

Neonatal Kolestaz Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Neonatal Cholestasis Cases

Elif Sağ¹, Emine Esra Öztürk², Hatice Sonay Yalçın Cömert³, Yakup Arslan⁴, Süleyman Caner Karahan⁵, Murat Çakır¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Cite this article as: Sağ E, Öztürk EE, Yalçın Cömert HS, Arslan Y, Karahan SC, Çakır M. Retrospective Evaluation of the Neonatal Cholestasis Cases. J Acad Res Med 2021;11(1):90-96

ÖZ

Amaç: Neonatal kolestaz, hayatın ilk aylarında başlayan, safra yapımı veya ekskresyonunda bozulma sonucu direkt bilirubin artışı ve sarılıkla seyreden bir durumdur. Hastalara erken ve doğru tanı konulması tedavi başarısı ve prognoz açısından önemlidir. Bu çalışmada, neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş hastaların; demografik özellikleri, etiyolojik faktörleri, klinik bulguları, tedavi ve son durumlarını incelemeyi ve karaciğer nakli yapılan olguların etiyolojik faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya, Ocak 2005-Ocak 2018 yılları arasında neonatal dönemde (<6 ay) kolestaz tanısı alıp kliniğimizde en az altı ay süreyle takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların klinik seyirleri ve son durumları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelenerek kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 131 hastada (%61,1 erkek) sarılığın başlangıç yaşı ortanca 6 gündü (aralık: 1-180 gün). Hastaların 99'u (%75,6) intrahepatik kolestaz, 32'si (%24,4) ekstrahepatik kolestaz grubundaydı. İntrahepatik kolestaz grubunda; en sık total parenteral nütrisyon ilişkili kolestaz (%27,3), ekstrahepatik kolestaz grubunda en sık biliyer atrezi (%71,9) tespit edildi. Başlıca diğer nedenler; sistemik (%19,1), metabolik (%12,2), herediter kolestatik hastalıklar (%9,9) ve enfeksiyöz (%7,6) nedenlerdi. Biliyer atrezi hastalarında Kasai portoenterostomi zamanı ortanca 64 gündü (aralık: 28-180 gün). En yüksek (%44) mortalite oranı sistemik hastalık ilişkili kolestaz olgularındaydı. Karaciğer nakli (n=21, %16) en sık biliyer atrezili hastalara uygulandı.

Sonuç: Neonatal kolestazda erken tanı ve zamanında tedavi; mortalite, morbidite ve optimal prognoz için çok önemlidir. Akolik dışı varlığı, matürite, sarılığın erken başlangıcı ve yüksek gama-glutamil transferaz seviyeleri biliyer atreziyi düşündürmelidir. Erken cerrahi gerektiren biliyer atrezi ve tedavisi mümkün olan metabolik hastalıkların tanısı önemli olup karaciğer nakli bu hasta gruplarında sağkalım oranını artıran bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Biliyer atrezi, nakil, neonatal kolestaz

ABSTRACT

Objective: Neonatal cholestasis is a condition that begins in the first months of life and is accompanied by a direct increase in bilirubin and jaundice as a result of deterioration in bile production or excavation. Early and accurate diagnosis is important for treatment success and prognosis. In this study, we aimed to examine the demographic characteristics, etiological factors, clinical signs, treatment and final conditions of patients monitored for neonatal cholestasis and to determine the etiological factors of liver transplant patients.

Methods: Patients who were diagnosed with cholestasis in the neonatal period (<6 months) and followed up in our clinic for at least six months between January 2005 and January 2018 were included in the study. The clinical course and final status of the patients were recorded retrospectively.

Results: The median age of onset of jaundice in 131 patients (61.1% male) enrolled in the study was 6 days (range: 1-180 days). Ninety-nine (75.6%)

ORCID IDs of the authors: E.S. 0000-0003-3069-2872; E.E.Ö. 0000-0001-7628-0641; H.S.Y.C. 0000-0002-5281-4933; Y.A. 0000-0002-9079-1701; S.C.K. 0000-0001-5091-081X; M.Ç. 0000-0001-8789-8199.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Elif Sağ,

E-posta: drturkmen61@gmail.com



Geliş Tarihi/Received Date: 02.03.2021 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 10.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

patients were in the intrahepatic cholestasis group, and 32 (24.4%) were in the extrahepatic cholestasis group. In the intrahepatic cholestasis group, total parenteral nutrition-related cholestasis (27.3%) was the most common, and biliary atresia (71.9%) was the most common in the extrahepatic cholestasis group. Other main reasons were systemic (19.1%), metabolic (12.2%), hereditary cholestatic diseases (9.9%) and infectious (7.6%) causes. The median time of Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia was 64 days (range: 28-180 days). The highest (44%) mortality rate was in the patients with systemic disease-related cholestasis. Liver transplantation (n=21, 16%) was the most frequently performed in patients with biliary atresia.

Conclusion: Early diagnosis and timely treatment are very important for the optimal prognosis in neonatal cholestasis. The presence of acholic stools, maturity, early onset of jaundice and high gamma-glutamyl transferase levels should suggest biliary atresia. Early surgical treatment is warranted once the diagnoses was made, and liver transplantation is a treatment method that increases survival rate in these patient groups.

Keywords: Biliary atresia, transplant, neonatal cholestasis

GİRİŞ

Neonatal kolestaz, hayatın ilk aylarında başlayan, safra yapımı veya ekskresyonunun bozulması sonucu direkt (konjuge) bilirubin artışı ve sarılıkla seyreden bir durumdur (1). İnsidansı 2.500 canlı doğumda 1 olarak bilinmektedir (2). Konjuge bilirubin ve safra asitlerinin artması sonucu, toksin bileşenler karaciğerde hasara yol açmakta ve hepatobiliyer disfonksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle sarılık ile başvuran bir hastada, sarılığın kolestatik olup olmadığının ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir.

Prematürler başta olmak üzere yenidoğan bebekler kolestaza yatkındır. Perinatal dönemde, kanaliküler yapı ve fonksiyonda düzensizlik, hipomotilite ve paraselüler permeabilite artışı olmakta, hepatik immatürite ve safra akışında azalma görülmektedir. Bu nedenle yenidoğan bebekler kolestaza yatkındır. Hepatik maturasyon yaklaşık ilk bir yılda tamamlanmaktadır. Bu nedenle neonatal kolestazın yaş aralığı ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Çoğu çalışmada yaklaşık ilk altı ay olarak kabul edilmiştir (3).

Neonatal kolestazın en sık nedeni intrahepatik kolestaz (%60-70) olup bu olguların da büyük kısmını idiyopatik neonatal hepatit (İNH) oluşturmaktadır (4). İNH, bir tanıdan çok etiyolojisi bulunamayan ya da mevcut tetkiklerle spesifik tanı konulamayan hasta grubunu kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda, kolestatik infantların yarısından çoğunun İNH'li hastalar olduğu belirlenmiş olsa da klinik ve moleküler gelişmeler sayesinde son yıllarda İNH tanı oranı azalmıştır (5). Enfeksiyonlar [toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs, TORCH ve sifiliz], endokrinopatiler (hipotroidi, hipopituitarizm, adrenal yetmezlik), sistemik hastalıklar, genetik-kromozomal bozukluklar, metabolik hastalıklar, total parenteral nütrisyon (TPN), herediter kolestatik hastalıklar ve anatomik bozukluklar diğer intrahepatik kolestaz nedenleridir (6). Ekstrahepatik kolestazlı hastaların çoğu biliyer atrezi (BA) tanısı almaktadır. Farklı merkezlerden bildirilen etiyolojik çalışmalarda BA, tüm neonatal kolestazlı olguların yaklaşık %25-35'ini oluştururken, diğer başlıca nedenler ise genetik bozukluklar (%25), metabolik hastalıklar (%20) ve alfa-1 antitripsin eksikliğidir (%10) (7). Son yıllarda prematür ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaşam oranlarının artması sonucu TPN ile ilişkili neonatal kolestaz olgularının da sıklığı artmaktadır.

Neonatal kolestazlı hastalara erken ve doğru tanı konulması, tedavi başarısı ve prognoz açısından çok önemlidir. Bu hastaların değerlendirilmesi, kolestatik sendrom çeşitliliği ve klinik bulguların hastalıklara spesifik olmaması nedeniyle zordur. Ancak klinik ve

moleküler gelişmeler sayesinde ayırıcı tanı son yıllarda daha kolay yapılabilmektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen neonatal kolestazlı olguların; demografik özellikleri, etiyolojik faktörleri, klinik bulguları, tedavi ve son durumlarıyla incelenmesi ve bu verilerin literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması planlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda, Ocak 2005-Ocak 2018 yılları arasında neonatal kolestaz tanısı alan (0-6 aylık) ve en az altı ay süreyle takip edilen hastalar dahil edildi. 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 edildi (5,8). Hastaların; demografik özellikleri, etiyolojik faktörleri, klinik bulguları, tedavi ve son durumları incelenip, karaciğer nakli yapılan olguların etiyolojik faktörleri belirlendi.

Kolestaz nedenleri, ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz olarak gruplandırıldı. İntrahepatik kolestaz; i) İNH, ii) metabolik hastalıklar, iii) herediter kolestatik sendromlar, iv) enfeksiyöz hastalıklar, v) sistemik hastalıklar, vi) toksinler (TPN, ilaç), vii) safra yollarının anatomik bozuklukları, viii) tanı konulamayan kolestatik hasta grubu şeklinde, ekstrahepatik kolestaz ise i) BA, ii) koledok kistleri, iii) biliyer hipoplazi, iv) kolelitiazis şeklinde sınıflandırıldı (9).

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (onay no: 2016/128, onay tarihi: 21.09.2016). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Etik Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Hastalardan onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "SPSS® for Windows version 22.0" kullanılarak yapıldı (IBM Corp., Released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA). Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, devamlı değişkenler için ortalama ± standart sapma minimum, maksimum, ortanca olarak verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 131 hasta alındı [%61,1 erkek, ortanca yaş; 35 gün (aralık: 1-180 gün)]. Hastaların sarılık başlangıç yaşı ortanca; 6 gün (aralık: 1-180 gün) idi. Kırk üç hastada (%32,8) prematürite, 43 hastada ise (%32,8) anne baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Sarılık dışında tespit edilen bulgular; hepatomegali (n=102, %77,9), splenomegali (n=48, %36,6), akolik dışkı (n=46, %35,1), umbilikal herni (n=9, %6,9), ekstremitte anomalisi (n=7, %5,3) ve atipik yüz görünümü (n=7, %5,3) idi. Hastaların başvuru anındaki demografik ve klinik özellikleri bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastalar tanılarına göre iki gruba ayrıldı. 32 (%24,4) hastada ekstrahepatik kolestaz, 99 (%75,6) hastada ise intrahepatik kolestaz tespit edildi. Hastaların son tanıları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Ekstrahepatik kolestazlı hastaların %71,9'unu, tüm kolestazlı hastaların ise %17,6'sını BA (n=23) oluşturmaktaydı. BA olan hastaların 22'sine (%95,7) intraoperatif kolanjiyografi ile tanı konulduktan sonra Kasai portoentrostomi yapıldı. Kasai portoentrostomi yapıma yaşı ortalama 68,6±33,5 (ortanca: 64 gün, aralık: 28-180) gündü. Bir hastaya (%4,3) geç başvurduğu için (225. gün) Kasai operasyonu yapılamadan takibinde karaciğer nakli uygulandı. Kasai operasyonu yapılan 22 hastanın 10'una (%43,5) karaciğer nakli yapıldı (hepsi canlı donör). Nakil yapılan hastaların tümü (n=11, %47,8) yaşamakta olup şimdiki yaşları ortanca 6,8 yıldır (aralık: 0,9-13,5 yıl). Nakil yapılmayan 12 hastanın üçü (%25)

nakil için listede beklemekte iken dekompanse siroz nedeni ile kaybedildi. Yaşayan dokuz hastanın (%39,1) karaciğer fonksiyonları değerlendirildiğinde; yedi hasta (%30,4) kompanse siroz, iki hasta (%8,7) ise dekompanse siroz nedeni takip edilmektedir. Tüm BA hastaları içinde eksitus olan üç (%13) hasta, sağ kalan 20 (%87) hasta vardır. Diğer ekstrahepatik kolestaz nedenleri (n=9); koledok kisti (n=5), biliyer hipoplazi (n=2) ve kolelitiazis (n=2) idi. Koledok kisti olan beş hastaya kistektomi, biliyer hipoplazisi olan bir hastaya eksternal drenaj, kolelitiazisi olan bir hastaya kolesistektomi uygulanmış olup diğer hastalar medikal tedavi ile takip edildi.

İntrahepatik kolestaz grubundaki hastaların çoğunu TPN ilişkili kolestaz oluşturmaktaydı (n=27, %27,3). Olguların 21'i (%77,8) prematür olup TPN endikasyonları; nekrotizan enterokolit (NEK) (n=13, %48,1), kısa barsak sendromu (n=7, %36), sepsis (n=5, %18,5), Pierre-Robin varyantı (n=1, %3,7) ve anatomik problemlerdi (n=1, %3,7). Hastalara tedavi protokolü olarak siklik yağ desteği (n=27, haftada üç gün 1 gr/kg/gün lipid), ursodeoksikolik asit (n=22, 15 mg/kg/gün), N-asetilsistein (n=4, 5 mg/kg/saat-5 gün), omega-3 (n=1, 1-2 mL/kg) tedavisi verildi. Takibinde, beş hasta sepsis nedeniyle kaybedildi (ikisi mantar sepsisi, üçü kataterle ilişkili sepsis). Yaşayan hastaların (n=22, %77,8) ortalama izlem süresi ortanca 5,6 yıl (aralık: 1-11,5 yıl) olup son başvurularında karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Metabolik hastalıklar grubunda (n=16, %16,2); dört hasta (%25) galaktozemi (homozigot Q188R mutasyon), dört hasta (%25) tirozinemi, iki hasta (%12,5) kistik fibrozis (CFTR geni; p.F508del homozigot mutasyon), bir hasta (%6,3) Wollman hastalığı tanısı aldı. Beş hasta (%31,3) ise metabolik testlerinde non-spesifik değişiklikler, akrabalık öyküsü, bebek ölüm öyküsü, koagülopati ve asit olması nedeniyle olası metabolik hastalık olarak nitelendirildi.

Tablo 1. Hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri

Başvuru anındaki demografik özellikler	Hasta sayısı (n=131) n (%)
Başvuru yaşı, gün	
Ortalama ± SS	45,2±41,3
Ortanca	35
≤30 gün, n (%)	52 (39,7)
31-90 gün, n (%)	63 (48,1)
91-150 gün, n (%)	9 (6,9)
151-180 gün, n (%)	7 (5,3)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	51 (38,9)
Erkek	80 (61,1)
Sarılığın başlama yaşı, gün	
Ortalama ± SS	22,7±35,0
Ortanca	6
<15 gün, n (%)	81 (61,8)
≥15 gün, n (%)	50 (38,2)
Prematürite, n (%)	43 (32,8)
34-37 hafta	23 (53,5)
30-33 hafta	12 (27,9)
<30 hafta	8 (18,6)
Akrabalık, n (%)	43 (32,8)
SS: standart sapma	

Tablo 2. Hastaların tanılara göre dağılımı

Lokalizasyon	Etiyoloji	Hasta sayısı; n	(%)	Toplam
Ekstrahepatik kolestaz	Biliyer atrezi	23	17,6	%24,4
	Koledok kisti	5	3,8	
	Kolelitiazis	2	1,5	
	biliyer hipoplazi	2	1,5	
İntrahepatik kolestaz	TPN ilişkili kolestaz	27	20,7	%75,6
	Sistemik hastalık ile ilişkili	25	19,1	
	Metabolik nedenler	16	12,2	
	herediter kolestatik hastalıklar	13	9,9	
	Enfeksiyonla ilişkili	10	7,6	
	Tanı konulamayan	4	3,1	
	İdiyopatik neonatal hepatit	2	1,5	
	Anatomik bozukluk	2	1,5	
TPN: total parenteral nütrisyon				

Tüm hastaların tedavileri incelendiğinde; galaktozemisi olan hastalara laktozsuz diyet, tirozinemisi olan hastalara diyet ve NTBC (1 mg/kg), kistik fibrozisi olan hastalara ise medikal tedavi (pakreatik enzim replasmanı, orta zincirli trigliserid yağ desteği ve A, D, E, K vitamini) başlandı. Hastaların takibinde; 10 hastaya medikal tedavi ve diyet uygulanmış olup Wollman hastalığı olan ve olası metabolik hastalık kabul edilen üç hasta (n=4, %25) kaybedildi. Tirozinemisi olan iki hastanın birine hepatoselüler karsinom, diğerine ise dekompanse siroz nedeniyle karaciğer nakli yapıldı (biri kadavradan, biri anneden canlı donör).

Herediter kolestatik sendromlu hastaların (n=13, %13,1); yedisi (%53,8) progresif familial intrahepatik kolestatik (PFİK, üçer hastada ABCB4 gen; p.Ala953Asp homozigot mutasyon-PFİK-3 ve ABCB11 gen; p.E1302 homozigot mutasyon-PFİK-2, bir hastada ATP8B1 gen; 18q21.31 homozigot mutasyon-PFİK-1), altısı (%46,2) Alagille sendromu tanısı aldı. Toplam beş hastaya karaciğer nakli uygulandı. Nakil yapılan PFİK hastalarının (n=4, %57,1) nakil sırasındaki yaşı ortanca 29,5 ay (aralık: 5-66 ay) olup tümü yaşamakta ve şuanki yaşları ortanca 8,8 yıldır (aralık: 3,7-13,5 yıl). Alagille sendromu olan hastaların birine (%16,7) iki aylıkken karaciğer nakli (canlı donör) yapıldı ancak nakilden sekiz ay sonra organ rejeksiyonu nedeni ile kaybedildi. Nakil yapılmayan beş hastanın (%83,3) ikisi nakil için listede beklemekte iken kaybedildi. Yaşayan hastaların (n=3) ortalama izlem süresi ortanca 9,7 yıldır (aralık: 9,2-10,2 yıl).

Enfeksiyöz gruptaki hastalar (n=10, %10,1) tüm kolestatik hastaların %7,6'sını oluşturmaktaydı [konjenital CMV (n=4, %40), toksoplazma enfeksiyonu (n=1, %10) ve sepsis ilişkili kolestatik (n=5, %50)]. Sepsisi olan hastaların dördünde piyelonefrit *Escherichia coli* (*E. coli*), birinde ise nazokomiyal sepsis mevcuttu. Bu hastalardan ikisi [%20, CMV (n=1), nazokomiyal sepsis (n=1)] kaybedildi.

Sistemik hastalık ile ilişkili kolestatik grubundaki hastalar (n=25, %25,3) tüm kolestatik hastaların ise %19,1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların sekizinde (%32) genetik-kromozomal hastalık [artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestatik (ARC) (n=3), Down sendromu (n=1), trizomi 13 (n=1) ve genetik sendrom (n=3, multipl konjenital anomaliler)], yedisinde (%28) endokrinopati [konjenital hipotiroidizm (n=5), hipopitüitarizm (n=1), adrenal yetmezlik (n=1)], dokuzunda (%36) hematolojik-immünolojik hastalıklar [kronik hemolitik hastalık (n=4), neonatal hemokromatozis (n=2), hemofagositik lenfositosis (HLH, n=1), immün yetmezlik (CVID, n=1), otoimmün dev hücreli hepatit ve otoimmün hemolitik anemi (n=1)] ve birinde ise (%4) konjenital kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi, aort kapak displazisi, pulmoner stenoz) mevcuttu. Genel olarak bakıldığında, en yüksek mortalite (n=11, %44) bu grupta olup kaybedilen hastaların; altısında genetik-kromozomal hastalık (üçer hasta genetik sendrom ve ARC), birinde endokrinopati (konjenital hipotiroidi), üçünde hematolojik-immünolojik hastalık (biri HLH, biri neonatal hemokromatozis, diğeri immün yetmezlik) ve birinde ise konjenital kalp hastalığı bulunmaktaydı. Bu grupta sadece bir hastaya (otoimmün dev hücreli hepatit+ otoimmün hemolitik anemi) dekompanse siroz nedeniyle dört aylıkken karaciğer nakli (canlı donör) yapıldı. Nakil yapılan hasta yaşamakta ve ortalama izlem süresi 6 yıldır.

Anatomik bozukluk ile ilişkili kolestatik grubundaki hastalar (n=2, %2), tüm kolestatik hastaların %1,5'ini oluşturmaktaydı. Bu hastalarda sarılığın başlangıcı ortanca 35 gün (aralık: 1-68 gün) idi. Hastalardan biri Caroli sendromu tanısı aldıktan beş gün sonra kaybedildi. Diğer hastaya, konjenital hepatik fibrozis ve otozomal resesif (OR) polikistik böbrek hastalığı tanısı ile izlenmekte iken dekompanse siroz nedeni ile karaciğer nakli (canlı donör) yapılmış olup nakil sonrası sepsis nedeni ile hasta kaybedildi.

İdiyopatik neonatal hepatit grubu (n=2, %2) tüm kolestatik hastaların %1,5'ini oluşturmaktaydı. Klinik ve laboratuvar bulguları özel bir hastalık grubuna uymayan ve kolestatik etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde herhangi bir neden saptanamayan hastalar İNH olarak değerlendirildi. Fizik muayenede tüm hastalarda hepatomegali ve splenomegali vardı. İNH hastalarının birine (%50) yedi aylıkken karaciğer nakli yapıldı (canlı donör). Diğer hastanın karaciğer fonksiyonları normal olup takibine devam edilmektedir.

Tanı konulamayan dört hasta (%4) tüm kolestatik hastaların %3,1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastalardan biri (%25) iki aylıkken kaybedilmiş olup etiyojisi bulunamadı. Yaşayan hastaların ortalama izlem süresi ortanca 5,8 yıl (aralık: 0,9-10,7 yıl) idi. Takibinde yaşayan üç hastanın karaciğer fonksiyonları tamamen normale döndü.

BA ve diğer hastalıklar karşılaştırıldığında; cinsiyet ve akrabalık açısından anlamlı fark bulunmazken, akolik dışkılama, sarılık başlangıç yaşı, gebelik haftası ve gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde anlamlı fark tespit edildi (p<0,001, p=0,028, p=0,001 ve p=0,001, sırasıyla) (Tablo 3).

Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; 131 hastanın 21'ine (%16) karaciğer nakli yapılmıştı (20 canlı, bir kadavra donör) (Tablo 4). Tüm hastaların 99'u (%75,6) yaşamakta olup (%61,1'i kendi karaciğeriyle, %14,5'i nakil sonrasında) 32'si (%24,4) kaybedilmişti (%22,9'u kendi karaciğeri ile %1,5'i nakil sonrasında). BA hastalarının hem beş yıllık, hem 10 yıllık sağkalım oranları %86 idi. En yüksek mortaliteye sahip olan sistemik hastalık ilişkili kolestatik olgularının ise beş yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı %56 olarak tespit edildi. Hastaların son durumları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Biliyer atrezi ve diğer hastalıkların karşılaştırılması

	Biliyer atrezi (n=23)	Diğer kolestatik hastalıklar (n=108)	P
Cinsiyet, n (%), E	11 (47,8)	69 (63,9)	0,231
Sarılık başlama yaşı, gün, ortalama ± SS	3,4±22,8	24,7±36,9	0,028
Prematürite, n (%)	0	43 (39,8)	0,001
Doğum haftası, ortalama ± SS	38,9±0,7	36,3±3,8	0,001
Akolik dışkılama, n (%)	21 (91,3)	25 (23,1)	<0,001
Akrabalık, n (%)	6 (26,1)	37 (34,3)	0,608
GGT değerleri (U/L)	477,9±336,4	274,7±317,2	0,001

GGT: gama-glutamil transferaz, SS: standart sapma

Tablo 4. Karaciğer nakli yapılan hastaların demografik özellikleri, son tanıları ve son durumları

	Sayı	Nakil yaşı (ortanca)	Cinsiyet	Donör	Son durum	Mevcut yaşı (ortanca)
Biliyer atrezi	11	13 ay (5-152 ay)	Kız (n=7) Erkek (n=4)	Canlı donör	Yaşiyor	6,8 yıl (0,9-13,5 yıl)
PFIK	4	29,5 ay (5-66 ay)	Kız (n=2) Erkek (n=2)	Canlı donör	Yaşiyor	8,8 yıl (3,7-13,5 yıl)
Alagille sendromu	1	2 ay	Kız	Canlı donör	8 ay sonra eksitus	-
İNH	1	7 ay	Kız	Canlı donör	Yaşiyor	5 yaş 7 ay
OİHA+OİH	1	4 ay	Erkek	Canlı donör	Yaşiyor	7 yıl
Tirozinemi	1	32 ay	Erkek	Kadavra donör	Yaşiyor	8 yaş 1 ay
Tirozinemi-HCC	1	14 ay	Kız	Canlı donör	Yaşiyor	9 yaş 5 ay
ORPKBH+KHF	1	6 ay	Kız	Canlı donör	2 ay sonra eksitus	-

HCC: hepatoselüler karsinom, İNH: idiyopatik neonatal hepatit, OİHA+OİH: otoimmün dev hücreli hepatit ve otoimmün hemolitik anemi, ORPKBH+KHF: otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı + konjenital hepatik fibrozis, PFIK: progresif familial intrahepatik kolestaz

Tablo 5. Kolestazlı hastaların son durumlarının değerlendirilmesi

Özellik	n	Kendi karaciğeriyle yaşayan n (%)	Karaciğer tx sonrasında yaşayan n (%)	Toplam yaşayan n (%)	Kendi karaciğeriyle kaybedilen n (%)	Karaciğer tx sonrasında kaybedilen n (%)	Toplam kaybedilen hasta n (%)
Biliyeratrezi	23	9 (39,2)	11 (47,8)	20 (87)	3 (13)	-	3 (13)
Diğer ekstrahepatik nedenler	9	8 (88,9)	-	8 (88,9)	1 (11,1)	-	1 (11,1)
TPN ilişkili	27	22 (81,5)	-	22 (81,5)	5 (18,5)	-	5 (18,5)
Sistemik hastalıklar	25	13 (52)	1 (4)	14 (56)	11 (44)	-	11 (44)
Metabolik nedenler	16	10 (62,5)	2 (12,5)	12 (75)	4 (25)	-	4 (25)
Hereditör kolestatik hastalıklar	13	6 (46,2)	4 (30,8)	10 (77)	2 (15,4)	1 (7,6)	3 (23)
Enfeksiyon ilişkili	10	8 (80)	-	8 (80)	2 (20)	-	2 (20)
Diğer	8	4 (50)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25)	1 (12,5)	3 (37,5)
Toplam	131	80 (61,1)	19 (14,5)	99 (75,6)	30 (22,9)	2 (1,5)	32 (24,4)

TPN: total parenteral nütrisyon

TARTIŞMA

Kolestazlı hastaların değerlendirilmesi, kolestatik sendrom çeşitliliği ve klinik bulguların non-spesifik olması nedeniyle zordur. Hepatobiliyer sistemin mekanizmalarının daha net anlaşılmasıyla ayırıcı tanı son dönemde daha iyi yapılabilmektedir. Çalışmamızda yer alan 131 hastanın etiyolojisine bakıldığında; (i) olguların büyük çoğunluğunda intrahepatik kolestaz saptandığı (%75,6) ve bununda büyük kısmının TPN ile ilişkili kolestaz olduğu (%27,3), (ii) ekstrahepatik kolestazlı olguların büyük çoğunluğunun BA olduğu (%71,9), (iii) BA hastalarının Kasai portoenterostomi zamanının ortanca 64 gün olduğu, (iv) karaciğer nakline giden olguların büyük kısmını BA'nın oluşturduğu (%52,4), (v) sistemik hastalıkla ilişkili kolestaz olgularının mortalitesinin yüksek olduğu (%44) gözlenmiştir.

Çalışmamızda neonatal kolestaz etiyolojisi, literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde %60-70 oranında intrahepatik kolestaz olarak belirlenmiştir. İntrahepatik kolestaz olgularının da büyük kısmını çalışmanın yapıldığı döneme bağlı olarak İNH ve TPN ilişkili kolestaz oluşturmaktadır (4). Son yıllarda klinik ve moleküler gelişmeler sonucunda İNH tanı oranı azalmıştır (5). TPN

kolestazının sıklığı, bizim çalışmamızda da olduğu gibi prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yenidoğan bakımlarının daha iyi yapılması ve komplikasyonların daha iyi tedavi edilebilmesi nedeni ile giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda risk faktörlerinin büyük kısmını NEK, sepsis ve majör barsak cerrahileri oluşturmaktadır (10). En iyi tedavi yöntemi, mümkün olan en kısa zamanda enteral beslenmenin başlanması ve parenteral nütrisyonun kesilmesi olup omega-3 takviyesi ve lipidin azaltılması önerilen diğer uygulamalardır (11). TPN kolestazında uzun dönemde, karaciğer yetmezliği ve siroz nedeniyle organ nakline gerek duyulsa da, bizim olgularımızda karaciğer nakil ihtiyacı olmamıştır. Kaybedilen hastaların büyük çoğunluğu kateter ya da kan akımı ile ilişkili sepsis nedeni ile kaybedilmiştir.

Ekstrahepatik kolestazın en sık ve en önemli nedeni BA'dır (12). Merkezlerin hasta yoğunluğuna göre değişmekle birlikte tüm kolestazların %20-35'ini BA oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; tüm kolestazların %16,8'ini ekstrahepatik kolestaz oluştururken, ekstrahepatik kolestazın ise %75'ini BA'nın oluşturduğu tespit edilmiştir (13). Başka bir çalışmada ise; tüm neonatal kolestazı olan hastalarda BA oranı %25,9

(438/1.692) olarak bulunmuştur (5). BA'da erken tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Erken tanı konulup erken yaşta Kasai portoenterostomi yapılan olgularda, karaciğer nakil ihtiyacının daha az olduğu gözlenmiştir (12). Merkezimizde Kasai portoenterostomi zamanı ortanca 64 gündü. Diğer çalışmalar ile merkezimiz kıyaslandığında, Kasai operasyonu yaşının birçok merkez ile benzer olduğu görülmüştür. Amerika'daki bir organ nakil merkezinde 63 gün, Londra merkezli başka bir çalışmada ise 66 gün olarak rapor edilmiştir (14,15).

Akolik dışı her ne kadar BA için spesifik olsa da kesin tanı için safra yollarının intraoperatif kolanjiyografi tetkiki ile görüntülenmesi gerekmektedir. Bugüne kadar BA için çeşitli objektif skorlama sistemleri oluşturularak gereksiz intraoperatif kolanjiyografi ihtiyacı azaltılmaya çalışılmış ve non-invaziv olarak tanı konmaya çalışılmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada; akolik dışı, GGT yüksekliği (>204 U/L) ve normal ağırlık Z skorunun BA ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise; ultrasonografi bulguları, GGT yüksekliği (>197 U/L) ve akolik dışının BA ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (16). Bizim çalışmamız da, literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde akolik dışı ve GGT yüksekliğinin BA için anlamlı olduğunu tespit etmiştir.

Metabolik hastalıkların en önemli hedef organlarından biri karaciğerdir. Neonatal dönemde, galaktozemi, tirozinemi ve kistik fibrozisli hastalar akut karaciğer yetmezliği bulguları ile başvurabilmektedir. Bir çalışmada; metabolik hastalığı ve kolestazi olan 74 hastanın %36,5'i (27/74) galaktozemi, %8,1'i (6/74) tirozinemi tanısı almıştır. Aynı çalışmada genel taramada ise kistik fibrozis tanısı %0,89 (15/1.692) oranında görülmüştür (4). Bizim çalışmamızda; metabolik hastalık oranı %12,1 olarak belirlenmiş olup en sık galaktozemi ve tirozinemi tespit edilmiştir. Çoğu OR kalıtılan bu hastalıklarda, aile öyküsü ve akrabalığın ayrıntılı sorgulanması önemli olup erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

Özellikle son yıllarda moleküler çalışmaların artması ile herediter kolestatik sendromların tanısında artış gözlenmiştir. Hastalarda sarılığa ek olarak kaşıntı, ishal, büyüme geriliği gibi bulgular PFİK açısından, iskelet anomalileri, tipik yüz görünümü, pulmoner stenoz ve göz bulguları ise Alagille sendromu açısından anlamlı bulgulardır (17). Bu hastalarda hem karaciğer yetmezliğine bağlı hem de oluşan komplikasyonlara bağlı (özellikle PFİK tanılı hastalarda kaşıntı, büyüme gelişme geriliği vs.) karaciğer nakli endikasyonu oluşabilmektedir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da, karaciğer nakli BA'dan sonra en sık bu hastalara yapıldı.

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı kolestaz literatüre bakıldığında, ülkemizde yapılan bir çalışmada %2,6 (5/190) oranında görülürken çalışmamızda %7,7 oranında görülmüştür (13). Amerika'da yapılan geniş çaplı taramada enfeksiyona bağlı kolestaz %11,5 (194/1.692) oranında görülmüş olup enfeksiyöz gruptaki hastaların %33,5'ini CMV enfeksiyonu, %3,6'sını toksoplazma enfeksiyonu, %24,7'sini sepsis ve %9,8'ini idrar yolu enfeksiyonu (İYE) oluşturmaktaydı (4). Kolestaz, bakteriyel sepsise de eşlik edebilir. Bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin yol açtığı mediyatörler, hepatik dolaşımda

değişiklik ve safra akımında azalmaya yol açarak kolestaza sebep olmaktadır. Tiker ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada; en sık kolestaz nedeni sepsis (*E.coli*-İYE ilişkili) olarak tespit edilmiş ve kolestaz bulgularının ortalama 10. günde geliştiği gözlenmiştir.

Neonatal kolestaz, karaciğer hastalığının bir bulgusu olsa bile karaciğeri tutan diğer sistemik hastalıklar da kolestazla bulgu verebilir. Bunun için kolestatik bir hasta geldiğinde eşlik edebilecek anomaliler açısından kardiyak, renal ve eğer nörolojik bulgu varsa santral sinir sistemi malformasyonları açısından araştırılması önerilir. Çalışmamıza benzer şekilde Sarı ve ark. (13) yaptığı çalışmada; ekokardiyografi (eko) sonuçlarında çoğunlukla atriyal septal defekt, patent foramen ovale ve periferik pulmoner stenoz bulunmuştur. Bu eko bulguları, bazen hastalığa rastlantısal olarak eşlik edebilirken bazen de etiyojolojiye yönelik ipucu verebilir. Özellikle, Alagille sendromlu hastalarda periferik pulmoner stenoz görülmesi anlamlıdır. Renal bulgulara bakacak olursak; polikistik böbrek bulgularının olması Caroli hastalığı açısından, renal parankim ekosunda artış ise metabolik hastalıklar açısından önemlidir.

Neonatal kolestaz, çocuklarda yapılan karaciğer nakil nedenlerinin yarısından fazlasını oluşturmakta olup en sık neden BA (%40-%50) olarak bilinmektedir. McDiarmid ve ark. (19); 1.187 karaciğer nakil hastasının %33,5'inin bir yaşın altında olduğunu ve bu hastaların %65,6'sını BA'nın oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Haberal ve ark.'nın (20) çocuklarda yaptığı başka bir çalışmada; 101 karaciğer nakli yapılmış ve en sık endikasyon BA (n=24, %23,7) olarak tespit edilmiştir. Bir başka karaciğer nakil merkezinde ise Zeytinli ve ark. (21); 1.001 karaciğer nakil hastasını incelemiş (183 çocuk hasta) ve çocuk hastalarda en sık nakil endikasyonunu kolestatik hastalıklar (%69), kolestatik hastalıklarda ise en sık BA ve PFİK olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, en sık nakil endikasyonu BA ve herediter kolestatik hastalıklardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif ve hasta dosya kayıtlarına dayalı bir çalışmadır. Ayrıca çalışmaya başlanılan ilk yıllardaki teknik imkansızlıklar (metabolik ve genetik inceleme yöntemlerinin yetersizliği) sonucu tanı konamamış veya idiyopatik kolestazlı hastalar mevcuttur.

SONUÇ

Neonatal dönemde kolestaz nedenleri çeşitlilik göstermektedir. Erken tanı ve zamanında tedavi, mortalite, morbidite ve optimal prognoz için çok önemlidir. Akolik dışı varlığı, matürite, sarılığın erken başlangıcı ve yüksek GGT seviyeleri öncelikle BA'yı düşündürmelidir. Özellikle erken cerrahi gerektiren BA ve tedavisi mümkün olan metabolik hastalıkların tanısı önemli olup karaciğer nakli bu hasta gruplarında sağkalım oranını artıran bir tedavi yöntemidir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (onay no: 2016/128, onay tarihi: 21.09.2016).

Hasta Onamı: Hastalardan onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları: Cerrahi ve Medikal Uygulama - E.S., E.E.Ö., H.S.Y.C., M.Ç.; Konsept - E.S., M.Ç.; Tasarım - E.S., M.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.S., E.E.Ö., H.S.Y.C., Y.A., S.C.K., M.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - E.S.; Literatür Taraması - E.S., M.Ç.; Yazan - E.S., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from the Karadeniz Teknik University Faculty of Medicine Scientific Research Ethics Committee for the study (approval number: 2016/128, approval date: 21.09.2016).

Informed Consent: Consent form was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Surgical and Medical Practices - E.S., E.E.Ö., H.S.Y.C., M.Ç.; Concept - E.S., M.Ç.; Design - E.S., M.Ç.; Data Collection and/or Processing - E.S., E.E.Ö., H.S.Y.C., Y.A., S.C.K., M.Ç.; Analysis and/or Interpretation - E.S.; Literature Search - E.S., M.Ç.; Writing - E.S., M.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Weiss AK, Vora PV. Conjugated hyperbilirubinemia in the neonate and young infant. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34: 280-3.
- Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy - an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985; 60: 512-6.
- Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-84.
- Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015; 15: 192.
- Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 69.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 154-68.
- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006; 10: 27-53.
- Stormon MO, Dorney SF, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
- Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal and liver disease, pathophysiology / diagnosis / management. In: Kay M, (ed). Saunders Elsevier, Chapter 58, 2006. p.851-68.
- Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryhiyani H, et al. Incidence and risk factors of parenteral nutrition - associated cholestasis in omani neonates: single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015; 15: 234-40.
- Belza C, Thompson R, Somers GR, de Silva D, Fitzgerald K, Steinberg K, et al. Persistence of hepatic fibrosis in pediatric intestinal failure patients treated with intravenous fish oil lipid emulsion. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 795-801.
- Shneider BL, Moore J, Kerkar N, Magee JC, Ye W, Karpen SJ, et al. Childhood liver disease research network. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis - Is this biliary atresia? *PLoS One* 2017; 12: e0176275. doi: 10.1371/journal.pone.0176275.
- Sarı S, Egritas Ö, Baris Z. Infantile cholestatic liver diseases: retrospective analysis of 190 cases. *Turk Arch Ped* 2012; 47: 167-71.
- Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of biliary atresia and timing of hepatoportoenterostomy in the United States. *J Pediatr* 2017; 187: 253-7.
- Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 264-7.
- Ağın M, Tümgör M, Alkan M, Özden Ö, Satar M, Tuncer R. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 37-41.
- Morris AL, Bukauskas K, Sada RE, Shneider BL. Byler disease: early natural history. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 460-6.
- Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 409-12.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 284-94.
- Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, Ozcay F, Moray G, Yılmaz U, et al. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 7-13.
- Zeytinlu M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 664-8.