlere geç yönlendirilmesi ve sarılığın selim bir durum olan fizyolojik indirekt hiperbilirubinemiden kaynaklandığı düşüncesi hala önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle 2 haftadan sonra sarılığı süren tüm bebeklerde total ve konjuge bilirubin ölçümleri yapılmalı ve bir kez konjuge hiperbilirubinemi tespit edildiğinde öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ışığında acil tanısal araştırma düzenlenmelidir. Hastalığa spesifik medikal ve cerrahi tedavilerin aynı zamanda optimal büyüme ve gelişmenin sağlanması, komplikasyonların önlenmesi için destek tedavisinin düzenlenmesi hayati önem taşımaktadır (161).

Etyolojik faktörler yaşla birlikte büyük değişiklikler göstermektedir. Neonatal dönemde kolestatik sarılık çoğunlukla bilier atrezi kaynaklı olmakla birlikte $>50'$ den fazlası intrahepatik kaynaklıdır. Çocuk ve adölesan dönemde de başta gelen nedenleri koledok kistleri ve safra taşı hastalığı gibi ekstrahepatik nedenler oluşturur. İntrahepatik kolestatik tablolar ise daha nadir görülen, oldukça heterojen hastalıklardan kaynaklanabilmektedir. Neonatal kolestazda intrahepatik nedenleri çoğunlukla idiopatik neonatal hepatit, enfeksiyonlar, parenteral nutrisyon ilişkili hepatit vb. hastalıklar oluşturur. Çocuk ve adölesanlarda ise intrahepatik kolestaz nedenlerinin başında viral hepatitler (hepatit A ve B), otoimmün karaciğer hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hasarı vb. yer almaktadır (196). Kolestaz ile başvuran bir hastada intrahepatik kolestaz ve ekstrahepatik kolestazın birbirinden ayırt edilmesi; ayrıca intrahepatik kolestaza yol açan patolojinin belirlenmesi hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının benzer özellikler göstermesi ve nonspesifik olması nedeni ile oldukça güç olmaktadır. Bu ayrım basitten karmaşığa birçok incelemenin yapılmasını gerektirmektedir. İdiopatik vakaların sayısı kolestaz mekanizmasında rol oynayan genlerin aydınlatılması ile belirgin bir azalma göstermekle birlikte hala kayda değer bir yüzdeyi işgal etmektedir ve bu durum intrahepatik kolestatik hastalıkların anlaşılmasında birçok yeni araştırmaya ihtiyaç duyulduğunun en önemli kanıtıdır. Bu çalışmada ilk iki yaşta kolestaz nedeni ile başvuran, karaciğer biyopsisi yapılmış ve intrahepatik nedenli kolestazı olan vakalar incelenmiştir. Böylece kolestatik hepatitler arasında daha nadir ve heterojen hastalıklar gurundan oluşan intrahepatik kolestaz

nedenlerinin, klinik, laboratuvar, histopatolojik özelliklerinin ve prognoza etki edebilecek faktörlerin incelenmesi ve hastanemiz verilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmada yer alan toplam 111 hastanın şikayetlerinin başlama yaşının ortalama $54,3 \pm 108,5$ (median: 10) gün, başvuru yaşının ortalama $210,2 \pm 371,7$ (median: 90) gün olduğu ve şikayetlerinin ortaya çıkma zamanı ile başvuru zamanı arasında önemli bir gecikme olduğu görülmüştür. Fakat bu durum hastaların çoğunun öncelikle başka referans merkezlerde bir süre takip edildikten sonra hastanemize yönlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmada yer alan hastaların çoğunun PFIC grubunda (37 hasta, %33,3) ve INH grubunda yer aldığı (24 hasta, %21,6), diğer grupların ise sıklık sırasına göre metabolik hastalık (20 hasta, %17,1), diğer grubu (17 hasta, %16,2), Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı (8 hasta, %7,2) ve sklerozan kolanjit grubu (5 hasta, %4,5) olduğu görülmüştür. İntrahepatik kolestaz nedenleri birçok farklı hastalığı içermektedir ve etyolojik nedenler etnik ve coğrafik olarak büyük değişiklikler göstermektedir.

1981 yılında M. Odievre ve arkadaşlarının Fransa'dan yayımlanan, intrahepatik kolestazda prognoza etki eden faktörleri incelemeyi hedefleyen çalışmasında 3 ay altında başvuran ve intrahepatik kolestazı olan 103 hasta incelenmiştir. Çalışmada hastaların tanı dağılımına bakıldığında 17 hasta (%16,5) alfa 1 AT eksikliği, 16 hasta (%15,5) intrahepatik safra yolu azlığı ve 70 hasta (%67,9) neonatal hepatit tanısı almıştır. Neonatal hepatiti tanısı almalardan 11 tanesinde enfeksiyöz etyoloji gösterilmiş ve 59 tanesi (%57,2) idiyomatik neonatal hepatit grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada alfa-1 AT eksikliği, intrahepatik safra yolu azlığı, INH grubunda ise aile öyküsü mevcut olanlarda prognozun kötü olduğu tespit edilmiş ayrıca kötü prognoz gösteren hastaların karaciğer biyopsisinde safra kanalı proliferasyonu ve fibrozisin daha şiddetli olduğu saptanmıştır (197).

Biliyer atreziyi diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayırmada kullanılabilir klinik özelliklerin incelendiği başka bir çalışma W.S. Lee ve arkadaşları tarafından Singapur'dan 2010 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada ilk 4 ayda sarılığı olan 146 hasta değerlendirilmiştir. İntrahepatik kolestazı mevcut olan 109 hastanın 63'ü INH (%57,7), 17'si enfeksiyöz (%15,6), 7'si metabolik hastalık (%6,4), 7'si TPN ilişkili kolestaz (%6,4), 5'i PFIC (%4,5), 5'i endokrin nedenler (%4,5)

grubunda yer almıştır. İntrahepatik kolestaz grubunda şikayetlerin ortalama 19 günde başladığı ve hastaneye başvuru yaşının ortalama 58 gün olduğu saptanmıştır. Fizik muayenede hastaların tamamında sarılık, %95'inde hepatomegali, %53'ünde splenomegali, %7'sinde asit, %36 'sında ise aralıklı ya da persistan akolik dışkı saptanmıştır. Persistan akolik dışkı, 4 cm'den büyük hepatomegali ve sert kıvamlı karaciğer varlığı bilier atrezi için sensitif bulgular olarak tespit edilse de spesifiteleri düşük bulunmuştur (198).

2014 yılında Tayvan'dan yayınlanan bir çalışmada ise intrahepatik kolestazda başvurudaki serum GGT değerinin prognozla ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada ilk bir yaşta kolestazı olan 135 infant yer almıştır. Başta gelen tanılar arasında %29 INH, %21 PFIC, %10,4 sitrin defekti tespit edilmiştir. Başlangıçta 75 ile 300 U/L arasında tespit edilen GGT değerinin iyi prognozla ilişkili olduğu, <75 U/L ile >300 U/L arasında olanlarda ise prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur (199).

Yine 2014 yılında E. Talachian ve arkadaşları tarafından İran'da yapılan bir çalışmada ilk 2 yaşta kolestazı olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada toplam 55 hasta yer almış, bunların 32 'si bilier atrezi 2 tanesi koledok kisti tanısı alırken geriye kalan 21 hasta intrahepatik kolestaz grubunda yer almıştır. İntrahepatik kolestazı olan 6 hasta (%28,7) intrahepatik safra kanalı azlığı, 6 hasta (%28,7) metabolik hastalık, 5 hasta (%23,8) INH, 1 hasta PFIC (%4.7) , 2 hasta siroz ve 1 hasta portal fibrozis olarak değerlendirilmiştir. Yine intrahepatik kolestaz grubunda fizik muayenede sarılık hastaların tümünde görülürken hepatomegali %52,3'ünde, akolik gayta %42,8'inde, splenomegali %23,8'inde tespit edilmiştir. Hastaların biyopsi incelemelerinde temelde lobular yapıda bozulma, hepatositlerde balonlaşma ve nekroz, dev hücre formasyonuna rastlanmıştır (200).

Farklı zaman dilimlerinde farklı coğrafyalarda yapılan bu çalışmalarda moleküler metodların kullanımı ve kolestazın patogenezinin aydınlatılmasında kaydedilen ilerlemelere bağlı olarak INH vakalarının sıklığının azaldığı ve ayrıca farklı etnik ve coğrafik bölgelerde etyolojinin değişken olduğu ama kolestaz farklı etiyojilerden kaynaklanıyor da olsa klinik bulguların büyük oranda benzerlik gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızda da etyolojik nedenler farklı çeşitlilik ve sıklıkta bulunmuş olmakla birlikte hastaların klinik özellikleri benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda PFIC ve metabolik hastalık gibi herediter hastalıkların diğer gruplara göre daha sık görülüyor olması ülkemizde akraba evliliği sıklığının

yüksek olmasının bir yansıması olarak düşünülebilir. Bunun başka bir göstergesi de tüm kohortta anne baba arasındaki akrabalık oranının %63,1 bulunmuş olmasıdır.

Tüm çalışma grubunda hastaların çoğunda başvuru yakınmalarını sarılık, karın şişliği, kaşıntı, gelişme geriliği gibi nonspesifik semptomların oluşturduğu hatta azımsanmayacak bir kısmının (%6,3) ise akolik dışkı gibi bilier atrezi ya da ekstrahepatik safra yolu patolojilerinin kardinal bulgularından biri ile başvurduğu görülmüştür. Ancak akolik dışkının ciddi hepatoselüler nedenlerden kaynaklı kolestazda da görülebildiği bilinen bir durumdur (201). Bilier atrezide ise hastalığın erken dönemlerinde pigmentli ya da aralıklı olarak pigmentli gayta çıkışı görülebilir (202). Fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde de benzer şekilde hastaların çoğunda farklı derecelerde transaminaz yüksekliği, bilirubin yüksekliği, INR de uzama saptanmıştır. Bu durum kolestatik hastalıklarda tek bir tanısal muayene bulgusu ve test olmadığının, hikaye, fizik muayene ve labortauvar incelemeleri bir arada düşünülerek daha ileri araştırmaların yapılması ve nedeni bilinmeyen tüm kolestaz tablolarında karaciğer biyopsisinin geciktirilmeden yapılması gerektiğinin güzel bir göstergesidir. Bu bilgi literatürde birçok çalışma ve derlemede vurgulanmıştır (168, 172, 198, 203-205).

Çalışmamızda 18'i erkek 6 'sı kız olmak üzere toplam 24 hasta (%21,6) INH tanısı almıştır. Tüm çalışma grubunda şikayetlerin en erken bu grupta ve ortalama $7,6 \pm 8$ günde başladığı, hastaların merkezimize ortalama $79,3 \pm 72$ günde başvurduğu ve 71 günlük bir gecikme olduğu görülmektedir. En erken başvuru bu grupta gözlenmiştir. Hastaların en sık şikayetinin sarılık olduğu (%100), bunu akolik dışkı (%33,3), kanama (%12,5) ve kusmanın (%12,5) takip ettiği görülmüştür. Alkolik dışkıya diğer gruplara göre daha sık rastlanmıştır. Hastaların %37,5'unda anne baba arasında akrabalık ve %8,3'ünde sarılıklı kardeş öyküsü mevcuttur. Perinatal dönem özelliklerinden SGA doğum %12,5, prematüre doğum %12,5, sepsis %8,4, menenjit %4,2, hipoglisemi %4,2 oranında tespit edilmiştir. Fizik muayene bulgularında ise sarılık hastaların %91,6'sında, hepatomegali %83,3'ünde, splenomegali %58,3'ünde, akolik gayta %8,3 'ünde tespit edilmiştir. Akolik dışkı şikayeti en sık bu grupta görülmesine rağmen hastaların tümünde gayta incelemesi ile bu özelliğe ilk muayenede ve takipte rastlanmamıştır. Bu durum ailelerin gayta rengini değerlendirmede doğru karar verememiş olması ile ya da gaytanın intermittan olarak akolik renk alıyor olması ile açıklanabilir. Hastaların %54,1'i iyi prognoz göstermiş, %45,8'i kötü prognoz göstermiş ve bunların 3'ü eksitus olmuştur. Çalışmamızda INH

grubundaki hastalar diğer gruplara göre daha sık akolik gayta şikayeti ile başvurmuştur fakat fizik muayenede bu farklılık tespit edilmemiştir ve INH'i diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayırmada spesifik bir klinik ya da laboratuvar özellik tespit edilmemiştir.

A.P. Mowat ve arkadaşlarının 1976'da yayınlanan çalışmasında (201) 71 INH hastası değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunda çalışmamıza benzer şekilde sarılığın ilk iki haftada başladığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada hastaların %40'ında düşük doğum ağırlığı mevcuttur ve bu oran bizim çalışmamızdan yüksektir. Fizik muayene bulguları arasında 5 cm den büyük masif hepatomegali hastaların % 20'sinde, herhangi bir büyüklükte palpe edilen dalak ise %53'ünde, akolik gayta %42'sinde tespit edilmiştir. Hastaların %50'si iyileşmiştir ve bizim çalışmamızda da benzer oranda iyileşme kaydedilmiştir.

F. Nishinomiya ve arkadaşlarının çalışmasında (206) 62 INH hastası değerlendirilmiş, çalışmamıza benzer şekilde erkeklerin daha sık olduğu görülmüştür. Çalışmada 40 erkek 22 kız yer almıştır. Düşük doğum ağırlığı yine çalışmamıza benzer şekilde hastaların %12'sinde gözlenmiştir. Fizik muayenede sarılık tüm hastalarda mevcutken %96'sında hepatomegali, %40'ında splenomegali saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların %80 'i iyileşmiş, %20 si kötü prognoz göstermiştir ve hastaların prognozlarının bizim çalışmamızdaki hastalardan daha iyi olduğu görülmektedir.

J. S Wang ve arkadaşlarının çalışmasında (207) 103 INH hastası izlenmiştir. Hastaların 74'ünün erkek 29'un kız olduğu ve erkeklerin bu çalışmada da çoğunlukta olduğu görülmektedir. Bu çalışmada hastaların şikâyetlerinin ortalama 9,25 günde başladığı ve hastaneye başvuru yaşarının ortalama 40 gün olduğu, 31 günlük bir gecikmenin mevcut olduğu tespit edilmiştir ve hastaların bizim çalışmamıza göre oldukça erken başvurduğu görülmektedir. Hastaların %9,7'sinde pozitif aile öyküsü mevcuttur ve bu oran bizim sonuçlarımızla benzer bulunmuştur. Fizik muayenede splenomegali hastaların %31'inde tespit edilmiştir. Hastalar ortalama 875 gün izlenmiş ve hastaların yaklaşık %54'ünde serum transaminaz ve bilirubin düzeyi normal değerlerine inmiş, çalışmada hiç ölüm gözlenmemiştir. Bu sonuçlarla iyileşen hastaların oranı çalışmamıza benzer bulunmuştur.

K. Spiroglou ve arkadaşlarının 2001 'de yayınlanan prospektif çalışmasında (208) 33 nonfamiliar INH hastası incelenmiş ve 12 yıllık izlem sonuçları sunulmuştur. Çalışmada yer alan hastaların 23'ü erkek, 10'u kız olduğu ve erkeklerin sayısının

bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların perinatal risk faktörleri arasında prematürite %42, sepsis %27, asfiksi %21, hipoglisemi %15 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda da INH grubu benzer risk faktörleri taşımaktadır. Hastaların %60'ında sarılık çalışmamıza benzer şekilde ilk iki haftada başlamış, fizik muayenede sarılık biri hariç tüm hastalarda tespit edilirken hepatomegali hastaların tümünde, splenomegali ise %57'sinde tespit edilmiştir. Hastaların 10'unda (%30) kötü prognoz gözlenmiş ve 2 hasta eks olmuştur.

INH tanısından kolestazi açıklayacak herhangi bir neden bulunamadığında bahsedilir ve önceki çalışmalarda INH tüm kolestaz vakalarının %60-70 'inden sorumlu tutulurken günümüzde idiopatik vakaların sayısı belirgin olarak azalmış ve bu gelişme kolestazın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve kolestazda rol oynayan genelerin aydınlatılmasına bağlanmıştır. Literatürde INH'in erkeklerde, SGA bebeklerde ve prematüre bebeklerde daha sık görüldüğü ve bu faktörlerin patofizyolojide rol oynadığı bildirilmiştir. INH'te sarılık genellikle hayatın ilk iki haftasında ortaya çıkmaktadır (209-211). Çalışmamızda da erkek cinsiyetin ağırlıkta olması, hastalarda prematürite, sepsis, SGA doğum öyküsüne rastlanmış olması ve sarılığın hastaların çoğunda ilk iki hafta içinde başlamış olması mevcut literatürle uyumludur.

Literatürde prognozun genellikle iyi olduğu ve mortalitenin %13-25 arasında olduğu (212) bildirilmiştir fakat farklı çalışmalarda farklı sonuçlar da mevcuttur. Danks ve arkadaşlarının çalışmasında (213) mortalite %30 oranında bildirilmişken Henriksen ve arkadaşlarının çalışmasında %55 oranında bildirilmiştir (201). Bizim çalışmamızda mortalite %12.5 oranında bulunmuştur. INH genellikle kendini sınırlayan ve iyi prognozlu bir tablo olarak bildirilmekle birlikte çalışmamızda kötü prognoz gösteren hastaların oranının yüksek (%45) olmasının nedeni bu çalışmada karaciğer biyopsisi yapılmış, biyopsi gerektiren progresif seyirli hastaların yer alması olabilir.

U. Matte ve arkadaşlarının 2010 yılında Amerika'dan yayınladıkları çalışmada (214) 51 INH hastası incelenmiş ve bu hastalara SERPINA1, JAG1, ATP8B1, ABCB11, ve ABCB4 geneleri için sekans analizi yapılmıştır. INH olarak sınıflandırılan hastaların 14'ünde bu çalışma ile spesifik tanıya ulaşılmıştır. İki hastada JAG1 geninde (Alagille sendromu), 1 hastada ABCB4 geninde (PFIC tip 3), 3 hastada ATP8B1 geninde (PFIC tip1) ve 8 hastada ABCB11 geninde (PFIC tip 2) hastalık nedeni olan homozigot mutasyon saptanmıştır. Benzer şekilde 2016 yılında M.

Shagrani ve arkadaşları Sudi Arabistan'dan yayınladıkları çalışmada (215) 0-18 yaş arasında ilerleyici karaciğer hastalığı ve kolestazi olan 98 hastayı incelemişler; hastalığa neden olabilecek 189 geni taramışlardır. Bu çalışmada çoğunluğu ABCB11 (16 hasta), ABCB4 (12 hasta), TJP2 (7 hasta) genlerinde olmak üzere 60 hastada hastlığa sebep olabilecek tipte mutasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmalar kolestatik hepatitte idiyopatiktan spesifik tanıya doğru değişen ilerlemeye örnek teşkil etmektedir.

Progresif familyal intrahepatik kolestaz grubunda 21'i erkek (%56,8), 16'sı kız (%43,2) olmak üzere 37 hasta (%33,3) yer aldı. Tüm çalışmada en sık görülme oranı bu grupta idi. On hasta (%27,02) PFIC1, 5 hasta (%13,51) PFIC2, 7 hasta (%18,9) PFIC3 grubunda yer alırken genetik mutasyon analiz çalışması yapılmayan ve klinik ve labortauvar özellikleri ile spesifik bir PFIC grubuna yerleştiremeyen normal GGT'li 15 hastaya (%13,5) PFIC1-2 tanısı koyuldu.

PFIC grubundaki hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $79,43 \pm 140,328$, başvuru zamanı ortalama $350,78 \pm 553,45$ gündü. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılıktı ve %91,89'u sarılık şikayeti ile başvurmuştu. Kaşıntı %51,35, kanama %24,3, ishal %21,6, akolik gayta %16,2, karın şişliği %13,5, büyüme geriliği ise %2,7 oranında başvuru yakınamaları arasında yer almakta idi. İshal şikayeti PFIC 1 grubunda 2, PFIC 1-2 grubunda 6 hastada mevcuttu ve PFIC 3 grubundaki hiçbir hasta ishal nedeni ile başvurmamıştı. Kaşıntı şikayeti istatistiksel olarak anlamı oranda en sık Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubu ile birlikte PFIC grubunda tespit edildi. Soygeçmiş özellikleri incelendiğinde kardeş ölümü öyküsü %21,6, ailede sarılıklı kardeş öyküsü %16,2, ailede kardeş dışı sarılıklı birey öyküsü %13,51 oranında tespit edildi ve hastaların %86,4'ünde anne baba arasında akrabalık vardı. Anne baba arasında akrabalık metabolik hastalık grubu ile birlikte en sık PFIC grubunda tespit edildi ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PFIC grubunun ailede sarılıklı birey ve kardeş ölüm öyküsünün en sık görüldüğü gruplardan biri olduğu tespit edildi. Fizik muayene bulguları arasında en sık sarılık tespit edildi ve hastaların %64,86'sında mevcuttu. Hepatomegali hastaların %64,8'inde, boy kısalığı %40,5'inde, splenomegali %32,4'ünde, malnütrisyon %24,3'ünde, cilt kuruluğu-kaşıntı izleri %21,6'sında, rikets bulguları %16,2'sinde tespit edildi. Boy kısalığı PFIC 1 grubunda 5 hastada, PFIC1-2 grubunda 10 hastada tespit edilirken PFIC 3 grubundaki hiçbir hastada saptanmadı. Kaşıntıya ait muayene bulguları da Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubu ile birlikte en sık bu grupta tespit edildi. PFIC hastalarının laboratuvar bulguları içinde GGT'nin diğer

intrahepatik kolestaz gruplarına göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. GGT'nin düşük olmasıyla karakterize olan PFIC 1 ve 2 hastaları nedeniyle bu beklenen bir sonuctur. Bu gruptaki hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında klinik ve laboratuvar değerleri arasında farklılık saptanmamıştır ancak hastaların çoğunun genetik tanısının olmaması ve PFIC 1-2 gibi iki farklı hastalığı içeren grubun büyük çoğunlukta olmuş olması bu sonuca yol açmış olabilir. PFIC grubundaki hastaların %50 si tedavi altında düzelme göstererek iyi prognozlu grupta yer almış, 2 hasta (%5,4) eksitus olmuştur.

FIC1 proteini karaciğer dışında gastrointestinal sistem, böbrek, pankreas gibi vücutta birçok dokuda eksprese edildiğinden eksikliğinde ekstrahepatik bulgular olan büyüme geriliği, ishal, ter testi anormallikleri, pankreatit, sensörinöral işitme kaybı görülebileceği literatürde bildirilmiştir (137). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ishal şikayeti en sık PFIC1 ve PFIC1-2 grubunda görülmüş ve yine boy kısalığı en sık bu gruplarda tespit edilmiştir. Sensörinöral işitme kaybı ya da ter testi anormalliği ise gruptaki hiçbir hastada saptanmamıştır.

PFIC tip 2'nin daha erken dönemde başladığı ve hastalığın daha persistan gidiş gösterdiği, inatçı kaşıntının görüldüğü, safra taşı ve hepatoselüler karsinom riskinin bu hastalarda arttığı bildirilmiştir. PFIC tip 3 hastalarında ise hastalık başlangıcının daha geç dönemde olabildiği ve PFIC tip 2 ye göre kaşıntının daha arka planda olduğu bilinmektedir (216). Çalışmamızda PFIC tip3 ile PFIC tip1-2 grubu hastalarda şikayetlerin başlangıç yaşı ve kaşıntı sıklığı açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak tüm çalışmada abdomen US'de safra taşına yalnızca iki hastada ve PFIC tip 1-2 grubunda rastlanmıştır. Hiçbir hastada izlemde hepatoselüler karsinom gelişmemiştir.

İki çalışma genetik tanısı mevcut olan yaklaşık 200 kadar PFIC tip1 ve 2 hastasını klinik prezentasyon ve hastalık prognozu açısından karşılaştırmıştır. Genel olarak PFIC tip 2 hastalarının daha ciddi hastalıklarının olduğu, PFIC tip 1 hastalarının ise ekstrahepatik manifestasyonlarla başvurdukları tespit edilmiştir. Ayrıca PFIC tip 1 hastalarının serum ALP düzeylerinin daha yüksek ve serum albümin düzeylerinin daha düşük olduğu, PFIC tip 2 hastalarının ise serum aminotransferaz, AFP düzeylerinin daha yüksek olduğu, bu hastalarda safra taşı hastalığı, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinom riskinin arttığı saptanmıştır. Kesin bir genotip-fenotip ilişkisi kurulamamla birlikte D482G mutasyonu taşıyan PFICtip 2 hastalarının daha yavaş seyirli bir gidiş gösterdikleri tespit edilmiştir (217, 218). Neonatal kolestaz ile başvurup GGT düşük saptanan hastalarda PFIC 1 ve 2 ayırıcı tanıda ilk sırada

düşünülmelidir. Ayrıca PFIC tip1 de ekstrahepatik semptomların görülmesi de normal GGT'li kolestazın tanısız araştırmasında yol gösterici bir özelliktir.

Alagille sendromu NOTCH2 ve JAG1 genlerinde otozomal dominant mutasyonla ortaya çıkan, penetransı yüksek ancak ekspresivitesi oldukça değişken genetik bir hastalıktır. Hastalar intralobuler safra kanalı azlığı ile karakterize kronik kolestaz, kardiyovasküler malformasyonlar (periferik pulmoner stenozdan Fallot tetralojisine uzanabilen çok çeşitli), vertebra defektleri, oküler anormallikler (posterior embriyotokson, optik sinir hipoplazisi vb), tipik yüz, renal, pankreatik ya da santral sinir sistemi anormallikleri gibi farklı gelişimsel bozuklukların kombinasyonları ile prezente olabilirler (219). Çalışmamızda 5'i Alagille sendromu olmak üzere toplam 8 hastada intrahepatik safra yolu azlığı tespit edilmiştir. Bu sendromda şikayetlerin ortaya çıkma zamanı hayatın ilk 6 haftasından adölesan döneme kadar değişkenlik gösterebilmektedir ve hastaların çoğu ilk 3 ayda başvurmaktadır (220-224). Bizim çalışmamızda hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $68,6 \pm 123,3$ gün başvuru zamanı ortalama $332,5 \pm 471,1$ gün olduğu görülmüştür. Alagille sendromu tanısı alan hastaların en sık şikayeti sarılık (%100) ve kaşıntı (%87,5) olduğu görülmüştür ve kaşıntı PFIC grubu ile birlikte en sık bu grupta saptanmıştır. Farklı çalışmalarda kaşıntının hastaların %80 ile %45 'inde görüldüğü ve inatçı karakterde olduğu bildirilmiştir (225, 226). Çalışmamızda Alagille sendromu hastalarının tümünde kardiyak anomali ve en sık periferik tipte pulmoner stenoz (%100), %60'ında kelebek vertebra, %60'ında tipik Alagille yüzü, %20 'sinde posterior embriyotokson tespit edilmiştir. Safra yolu azlığı hastaların tümünde gösterilmiştir. Safra yolu azlığı ise farklı çalışmalarda %75 ile %100 arasında tespit edilmiştir ve hastalığın erken dönemlerinde safra kanalı sayısında azalma belirgin olmayabilir (224, 227, 228). Ksantomlar ise %30-42 arasında görülebilir fakat genellikle hayatın ikinci yılından sonra ortaya çıktıkları rapor edilmiştir ve bizim hastalarımızda ksantomlara rastlanmamıştır (223, 225, 227). Periferik pulmoner stenoz ise %26-%73 oranında rapor edilmiştir (224, 226). Göz bulgularından en sık posterior embriyotokson görülmektedir ve farklı çalışmalarda %56-95 oranında tespit edilmiştir. Bu bulgu normal popülasyonda da görülebilen bir varyasyon olmakla birlikte Alagille sendromunda görülme sıklığı artmıştır (222, 226). Vertebra defektleri ise %24-87 sıklığında görülmektedir (221, 225). Bu sendromda prognoz değişken olmakla birlikte çocukluk çağı başlangıçlı vakaların daha iyi prognozla ilişkili oldukları ve kolestazın adölesan dönemde düzelebildiği ancak geç başlangıç gösteren vakaların daha kötü

prognazla seyrettiği, etkilenen organ-sisteme bağlı olarak mortalitenin %20-25 civarında olduğu literatürde bildirilmiştir (229, 230). Bizim hastalarımızda ölüm gözlenmemiştir ancak intrahepatik safra yolu azlığı grubunun %75'inde tedavi altında şikayetleri devam etmiş ve bu hastalar kötü prognozlu grupta yer almışlardır.

Çalışmada yer alan nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı tanısı alan 3 hasta mevcuttur. Nonsendromik safra yolu azlığı enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, toksik etkilenme, kromozomal anormallikler gibi birçok durumla ilişkili olarak bildirilmiştir (231, 232). V. Yehezkeley-Schildkraut ve arkadaşlarının 2003 yılında İsrail'den yayınladıkları çalışmalarında (128) kolestaz nedeni ile incelenen ve karaciğer biyopsisi ile nonsendromik safra yolu azlığı tanısı alan 10 hastanın izlemde 7'sinde spesifik bir tanıya ulaşıldığı (2 hasta CMV enfeksiyonu, 2 hasta PFIC, 1 hasta mitokondriyal DNA deplezyon sendromu, 1 hasta Nieman Pick tip C), 3'ünde ise etyolojinin belirlenemediği bildirilmiştir. Kahn ve arkadaşlarının çalışmasında 17 nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı tanılı hasta incelenmiş, 7 hastada spesifik tanıya ulaşılmıştır (233). N. Koçak ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı hastası incelenmiştir ve hiçbirinde spesifik bir etyoloji gösterilememiştir (234). İntrahepatik safra yolu azlığı gerçekte altta yatan hastalığa eşlik eden bir histopatolojik bulgu olup bu hastalarda ileri araştırmalar mutlaka yapılmalıdır.

Çalışmamızda 4 erkek (%80), 1 kız (%20) olmak üzere toplam 5 hastaya sklerozan kolanjit tanısı konulmuştur ve bu hastaların 4'ü primer sklerozan kolanjit tanısı alırken bir hasta Langerhans hücreli histiyositozis zemininde gelişen sekonder sklerozan kolanjit tanısı almıştır. Hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama 92 gün olarak bulunmuştur. Sklerozan kolanjit çocukluk çağda oldukça nadir görülen intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve tıkaçıcı fibrozisi ile karakterize bir hastalıktır ve çocuklarda kronik kolestaz ve bilier siroza neden olur. Literatürde sklerozan kolanjitin çocuklardaki heterojen tablosunu ortaya koyan altı büyük çalışma yayınlanmıştır (148, 235-239). Temelde 4 klinik formda görülebilir: 1- neonatal sklerozan kolanjit, 2-otoimmün hastalıklara eşlik eden sklerozan kolanjit, 3-otoimmün hastalıklar olmaksızın görülen sklerozan kolanjit, 4- Langerhans hücreli histiyositoz, immün yetmezlikler gibi hastalıklar zemininde gelişen sekonder sklerozan kolanjit. Hastalığın tam insidansı bilinmemektedir ve çalışmaların çoğu vaka raporları şeklindedir. Çalışmamızda sıklığı %4,5 olarak bulunmuştur. Oldukça nadir görülen bir hastalığın merkezimizde sık sayılabilecek bir oranda görülmesi

hastanemizin referans merkez olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın patogenezi bilinmemekle birlikte yayınlarda hastaların ebeveynleri arasında akrabalığın yaklaşık %40 oranında bildirilmiş olması ve etkilenmiş kardeşi olanlarda ortaya çıkma ihtimalinin artmış rapor edilmesi nedeni ile otozomal resesif bir geçiş düşünülmektedir (148, 236-240). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların %40'ında anne baba arasında akrabalık olduğu görülmüştür. Kabuki sendromu (subvalvüler aortik stenoz ve hipertrofik kardiyomyopati ile sklerozan kolanjit birlikteliği) ve neonatal iktiyozis-sklerozan kolanjit sendromu hastalığın iyi tanımlanmış ekstrahepatik manifestasyonlarını oluşturmaktadır (241-243) Hastaların büyük çoğunluğu bilier atreziyi taklit edecek şekilde sarılık ve akolik dışkı ile başvurduğundan, ayrıca histolojik incelemede de bilier atreziye çok benzer şekilde portal fibrozis ve yaygın düktüler reaksiyon tespit edildiğinden hastaların bilier atreziden ayrılması önem arzeden bir noktadır. Görüntüleme yöntemleri (ERCP, intraoperatif kolanjiografi) bu ayırmda en önemli tanısal araçlardır (148). Çalışmamızda hastaların tamamı sarılık, %60'ı ise akolik gayta şikayeti ile başvurmuştur. Langerhans hücreli histiositoz (LHH) temelde kemik ve cildin tutulduğu fakat gastrointestinal sistem, orta kulak, kemik iliği, santral sinir sistemi ve karaciğer tutulumunun da görülebileceği, nedeni bilinmeyen ve Langerhans hücrelerinin poliklonal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Literatürde yayınlanmış üç büyük seride LHH'lu çocukların tanı anında %30-35'inde karaciğer tutulumu olduğu ve %30 unda sklerozan kolanjit geliştiği bildirilmiştir (244-246). Çocuklarda sklerozan kolanjitin prognozunun kötü olduğu ve immunsupresif tedaviye rağmen bilier siroz geliştiği bilinmektedir (148, 235, 236). Çalışmadaki hastalarımızın tümünde klinik bulgular tedavi altında ilerlemeye devam etmiş ve hastalar kötü prognozlu grupta yer almıştır. Bu sonuç mevcut literatürle uyumludur.

Metabolik hastalık grubunda 5 hasta (%25) galaktozemi tanısı aldı. Tüm hastalarda idrarda redükktan madde pozitifliği ve tanı GALT aktivitesi ölçülerek kesinleştirildi. Tüm hastalara laktozsuz diyet tedavisi verildi. Galaktozemi kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir ve galaktoz metabolizmasında yer alan üç enzimden herhangi birinin eksikliğinden kaynaklanabilir. En sık enzim eksikliği galaktoz-1-fosfat üridil transeferaz (GALT) eksikliğidir. Galaktitol, galaktonat gibi toksik metabolitlerin dokuda birikmesi ile hepatosplenomegali, hepatik yetmezlik, renal tubuler disfonksiyon, hipotoni, katarakt, letarji gibi bulgular ortaya çıkar. Klasik tablosu galaktoz içeren diyet alımını takip eden ilk iki hafta içinde bebekte hipotoni,

letarji, hipoglisemi ve besin intoleransı bulguları gelişmesidir. Karaciğer etkilenmesine bağlı sarılık ve hepatomegali neredeyse değişmez klinik bulgularındandır. Tanıda ipucu idrarda glukoz yokken redükten madde pozitifliğinin tespit edilmesidir ve tanı eritrositlerde GALT aktivitesi ölçülerek kesinleştirilir. Tedavide laktozsuz diyet verilir (247). Ancak idrarda redükten madde pozitifliğinde kanda sekonder olarak galaktozun yükseldiği konjenital hepatit, hepatik arteriyovenöz malformasyonlar, sitrin eksikliği, tirozinemi tip 1, patent duktus venozus gibi nedenler de mutlaka akılda tutulmalıdır (248). Çalışmamızdaki hastaların hepsinde başvuru yakınması olarak sarılık ve karın şişliği olduğu görüldü. Tümünde anne baba arasında akrabalık mevcuttu ve 2 hastanın (%40) benzer şikayetlerle kaybedilmiş kardeş öyküsü vardı. Fizik muayenede hastaların tümünde sarılık ve hepatomegali, %60'ında asit, %60'ında splenomegali, %60'ında katarakt saptandı. M.S. Sarma ve arkadaşlarının 2015 yılında Hindistan'dan yayınladıkları çalışmalarında (249) 24 galaktozemi hastası incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların tümü sarılık ve %67'si beslenme güclüğü ile başvurmuş, fizik muayenede hastaların tümünde sarılık, hepatomegali ve splenomegali tespit edilirken katarakt %54'ünde, asit %54'ünde tespit edilmiştir ve bu sonuçlar çalışmamızla da benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda 2 hastada düşünülen Niemann-Pick Tip C otozomal resesif kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. NPC1 ve NPC2 genlerindeki mutasyonlar sonucu intraselüler kolesterol, glikosfingolipid ve sfingozin transportunda defektler oluşarak lipidler hüce içinde birikir ve hastalığın klinik semptomlarına yol açar. Klinik spektrumu çok geniştir, klasik olarak erken çocukluk döneminde hepatosplenomegali ve nörolojik bulgular ile prezente olur. Perinatal dönemde hepatosplenomegali, fetal asit, hidrops ve kolestatik karaciğer hastalığı görülebilir ve nörolojik bulgular eşlik etmeyebilir. Çalışmamızdaki hastaların ikisinin de başvuru yakınması sarılıktı ve her ikisinde de hepatosplenomegali mevcuttu. Nörolojik muayeneleri başvuru sırasında normaldi. Çok çeşitli klinik tablolar görülebildiğinden ve temel biyokimyasal incelemelerde nonspesifik sonuçlar elde edilebileceğinden tanı konulması oldukça güç olan bu hastalık sarılık yanında splenomegali ile başvuran hastalarda akılda tutulmalıdır (112).

Karın şişliği ve büyüme geriliği yakınması ile başvuran, fizik muayenede asit, hepatomegali ve maltütrisyon tespit edilen bir hasta tirozinemi tip 1 tanısı aldı. Tirozinemi tip 1 fumaril asetoasetat hidrolaz eksikliği neticesinde görülen kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Klasik klinik bulgusu karaciğer yetmezliği, aimonasidüri ve

rikets olmakla birlikte hastalar hepatomegali, asit, koagülopati ile de prezente olabilir. Bu hastalar uygun tedaviye rağmen hepatoselüler karsinom gelişimi için yüksek risk altındadırlar ve çocukluk döneminde tedaviye rağmen kanser gelişimi riski literatürde %37-40 civarında bildirilmiştir (250). Bizim hastamızda renal etkilenme ve rikets bulgularına rastlanmadı ancak karaciğerde çok sayıda displastik nodüller tespit edildi. Hastaya diyet, NTBC tedavisi verildi ve sonrasında izlemde karaciğer transplantasyonu yapıldı. Diğer metabolik hastalıklar içerisinde daha nadir görülmesine rağmen neonatal hepatit tablosuyla başvuran, ağır karaciğer etkilenmesi bulunan tüm infantlarda herediter tirozinemi tip 1 akılda tutulmalıdır.

Metabolik hastalık grubunda gelişme geriliği, genel durum bozukluğu, karın şişliği ve sarılık yakınması ile başvuran, fizik muayenesinde sarılık ve masif hepatosplenomegali saptanan, ayakta karın grafisi ve batın BT’de bilateral sürrenal kalsifikasyon mevcut olan bir hastanın lizozomal asit lipaz aktivitesi düşük saptandı. LIPA geninde mutasyon gösterilen hasta Wolman hastalığı tanısı aldı. Wolman hastalığı LIPA geninde mutasyon sonucu oluşan ve lizozomal asit lipaz aktivitesinin tam yokluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır ve oldukça nadir görülmektedir. İnsidansı yaklaşık 1/500000 olarak bildirilmiştir (251). Hastalar hayatın ilk haftalarında gelişme geriliği, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, dislipidemi, adrenal kalsifikasyon ile prezente olabilir. Hastalar genellikle hayatın ilk yılında kaybedilir (252). Daha öncesinde tek tedavi seçeneği kemik iliği transplantasyonu olan ve değişik derecelerde başarı şansı elde edilen bu hastalıkta günümüzde sebalipiaz alfa (rekombinant insan lizozomal asit lipaz enzimi, rhLAL), tedavisi hem erişkin hem çocuk ve infantlarda kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınmaktadır (252-259). Wolman hastalığı belirgin büyüme geriliği, masif hepatosplenomegali, lipoprotein anormalliyi, kolestaz ve hızlı ilerleyen karaciğer hastalığı olan tüm infantlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Sarılık, kusma ve nöbet geçirme şikayeti ile 6 günlükken başvuran bir hasta MMA tanısı aldı. Metil Malonik Asidemi (MMA), metilmalonil KoA’nın süksinil-KoA’ya dönüşümünde bozukluk sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Mitokondrial matriks enzimi olan metilmalonil-KoA mutazın (MCM) fonksiyonunun yetersizliği veya koenzimi olan 5’-deoksiadenozilkobalaminin sentezinde, hücre içine alınmasında, transportundaki bozukluk sonucu kanda, idrarda, vücut sıvılarında metilmalonik asit ve yan ürünleri birikmektedir (260, 261). Yenidoğan döneminde, emmeme, beslenme güçlüğü, hipotoni gibi klinik bulgular,

dehidratasyon, ağır metabolik asidoz gibi laboratuvar bulguları görülür (262, 263). Karaciğer tutulumu ve fonksiyonlarında bozulma hastalığın başlangıç bulgusu olmayabilir ve hastalık seyrinde gelişebilmektedir (262). Hastamızda hepatomegali ve kolestaz tablosu 9 aylıkken ortaya çıkmıştır. Hastamızda literatürde bildirilenden daha erken dönemde karaciğer etkilenmesi görülmüştür. MMA'da uzun dönemde bazal gangliyalarda tutulum, böbrek fonksiyonlarında bozulma, kardiyomyopati ve karaciğer tutulumu görülebilmekte ve bu etkiler biriken metabolitlerin toksik etkisi ve mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma ile açıklanmaktadır (264).

Metabolik hastalık grubunun geneli değerlendirildiğinde en sık başvuru yakınmasının sarılık (%80), karın şişliği (%60) ve kusma (%20) olduğu, şikayetlerin ortalama 26,45 günde başladığı görüldü. Karın şişliği şikayeti en sık metabolik hastalık grubunda mevcuttu. Soygeçmiş özellikleri arasında hastaların %80'inde anne baba arasında akrabalık ve %20'sinde kardeş ölümü öyküsü mevcuttu. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anne baba akrabalığı ve kardeş ölümü öyküsü en sık PFIC grubu ile birlikte metabolik hastalık grubunda tespit edildi. Fizik muayene bulguları arasında asit (%30) en sık bu grupta saptandı. Çalışmamızda hastaların organomegali boyutu kaydedilmemiş olmakla birlikte fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali açısından gruplar arasında fark bulunmazken karın şişliği şikayetinin ve asitin metabolik hastalık grubunda daha sık görülmesi bu grupta masif organomegalinin daha fazla olduğunun bir göstergesi olarak düşünülebilir. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde INR metabolik hastalık grubunda daha uzun bulundu. Kuzey ve batı ülkelerinden yapılan yayınlarda alfa-1 antitirpsin eksikliği intrahepatik kolestazın en sık metabolik nedeni ile olarak bulunmuş olmakla birlikte (265) çalışmamızda bu tanıyı alan hasta olmamıştır ve görülme sıklığının ülkemizde daha az olması bu sonucun nedeni olabilir. Kolestaz nedeni ile incelenen bir hastada anne baba akrabalığı, ailede kardeş ölümü veya metabolik hastalıklı birey varlığı durumunda metabolik hastalıklar mutlaka araştırılmalıdır.

Diğer hastalıklar grubunda 12'si erkek (%70,6), 5'i kız (%29,4) toplam 17 hasta yer aldı. Bu hastaların 2'si kistik fibrozis, 3'ü sepsis ilişkili hepatit, 1'i koyulaşmış safra sendromu, 1'i portosistemik şant, 1'i hipotiroidi, 1'i multipl hipofizer hormon eksikliği, 1'i otoimmün hemolitik anemi ilişkili dev hücreli hepatit, 1'i tümöral infiltrasyon, 3'ü siliopati, 2'si TPN ilişkili hepatit, 1'i ARC sendromu idi. Çalışmamızda enfeksiyon ilişkili kolestazın daha nadir rastlanmıştır ve bu hastalar

diğer grubu içinde sınıflandırılmıştır. Hepatotropik virüs enfeksiyonlarının çalışmaya dahil edilmemiş olması enfeksiyöz nedenlerin daha az görülmesine yol açmış olabilir.

Kistik fibrozis CTFR proteinin kodlayan gende mutasyonlar sonucu meydana gelen multiorgan tutulumunun görüldüğü, başlıca akciğer ve pankreas fonksiyonlarının etkilendiği bir hastalıktır. CTFR fonksiyonlarında bozulma neticesinde kolanjiyositlerde klor/bikarbonat değişimi ve buna bağlı bikarbonattan zengin sıvı sekresyonu bozulur. Koyulaşmış safra, safra kanallarında tıkaçlara, hepatosit ve kolanjiyositlerde toksik zedelenmeye neden olarak inflamasyon, duktal proliferasyon, myofibroblast aktivasyonu ve fibrozisle sonuçlanan karaciğer etkilenmesine yol açar. Biyopsi örnekleri bilier atrezi ile benzerlik gösterdiğinden bu iki durumun ayrımı önemlidir (266-269).

Silia fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar genel olarak siliopati olarak adlandırılmaktadırlar ve bu hastalıklarda karaciğerdeki silyalı hücreler olan kolanjiyositlerin de fonksiyonları bozulmaktadır (270, 271). Kolanjiyositler tek bir apikal primer silya içerirler ve bu silyalar hücreye ozmo-, mekano, kemoreseptör sinyalleri taşımaktadırlar. Bu sinyal iletimi kolanjiyosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (272). Siliopati grubunda bir çok sendrom (Meckel-Gruber, Bardet-Biedel) ve otozomal dominant polikistik börek hastalığı, otozomal resesif polikistik börek hastalığı, nefronofitizis gibi böbrek hastalıkları tanımlanmıştır (271, 273). Çalışmamızda siliopati grubunda yer alan iki hastada böbrek etkilenmesi (kistik böbrekler ve nefronofitizis) gösterilmiştir.

Çalışmamızda sarılık nedeni ile başvuran, fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve karın venlerinde belirginleşme tespit edilen bir hasta portosistemik şant tanısı almıştır. Portosistemik şantlar intrahepatik (portal ve ile hepatik ven arasında) ya da ekstrahepatik (portal ven ile inferior vena kava arasında) olarak görülebilen nadir ancak çocukluk çağda ciddi morbidite ile ilişkili olabilen malformasyonlardır. Portal venöz akımın karaciğer by pass etmesi nedeni ile hastalarda sekonder galaktozemi, hiperamonemi ve buna bağlı intrauterin gelişme geriliği, hepatik ensefalopati, zeka geriliği, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, kolestaz, benign ve malign karaciğer tümörleri, kalp yetmezliği görülebildiği literatürde birçok çalışmada bildirilmiştir. Semptomatik olan vakalarda şantın girişimsel metodlarla kapatılması önerilmektedir. Ancak şantın iki yaşa kadar spontan kapanabilmesi nedeni ile asemptomatik vakalarda yakın izlem uygulanabilmektedir (274). Bizim hastamızda

şant ilişkili olarak yalnızca kolestaz gelişmiş ve şant iki yaş öncesinde spontan kapanmıştır.

Çalışmamızda toplam 100 hastanın biyopsi bulguları değerlendirildi. Lobuler inflamasyona grupların tamamında farklı şiddetlerde ve en sık hafif şiddette (%55) rastlanmış olmakla birlikte INH ve PFIC grubunda diğerlerinden daha sık ve çoğunlukla hafif şiddette rastlandığı görülmüştür. Metabolik hastalık grubunda ise bu bulguya daha az sıklıkta (%29,4) rastlanmıştır. Portal inflamasyona da grupların tamamında ve çoğunlukla hafif şiddette (%74) rastlanmıştır. Dev hücre oluşumu grupların tamamında ve çoğunlukla nadir olarak gözlenmiştir ancak INH grubunun %38'inde orta şiddette tespit edilmiştir. Fibrozis en sık evre 3 düzeyinde görülmüştür ve bu farklılık metabolik hastalık ve sklerozan kolanjit grubunda daha sıklıkla evre 3 fibrozis mevcut olmasından kaynaklanmaktadır. Psödorozet oluşumuna grupların tamamında rastlanmıştır ve psödorozet oluşumunun tüm çalışmada en sık gözlenen histolojik veri (%92) olduğu tespit edilmiştir. Nekrotik hepatosit en sık INH grubunda (%71,4) tespit edilmiş, diğer gruplarda ise çoğunlukla görülmemiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Safra kanalı proliferasyonuna grupların tamamında rastlanmıştır ancak en sık metabolik hastalık (%70,6) ve sklerozan kolanjit (%100) grubunda tespit edilmiştir. Ekstramedüller hematopoezis gruplarda çoğunlukla gözlenmezken INH grubunun %61,2'sinde tespit edilmiştir. Hemosiderin birikimine çoğunlukla rastlanmamış sadece INH grubunun %14,3'ünde, metabolik hastalık grubunun %5,9'unda saptanmıştır. Safra tıkaçlarına grupların tümünde kanaliküler ve intraselüler olacak şekilde farklı şiddetlerde rastlanmıştır. Tarif edilen bu histolojik değişiklikler temelde kolestatik hepatitin hastalığa özgül olmayan nonspesifik değişiklikleridir ve biyopsi yapılma zamanına bağlı olarak aynı hastalık tablosunda dahi farklı şiddetlerde tespit edilebilirler. Histolojik özelliklerin yaşla birlikte de değişiklik gösterdiği düşünüldüğünde çalışma grubunda en erken başvuran ve en erken biyopsi yapılan grup olan INH grubunda nekrotik hepatosit, ekstramedüller hepatopoezis, inflamasyon gibi hepatoselüler kolestazın nonspesifik erken bulgularının daha sık görülmesi beklenen bir bulgudur. Bununla birlikte çalışmamız histolojik verilerin yaşla değişimini ayrıntılı gösterecek şekilde kurgulanmamış, histopatolojik veriler tanı gruplarına göre ele alınmıştır. Safra kanalı azlığına çoğunlukla intrahepatik safra yolları hipoplazisi grubunda ve grubun tamamında, safra kanalı dejenerasyonu ve fibrozisine yalnızca sklerozan kolanjit grubunda ve grubun tamamında, intralobuler ve perisinüzoidal fibrozise yalnızca metabolik hastalık

grubunda ve bu grubun %94,1'inde, yağlanmaya metabolik hastalık grubu dışında yalnızca bir hastada metabolik hastalık grubunun ise %82,3'ünde rastlanmıştır. Histolojik veriler prognoz ile karşılaştırıldığında lobuler inflamasyonun kötü prognoz gösterenlerde daha şiddetli ve daha sık görüldüğü ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca kötü prognozlu hastalarda portal inflamasyonun daha şiddetli olduğu ve fibrozisin daha ileri evrelerde tespit edildiği görülmüş ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. M. Odievre ve arkadaşlarının (197) çalışmasında da fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. İleri evre fibrozis, şiddetli portal inflamasyon ve lobuler inflamasyon hepatoselüler hasarın daha ağır olduğunun göstergeleri olabilir. Bu sonuçlarla hepatoselüler kolestazın özgül olmayan histolojik bulgularının (portal inflamasyon, lobuler inflamasyon, dev hücre oluşumu, psödorozet transformasyonu, nekrotik hepatosit vb.) grupların tümünde gözlenebilen nonspesifik bulgular olduğu ancak inflamasyonun ve fibrozisin şiddetinin prognozla ilgili fikir verebileceği ayrıca biyopside spesifik tanılara yönlendirebilecek yağlanma, safra yolu azlığı, perisinüzoidal ve intralobuler fibrozis, safra kanalı dejenerasyonu gibi bulguların tespit edilebileceği görülmektedir.

Bellomo-Brandao ve arkadaşları (275) tarafından 101 intrahepatik kolestazlı hasta değerlendirilmiş ve hastalar idiyopatik, genetik-endokrin-metabolik ve enfeksiyöz olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında ALT, AST, GGT, ALP, albumin, konjuge bilirubin değerleri arasında farklılık saptanmamış, sadece genetik-endokrin-metabolik grupta INR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bulguları da genel olarak bu sonuçlarla uyumludur. Metabolik hastalıklar grubunda INR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Klinik özelliklere bakıldığında ise kaşıntı şikayetinin Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda ve PFIC grubunda, akolik gayta şikayetinin INH grubunda, karın şişliği şikayetinin metabolik hastalık grubunda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Metabolik hastalık grubu ve PFIC grubunda anne baba arasında akrabalığın daha sık olduğu bulunmuştur ancak bu hastalıkların herediter olma özelliğinden dolayı bu beklenen bir bulgudur. Fizik muayenede kaşıntıya ait bulgulara Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı ve sklerozan kolanjit grubunda daha sık rastlanmıştır. Ayrıca serum GGT değeri ortalamasının sklerozan kolanjit grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Görüntüleme çalışmalarında ise HİDA sintigrafisi bulguları arasında farklılık saptanmazken US

bulgularında hepatoegalinin PFIC grubunda, splenomegalinin metabolik hastalık grubunda diğer gruplardan daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgularla intrahepatik safra yollarının ilk planda etkilendiği patolojilerde ve PFIC'te kaşıntı şikayetinin ve buna bağlı fizik muayene bulgularının çalışmamızda daha sık tespit edildiği, metabolik hastalıklarda organomegalinini, özellikle splenomegali ve asitin daha sık rastalanan bir bulgu olduğu, akolik gayta şikayetinin intrahepatik kolestaz nedenlerine bağlı olarak da görülebileceği ve daha sık olarak idiopatik neonatal hepatit grubunda şikayetler arasında yer aldığı söylenebilir. Ancak bu şikayet ve klinik bulguların hiçbirinin hastalığa spesifik olmadığı akılda tutulmalıdır. Bu bulgularla kolestatik hepatitlerde tanısal araştırmada karaciğer biyopsisinin önemi bir kez daha açığa çıkmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca prognoz ile klinik ve laboratuvar özellikler de karşılaştırıldı ve erkeklerde prognozun daha kötü olduğu ayrıca albümin kötü prognoz gösteren grupta daha düşük bulunduğu tespit edildi. Albümin karaciğer sentez fonksiyonlarının en iyi göstergelerinden biridir ve miktar olarak plazmada en yüksek oranda bulunan proteindir. Yarı ömrü uzun olduğu için düşüklüğü kronik karaciğer hastalığının bir göstergesidir. Ayrıca siroz ve asiti olan çocuklarda da albümin seviyesinin düşük olduğu ve prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (276, 277). Bizim çalışmamızda kötü prognozlu grupta albümin düzeyi düşük bulunmuş, ayrıca bununla ilişkili olacak şekilde kötü prognozlu grubun histolojik incelemesinde fibrozisin daha ileri evrede olduğu gösterilmiştir.

Sonuçta çalışmamızda intrahepatik kolestazı olan 111 hasta incelenmiş, etyolojik nedenler büyük farklılık göstermesine rağmen, semptomların, klinik ve laboratuvar bulgularının benzerlikler gösterdiği; kesin tanıya yönlendirecek sensitivitesi ve spesifitesi yeterli derecede yüksek tek bir inceleme metodu ya da laboratuvar çalışmasının olmadığı görülmüştür. Bu nedenle kolestazlı hastada kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım düzenlenmelidir. Semptomların başlangıç yaşı, aile öyküsü, akrabalık olup olmadığı, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve görüntüleme çalışmalarında elde edilen bilgilerin biyopsi verileri ile birleştirilmesi doğru tanıya ulaşma şansını artırmaktadır.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya %62,2'si erkek (69 kişi) %37,8'i kız (42 kişi), kız/erkek oranı 0,60 olmak üzere toplam 111 hasta dahil edildi.

2- Hastaların başvuru yaşının ortalama $210,23 \pm 371,788$ gün (7 ± 12 ay) (dağılım: 1 gün-9 yıl, median: 90 gün) olduğu görüldü.

3- Hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ortalama $54,32 \pm 108,551$ gün (2 ± 3.7 ay) (dağılım: 1gün-2 yıl, median: 10 gün) idi.

4- Hastaların ortalama izlem süresi $858,79 \pm 1263,732$ gün (2.3 ± 3.4 yıl) (dağılım: 1 gün-17 yıl, median: 365 gün) idi.

5- 111 kişiden 37'si (%33,3) PFIC, 5'i (%4.5) sklerozan kolanjit, 20'si (%18,01) metabolik hastalık, 8'i (%7,21) Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı, 24'ü (%21,6) INH, 17' si (%15,32) diğer hastalıklar grubunda yer aldı.

6- En sık başvuru yakınması olan sarılık 101 hastada (%90,9) mevcuttu. Karın şişliği 22 hastada (%19,8), kaşıntı 21 hastada (%18,9), akolik dışkı 20 hastada (%18,01) başvuru yakınmaları arasında yer aldı. Diğer şikayetler arasında kanama (14 hasta, %12,6) ishal (12 hasta %10,8), kusma (8 hasta % 7,2) ve büyüme geriliği (1 hasta % %0,9) yer almıştır.

7- Kaşıntı şikayeti en sık PFIC ve Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı gruplarında, karın şişliği şikayeti en sık metabolik hastalık grubunda mevcuttu.

8- Yetmiş hastanın (%63,06) anne baba arasında akrabalık mevcuttu ve bunların %52'si 1. derece kuzen evliliği idi. Anne baba arasında akrabalık en sık PFIC ve metabolik hastalık gruplarında tespit edildi.

9- Hastaların 27'sinde (% 24,32) en az bir tane pozitif aile öyküsü vardı. Kardeş ölümü 19 hastada (%17,1), sarılığı olan kardeş 11 hastada (%9,9) , ailede metabolik hastalıklı birey 3 hastada (%2,7) ve ailede kardeş dışı sarılıklı birey 8 hastada (%7,2) mevcuttu. Ailede sarılıklı birey en sık PFIC grubunda, kardeş ölümü öyküsü en sık PFIC ve metabolik hastalık grubunda tespit edildi.

10- 34 hastada (%30,6) en az bir perinatal risk faktörü varlığı tespit edildi. En sık tespit edilen perinatal risk faktörü SGA doğumdu ve 16 hastada (%14,41) mevcuttu.

11- Fizik muayene bulguları arasında en sık sarılık (87 hasta,%78,37) tespit edildi. Hepatomegali 75 hastada (%67,5), splenomegali 45 hastada (%40,5), boy

kısalığı 28 hastada (%25,2), malnütrisyon 25 hastada (%22,5), kaşıntı izleri-cilt kuruluğu 16 hastada (%14,41), asit 9 hastada (%8,1), akolik gayta 7 hastada (%6,3), rikets bulguları 7 hastada (%6,3), çomak parmak 1 hastada (%0,9) saptandı.

12- Fizik muayenede kaşıntı bulgularına en sık PFIC ve Alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda, asite en sık metabolik hastalık grubunda, kardiyak anomali ve vertebra anomalisine en sık alagille sendromu/nonsendromik safra yolu azlığı grubunda rastlandı.

13- Başvuru esnasında 70 hastanın (%63,06) anemisi, 12 hastanın (%10,8) trombositopenisi mevcuttu. Hastaların 107'sinde (%96,3) AST yüksekliği, 90'ında (%81,08) ALT yüksekliği saptandı. GGT 59 hastada (%53,1) yüksek bulundu. INR 44 hastada (%39,6) yüksekti.

14- Toplam 12 hasta (%10,8) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların 2 (%16,6)'si PFIC, 3 (%25)'ü INH, 3 (%25)'ü metabolik hastalık, 4 (%33,3)'ü diğer grubundaydı.

15- Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında GGT PFIC grubunda diğer gruplarda daha düşük bulundu. INR metabolik hastalık grubunda daha yüksek tespit edildi.

16- HIDA sintigrafisi bulguları açısından hasta grupları arasında farklılık saptanmazken batın US incelemede hepatomegali en sık PFIC grubunda, splenomegali en sık metabolik hastalık grubunda tespit edildi.

17- Prognoz açısından gruplar karşılaştırıldığında erkek hastalarda prognozun daha kötü olduğu ve kötü prognozlu grupta serum albümin değerinin daha düşük olduğu tespit edildi.

18- 100 hastanın biyopsi bulguları değerlendirildi ve lobuler inflamasyona INH ve PFIC grubunda daha sık rastlandı. Nekrotik hepatosit ve ekstramedüller hematopoezis INH grubunda daha sık görüldü. Safra kanalı dejenerasyonu ve fibrozisi sadece sklerozan kolanjit grubunda, yağlanma çoğunlukla metabolik hastalık grubunda tespit edildi.

19- Prognoz ile histolojik bulgular karşılatırıldı ve kötü prognozlu grupta lobuler inflamasyonun daha şiddetli olduğu görüldü. Ayrıca kötü prognozlu grupta portal inflamasyon ve fibrozis de daha şiddetli idi ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

20- Sonuçta çalışmamızda intrahepatik kolestazi olan 111 hasta incelenmiş, etyolojik nedenler büyük farklılık göstermesine rağmen, semptomların, klinik ve laboratuvar bulgularının benzerlikler gösterdiği; kesin tanıya yönlendirecek sensitivitesi ve spesifitesi yeterli derecede yüksek tek bir inceleme metodu ya da laboratuvar çalışmasının olmadığı görülmüştür. Bu nedenle kolestazlı hastada kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım düzenlenmeli, elde edilen bilgiler biyopsi verileri ile birleştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:115-28.
2. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis* 2006;10:27–53
3. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol*2013. p. 1035–78.
4. Boyer JL. New concepts of mechanisms of hepatocyte bile formation. *Physiol Rev.* 1980;60:303–26.
5. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol.* 1995;269:G467-G75.
6. Misra S, Varticovski L, Arias IM. Mechanisms by which cAMP increases bile acid secretion in rat liver and canalicular membrane vesicles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G316–G24.
7. Morita K, Furuse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:511-6.
8. Boyer JL. Tight junctions in normal and cholestatic liver: Does the paracellular pathway have functional significance? *Hepatology.* 1983;3:614–7.
9. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J Pathol.* 2012;226:300–15.
10. Phillips MJ. What is actin doing in the liver cell? . *Hepatology.* 1983;3:433–6.
11. Phillips MJ, Poucell S, Oda M. Biology of disease mechanisms of cholestasis. *Lab Invest.* 1986;54:593–608.
12. Layden TJ, Boyer JL. Influence of bile acids on bile canalicular membrane morphology and the lobular gradient in canalicular size. *Lab Invest.* 1978;39:110–9.
13. Alpini G, Roberts S, Kuntz SM, et al. Morphological, molecular, and functional heterogeneity of cholangiocytes from normal rat liver. *Gastroenterology.* 1996;110:1636–43.
14. Benedetti A, Bassotti C, Rapino K, Marucci L, Jezequel AM. A morphometric study of the epithelium lining the rat intrahepatic biliary tree. *J Hepatology.* 1996;24:335–42.
15. Boyer JL. Bile duct epithelium: Frontiers in transport physiology. *Am J Physiol.* 1996;270:G1–G5.
16. Kanno N, LeSage G, Glaser S, Alpini G. Regulation of cholangiocyte bicarbonate secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G612–G25.
17. Strazzabosco M, Spirli C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:244–53.
18. Kanno N, LeSage G, Glaser S, Alvaro D, Alpini G. Functional heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium. *Hepatology.* 2000;31:555–61.
19. Ekataksin W, Wake K. New concepts in biliary and vascular anatomy of the liver. *Progress in Liver Diseases.* 1997:1-30.
20. Yoon YB, Hagey LR, Hofmann AF, Gurantz D, Michelotti EL, Steinbach JH. Effect of side-chain shortening on the physiologic properties of bile acids: Hepatic transport and effect on biliary secretion of 23-nor-ursodeoxycholate in rodents. *Gastroenterology.* 1986;90:837–52.
21. Boyer JL. Mechanisms of bile secretion and hepatic transport In: Andreoli TE, Hoffman JF, Fanestil DD, Schultz SG, editors. *Physiology of Membrane Disorders*1986. p. 609-36.
22. Schonhoff CM, Ramasamy U, Anwer MS. Nitric oxide-mediated inhibition of taurocholate uptake involves S-nitrosylation of NTCP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G364–G70.
23. Elferink RPJO, Ottenhoff R, van Wijland M, Smit JJM, Schinkel AH, Groen AK. Regulation of biliary lipid secretion by mdr2 P-glycoprotein in the mouse. *J Clin Invest.* 1995;95:31-8.

24. Ballatori N, Jacob R, Boyer JL. Intrabiliary glutathione hydrolysis. *J Biol Chem.* 1986;261:7860–5.
25. Ballatori N, Truong AT, Ma AK, Boyer JL. Determinants of glutathione efflux and biliary GSH/GSSG Ratio in perfused rat liver. *Am J Physiol.* 1989;256:G482–G90.
26. Meijer DKF, Smit JW, Muller M. Hepatobiliary elimination of cationic drugs: The role of Pglycoproteins and other ATP-dependent transporters. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;25:159–200.
27. Klaassen CD. Biliary excretion of metals. *Drug Metab Rev.* 1976;5:165–96.
28. Barbhuiya MA, Sahasrabudhe NA, Pinto SM, et al. Comprehensive proteomic analysis of human bile. *Proteomics.* 2011;11:4443–53.
29. Zweers SJ, Booijs KA, Komuta M, et al. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 into bile: Towards defining the role of fibroblast growth factor 19 in the enterobiliary tract. *Hepatology.* 2012;55:575–83.
30. Rosen HR, Winkle PJ, Kendall BJ, Diehl DL. Biliary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1290–4.
31. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: A microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2003;278:38084–93.
32. Brauer RW, Leong GF, Holloway RJ. Mechanics of bile secretion: Effect of perfusion pressure and temperature on bile flow and secretion pressure. *Am J Physiol.* 1954;177:103–12.
33. Boyer JL. Effects of bile acids on bile secretion. In: Paumgartner G, Stiehl A, Gerok W, editors. *Bile Acids in Hepatobiliary Diseases Basic Research and Clinical Application.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 205–12.
34. Marinelli RA, Lehmann GL, Soria LR, Marchissio MJ. Hepatocyte aquaporins in bile formation and cholestasis. *Front Biosci.* 2012;17:2642–52.
35. Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem.* 1998;273:14659–62.
36. Garcia F, Kierbel A, Larocca MC, et al. The water channel aquaporin-8 is mainly intracellular in rat hepatocytes, and its plasma membrane insertion is stimulated by cyclic AMP. *J Biol Chem.* 2001;276:12147–52.
37. Lehmann GL, Larocca MC, Soria LR, Marinelli RA. Aquaporins: Their role in cholestatic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:7059–67.
38. Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Other causes of parenchymal liver disease. *BMJ.* 2001;322:290–2.
39. Bradley SE, Herz R. Permeability of biliary canalicular membrane in rats: Clearance probe analysis. *Am J Physiol.* 1978;235:E570–E6.
40. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5641–9.
41. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Eng J Med.* 1998;339:1217–27.
42. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: Molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev.* 2003;83:633–71.
43. Boyer JL. Nuclear receptor ligands: Rational and effective therapy for chronic cholestatic liver disease? *Gastroenterology.* 2005;129:735–40.
44. Hagenbuch B, Stieger B, Foguet M, Lubbert H, Meier PJ. Functional expression cloning and characterization of the hepatocyte Na⁺/bile acid cotransport system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:10629–33.
45. Hagenbuch B, Meier PJ. Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na⁺/bile acid cotransporter. *J Clin Invest.* 1994;93:1326–31.
46. Sztul ES, Biemersderfer D, Caplan MJ, Kashgarian M, Boyer JL. Localization of Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit to the sinusoidal and lateral but not canalicular membranes of rat hepatocytes. *J Cell Biol.* 1987;104:1239–48.
47. Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;201:205–59.

48. Shin HJ, Anzai N, Enomoto A, et al. Novel liver-specific organic anion transporter OAT7 that operates the exchange of sulfate conjugates for short chain fatty acid butyrate. *Hepatology*. 2007;45:1046–55.
49. Nies AT, Koepsell H, Winter S, et al. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver. *Hepatology*. 2009;50:1227–40.
50. Hayes JH, Soroka CJ, Rios-Velez L, Boyer JL. Hepatic sequestration and modulation of the canalicular transport of the organic cation, daunorubicin, in the rat. *Hepatology*. 1999;29:483–93.
51. Stolz A, Hammond L, Lou H, Takikawa H, Ronk M, Shively JE. cDNA cloning and expression of the human hepatic bile acid-binding protein – a member of the monomeric reductase gene family. *J Biol Chem*. 1993;268:10448–57.
52. Stolz A, Takikawa H, Ookhtens M, Kaplowitz N. The role of cytoplasmic proteins in hepatic bile acid transport. *Annu Rev Physiol*. 1989;51:161–76.
53. Sugiyama Y, Yamada T, Kaplowitz N. Newly identified bile acid binders in rat liver cytosol Purification and comparison with glutathione S-transferases. *J Biol Chem*. 1983;258:3602–7.
54. Martin GG, Atshaves BP, McIntosh AL, Mackie JT, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty-acidbinding protein (L-FABP) gene ablation alters liver bile acid metabolism in male mice. *Biochem J*. 2005;391:549–60.
55. Rembacz KP, Woudenberg J, Hoekstra M, et al. Unconjugated bile salts shuttle through hepatocyte peroxisomes for taurine conjugation. *Hepatology*. 2010;52:2167–76.
56. Zucker SD, Goessling W, Gollan JL. Kinetics of bilirubin transfer between serum albumin and membrane vesicles – insight into the mechanism of organic anion delivery to the hepatocyte plasma membrane. *J Biol Chem*. 1995;270:1074–81.
57. Zucker SD, Goessling W, Hoppin AG. Unconjugated bilirubin exhibits spontaneous diffusion through model lipid bilayers and native hepatocyte membranes. *J Biol Chem*. 1999;274(16):10852–62.
58. Soroka CJ, Pate MK, Boyer JL. Canalicular export pumps traffic with polymeric immunoglobulin A receptor on the same microtubule-associated vesicle in rat liver. *J Biol Chem*. 1999;274:26416–24.
59. Arias IM, Che MX, Gatmaitan Z, Leveille C, Nishida T, St Pierre M. The biology of the bile canaliculus. *Hepatology*. 1993;17:318–29.
60. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Ann Rev Biochem*. 1993;62:385–427.
61. Smith AJ, van Helvoort A, van Meer G, et al. MDR3 P-glycoprotein, a phosphatidylcholine translocase, transports several cytotoxic drugs and directly interacts with drugs as judged by interference with nucleotide trapping. *J Biol Chem*. 2000;275:23530–9.
62. König J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: Localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1461:377–94.
63. Stieger B, Meier Y, Meier PJ. The bile salt export pump. *Pflugers Arch*. 2007;453:611–20.
64. Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, van Herwaarden AE, Schinkel AH. The breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) affects pharmacokinetics, hepatobiliary excretion, and milk secretion of the antibiotic nitrofurantoin. *Mol Pharmacol*. 2005;67:1758–64.
65. Yu L, Gupta S, Xu F, et al. Expression of ABCG5 and ABCG8 is required for regulation of biliary cholesterol secretion. *J Biol Chem*. 2005;280:8742–7.
66. Moriyama Y, Hiasa M, Matsumoto T, Omote H. Multidrug and toxic compound extrusion (MATE)-type proteins as anchor transporters for the excretion of metabolic waste products and xenobiotics. *Xenobiotica*. 2008;38:1107–18.
67. Groen A, Romero MR, Kunne C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology*. 2011;141:1927–37.
68. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J Pathol*. 2012;226:300–15.

69. Helvoort A, Smith AJ, Sprong H, et al. MDR1 Pglycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell*. 1996;87:507-17.
70. Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch*. 2007;453:601–10.
71. Small DM. Role of ABC transporters in secretion of cholesterol from liver into bile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;100:4-6.
72. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:282–7.
73. Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al. Defect on multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1996;23:904-8.
74. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:134–46.
75. Groen A, Romero MR, Kunne C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology*. 2011;141:1927–37.
76. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet*. 1998;18:219–24.
77. Bull LN, Carlton VEH, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): Evidence for heterogeneity. *Hepatology*. 1997;26:155–64.
78. Cai SY, Gautam S, Nguyen T, Soroka CJ, Rahner C, Boyer JL. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology*. 2009;136:1060–9.
79. Paulusma CC, Oude Elferink RP. The type 4 subfamily of P-type AT-Pases, putative aminophospholipid translocases with a role in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1741:11-24.
80. Stapelbroek JM, Peters TA, van Beurden DH, et al. ATP8B1 is essential for maintaining normal hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:9709–14.
81. Lee W, Glaeser H, Smith LH, et al. Polymorphisms in human organic aniontransporting polypeptide 1A2 (OATP1A2): Implications for altered drug disposition and central nervous system drug entry. *J Biol Chem*. 2005;280:9610–7.
82. Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, Bull LN, Houwen RHJ. Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe Islands phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity. *Hepatology*. 1999;29:506–8.
83. Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: No catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatology*. 2003;39:447–52.
84. Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCCs): Importance for pathophysiology and drug therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2011. p. 299–323.
85. Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, et al. The sister P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem*. 1998;273:10046–50.
86. Noe J, Steiger B, Meier P. Functional expression of the canalicular bile salt export pump (BSEP) of human liver. *Gastroenterology*. 2002;123:1659–66.
87. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of *abcg2/bcrp* in biology and medicine 1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:381–410.
88. Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, Hobbs HH. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum Mutat*. 2001;18:359-60.
89. Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. *Br J Pharmacol*. 2011;164:1817–25.
90. Govindarajan R, Endres CJ, Whittington D, et al. Expression and hepatobiliary transport characteristics of the concentrative and equilibrative nucleoside transporters in sandwich-cultured human hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G570–G80.

91. Zamek-Gliszczyński MJ, Nezasa K, Tian X, et al. Evaluation of the role of multidrug resistance-associated protein (Mrp) 3 and Mrp4 in hepatic basolateral excretion of sulfate and glucuronide metabolites of acetaminophen, 4- methylumbelliferone, and harmol in Abcc3^{-/-} and Abcc4^{-/-} mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:1485–91.
92. Akita H, Suzuki H, Hirohashi T, Takikawa H, Sugiyama Y. Transport activity of human MRP3 expressed in Sf9 cells: Comparative studies with rat MRP3. *Pharm Res.* 2002;19:34–41.
93. Russel FG, Koenderink JB, Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): A versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:200–7.
94. Dawson PA, Hubbert M, Haywood J, et al. The heteromeric organic solute transporter alphabeta, Ost α -Ost β , is an ileal basolateral bile acid transporter. *J Biol Chem.* 2005;280:6960–8.
95. LaRusso NF, Masyuk TV. The role of cilia in the regulation of bile flow. *Dig Dis.* 2011;29:6–12.
96. Masyuk AI, Masyuk TV, LaRusso NF. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. *Dev Dyn.* 2008;237:2007–12.
97. Prandi D. Canalicular bile production in man. *Eur J Clin Invest.* 1975;5:1–6.
98. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. *Am J Physiol Rev.* 1995;269:G319–G27.
99. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77–103.
100. Snover DC, Horwitz CA. Liver disease in cytomegalovirus mononucleosis: a light microscopical and immunoperoxidase study of six cases. *Hepatology.* 1984;4:408–12.
101. Hasosah MY, Kutbi SY, Al-Amri AW, et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:208–13.
102. Khatib R, Siddique M, Abbass M. Measles associated hepatobiliary disease: an overview. *Infection.* 1993;21:112–4.
103. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2008;12:151–72.
104. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:574–85.
105. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007;45:230–41.
106. Suchy F.J, Sokol R.J, Balistreri WF. Liver Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(1):104.
107. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15:192.
108. Segal S, Berry GT, Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases.* 4 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 121–30.
109. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990;13:802–18.
110. Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74:4641.
111. Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol ester storage disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3551.
112. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;123:242.
113. Setchell KD, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(1):17.
114. Al-Hussaini A, Faqeih E, El-Hattab AW, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial DNA depletion syndrome associated with neonatal cholestasis and liver failure. *J Pediatr.* 2014;164:553.

115. Chen ST, Su YN, Ni YH, et al. Diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using high-resolution melting analysis and a clinical scoring system. *J Pediatr*. 2012;161:626.
116. Chappell S, Hadzic N, Stockley R, Guetta-Baranes T, Morgan K, Kalsheker N. A polymorphism of the alpha-1-antitrypsin gene represents a risk factor for liver disease. *Hepatology*. 2008;47(1):127-32.
117. Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Rapid and inexpensive detection of alpha-1-antitrypsin deficiency-related alleles S and Z by a real-time polymerase chain reaction suitable for a large-scale population-based screening. *J Mol Diagn*. 2007;9(1):99-104.
118. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology*. 2007;45(5):1313-23.
119. Campbell KM, Arya G, Ryckman FC, et al. High prevalence of alpha-1-antitrypsin heterozygosity in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(1):99-103.
120. Kalsheker NA. Alpha-1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):865-9.
121. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003;111(16):1851-4.
122. De Tommaso AMA, Rossi CL, Escanhoela CAF, Serra HG, Bertuzzo CS, Hessel G. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency by DNA analysis of children with liver disease. *Arq Gastroenterology*. 2001;38(1):63-8.
123. Francavilla R, Castellana SP, Hadzic N, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000(32):986-92.
124. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet* 2003;40:891-5.
125. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975;86:63-71.
126. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:580-6.
127. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant* 2010;14:622-8.
128. Yehezkely-Schildkraut V, Munichor M, Mandel H, et al. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: report of 10 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:546.
129. Jang JY, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical characteristics and VPS33B mutations in patients with ARC syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:348.
130. Zhou Y, Zhang J. Arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40:77.
131. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9:570-8.
132. Naveh Y, Bassan L, Rosenthal E, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis among the Arab population in Israel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:548-54.
133. Kagalwalla AF, Al Amir AR, Khalipha A, Sylven M, Al Ajaji S, Kagalwalla YA. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease) in Arab children. *Ann Trop Paediatr*. 1995;15:321-7.
134. Paulusma CC, Oude Elferink RPJ, Jansen PLM. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin Liver Dis*. 2010;30:117-24.
135. Alvarez L, Jara P, Sánchez-Sabaté E, et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet*. 2004;13:2451-60.
136. Groen A, Kunne C, Jongsma G, et al. Abcg5/8 independent biliary cholesterol excretion in Atp8b1 deficient mice. *Gastroenterology*. 2008;134:2091-100.
137. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:1-12.

138. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(1):S26–S35.
139. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology.* 2004;40:27–38.
140. Paulusma CC, Folmer DE, Ho-Mok KS, et al. ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. *Hepatology.* 2008;47:268–78.
141. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet.* 1997;61:630–3.
142. Evason K, Bove KE, Finegold MJ, et al. Morphologic findings in progressive familial intrahepatic cholestasis 2 (PFIC2): correlation with genetic and immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol.* 2011;35::687–96.
143. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 2 (ABCB4, MDR 3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics.* 2004;14:91–102.
144. Lang C, Meier Y, Stieger B, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:47–60.
145. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;124:1037–42.
146. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 2014;46:326.
147. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis.* 2011;31:3–10.
148. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:681–90.
149. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing Cholangitis: Pediatric Perspective. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:195–202.
150. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1039–56.
151. Vohra P, Haller C, Emre S, et al. Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000;136:537.
152. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology.* 2010;51:2061.
153. Debray FG, de Halleux V, Guidi O, et al. Neonatal liver cirrhosis without iron overload caused by gestational alloimmune liver disease. *Pediatrics* 2012;129:e1076.
154. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2007;27:243.
155. Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2012:325.
156. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics.* 2008;121:e1615-21.
157. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:85-9.
158. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev.* 2012;33:291–302.
159. Carter BA, Taylor OA, Prendergast DR, et al. Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR. *Pediatr Res.* 2007;62(3):301–6.
160. Craig JM, Landing BH. Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. *54.* 1952:321.

161. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, 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.
162. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child.* 1995;72:90–2.
163. Carmi R, Magee CA, Neill CA, Karrer FM. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am J Med Genet.* 1993;45:683–93
164. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children.* 3 ed. Cambridge Cambridge University Press; 2007.
165. Dellert SF, Balistreri WF. Neonatal cholestasis. In: WA W, editor. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management* 3ed. Ontario B.C. Decker; 2000.
166. Fahnehjelm KT, Fischler B, Martin L, Nemeth A. Occurrence and pattern of ocular disease in children with cholestatic disorders. *Acta Ophthalmol* 2011;89(2):143–50
167. Lee WS. Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:57–61.
168. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol.* 2002;7:153–65
169. Perlmutter DH. α 1-antitrypsin deficiency. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children* 3ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
170. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg.* 1997;32:1555–9
171. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman P, Shneider B. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 5 ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2008.
172. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18:121–7.
173. Wyllie R, Hyams JS. *Pediatric gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management.* 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
174. Nayak NC, Vasdev N. Neonatal cholestasis syndrome: identifying the disease from liver biopsy. *Indian Pediatr.* 2002;39:421–5.
175. Li MK, Crawford JM. The Pathology of Cholestasis. *Seminars in Liver Disease* 2004;24(1):21–42
176. Roy A, Finegold MJ. Biopsy diagnosis of inherited liver disease. *Surg Pathol Clin.* 2010;3:743–68.
177. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;8:67–81.
178. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric Hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:573–89.
179. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1997;25:519–23.
180. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1966;50:323–32.
181. El-Karaksy H, Mansour S, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, Taha G. Safety and efficacy of rifampicin in children with cholestatic pruritus. *Indian J Pediatr.* 2007;74:279–81.
182. Zellos A, Roy A, Schwarz KB. Use of oral naltrexone for severe pruritus due to cholestatic liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:787–9.
183. Müller C, Pongratz S, Pidlich J, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:865–70.

184. O'Donohue JW, Pereira SP, Ashdown AC, Haigh CG, Wilkinson JR, Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1041–5.
185. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: the King's college hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:149–54.
186. Montero JL, Pozo JC, Barrera P, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc.* 2006;38:2511–3.
187. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:152–6.
188. Carrion AF, Bhamidimarri KR. Liver transplant for cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis.* 2013;17:345–59.
189. Lemoine M, Revaux A, Francoz C, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6572–4.
190. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:431–5.
191. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *Journal of Hepatology* 2009;51(3):565 - 80.
192. Burris CA, Ashwood ER, Burns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4 ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006.
193. Marks PW, Glader B. Approach to Anemia in the Adult and Child. In: Hoffman F, Benz EJ, Shattil SJ, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 439-46.
194. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum Alpha Fetoprotein (AFP) Levels in Normal Infants. *Pediatric Research.* 1981;15:50.
195. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9.
196. Siew SM, Kelly DA. Evaluation of jaundice in children beyond the neonatal period. *Paediatrics and Child Health.* 2016;26(10):451 - 8.
197. Odievre M, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long-term prognosis for infants with intrahepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. *Arch Dis Child.* 1981;56:373-6.
198. Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singap.* 2010;39(8):648–54.
199. Lu FT, Wu JF, Hsu HY, et al. gamma-Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:695–701.
200. Talachian E, Bidari A, Mehrazma M, Nick-khah N. Biopsy-driven diagnosis in infants with cholestatic jaundice in Iran. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1048–53.
201. Mowat AP, Psacharopoulos HD, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis: review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child.* 1976;51:763–70.
202. Hartley J, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009;374:1704-13.
203. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol.* 2004;28:348–55.
204. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(1):S11–S6.
205. Finegold MJ. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. *Clin Liver Dis.* 2002;6:421–54.
206. Nishinomiya F, Abukawa D, Takada G, Tazawa Y. Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1996;38:242–7
207. Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase in infants with idiopathic neonatal hepatitis. *Eur J Pediatr.* 2006;165:795–801.

208. Spiroglou K, Chatziparasidis G, Karagiozoglou-Lamboudi TN, Xinias J, Demertzidou V, Patsiaura K. Idiopathic neonatal hepatitis: a long term follow-up study. *Ann Gastroentol.* 2001;14:112–7.
209. Kelly DA. Disease of the liver and biliary system in children. Blackwell Science. 1999: 21-2.
210. Danks DM, Campbell PE, Jack L, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child.* 1977;52:360-7.
211. Balisteri WF. Neonatal cholestasis: Lessons from the past, issues for the future. *Sem Liv Dis* 1987;7:Forewood.
212. Suita S, Arima T, Ishii K, Yakabe S, Matsuo S. Fate of infants with neonatal hepatitis: pediatric surgeons' dilemma. *J Pediatr Surg.* 1992;27:696–9.
213. Danks DM, Campbell PE, Smith AI, Rogers J. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child.* 1977;52:368-72.
214. Matte U, Mourya R, Miethke A, et al. Analysis of gene mutations in children with cholestasis of undefined etiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:488–93.
215. Shagrani M, Burkholder J, Broering D. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clin Genet.* 2016;92(1):52–61.
216. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4:25-36
217. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2010;53:170–8.
218. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology.* 2010;51:1645–55.
219. McCright B, Lozier J, Gridley T. A mouse model of Alagille syndrome: Notch2 as a genetic modifier of Jag1 haploinsufficiency. *Development.* 2002;129:1075– 82.
220. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431–35.
221. Narula P, Gifford J, Steggall MA, et al. Visual loss and idiopathic intracranial hypertension in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:348–52.
222. Nischal KK, Hingorani M, Bentley CR, et al. Ocular ultrasound in Alagille syndrome: a new sign. *Ophthalmology* 1997;104:79–85.
223. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:431–37.
224. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, et al. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:84–9.
225. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987;110:195–200.
226. Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty; severe morbidity throughout early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6:865–71.
227. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 1999;29:822–29.
228. 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;127:220–24.
229. Holt RI, Broide E, Buchman CR, et al. Orthotopic liver transplantation reverse the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:534–42.
230. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Does liver transplantation affect growth pattern in Alagille syndrome? *Liver Transpl.* 2000;6:582–7.
231. Desmet JD. The cholangiopathies. In: Suchy FJ SR, Balistreri WF, editor. *Liver Disease in Children.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 43–60.

232. Piccoli DA, Witzleben CL. Disorders of the biliary tract. Part I: intrahepatic bile ducts. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: BC Decker; 2000.
233. Kahn E, Daum F, Markowitz J, et al. Nonsyndromatic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood. *Hepatology*. 1986;6:890–901.
234. Koçak N, Gürakan F, Yüce A, Çağlar M, Kale G, Göğüş S. Nonsyndromatic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:44–8.
235. *Liver Disease in Childhood* 3ed. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. New York: Cambridge University Press; 2007.
236. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1042–9.
237. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:239–45.
238. Schrumpf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:553–62.
239. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421–31.
240. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology*. 2006;44:746–64.
241. Henckaerts L, Jaspers M, Van Steenberghe W, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene polymorphisms in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50:150–7.
242. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2003;38:210–7.
243. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:939–43.
244. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–14.
245. Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie WF. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2009;39:865–73.
246. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889–93.
247. Young S, Azzam R. Infantile cholestasis: approach and diagnostic algorithm. In: Guandalini S, Dhawan A, Branski D, editors. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 625–31.
248. Berry GT. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab*. 2012;106:7–11.
249. Sarma MS, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Mathias A. Classical galactosemia among Indian children: presentation and outcome from a pediatric gastroenterology center. *Indian Pediatr*. 2016;53:27–31.
250. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inher Metab Dis*. 1998;21:507–17.
251. Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Targeting Wolman disease and cholesteryl ester storage disease: disease pathogenesis and therapeutic development. *Curr Chem Genom Transl Med*. 2017;11:1–18.
252. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18(5):452–8.
253. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):25–37.

254. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(7):449-50.
255. Tolar J, Petryk A, Khan K, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(1):21-7.
256. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol.* 2014;61(5):1135-42.
257. Rader DJ. Lysosomal acid lipase deficiency — a new therapy for a genetic lipid disease. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1071-3.
258. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010—20.
259. Balwani M, Breen C, Enns GM, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology.* 2013;58(3):950—7.
260. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet.* 2006;142C:104—12.
261. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:1041—57.
262. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:1059—74.
263. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inher Metab Dis.* 2005;28:415—23.
264. Imbard A, Garcia Segarra N, Tardieu M, Broué P, Bouchereau J. Long-term liver disease in methylmalonic and propionic acidemias. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):433-40
265. Clayton PT. Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol.* 2002;7:49-63.
266. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:585—92.
267. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007;56:1153—63.
268. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology.* 2011;53:193—201.
269. 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;1:69—84.
270. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:880—93.
271. Masyuk T, Masyuk A, LaRusso N. Cholangiociliopathies: genetics, molecular mechanisms and potential therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:265—71.
272. Gradilone SA, Masyuk AI, Splinter PL, et al. Cholangiocyte cilia express TRPV4 and detect changes in luminal tonicity inducing bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:19138—43.
273. Perugorria MJ, Masyuk TV, Marin JJ, et al. Polycystic liver diseases: advanced insights into the molecular mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:750—61.
274. Franchi-Abella S, Branchereau S, Lambert V, et al. Complications of congenital portosystemic shunts in children: therapeutic options and outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:322—30
275. Bellomo-Brandao MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterology.* 2008;45:152-5.

276. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects studied with carbonate ^{14}C . *J Clin Invest.* 1969;48:344-9.
277. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis rate as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1967;182:38-44.