



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

YENİDOĞAN ve SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE KOLESTAZ TANISIYLA  
İZLENEN 70 VAKANIN ETİYOLOJİSİ, KLİNİK, LABORATUVAR,  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARI VE KLİNİK SEYİRLERİ

Dr. Latife AYTEKİN CEYLAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

YENİDOĞAN ve SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE KOLESTAZ TANISIYLA  
İZLENEN 70 VAKANIN ETİYOLOJİSİ, KLİNİK, LABORATUVAR,  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARI VE KLİNİK SEYİRLERİ

Dr. Latife AYTEKİN CEYLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

BURSA - 2011

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	33
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	65
Ekler.....	78
Teşekkür.....	80
Özgeçmiş.....	81

## ÖZET

Kolestatik hastalıklar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan bir grup hastalıktır. Klinik ve histopatolojik bulguların genellikle özgül olmaması nedeniyle tedavi ve prognoz açısından farklılıklar gösteren bu hastalıklara tanı konulması güç olabilmektedir. Çalışmamızda kliniğimize yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran 25 kız (%35,7), 45 erkek (%64,2) 70 hastanın başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, karaciğer biyopsisi bulguları incelenmiş ve klinik seyirlerine etki edebilecek faktörler araştırılmıştır. Hastaların 12'si (%17,1) biliyer atrezi, 22'si (%31,4) idiopatik neonatal hepatit, 2'si (%2,8) metabolik hastalık, 2'si (%2,8) PFIC, 2'si (%2,8) safra kanalı hipoplazisi, 10'u (%14,2) enfeksiyöz ve 12'si (%17,1) de diğer grupta yer aldı. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılık olup 65 hastada mevcuttu (%92,9). Fizik muayene bulgusu olarak sarılık hastaların hepsinde saptandı (%100). Hepatomegali ve asit metabolik hastalık grubundaki hastaların 2'sinde de görüldü. Diğer fizik muayene bulguları açısından anlamlı fark görülmedi. Biliyer atrezi hastalarının başlangıç sırasındaki ve izlemdeki en yüksek GGT düzeyleri daha yüksek saptandı. Biliyer atrezi hastalarının tanısında ultrasonografinin duyarlılığı %80 özgüllüğü % 64,3 olarak bulunurken, sintigrafinin duyarlılığı %100 özgüllüğü %75 olarak saptandı. Düşük doğum ağırlığı toksik nedenlere bağlı kolestaz grubunun hepsinde görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,032). Toplam 40 (%57,1) hastanın biyopsi bulguları tanıları bakımından karşılaştırıldığında safra kanalı proliferasyonu biliyer atrezi grubunda daha sık görüldü ve diğer gruplara göre anlamlı bir fark vardı (p=0,021). Sonuç olarak, hepatobiliyer sistem patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla son yıllarda kolestatik hastalıkların tanı spektrumu oldukça genişlemiştir. Yenidoğan döneminde kolestaz varlığında öncelikli olarak

erken cerrahi tedavi gerektiren biliyer atrezinin diğer kolestaz nedenlerinden ayrılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal kolestaz, neonatal hepatit, biliyer atrezi.

## SUMMARY

### **The Etiology of 70 Cases Which Is Followed by the Diagnosis of Neonatal Cholestasis in Infancy Term And Its Clinical Courses**

Cholestatic diseases are a group of disease that causes serious morbidity and mortality among newborns and infants. As clinical and histological findings are not specific, it is hard to diagnose and treat these different diseases. In our study we have investigated presenting symptoms, physical intervention findings, laboratory values, liver biopsy results and factors that can affect clinical outcomes of 70 patients (25 female(35.7%) 45 male (64.2%)). 12 (17,1%)patient had biliary cirrhosis, 22 (31,4%) had idiopathic neonatal hepatitis, 2 (2,8%)had metabolic disease, 2 (2,8%)had PFIC, 2 (2,8%) had congenital biliary hyoplasia, 10 (14,2%) had infectious causes, 12 (17,1%)had other causes. Most common presenting complaint was jaundice with 65 (92.2%) patients. Jaundice was seen in all of the patients as a physical finding. Hepatomegaly and ascites were seen in both of the patients in metabolic disease group. No other relevant difference was found in physical findings between groups. Initial and follow up peak GGT levels were higher in biliary atresia patients. The sensitivity and specificity of ultrasonography and scintigrphy in diagnosing biliary atresia were 80% - 64,3% and 100% - 75% respectively. Low birth weight was found in all cholestatic patients with toxic etiology, that was statistically relevant ( $p=0,032$ ). Biliary channel proliferation was seen more common when comparing the groups and this was statistically relevant ( $p=0,021$ ). As a result, recent advances in understanding hepatobiliary pathophysiology have enlarged the spectrum of cholestatic diseases. When cholestasis is apparent in neonatal period, surgery dependent biliary atresia should be primarily eliminated.

**Keywords:** Neonatal cholestasis, neonatal hepatitis, biliary atresia.

## GİRİŞ

Kolestaz, kanaliküler safra oluşumunda ve/veya akışında azalma olarak tanımlanır. Klinik olarak ise normalde safra ile atılması gereken maddelerin atılmadığı her türlü durum olarak tanımlanabilir. Bu durumun en önemli göstergesi artmış serum konjuge bilirubin düzeyidir. Kolestaz aynı zamanda hepatobiliyer disfonksiyonun göstergesi olan ciddi bir klinik tablodur. Yenidoğanlarda ve süt çocukluğunda kolestatik sarılık, büyük cocuklardan ve erişkinlerden farklı olarak karaciğer hastalığının geç bir bulgusu değil, tipik başvuru şeklidir. Bu nedenle kolestatik sarılığın erken dönemde fark edilmesi ve doğru tanı konulması tedavi başarısı ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kolestazın çok sayıda nedeni vardır. Tedavi ve prognoz açısından farklılıklar gösteren bu hastalıklara tanı konulması, klinik ve patolojik bulguların genellikle nonspesifik olması nedeniyle güç olabilmektedir.

Kolestatik hastalıklar özellikle bu dönemde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların önemli bir kısmında karaciğer transplantasyonu gerekmekte olup, çocukluk çağındaki karaciğer transplantasyonlarının yarısından fazlasını kolestatik karaciğer hastalıkları, sıklıkla da biliyer atrezi oluşturmaktadır.

Bu çalışmada kolestazı olan hastalara yaklaşımı ve izlemi belirlemek için ocak 2007 –temmuz 2010 tarihleri arasında, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğinde ya da yenidoğan ve çocuk kliniğinde yatırılarak kolestaz nedeniyle izlenmiş olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek ayırıcı tanıyı en hızlı şekilde yapıp, en doğru tanıya ulaşmak hedeflendi.

## 1.Tanım ve Epidemiyoloji

Kolestatik hastalıklar, safra akımında bozulma sonucu konjuge hiperbilirubinemi ve sarılıkla seyreden bir grup hepatobiliyer hastalıktır. 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 kolestaz olarak tanımlanır (1).

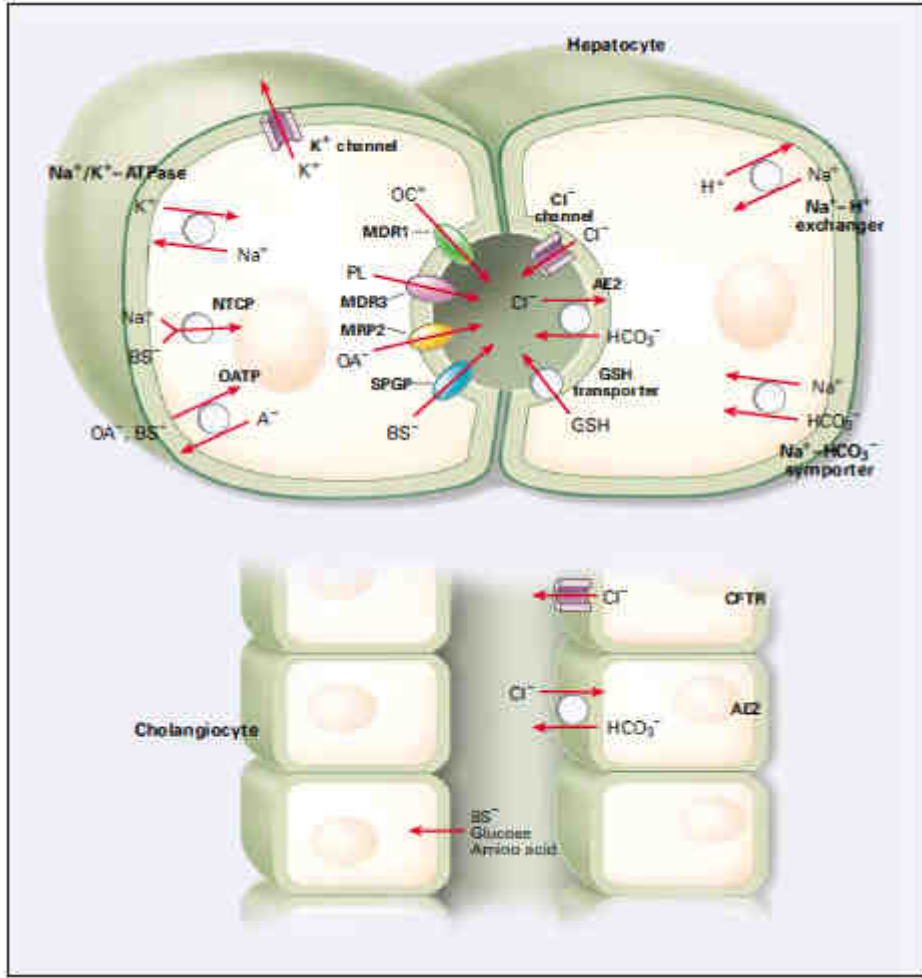
Sarılık iki haftalık bebeklerin %2,4-15'inde rastlanabilen oldukça sık bir bulgu olup, bu bebeklerin çoğunda indirekt hiperbilirubinemi mevcuttur (2). Kolestatik sarılık ise yaklaşık olarak her 2500 canlı doğumda bir görülür (3). Genel olarak bakıldığında hastaların tanılarının büyük çoğunluğunu biliyer atrezi ve neonatal hepatit oluşturmaktadır. Biliyer atrezi tüm vakaların yaklaşık %25'ini oluşturur; Alagille sendromu, Progresif Familyal İntrahepatik Kolestat (PFIC) gibi intrahepatik kolestatik sendromlar %20, idiyopatik neonatal kolestat %15 olarak bildirilmektedir (4).

## 2. Safra Oluşumu ve Kolestat Mekanizması

Safra yapımı karaciğerin en temel işlevlerinden birisidir. Safra yağların bağırsaklarda emilmesini, kolesterol, bilirubin gibi birçok endojen bileşiğin ve metabolitin ekskresyonunu, toksinler ve ilaçlar gibi eksojen maddelerin eliminasyonunu sağlamaktadır. Safra akımını sağlayan en önemli etmen safra asitlerinin salınımı ve resirkülasyonudur (5). Safra asil olarak safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol ve diğer organik anyonların safra kanaliküllerine ATP bağımlı taşıyıcılar ile taşınmasıyla oluşur (6) Hepatositlerin sinuzoidal ve kanaliküler yüzeylerinde yer alan bu transport sistemleri Şekil 1'de gösterilmiştir (7).

Hepatik taşıyıcıların rolü safra prekürsörlerinin hücre içine alındığı bazolateral membranda başlar. Burada iki adet önemli transport sistemi vardır. Birincisi normal fizyolojik intra-ekstraselüler iyon konsantrasyonunu





**Şekil – 1:** Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki transport mekanizmaları.

düzenleyen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz sistemidir (8). Bu sistem ile  $\text{H}^+$  hücre dışına atılırken,  $\text{HCO}_3^-$  hücre içine alınır ve bu sayede oluşan kimyasal ve elektriksel potansiyel ile konjuge safra asitlerinin hücre içine  $\text{Na}^+$  bağımlı transportu gerçekleşir (9).  $\text{Na}^+$  bağımlı bu transport NTCP (“ $\text{Na}^+$ -taurocholate cotransporting polypeptide”) olarak adlandırılır (10). Bazolateral membranda bulunan bir diğer transport sistemi de organik anyon taşıyıcı polipeptidlerdir (OATP/SLC10). Konjuge olmayan safra tuzları, organik anyonlar ve albümine bağlı birçok lipofilik bileşik plazmadan hepatositler içine bu sistem ile taşınmaktadır (11).

Fizyolojik koşullar altında hepatositlerin kanalikuler membranından solütlerin aktif transportu safra oluşumunda hız kısıtlayıcı basamaktır (12, 13). Bu basamak ATP- bağımlı kaset (“ATP-binding cassette”, ABC)

grubunda yer alan ATP bağımlı membran transport pompaları ile gerçekleşir. Bunlardan ilki lipofilik katyonların yanı sıra kalsiyum kanal blokörleri, siklosporin A gibi ilaçlar ve sitotoksinlerin kanaliküler ekskresyonunu sağlayan MDR1 (“multidrug resistance 1”) adı verilen bir glikoproteindir. MDR1’in safra oluşumundaki rolü kesinlik kazanmamıştır ancak böbrekler ve ince bağırsaklar gibi diğer dokularda da eksprese olması ilaç emilimi, dağılımı ve etkinliği üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir (13). MDR1’in aksine karaciğere özgül olan MDR3’ün safra oluşumundaki yeri kesinlik kazanmıştır. MDR3 fosfatidilkolini kanaliküler membranın iç zarından dış zarına taşıyan bir fosfolipid taşıyıcısıdır (14). Kanaliküler membrandaki bir diğer pompa da MRP2 (“multidrug resistance associated protein”)’dir. MRP2 glutatyon sülfat konjugatları, glukuronidler, sülfat konjugatları gibi çok sayıda organik anyonun kanaliküler membrandan atılımını sağlar (15). ATP bağımlı transport sistemlerinden fizyolojik şartlar altında en belirgin olanı BSEP (“bile salt excretory pump”, “sister of P-glycoprotein”, SPPG) dir. BSEP taurin veya glisinle konjuge edilmiş kolat, kenodeoksikolat ve deoksikolat gibi birçok konjuge safra asidinin selüler ekskresyonunu sağlamaktadır (16). Yine hepatositlerin apikal ve kanaliküler membranlarında, kolanjiyositlerde ve enterositlerde eksprese edilen FIC1 proteininin de enterohepatik safra havuzunun regülasyonu ve enterohepatik dolaşımdan hidrofobik safra asitlerinin eliminasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (13).

Primer aktif transport sistemlerinin yanı sıra ATP bağımlı olmayan transport sistemleri de safranın oluşumuna katkıda bulunur. Transsitotik ve subkanaliküler veziküllerin ekzositozu, nukleotidaz ve peptidaz aktiviteleri, safra kanaliküllerinin periyodik kontraksiyonu, hepatositler ile kolanjiyositlerdeki elektrolit taşıyıcıları ve iyon kanalları ATP bağımlı olmayan sistemler arasında sayılabilir. (7). Klor safranın başlıca inorganik anyonudur ve salınımı kolanjiyositlerdeki CFTR (“Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator”) kanallarından olur. Bikarbonat da lümen içerisinde klor ile değişilerek kolanjiyositlerden salınır ve böylelikle safranın son şekli oluşur. (17). Hepatoselüler transport proteinlerinin ekspresyonunun kısmi

veya tam yokluğu farklı klinik durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kolestatik hastalıklar Tablo-1.'de özetlenmiştir.

### 3. Kolestazın Ayırıcı Tanısı

Kolestaz safranın oluşumunu veya akışını engelleyen herhangi bir durum söz konusu olduğunda ortaya çıkabilir. Kolestaz İntra veya ekstrahepatik safra yollarının yapısal anomalilerinden; enfeksiyöz, metabolik veya toksik hasar nedeniyle hepatositlerde safra oluşumunu engelleyen fonksiyonel bozukluklara kadar geniş bir spektrumda incelenebilir.

**Tablo-1:** Hepatoselüler transport sistemindeki moleküler değişiklikler ve neden olduğu kolestatik hastalıklar.

Gen	Protein	Fonksiyon	Hastalık
ATP81B	FIC 1	ATPaz, kanaliküler membranın iç zarıyla dış zarı arasında aminofosfolipid translokaz olarak görev yapar	PFIC 1, BRIC
ABCB11	BSEP	Kanaliküler protein, kanaliküler yüzeyde safra asit taşıyıcı pompası olarak görev yapar	PFIC 2
ABCB 4	MDR 3	Kanaliküler protein, kanaliküler membranda fosfolipid lipaz olarak görev yapar	PFIC 3, gebelik kolestazi, kolelitiyazis
CFTR	CFTR	Klor kanalı	Kistik fibrozis

Genel olarak kolestazi olan bir yenidoğan uzamış sarılık ile başvurur. Beraberinde koyu renkli idrar ve açık renkli dışkı görülebilir. Neonatal kolestazi 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 kolestazi olan yenidoğanda

tanısal çalışmalar gecikebilir. Bir diğer başvuru şekli de K vitamini eksikliğine bağlı kanamalardır. Kanama, hafif bir ekimozdan ciddi intrakranial kanamaya kadar ilerleyebilir. Kolestazın etiyolojisine göre yakınma ve fizik muayene bulguları değişebilmektedir. Metabolik hastalığı olanlar genellikle “akut hasta” görünümlü bebekler olabilirken, idiyopatik neonatal hepatiti olan bebeklerin sarılık dışında bulgusu olmayabilir. Muayenede vakaların çoğunda hepatomegali ve yaklaşık yarısında splenomegali bulunur (18). Hastalar özellikle dismorfik yüz görünümleri ve diğer konjenital anomaliler açısından dikkatli muayene edilmelidir. Kolestazın sınıflaması Tablo-2.’de gösterilmiştir.

#### **4. Kolestazın Obstrüktif Nedenleri**

##### **4.1. Biliyer Atrezi**

Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde kolestazın en sık nedeni olan biliyer atrezi, doğumdan sonra haftalar içerisinde ekstrahepatik safra yollarının tamamının veya bazı kısımlarının obliterasyonuna yol açan progresif fibroinflamatuvar bir kolanjiyopatidir (19). Bu tıkanıklık nedeniyle safra akımının bozulması kronik kolestaz, hepatoselüler hücre hasarı, fibrozis ve siroz gelişimine yol açmaktadır. Biliyer atrezi pediatrik popülasyonda en sık karaciğer transplantasyonu endikasyonu olup, çocukluk çağındaki karaciğer transplantasyonlarının %50’sinden sorumludur (20).

Biliyer atrezi yaklaşık 15000 canlı doğumda bir görülür (21). Asya, Japonya ve Pasifik bölgesinde daha sık bildirilmekte olup, kızlarda erkeklere göre biraz daha sık görülür (22). Klinik olarak iki fenotipi vardır: 1) Sendromik veya embriyonik form, tüm vakaların %10-20’sini oluşturur. Genellikle polispleni, situs inversus, kardiyak anomaliler (atriyal septal defekt-ASD, ventriküler septal defekt-VSD), portal ven anomalileri, inferior vena kava yokluğu, intestinal malrotasyon gibi konjenital malformasyonlar eşlik eder (23). Sarılık daha erken başlangıçlıdır ve hastaların çoğunda düşük doğum ağırlığı mevcuttur. 2) Perinatal veya kazanılmış form ise daha sık görülür (%80-90). Sarılık doğumdan hemen sonra görülmez, genellikle daha geç

başlangıçlıdır (24). İki fenotipik form arasında karaciğerde histolojik fark gösterilmemiştir.

Biliyer atrezinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber patogeneizde bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

**1. Biliyer sistemin morfogenezinde bozukluk:** Biliyer atrezinin embriyonik “duktal plate”in yeniden yapılandırılmasında bozukluk olması nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Biliyer atrezisi olan bazı hastaların karaciğer biyopsilerinde interlobuler safra kanallarının embriyonik şekillerinin gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (25). “Duktal plate”in şekillendirilmesinde görev alan HNF-6 ve HNF1 $\beta$  genlerindeki polimorfizmin farelerde kolestaz ve biliyer atreziye yol açtığı gösterilmiştir (26, 27).

Konjenital malformasyonların eşlik etmesi ve daha erken başlangıçlı olması, embriyonik formun perinatal formdan farklı bir patogenezi olduğunu düşündürmektedir. Embriyogenez sırasında sağ-sol paterninden sorumlu genlerin patogenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu genlerden biri olan inversin geninde resesif bir mutasyon yaratılan *inv* farelerinde abdominal situs inversus, ciddi sarılık, yetersiz kilo alımı ve ilk bir haftada ölüm gösterilmiştir (28). Ancak biliyer atrezili yenidoğanlarda experimental çalışmalarda bu mutasyon gösterilememiştir (29).

**2. Fetal-prenatal dolaşım bozukluğu:** Biliyer atrezili yenidoğanlarda hepatik arter ve portal ven anomalilerinin görülebilmesi ve etkilenmiş yenidoğanların karaciğer biyopsilerinde arteriyal hiperplazi ve hipertrofi gösterilmesi, olası mekanizmalar içerisinde hepatik arter akımında bir duraklama olabileceğine işaret etmektedir (30).

**3. Viral enfeksiyonlar:** Biliyer atrezi etiyolojisinde viral enfeksiyonların rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Sitomegalovirüs (CMV), retrovirüs, insan papilloma virüsü (HPV), insan herpes virüsü tip 6 (HHV6), reovirüs ve rotavirüsün sadece biliyer atrezi ile değil, aynı zamanda neonatal intrahepatik kolestaz ve koledok kistleri ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19). Özellikle reovirüs tip 3'e karşı oluşan antikörlerin biliyer atrezili çocuklarda yüksek oranda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (31). Rhesus

rotavirüs ile enfekte edilen farelerde ilk 24 saat içerisinde safra kanalı obstruksiyonu ve fenotipik olarak biliyer atrezi gelişebileceği gösterilmiştir (32).

**Tablo-2: Neonatal kolestaz sınıflaması.**

<b>Obstrüktif kolestaz</b>	
I. Biliyer atrezi	V. Koledokopankreatikoduktal bileşim anomalisi
II. Koledok kistleri	VI. Koyulaşmış safra
III. Safra kanal darlığı	VII. Biliyer sisteme bası yapan kitle
IV. Safra kanal hipoplazisi	VIII. Neonatal sklerozan kolanjit
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sendromik: <i>Alagille sendromu</i></li><li>• Non-sendromik</li></ul>	IX. Kistik Fibrozis
<b>Hepatoselüler kolestaz</b>	
I. İdiyopatik neonatal hepatit	<ul style="list-style-type: none"><li>• Safra asit transport bozuklukları: <i>Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu</i></li></ul>
II. Enfeksiyonla ilişkili kolestaz	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mitokondriyal hepatopatiler</li><li>• Progresif familial intrahepatik kolestaz</li><li>• Diğer metabolik-endokrin hastalıklar: <i><math>\alpha 1</math> antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, panhipopitüiterizm, hipotiroidi, yenidoğan bakır depo hastalığı, hemofagositik lenfohistiyositoz</i></li></ul>
<p>Viral enfeksiyonlar: <i>CMV, rubella, herpes</i></p> <p>Bakteriyel enfeksiyonlar: <i>Sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, sifiliz, listeriozis</i></p> <p>Diğer: <i>Toksoplazma</i></p>	
III. Metabolik- endokrin nedenler	IV. Toksik
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amino asit metabolizması bozuklukları: <i>Tirozinemi</i></li><li>• Lipid metabolizması bozuklukları: <i>Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı</i></li><li>• Karbohidrat metabolizması bozuklukları: <i>Galaktozemi, fruktozemi, glikojen depo hastalığı IV</i></li><li>• Safra asit metabolizması bozuklukları: <i>Safra asit biyosentez defektleri (3<math>\beta</math>-hidroksisteroid C<sub>27</sub> steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği, <math>\Delta^4</math>-3- oksosteroid 5<math>\beta</math>-redüktaz eksikliği, oksisterol 7<math>\alpha</math>-hidroksilaz eksikliği)</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz</li><li>• İlaça bağlı kolestaz</li></ul>
	V. Kromozomal nedenler
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trizomi 18, Trizomi 21</li></ul>
	VI. Sistemik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Şok, kalp yetmezliği</li></ul>
	VII. Diğer
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu</li><li>• Konjenital glikozilasyon defekti (CDG)</li></ul>

**4. Çevresel toksinlerle karşılaşma:** Bazı çalışmalarda biliyer atrezinin mevsimsel ve coğrafik olarak insidansında artış saptanmış olması (33), bir çevresel etken veya toksinin biliyer atrezi patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmekle beraber henüz böyle bir etkenin varlığı gösterilememiştir.

**5. İnflamatuvar/immünolojik disregülasyon:** Biliyer sistemde görülen inflamasyonun hasara verilen bir yanıt olmaktan çok intra ve ekstra hepatic safra yollarındaki yıkıma neden olan primer bir süreç olduğu düşünülmektedir (34). Karaciğer portal alanlar ve safra kanal artıklarında görülen mononükleer hücre popülasyonu özellikle CD4+ T hücreleri ve "natural killer" (NK) hücreleri tarafından oluşur (35). Kolanjiyositler, antijen sunan hücre olarak görev yaparak CD4+ T hücrelerinde safra kanal epiteli hasarını başlatan yardımcı T hücre aktivasyonuna neden olur (34). Ayrıca mononükleer hücrelerdeki LFA-1 (lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1) ile etkileşen ICAM-1'in de biliyer atrezili hastaların safra kanallarında eksprese edildiği gösterilmiştir (36). Deneysel çalışmalarda proinflamatuvar hücrelerden salgılanan IFN  $\delta$ 'nın arttığı ve ekstrahepatik safra yollarının obstrüktif inflamasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir (37). Ayrıca biliyer atrezi ile özgül "human leukocyte antigen" (HLA) moleküllerinin birlikteliği de incelenmiş, çelişkili sonuçlar olmakla birlikte HLA ve biliyer atrezi arasında kuvvetli bir ilişki henüz gösterilememiştir (38).

Bütün bu olasılıklar doğrultusunda biliyer atrezide perinatal enfeksiyöz/toksik bir ajanın epitel hasarını başlattığı, bu hasara karşı inflamatuvar/immünolojik bir yanıtın başladığı ve inflamasyonun safra kanalı epitelinde apoptoz, nekroz ve fibrozise yol açarak obstrüksiyona neden olduğu düşünülebilir.

#### **Klinik Bulgular ve Tanı**

Biliyer atrezinin klasik klinik tablosu doğumdan sonra başlayan sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli idrardır. Sarılık genellikle 2. haftadan sonra, nadiren nonimmün indirekt hiperbilirubinemi veya fizyolojik sarılığın devamı şeklinde doğumdan sonra başlayan sarılığın 14. Gün sonrası devamı şeklinde ortaya çıkar ve hastalar genellikle aktif, sarılık dışında sağlıklı



görülen yenidoğanlardır. Nadiren bebekler K vitamini eksikliğine bağlı kanama ile başvurabilirler. Muayenede genellikle hepatomegali görülür; splenomegali görülmesi hastalığın ilerlediğinin ve hepatik fibrozis ve siroz başlangıcının belirtisidir (24). Laboratuvar tetkiklerinde konjuge bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transferaz (GGT) yükseklikleri beklenen bulgular olup, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hafif yüksek olabilir. Tanı için yapılması gereken incelemeler arasında abdominal ultrasonografi, hepatobiliyer sintigrafi ve karaciğer biyopsisi yer alır. Ultrasonografide açlığa rağmen kontrakte safra kesesi ve karaciğer hilusunda safra kanalı artıklarına ait üçgen veya tübüler şekilli “triangular cord sign” görülebilir (22). Teknesyum-99m ile işaretli iminodi-asetik asit (HIDA) ile yapılan sintigrafi biliyer atrezi tanısında oldukça faydalıdır. HIDA normalde hepatositler tarafından alınıp metabolize edilerek safra yoluyla atılır. Biliyer atrezide karaciğerde yeterli tutulum sağlanırken HIDA'nın duodenuma geçmediği görülür. Karaciğer biyopsisinde en sık görülen bulgular portal alanlarda fibrozis, intralobüler safra kanallarının artışı ve safra kanaliküllerinde proliferasyondur. İntrahepatik kolestaz ve portal inflamasyon görülebilir. Portal alanlarda başlayan fibrozis siroza kadar ilerleyebilir (39). Karaciğer biyopsisinin alınma zamanı biyopsi bulgularını etkilemektedir: Çok erken dönemde alınan biyopsilerde safra kanalı hiperplazisi görülmeyebilir, geç alınan biyopsilerde ise ağır karaciğer hasarı kesin tanı konmasını engelleyebilir (40). Biyopsinin biliyer atrezi tanısındaki özgüllüğü ve duyarlılığının inceleyen patoloğun deneyimine bağlı değiştiği de bilinmektedir.

Yenidoğanlardan 6-10. günler arasında alınacak serum örneklerinde konjuge bilirubin bakılması (41, 42) ve ailelere verilecek dışkı rengi skalası ile akolik dışkının saptanması (42) yöntemlerine dayalı biliyer atrezi taramaları ile olumlu sonuçlar alınmıştır.

### **Tedavi**

Biliyer atrezinin tedavisi cerrahidir. Cerrahi ile amaç safra akışının sağlanabilmesidir. Bunun için ilk kez 1950'li yıllarda Kasai tarafından gerçekleştirilen “Roux-en-Y” portoenterostomisi günümüzde halen en sık

kullanılan yöntemdir (43). Kasai operasyonu ekstrahepatik safra yollarının atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir "Roux-en-Y" segmentinin karaciğer hilusuna anastomozunu içerir. Başarılı bir operasyon sonrasında safra akışı sağlanır, sarılık düzelir ve dışkı rengi akolikten koliğe döner. Böylelikle biliyer siroz gelişimi engellenmiş olur. Cerrahi başarıyı etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlardan ilki operasyonun yapıldığı sırada hastanın yaşıdır. Birçok çalışma cerrahinin erken dönemde (ilk 8 hafta) yapıldığında sarılığın düzelmesi ve hastanın kendi karaciğeri ile sağ kalımı bakımından sonuçların daha iyi olduğunu göstermektedir (44). Bu nedenle biliyer atrezide erken tanı çok önemlidir. Prognostik faktörler arasında en önemli kabul edilen değişken cerrahi yapılan merkezin ve cerrahin deneyimidir. Çok sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar biliyer atrezi konusunda deneyimi olan merkezlerde opere olan hastaların kısa ve uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (45, 46). Ayrıca operasyon sırasında karaciğer fibrozisi ağırsa ve safra kanallarının histolojik olarak obliterasyonu daha fazlaysa prognoz kötü olarak etkilenmektedir (47). Fransa ve İngiltere'de sırasıyla 271 ve 148 biliyer atrezi vakasının incelendiği iki büyük çalışmada portoenterostomi sonrası kendi karaciğeri ile 4 yıllık sağ kalım %43-51, karaciğer transplantasyonu sonrası 4 yıllık sağ kalım %89-90, genel olarak 4 yıllık sağ kalım %87-89 olarak bildirilmiştir (45, 48). Özellikle İngiltere'de yapılmış olan çalışmada biliyer atrezi hastaları ülke genelinde üç merkezde toplanmış, sonuçların daha önce bildirilen sağ kalım oranlarına göre daha iyi çıktığı görülmüş ve cerrahi yapılan merkezin deneyiminin önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

Portoenterostomiden sonra en sık görülen komplikasyon kolanjit olarak karşımıza çıkmaktadır. Operasyon sonrası ilk yılda kolanjit görülme riski % 30-50 olarak bildirilmektedir (49, 50). Ateş, lökositoz, hiperbilirubinemi ve safra akışının durması ile karakterize olan kolanjitin patogenezinde intrahepatik safra kanallarının bağırsak segmenti ile direkt ilişki yoluyla asendan olarak bakteriyel kontaminasyonu yer almaktadır (22). Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. Postoperatif diğer komplikasyonlar ise portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom ve intrahepatik safra

kistleridir. Portal hipertansiyon Kasai operasyonu sonrası yeterli safra akışı sağlanan hastalarda bile gelişebilir ve sıklığı %35-76 olarak bildirilmektedir(51). Sarılık düzelse bile portoenterostomi yapılmış olan biliyer atrezi hastalarında arteriovenöz şantların oluşumunun, hepatopulmoner sendroma yol açabileceği bildirilmektedir (52).

Biliyer atrezide halen en iyi tedavi şekli karaciğer transplantasyonudur. Erken dönemde yapılan Kasai portoenterostomisi ve sonrasında veya operasyonun başarısız olduğu durumda yapılacak olan karaciğer transplantasyonu ile hastaların 10 yıllık sağ kalımları %86'ya ulaşmaktadır (53).

#### **4.2. Koledok Kistleri**

Koledok kistleri nadir görülmekle birlikte safra kanallarının çeşitli seviyelerinde oluşan kistik dilatasyonu olarak tanımlanır. Japonya'da insidansı 1:1000, ABD'de ise 1:13000 olarak belirtilmektedir (54, 55). Klinik olarak iki şekilde görülür: bebeklerde konjuge hiperbilirubinemi, hepatomegali ve akolik dışkı ile karakterize olup, sıklıkla biliyer atrezi ile karışır (56). Erişkinlerde de koledok kistleri görülebilir. Genellikle başka nedenler için yapılmış olan görüntüleme tetkiklerinde rastlantısal olarak fark edilir (57). Tedavide kist eksizyonu ve hepatikoenterostomi önerilmektedir (58).

#### **4.3. Safra Kanal Hipoplazisi**

Safra kanal sayısındaki azalma histolojik olarak tanımlanabilen bir durumdur. Safra kanallarının portal alanlara oranı 0,9'dan küçükse safra kanalı azlığından söz edilebilir (normal oran: 0,9-1,8) (59). Safra kanalı hipoplazisi bebeklik döneminde metabolik, enfeksiyöz, inflamatuvar veya immunolojik birçok nedene bağlı gelişebilir.1969'da Alagille ve ark.'nın (60) intrahepatik safra kanal azlığı olan bazı hastaların benzer klinik bulguları olduğunu göstermelerinden sonra, sendromik safra kanal azlığı Alagille sendromu olarak anılmaya başlanmıştır.

Alagille sendromu interlobuler safra kanallarının sayısında belirgin azalma ve kolestaz ile birlikte kardiyovasküler, iskelet, oküler, fasiyal, renal, pankreatik ve nörogelişimsel anomalilerin eşlik ettiği bir sendromdur (61). Prevalansı 100,000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (62). Safra kanalı

azlığı Alagille sendromunun en temel bulgusu olsa da geniş serilerde hastaların ancak %89'unda safra kanal azlığı bulunduğu belirtilmektedir (63). 1997'de Jagged1 genindeki mutasyonların Alagille sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (64).

Karaciğer bulguları hafiften ağıra kadar değişen derecelerde kolestaz olarak ortaya çıkar ve genellikle hastaların büyük çoğunluğu hayatlarının ilk yılı içinde semptomatiktir. Hepatomegali sık görülür, splenomegali de buna eşlik edebilir. Kaşıntı çok ağırdır ve genellikle 3-5. aylardan önce görülmez. Kardiyak bulgular arasında en sık görülenler Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, VSD, ASD, periferik pulmoner stenoz ve aort koarktasyonudur (65). Karakteristik yüz görünümü; belirgin alın, derin yerleşimli gözler, hafif hipertelorizm, semer veya ince-uzun burun, belirgin kulaklar ve yüzün üçgen şekilde görülmesidir. "Alagille yüzü" olarak adlandırılan bu görünüm bebeklikte fark edilebilirse de yaş ilerledikçe daha belirgin hale gelir. İskelet anomalileri içinde en sık görüleni kelebek şekilli vertebradır (60). Oküler posterior embriyotoxon başta, renal boşaltım anomalileri, santral sinir sistemi bulguları (serebrovasküler anomaliler, anevrizmalar, kanama), mental retardasyon, pankreatik yetmezlik görülebilir.

Tanı kolestaz varlığında klinik fenotipin görülmesi ile konur. Biyokimyasal, sintigrafik ve radyolojik değerlendirmeler ile Alagille sendromu ve biliyer atrezi kolaylıkla karışabilir. Safra kanal azlığının gösterilebilmesi için biyopsi yapılmalıdır.

Kardiyak, hepatik ve santral sinir sistemi bulguları, Alagille sendromunun morbidite ve mortalitesini belirler (63). 92 hastalık bir seride 20 yıllık sağ kalım %75 olarak bulunmuş ancak intrakardiyak anomali varlığında sağ kalımın 7 yılda %40'a düştüğü gösterilmiştir (66). Tedavi kaşıntının engellenmesi ve kronik kolestazlı hastaların genel tedavi prensipleri doğrultusunda destek verilmesi şeklindedir. Ciddi kaşıntı için parsiyel eksternal biliyer diversiyon da denenmiş tedaviler arasındadır (67).

## **5. Kolestazın Hepatoseluler Nedenleri**

### **5.1. İdiyopatik Neonatal Hepatit**

İdiyopatik neonatal hepatit neonatal kolestaz vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur (4). Geçmiş yıllara ait çalışmalarda idiyopatik neonatal hepatit kolestaz vakalarının yaklaşık 1/3'ünü oluştururken, tanısız testlerin gelişmesi ve kolestazın moleküler patogenezinin aydınlatılmasıyla bu oran son yıllarda giderek azalmaktadır (3). İdiyopatik neonatal hepatit uzamış neonatal kolestaz varlığında, hepatoseluler hastalığa neden olabilecek bilinen enfeksiyöz veya metabolik nedenler dışlandıktan sonra biyopside tanımlanmış histolojik değişiklikler varlığında düşünülmelidir.

#### **Klinik**

İdiyopatik neonatal hepatitin düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu düşünülse de doğrudan bir neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Bebeklerin düşük doğum ağırlığının olması patogeneizde intrauterin bir etkenin rol oynadığını düşündürmektedir (68). Klinik oldukça değişkendir, genellikle bebekler hayatlarının ilk bir haftası içinde değişik derecelerde sarılık ile başvururlar (69). Akolik dışkı genellikle bulunmaz, ancak kolestazın ilerlemiş olduğu dönemlerde görülebilir.

Karaciğer ve bazen de dalak sert ve büyüktür, biyokimyasal olarak bilirubin ve aminotransferazlarda yükseklik saptanır. ALP ve GGT düzeyleri değişik derecelerde artmış olabilir (70). Hastalar bazen K vitamini eksikliğine bağlı kanama ile de başvurabilirler. İdiyopatik neonatal hepatitin tanısı diğer kolestaz nedenleri dışlandıktan sonra konur. Ağır kolestaz ile başvuran hastalarda biliyer atreziden ayırmak güç olabilir (71).

#### **Patoloji**

Dev hücre formasyonu ve ekstramedüller hematopoez gibi histolojik bulgular nonspesifik olmakla birlikte biyopsi ayırıcı tanı için gereklidir. Biyopside lobuler yapının bozulması, hepatositlerde balon dejenerasyonu, fokal nekroz alanları ve multinukleer dev hücreler saptanabilir (69). Portal alanlarda lenfosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, değişik derecelerde portal fibrozis ve ekstramedüller

hematopoez görülebilir. Genellikle hepatoseluler hücre hasarının derecesi, kolestazın derecesi ile koreledir (72).

### **Tedavi**

Heterojen bir hastalık olduğu ve spesifik etken veya hazırlayıcı faktör bulunmadığı için tedavi genellikle destekleyicidir.

### **Prognoz**

Genel olarak idiyopatik neonatal kolestazın prognozu iyidir. Hastaların çoğu ilk bir yıl içinde klinik ve biyokimyasal olarak düzelir. Mortalite %13-25 olarak bildirilmektedir (73). Kötü prognostik faktörler olarak 6 aydan uzun süren sarılık, akolik dışkı, persistan hepatomegali ve biyopside ciddi inflamasyonun olması gösterilmektedir (71).

## **5.2. Enfeksiyon İle İlişkili Kolestaz**

### **TORCH Enfeksiyonları**

(Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks)

Konjenital enfeksiyonlar genellikle karaciğer-dalak büyümesi, sarılık, peteşiyal veya purpurik döküntü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi benzer klinik tablolarda görülür.

CMV konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen olup, yenidoğanların %1-2'sini etkiler ve bunların %10-15'i doğumda semptomatiktir (74,75). Hastaların %60-80'inde peteşiyal döküntü, hepatosplenomegali ve sarılık görülür (73). Çocuklarda genellikle CMV hepatiti hafiftir ve tamamen düzelir ancak santral sinir sistemi tutulumunda görülen nörogelişimsel anomaliler kalıcı olabilir. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit görülmekte olup, yenidoğanlarda CMV'ye ait klasik inklüzyon cisimcikleri nadiren saptanır (71). Neonatal hepatiti olan hastaların biyopsileri ile yapılmış bir çalışmada 50 yenidoğanın 23'ünde biyopside polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV DNA gösterilmiştir (76). Serolojik çalışmalar tanıya yardımcı olsa da konjenital enfeksiyonun tanısında altın standart hayatın ilk 2-3 haftasında idrar veya tükürükte virüs izolasyonudur (77).

Konjenital toksoplazmozis nadir görülür, genellikle 3. trimesterde maternal enfeksiyon sonucu gelişir. Santral sinir sistemi tutulumu,

koriyoretinit, hidrosefali ve intrakranial enfeksiyonların yanı sıra neonatal hepatit de beklenen bir bulgudur.

Rubella virüsüne bağlı konjenital enfeksiyonda da genellikle hepatosplenomegali ve konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir.

### **Sepsis**

Kolestaz sıklıkla ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsise eşlik eder. Sepsiste kolestaz oluşumunun mekanizması multifaktöriyeldir. Hemolize bağlı artmış bilirubin yükü, IL-6, TNF gibi inflamatuvar mediyatörler ile hepatoselüler hasar sonucu bazolateral ve kanaliküler transportun azalması, tedavide kullanılan ilaçların toksisitesi bu faktörler arasında sayılabilir (78).

### **5.3. Safra Asit Biyosentez Bozuklukları**

Safra asit biyosentezindeki bozukluklar intrahepatik kolestazın önemli bir nedeni olarak tanınmaya başlanmıştır. Safra asit biyosentezinde yer alan enzimlerin eksikliği, safra akışını sağlamakta önemli rolü olan primer safra asitlerinin sentezinin azalmasına ve atipik safra asitlerinin oluşmasına neden olarak karaciğer hasarına yol açmaktadır. (79).

Kolesterolden primer safra asitlerinin sentezine kadar olan süreçte yer alan bazı enzimlerin eksikliklerinin kolestatik hepatite neden olduğu gösterilmiştir. Bu enzimlerden **3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği** en sık ve ilk tanımlanmış safra asit biyosentez bozukluğudur (80). Yenidoğan ya da çocukluk döneminde başlayan sarılık, hepatomegali, büyüme geriliği ve yağ malabsorpsiyonu ile ortaya çıkar. Hastalarda normal GGT ve yüksek ALT, AST ve konjuge hiperbilirubinemi görülür (79).  **$\Delta$ 4-3- oksosteroid 5 $\beta$ -redüktaz eksikliği** daha nadir görülen safra asit biyosentez defekti olup, klinik olarak 3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz eksikliğine benzer ancak GGT genellikle yüksektir (81). Bu hastalarda karaciğer hasarı daha ağır ve siroza gidiş daha hızlıdır (79).

**Oksisterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz eksikliği** yeni tanımlanmış bir hastalık olup, bildirilen vakalarda ağır neonatal kolestatik hepatit ve bebeklik çağında fatal siroz görüldüğü belirtilmiştir (82, 83).

Safra asit biyosentez bozukluklarında tanı eksik olan enzimin öncesinde oluşan metabolitlerin ve ara ürünlerin saptanması ile konur (84). Tedavide ekzojen safra asiti verilerek yeterli safra asit havuzunun sağlanması ve toksik ara metabolitlerin sentezinin inhibisyonu amaçlanır (85). Bu amaçla kullanılan ursodeoksikolik asit (UDKA) ve kolik asit ile özellikle 3 $\beta$ -hidroksisteroid C27 steroid dehidrogenaz eksikliğinde çok iyi sonuçlar alındığı belirtilmektedir (86). Erken tedavi edilip siroza gidiş önlenemediği için safra asit biyosentez bozukluklarının tanınması önem taşımaktadır.

#### **5.4. Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz**

Bu grupta hepatoselüler kaynaklı progresif kolestazla seyreden bir grup hastalık yer almaktadır.

##### **FIC1 eksikliği**

18q21-22 üzerinde yer alan FIC1 geni PFIC 1, BRIC gibi çeşitli otozomal resesif intrahepatik kolestaz sendromlarından sorumludur (87). FIC 1 geni tarafından kodlanan protein aminofosfolipid translokaz olarak görev yapar. Bu proteinin eksikliğinin hangi mekanizma ile kolestaza yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (88).

PFIC 1 Byler Hastalığı olarak da bilinir. Hayatın ilk iki ayı içinde başlayan sarılık, kaşıntı, kronik ishal ve büyüme geriliği ile karakterizedir (89). Başlangıç bulgusu genellikle sarılıktır ve kaşıntı sık görülen bir bulgu olmakla birlikte genellikle 8-10. aylardan sonra görülür. Kaşınmaya bağlı deride kalınlaşma, ekskoriasyon, likenifikasyon gibi değişiklikler gelişebilir (90). Kaşıntı sarılık dercesine bağlı olmadan artıp azalabilir. Büyüme geriliği PFIC 1 hastalarının bir diğer belirgin özelliğidir, hastaların %95'inde boy kısalığı mevcuttur. Dirençli ve uzun süreli ishal atakları, malabsorpsiyon görülebilir. Hastalığın çeşitli dönemlerinde pankreatit, iştah kaybı ve ter testi yüksekliği bildirilmiştir (89). Hastalık ilerleyici bir seyir göstermekte olup, hastalarda hepatomegali, splenomegali gelişir ve genellikle siroz ve karaciğer yetmezliğine gidiş vardır. K vitamini eksikliğine bağlı kanama diyatezi ve E vitamini eksikliğine bağlı nöromusküler semptomlar gibi yağda eriyen vitamin eksikliklerine ait bulgular hastalığın başlangıcında görülebilir (91). Hastalarda



tipik olarak normal GGT düzeyleri bulunur, ALT ve AST başlangıçta normal olabileceği gibi hastalığın ilerlediği dönemlerde 10 katına kadar yükselebilir (92). Karaciğer biyopsisinde intrakanaliküler kolestaz, portal alanlarda fibrozis ve kanaliküler proliferasyon bulunabilir. Elektron mikroskopi ile incelendiğinde kaba partiküllü granüler safra görülmesi ayırt edici bir histolojik bulgudur (93).

Tedavi genel olarak destek tedavisini içermekle birlikte son yıllarda parsiyel eksternal biliyer diversiyon ile klinik yarar sağlandığı gösterilmiştir (94). Karaciğer transplantasyonu siroz gelişen hastalarda endikedir. Ancak transplantasyon sonrasında ishal ve boy kısalığı gibi ekstrahepatik bulguların gerilemediği ve zamanla karaciğerde steatoz geliştiği bildirilmiştir (95).

BRIC ise tekrarlayan kaşıntı ve sarılık atakları ile seyreden bir hastalıktır. PFIC 1 hastalığı ile aynı mutasyona sahip olmasına rağmen farklı klinik bulgular göstermesi, hastalığın ortaya çıkmasında çevresel bir etken veya genetik heterojenite olduğu düşüncesini desteklemektedir (89). Hastalığın başlangıç yaşı değişken olabilir, kaşıntı ve sarılık ataklarına halsizlik, iştahsızlık, anoreksi ve steatore eşlik edebilir. Bu ataklar genellikle haftalar-aylar sürer ve sonrasında spontan bir düzelme görülür (96). Kolestatik epizodların tedavisi ve rekurrenslerin önlenmesi için kesin bir tedavi henüz bildirilmemiştir.

### **BSEP eksikliği**

2q24 üzerinde bulunan ve kanaliküler membrandaki BSEP'i kodlayan ABCB11 genindeki mutasyon PFIC 2'ye yol açmaktadır (Şekil 2.1.). Hepatik kanaliküler safra asit ekskresyonunda azalma karaciğer hastalığına neden olmaktadır (85). PFIC 2'nin klinik bulguları PFIC 1 ile benzerlik gösterir ve hastalarda genellikle sarılık, kaşıntı, büyüme geriliği ve hepatosplenomegali mevcuttur. PFIC 1'e göre semptomlar daha ağır seyretmekte olup, karaciğer dışı bulgular genellikle görülmez (97). Klinik olarak PFIC 1 ve 2'nin ayırımı oldukça güçtür. Laboratuvar tetkiklerinde GGT normal, ALT ve AST yüksektir. Karaciğer biyopsisinde karaciğer yapısı bozulmuştur, dev hücreli hepatit, kronik inflamasyon ve fibrozis saptanır ve PFIC 1'deki Byler safrasının yerine elektron mikroskopisinde filamentöz amorf bir safra görülür (98). Tedavide parsiyel eksternal biliyer diversiyon ile bazı hastalarda olumlu sonuçlar

alındığı bildirilmiştir (94). PFIC 1'in aksine bu hastalar karaciğer transplantasyonundan fayda görmektedir. (99).

### **MDR 3 eksikliği**

Kanaliküler membranda fosfatidil kolini iç membrandan dış membrana taşıyan bir fosfolipid translokaz olan MDR3 proteininin eksikliği PFIC 3 hastalığına neden olmaktadır. 7q21.1'de yer alan MDR3 genindeki hasar kanaliküllere fosfolipid transportunun bozulmasına neden olmakta, fosfolipidler safra içeriğine katılamadığından safra asitlerinin deterjan etkisi engellenememekte ve bu nedenle ağır safra kanalı hasarı meydana gelmektedir (97). Yapılan çalışmalarda MDR3 genindeki mutasyonların insanlarda PFIC 3 dahil erişkin biliyer siroz, düşük fosfolipid ilişkili kolelitiyazis sendromu, geçici neonatal kolestaz, gebeliğin intrahepatik kolestazı ve ilaç ilişkili kolestaz olarak 6 farklı karaciğer hastalığına da yol açtığı gösterilmiştir (100).

PFIC 3 klinik olarak PFIC 1 ve 2'ye benzemekle birlikte GGT'nin yüksek oluşu ile bu iki hastalıktan ayrılır. Sarılık 1 ay-20 yaş arasında başlar, açık renkli dışkı, kaşıntı, hepatomegali ve splenomegali eşlik eder. Portal hipertansiyona sekonder gastrointestinal kanama ve siroz görülebilir. GGT, ALT, AST ve ALP düzeyleri yüksek bulunur. Karaciğer biyopsisinde hastalığın erken dönemlerinde kanaliküler proliferasyon ve inflamatuvar infiltrasyon görülürken, hastalık ilerlediğinde yaygın portal fibrozis ve siroz gelişmektedir (101).

Jacquemin ve ark.'nın (101) 31 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 22 hastada 17 farklı MDR 3 gen mutasyonu saptanmıştır ve mutasyon sonucu defektif proteine sahip olan hastaların, "nonsense" mutasyona sahip olan hastalara göre daha hafif kliniğe sahip oldukları ve UDKA tedavisine daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir. Bu durum rezidüel enzim aktivitesine bağlanmıştır. UDKA endojen safra asitlerinin yerini alıp hidrofilik olduğu için toksisiteyi azaltmaktadır (97). UDKA'ya yanıt vermeyen hastalarda tedavi karaciğer transplantasyonudur. Progresif familial intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-3'te özetlenmiştir (4).

**Tablo-3:** Progresif familyal intrahepatik kolestaz tipleri, klinik ve laboratuvar bulguları.

	<b>PFIC 1</b>	<b>PFIC 2</b>	<b>PFIC 3</b>
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	Kanaliküler proliferasyon, portal fibrozis

### 5.5. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği

$\alpha$ -1 antitripsin serumda bulunan en önemli proteolitik enzim inhibitörüdür.  $\alpha$ -1 antitripsinin otozomal kodominant mutant Z aleli için homozigotluk PiZZ olarak tanımlanır ve klasik  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğine karşılık gelir. PiZZ varyantı sonucu oluşan peptid, hepatositlerin endoplazmik retikulumunda birikerek karaciğer hasarına yol açmaktadır.

$\alpha$ -1 antitripsin eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı çocuklarda neonatal kolestatik hepatit olarak görülebilir. Abdominal distansiyon, kaşıntı, büyüme geriliği, hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Sarılık sıklıkla kendiliğinden kaybolur. Ancak çocukluk ve adolesan dönemde klinik gidiş karaciğer testlerinin düzelmesi ile transplantasyon gerektiren siroz arasında oldukça geniş bir spektruma sahiptir (102). Prospektif çalışmalar neonatal kolestaz ile başvuran PiZZ hastalarının %80'inin 18 yaşına ulaştığında kronik

hastalıkları olmadığını göstermiştir (103). Karaciğer histopatolojik bulguları değişken olup, dev hücre formasyonu, lobüler hepatit, yağlanma, fibrozis, hepatoselüler nekroz, safra kanal azlığı veya proliferasyonu görülebilir. Periodik-asit-Schiff (PAS) boyası ile hepatositler içinde anormal  $\alpha$ -1 antitripsin proteinini temsil eden PAS pozitif diastaz dirençli inklüzyonlar saptanır (104).

$\alpha$ -1 antitripsin eksikliği için spesifik bir tedavi yoktur. Yapılan bir çalışmada PiZZ olan hastaların %78'inde karaciğer testlerinin normale geldiği veya belirsiz düzeldiği gösterilmiştir (105).

## **6. Kolestatlı Hastanın Değerlendirilmesi**

Kolestatik sarılıkla başvuran hastaların büyük bir kısmı normal büyüyen, sarılık dışında genellikle sağlıklı olan bebeklerdir. Bu nedenle yenidoğan sarılığı fizyolojik veya anne sütü sarılığı olarak değerlendirilebilmekte ve bu durum tanı gecikmesine yol açmaktadır. Neonatal kolestatda erken tanının hayat kurtarıcı olabileceği bilinmesine rağmen, kolestatlı olan hastaların araştırılmak üzere ileri bir merkeze sevk edilmesi sıklıkla 45-60. günlerde olmaktadır (106). Bu bilgiler ışığında "North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition" (NASPGHAN) 2004 yılında yenidoğanlarda kolestatik sarılığın değerlendirilmesi konusunda önerilerini yayınlamıştır (107).

NASPGHAN sarılık ile başvuran hastaların, iki haftalıkken kolestaza yönelik değerlendirilmesini ve serumda total ve konjuge bilirubin ölçümlerinin yapılmasını önermektedir. Bu değerlendirme sırasında özellikle hastanın akut hastalığının olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Örneğin idrar yolu enfeksiyonu olan bir yenidoğanda konjuge hiperbilirubinemi beklenen bir bulgudur. Öykü ve muayenede dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo-4'te gösterilmiştir. Özellikle özgül bir hastalığa yönlendiren bulgular olduğunda öncelikle hastalığa özgü tanısal araştırmalar yapılmalıdır. Ancak hastalık teşhis edilip, tedavi edildikten sonra kolestat gerilemiyorsa ileri araştırmalar gereklidir.

Kolestaz varlığı gösterildikten sonra, hepatoselüler kolestaz ile obstrüktif kolestaz ayırt edilmelidir. Serum bilirubin konsantrasyonunun yanı sıra ALT, AST, 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 (108).

### **6.1. Biyokimyasal İncelemeler**

Kolestazi gösteren testler içinde en sık kullanılanlar GGT, ALP ve bilirubindir. GGT gamaglutamil grubunun gamaglutamil peptidlerden diğer peptidlere veya L aminoasitlere transferini katalize eden bir sialoglikoproteindir (109). Hepatositlerde ve safra kanalı epitelinde bulunur. Birçok hepatobiliyer hastalıkta GGT artışı görülmekle birlikte en yüksek GGT artışı genellikle biliyer obstrüksiyon durumlarında olur (109). GGT birçok kolestatik hastalıkta yükselir, ancak PFIC 1 ve 2 gibi bazı özel klinik durumlarda normal olabilir. GGT düzeyleri geçmişte biliyer atreziyi neonatal hepatitten ayırmak için kullanıldıysa da düzeylerdeki değişkenliğin fazla olması nedeniyle GGT yüksekliğinin derecesinin kolestaz etiyolojisini aydınlatmada yararlı olmadığı belirtilmektedir (107). ALP çeşitli fosforik esterlerin hidrolizini katalizleyen bir grup çinko metalloproteindir. Karaciğer, beyin, böbrek, kemik, plasenta ve bağırsaklarda bulunabilir. Karaciğerde hepatositlerin ve kolanjiyositlerin apikal yüzeyinde bulunur ve safraya çok miktarda salgılanır. Karaciğer hastalıklarına bağlı ALP yüksekliği safra epiteli hasarına veya D vitamini eksikliğine bağlıdır (110). Ayrıca aminotransferazlar (AST, ALT) karaciğer hasarını gösteren testlerdir ve birçok karaciğer hastalığı gibi kolestatik hastalıklarda da yüksek saptanabilir.

### **6.2. Ultrasonografi**

Ultrasonografi koledok kistleri gibi anatomik bozuklukları göstermede faydalıdır. Safra kesesinin kontrakte görülmesi veya hiç görülmemesi biliyer atrezi açısından anlamlı olabilmekle beraber duyarlılığı düşüktür. Buna karşılık “triangular cord sign” görülmesinin biliyer atrezi tanısı için

**Tablo-4:** Konjuge bilirubinemi olan hastaların ayırıcı tanısında öykü ve fizik muayene bulguları.

	Soru	Yorum
Öykü	Ailede benzer hastalık öyküsü	Ailenin diğer üyelerinde benzer hastalık olması ve kardeş öyküsü genetik hastalıkları düşündürür; örn:α1 antitripsin eksikliği, PFIC, Alagille sendromu
	Akrabalık	Otozomal resesif hastalıklar için risk faktörü
	Maternal enfeksiyon	TORCH enfeksiyonları
	Gebelikte kolestaz	PFIC’de veya TORCH’ da görülebilir
	Fetal ultrasonografi	Koledok kistleri ve safra yollarına bası yapan kitleler
	ABO veya Rh uyumsuzluğu	Hemoliz
	Doğum ağırlığı	Düşük doğum ağırlığı prenatal etkilenmeyi gösterir, biliyer atrezi aleyhinedir.
	Neonatal enfeksiyon, İYE, Sepsis	Sıklıkla konjuge hiperbilirubinemi ile ilişkilidir
	Kusma, dışkı düzeni	Kusma-metabolik hatalıklar, ilk dışkının gecikmesi-KF hipotiroidi, ishal - enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar
	Beslenme	Anne sütü veya mama alıp almadığı, mamanın içeriği özellikle galaktozemi açısından sorgulanmalıdır.
	Genel durum	Huzursuz olması bazı metabolik hastalıklarla, letarjik olması hipotiroidi ile ilişkili olabilir.
	İdrar rengi	Koyu renkli idrar - konjuge hiperbilirubinemi
	Dışkı rengi	Açık sarı veya kireç rengi- biliyer atrezi
Aşırı kanama	Koagülopati, K vitamini eksikliği	
Fizik Muayene	Vital bulgular, vücut ağırlığı, boy, boya göre vücut ağırlığı	
	Genel sağlık durumunun beslenmesinin değerlendirmesi	
	Baş-boyun	İntrauterin enfeksiyonlar için fundoskopi, dismorfik bulgular, ikterik sklera
	Akciğer/kalp	Pnömoni- neonatal enfeksiyon, kalp yetmezliği: Konjestif hepatopati, üfürüm: Alagille sendromu, Kardiyak bulgular
	Karın	Distansiyon, asit, karaciğer büyüklüğü, kıvamı, dalak büyüklüğü ve kıvamı, kitleler, umbilikal herni
	Deri	Peteşi, döküntü, ekimoz
Nörolojik	Mental ve motor değerlendirme	

duyarlılığının %85, özgüllüğünün %100 olarak bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (111). Ancak bu sonuçların ultrasonografi yapan doktorun deneyimi ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

### **6.3. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi kolestatik yenidoğan ya da sütçocuğunun değerlendirilmesinde en önemli tanısal test olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin ekstrahepatik biliyer atreziyi diğer kolestatik hastalıklardan ayırmada duyarlılığı %89-99, özgüllüğü %83-98 olarak bildirilmiştir (107). Kanaliküler proliferasyon, küçük safra kanalları içinde safra tıkaçları ve portal alanlarda fibrozis biliyer atreziyi düşündüren bulgulardandır (22). Ayrıca biyopsi ile safra kanal azlığı, metabolik hastalıklar, depo hastalıkları, PFIC, enfeksiyon ve dev hücreli hepatit gibi hastalıklar da tanınabilir. Biyopsinin pediatrik karaciğer hastalıkları konusunda deneyimli bir patoloğ tarafından değerlendirildiğinde duyarlılığının artacağı düşünülmektedir (112). NASPGHAN tanısı konulamamış kolestatik hastalara deneyimli bir patoloğ tarafından değerlendirilmek üzere karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir. Ayrıca biliyer atrezide tanı amaçlı bir cerrahi girişim yapılmadan önce perkutan karaciğer biyopsisi yapılması da öneriler arasındadır (107).

### **6.4. Sintigrafi**

HIDA ile yapılan sintigrafide radyoaktif madde normalde belirli bir süre sonunda bağırsağa atılmaktadır. 24 saat içinde radyoaktif maddenin bağırsağa geçiş göstermemesi anormal sonuç olarak kabul edilir ve biliyer atrezi veya ağır hepatoselüler disfonksiyon olarak yorumlanır. Sintigrafinin biliyer atreziyi saptamadaki duyarlılığı yüksek olup, % 100'e kadar ulaştığı belirtilmektedir (113).

Buna karşılık özgüllüğü düşüktür, obstrüksiyon olmadan da çoğu kolestatik hastanın sintigrafisinde bağırsağa radyoaktif madde geçişi görülmeyebilir. Geçmiş yıllara ait çalışmalar sintigrafi öncesinde 5 gün fenobarbital kullanımı ile testin hassasiyetinin arttığını bildirirse de (114), son yıllarda fenobarbitalin herhangi bir etkisi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (115). Fenobarbital kullanımı testin daha çok zaman almasına

neden olmaktadır. NASPGHAN kolestatik hastanın değerlendirilmesinde hepatobiliyer sintigrafinin rutin incelemeye katkısının az olduğunu ancak biliyer obstrüksiyonun dışlanması için diğer yöntemler yetersiz kalırsa kullanılabileceğini belirtmektedir.

#### **6.5. Duodenal Aspirat**

Bu testte duodenumdan alınan sıvı örneğinde bilirubin konsantrasyonuna bakılır. Serumdakinden daha düşük bilirubin düzeyi saptanırsa test obstrüksiyon açısından pozitif kabul edilir. Basit, hızlı ve ucuz bir tetkiktir, ancak invaziv olması nedeniyle sık uygulanmamaktadır.

#### **6.6. Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)**

MRCP'nin biliyer atreziyi kesin olarak gösterdiğine yönelik sonuçlar mevcuttur (116). Ancak her merkezde bulunmaması ve tetkik sırasında hastalara genel anestezi gerekmesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir.

#### **6.7. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)**

ERCP'nin yenidoğan ve süt çocuğunun kolestatik hastalıklarında tanısal fayda sağlayabileceği ve güvenle kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (117) ancak pahalı ve invazif olması ve teknik beceriye dayanması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir.

### **7. Kronik Kolestazın Medikal Tedavisi**

İntrahepatik kolestazi olan veya biliyer atrezisi olup, cerrahi tedavi ile yeterli safra akışı sağlanamayan hastalarda kolestaz medikal tedavi gerektirmektedir. Kronik kolestazlı hastalarda en çok kullanılan ajan UDKA'dır. UDKA'nın yanı sıra tedavi ile hastaların beslenme durumunun iyileştirilmesi, büyümenin sağlanması ve hasta konforunun düzeltilmesi amaçlanmalıdır.



## 7.1. Ursodeoksikolik Asitin Kolestatik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri

Ursodeoksikolik asit hidrofilik bir safra asitidir, ilk kez Çin siyah ayısının safrasında tanımlanmıştır ve bu türün adı verilmiştir (*ursus Latin: ayı*) (118). UDKA aynı zamanda insanlarda sekonder safra asiti olarak bulunur ve toplam safra asit havuzunun %1-3'ünü oluşturur (119). UDKA'nın 4 temel etki mekanizması tanımlanmıştır;

**1. Toksik safra asit havuzunun değişmesi:** Safranin UDKA yönünden zenginleştirilmesi daha hidrofilik ve sonuç olarak daha az toksik bir safra oluşumuna neden olur. Kolestazda safra asitleri karaciğerde ve sistemik dolaşımında birikerek hepatoselüler hücre nekrozu, apoptozis ve fibrozise neden olur. UDKA tedavisi ile hidrofobik ve toksik endojen safra asitlerinin yerini konjuge UDKA alarak serum ve karaciğerdeki başlıca safra asiti haline gelir (120).

**2. Sitoprotektif etki:** Hidrofobik safra asitlerinin sitotoksik etkileri hücre biyomembranlarında yaptıkları deterjan etkisine bağlanmaktadır (121). UDKA'nın sitoprotektif etkisi direkt membran stabilizasyonu ve antiapoptotik özelliklerine bağlıdır. Hücre apoptozisi başladığı sırada mitokondriyalarda hücre şişmesi ve proteazların hücre içinde açığa çıkmasına neden olan "mitokondriyal membran geçirgenliği değişimi" süreci başlar. UDKA'nın antiapoptotik etkisi bu süreci durdurması ile ortaya çıkmaktadır (122).

**3. Hepatobiliyer sekresyonun stimülasyonu:** UDKA kanaliküler transport moleküllerinin sentezini artırarak, fonksiyonlarını düzenleyerek ve safra kanal epitelinde HCO<sub>3</sub> sekresyonunu uyararak koleretik etki göstermektedir (118).

**4. İmmünmodulatuvar etki:** Kolestaz hepatositlerde MHC klas I ekspresyonunu artırır ve bu durum hepatositlerde özellikle otoimmün hasara yatkınlığa yol açabilir. UDKA tedavisinin MHC klas I'in anormal ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir (123). Primer biliyer siroz UDKA tedavisi açısından model hastalık olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı çalışmaların meta analizinde UDKA'nın 13-15 mg/kg dozda uygulandığında

primer biliyer siroz hastalarında biyokimyasal olarak düzelme sağladığı ve karaciğer transplantasyonuna gidiş süresini uzattığı gösterilmiştir (124).

Benzer şekilde primer sklerozan kolanjit, gebeliğin intrahepatik kolestazi, kistik fibrozise bağlı karaciğer hastalığı, kronik graft-versus-host hastalığı, ilaç ve total parenteral nutrisyon (TPN) ilişkili kolestatik hastalıklarda da UDKA'nın klinik ve biyokimyasal olarak iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (125). Jacquemin ve ark.'nın (126) yaptığı bir çalışmada PFIC nedeniyle 20-30 mg/kg/gün dozunda UDKA ile tedavi edilen hastaların %40'ında karaciğer fonksiyon testleri normale donmuş, %20-30'unda iyileşme sağlanmıştır. Başarılı portoenterostomi yapılmış biliyer atrezi hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada hastalara post operatif dönemde UDKA verilmiş, klinik ve biyokimyasal olarak stabil seyreden hastaların tedavileri kesildikten sonra karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğu görülmüştür. Bu hastalara UDKA yeniden başlanınca, testlerin yeniden normal düzeylere gerilediği saptanmıştır (127). Ayrıca UDKA kronik kolestatik hastalarda kaşıntıyı önlemek amacıyla da kullanılmış ve yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bugün birçok merkezde sitoprotektif etkilerinden dolayı çocukluk çağı kronik kolestatik hastalıklarında 30 mg/kg/gün dozda UDKA tedavisi kullanılmaktadır (69). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada da intrahepatik kolestazi olan 24 hastada UDKA tedavisi kullanılmış, tüm hastalarda kaşıntının azaldığı, %16,7'sinde tamamen kaybolduğu, serum ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.

Tedavi sonrasında tekrarlanan karaciğer biyopsisinde kolestazda belirgin düzelme görülürken fibroziste değişiklik olmamıştır (128).

## **7.2. Beslenme**

Büyüme geriliğine yol açan protein enerji malnutrisyonu kronik kolestazi olan hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Kolestazi olan bebeklerin günlük kalori gereksinimleri %30 daha fazladır (129). Ayrıca malnutrisyonun karaciğer transplantasyonunda hasta ve greft sağ kalımı bakımından kötü prognostik etkisi olduğu bilinmektedir (130). Bu nedenle

kronik kolestatik hastalık nedeniyle transplantasyon adayı olan hastaların transplant öncesi malnutrisyonlarının düzeltilmesi hayati önem taşır.

Yağ malabsorpsiyonu kronik kolestazlı hastaların en önemli ve en acil ele alınması gereken sorunlarından birisidir. Bağırsağa safra asit geçişinin azalması uzun zincirli trigliseridlerin lipolizini ve emilimini bozar. Orta zincirli trigliseridler (MCT) uzun zincirliye göre suda daha çok çözünür, taşınma ve absorpsiyonu için safra miçellerine gerek olmadığından safra asitlerinin yokluğunda bile bağırsak yüzeyinden emilebilir. Bu nedenle kolestazı olan bebeklerin beslenmesinde MCT içeren mamalar tercih edilmelidir. Tek başına MCT yağı verilmesi, esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliğine neden olabileceği için önerilmez. EYA içeren uzun zincirli trigliseridler de diyetle eklenmelidir.

Yağlar gibi yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) de emilimi için safra asitleri gereklidir. Kolestaz varlığında genellikle günlük önerilen miktarların 2-4 katı dozlarda vitamin desteği yapılması gerekir (108). Kronik E vitamini eksikliği ilerleyici nöromuskuler bulgular ile seyredebilir. Hastanın vitamin E durumunun en iyi göstergesi serum E vitamini düzeyinin serum total lipidlerine oranıdır. Bebeklerde ve çocuklarda oranın 0,6 mg/g'ün üzerinde olması E vitamini eksikliğini gösterir (131). A ve D vitaminlerinin de serum düzeylerinin ölçülmesi verilen destek tedavisinin yeterliliğini göstermede faydalıdır. Koagülasyon parametreleri de yakından takip edilmeli ve INR uzaması saptanan hastalara düzenli olarak K vitamini desteği sağlanmalıdır. K vitamini eksikliğine bağlı intrakranial kanamanın kolestatik hastalarda nadir olmadığı akılda tutulmalıdır.

Vitamin desteğine rağmen kolestazı olan çocukların büyük bir kısmında osteopeni ve patolojik kırıklar görülebilir (132). Bu nedenle D vitaminine ek olarak kalsiyum ve magnezyum tedavileri önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi de bu hastalarda sık görüldüğünden tedaviye demir desteği de eklenmelidir.

### **7.3. Kaşıntı**

Kaşıntı kronik kolestazlı hastalarda ciddi bir morbiditeye neden olur ve genellikle tedavisi zor bir durumdur. Kolestatik hastalardaki kaşıntının

mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kaşıntısı olan ve olmayan hastalarda deri ve serum safra asit konsantrasyonlarının anlamlı derecede farklılık göstermediği bildirilmiştir (133). Kolestaz ilişkili kaşıntıda endojen opiyatların ve serotonin norotransmitter sisteminin rol oynadığı ileri sürülmektedir (108).

Koleretik bir ajan olan fenobarbital kaşıntı tedavisinde 5-10 mg/kg dozunda kullanılmıştır ancak intrahepatik kolestazda kaşıntıyı gidermedeki etkinliği kesin değildir (108). Bu nedenle kaşıntı için kullanımı oldukça azalmıştır. Rifampisin mikrozomal enzim uyarıcısıdır ve safra asitlerinin karaciğere alınımını engeller. Kaşıntı için kullanıldığında olumlu sonuçlar alınmıştır (134). Kullanımı sırasında rifampisin ilişkili hepatit açısından dikkatli olmak gerekir. UDKA da kaşıntı için kullanılan diğer bir koleretik ajandır.

#### **7.4. Portal Hipertansiyon**

Başarılı bir Kasai operasyonu sonrası bile biliyer atrezi hastalarının çoğunda ve intrahepatik kolestazi olan hastaların bir kısmında ilerleyici fibrozis, siroz ve portal hipertansiyon gelişebilmektedir. Hastalarda varis kanamaları ve asit görülebilir. Asitin medikal tedavisi hastanın konforuna ve peritoniyal bakteriyel enfeksiyon riskinin azaltılmasına yönelik olmalıdır. Varis kanamaları da farmakolojik ve endoskopik olarak tedavi edilebilmektedir (135).

### **8. Kronik Kolestazın Cerrahi Tedavisi**

#### **8.1. Kasai Portoenterostomisi**

Biliyer atrezinin tedavisinde ilk kez 1950'li yıllarda Kasai tarafından uygulanmıştır. Biliyer atrezinin cerrahi tedavisinde halen en sık kullanılan cerrahi işlemdir. Kasai portoenterostomisi ekstrahepatik safra yollarının atretik safra kesesi ile birlikte çıkarılarak jejunal bir "Roux-en Y" segmentinin karaciğer hilusuna anastomoz edilmesi şeklinde yapılır; safra akışının sağlanarak, sarılığın ve dışkı renginin düzelmesi amaçlanır. Portoenterostomi sonrasında yeterli biliyer drenaj sağlanamayan hastalarda transplantasyon yapılması önerilmektedir (136).

## 8.2. Parsiyel Eksternal Biliyer Diversiyon

İlk kez PFIC'in cerrahi tedavisi olarak 1988'de Whittington tarafından kaşıntının kontrol edilmesi amacıyla uygulanmıştır (137). Parsiyel eksternal biliyer diversiyon safra yollarının önce barsağa, sonra cilde ağızlaştırılmasıyla safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayan bir işlemdir. Literatürde PFIC ve Alagille sendromu hastalarında kaşıntının parsiyel eksternal biliyer diversiyonla azaldığı bildirilmiştir (67, 94, 138). Dışarı alınan safra ağırlıklı olarak kolik asit ve konjugatlarından oluşmaktadır. Bu durum kolat sentezinin uyarılmasına yol açar ve safra asit havuzu bileşiminin değişmesine neden olur (139). PFIC hastalarında parsiyel eksternal biliyer diversiyonun defektif safra oluşumunu ortadan kaldırdığı ve bu hastaların bir kısmında kaşıntının yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinin ve histolojisinin de düzeldiği bildirilmiştir (94).

## 8.3. Karaciğer Transplantasyonu

Ortotopik karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığına ilerlemiş olan hastalarda tek tedavi seçeneğidir. 2 yaşın altında yapılan karaciğer transplantasyonlarının %75'ini, 2-15 yaş arasındaki transplantasyonların da %43'ünü kronik kolestatik karaciğer hastalığına bağlı son dönem karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (140). Bu grubun büyük bir kısmı da biliyer atrezi hastalarıdır. Kasai portoenterostomisi başarısız olan veya medikal tedaviye dirençli nutrisyonel veya hepatik komplikasyonları gelişen hastaların karaciğer nakli için yönlendirilmesi önerilmektedir (141).

Alagille Sendromu ve PFIC gibi intrahepatik kolestatik hastalıklarda sonuç değişkendir. Bu hastalarda karaciğer transplantasyon endikasyonları şöyle sıralanmaktadır:

- Dekompanze siroz ve/veya portal hipertansiyon,
- Beslenme desteğine rağmen malnutrisyon ve büyüme geriliği,

Medikal tedavi veya parsiyel eksternal biliyer diversiyona yanıtız dirençli kaşıntı (141).

Karaciğer transplantasyonu ile PFIC 2 ve 3 olan hastalarda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (142). Ülkemizden yapılan bir çalışmada PFIC hastalarında karaciğer transplantasyonu sonrası kolestazın düzelmesinin

yanı sıra büyüme hızı ve kemik mineral yoğunluğunun da arttığı gösterilmiştir (143). PFIC 1'de ise transplantasyon sonrası karaciğer enzim düzeylerinin normale gelmesine rağmen, kronik ishal ve büyüme geriliğinin düzelmediği ve steatoz görüldüğü bildirilmiştir (144).

## **9. Gelecekteki Tedaviler**

Kronik kolestatik hastalıklardaki fibrotik ve sirotik süreçlerin kalıcı olmaktan çok dinamik bir süreç olduğu bilgisi yeni tedavi hedeflerini belirlemektedir (145).

Karaciğerde fibrozis sürecinde ekstraselüler matriks normalin 10 katına kadar artabilmektedir (146). Ekstraselüler matriks yıkımı ve yeniden yapılandırılmasından doku metalloproteazları sorumludur. Metalloproteazlar gibi fibrozis ve siroz gelişime katkıda bulunduğu düşünülen "Transforming Growth Factor  $\beta$ " (TGF $\beta$ ), "hepatosit growth factor" (HGF) , "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF), hepatik stellat hücreler ve miyofibroblastlar tedavide kullanılabilircek antifibrotik ajanlar için potansiyel hedefler olarak gösterilmektedir (145).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ocak 2007 ve haziran 2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde kolestaz nedeniyle izlenmiş olan yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki 70 hasta dahil edilmiştir. 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 bir yılında kolestazı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanıları, yakınmaları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları incelenerek retrospektif olarak prognozları değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine ulaşılırken Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı dosyaları, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi ve yenidoğan ünitesi hasta kayıt formları kullanılmıştır. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23 Haziran 2009 tarihinde 2009-12/45 karar numarası ile onay alındı.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları (özellikle sarılık, akolik dışkı, kaşıntı, kanama, karın şişliği vb. gibi), yakınmalarının başlangıç zamanı, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı, doğum öyküsü, varsa perinatal risk faktörleri ve doğum ağırlığı kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, cilt kuruluğu, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, asit, ödem, kalpte üfürüm, atipik yüz bulguları (örn. Alagille sendromuna özgül), ekstremit bulguları (örn. artrogripozis) ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Ağırlık ve boy z skorları hesaplandı.

Hastalarda tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, total ve konjuge bilirubin, kolesterol, trigliserid, serum glukoz düzeyleri, total protein, albümin, varsa prealbümin, serum protein elektroforezi ( $\alpha$ 1 bandı değerlendirilmesi), gerektiğinde  $\alpha$ 1 antitripsin düzeyi rutin biyokimyasal yöntemler ile çalışıldı, diğer

parametreler (otoantikorlar, immünglobülinler, tiroid fonksiyon testleri, ACTH-kortizol düzeyleri) mikrobiyoloji ve farmakoloji laboratuvarlarında çalışıldı. (AST: normal <40 U/L, ALT: normal < 40 U/L, ALP normal <449 U/L). GGT yüksekliği >100 U/L olarak kabul edildi. ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, konjuge bilirubinin başvuru sırasında ve izlem boyunca saptanan en yüksek değerleri ile en son izlemde ölçülen değerleri kaydedildi. INR>1,2 yüksek kabul edildi.

Hastalarda etiyoloji açısından ter testi,  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyi, idrarda redüktan madde ve TORCH serolojisine bakıldı. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda kemik iliği aspirasyonu, serum safra asit düzeyleri, idrar organik asit analizi, göz muayenesi veya spesifik hastalığa yönelik enzim analizi gibi ileri değerlendirmeler yapıldı. Karaciğer biyopsisi tru-cut biyopsi iğnesi ile veya laparotomi yapılan hastalarda operasyon sırasında karaciğer “wedge” biyopsisi olarak alındı. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, lenfomononükleer, polimorfonükleer ve plazma hücresi infiltrasyonu, dev hücre formasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve yağlanma, güve yeniği nekrozu, safra kanalı proliferasyonu, portoportal köprüleşme, nodul oluşumu, psodoglandüler transformasyon, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı hipoplazisi veya periduktuler hiperplazi (safra kanalı proliferasyonu) varlığı kaydedildi.

İstatiksel analizler “SPSSR for Windows version 16.0” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuc ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve dağılım olarak verilirken, nominal değerler için % olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve t testi; ikiden fazla grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis testi kullanıldı. Gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı,  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 70 hastanın 25'i kız (%35,7) , 45'i erkek (%64,2) olup kız/erkek oranı 0,55 idi. Başvuru yaşının ortalama 80 +/- 63 gün (dağılım: 1- 350 gün, ortanca: 68 gün) olduğu görüldü. Hastalar tanılarına göre 8 gruba ayrıldı.

1. Biliyer atrezi: Biliyer atrezi tanısı alan 12 (%17,1) hasta bu gruptadır.

2. İdiyopatik neonatal hepatit: Bu grubu 22 hasta (%31,4) oluşturmaktaydı.

3. Metabolik: 2 hasta (%2,8) olup, karaciğer biyopsi bulguları ile metabolik/mitokondriyal hastalık düşünülmesi nedeniyle bu gruba dahil edildi.

4. Progresif familial intrahepatik kolestaz: Klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsi bulguları ile PFIC olarak değerlendirilen 2 hasta (%2,8) bu grupta yer aldı.

5. Safra kanal hipoplazisi: 2 Alagille sendromlu hasta (%2,8) bu grubu oluşturdu.

6. Enfeksiyöz: Bu grupta 4 konjenital CMV enfeksiyonu, 6 sepsise bağlı kolestaz toplam 10 hasta (%14,2) mevcuttu.

7. Toksik Nedenler : 8 hastada (%11,4) TPN ve uzun süre çoklu antibiyotik kullanımına bağlı kolestaz gelişti

8. Diğer: Bu gruptaki 12 hastanın (%17,1), 2'si alfa bir antitripsin eksikliği, 2' si otoimmün hepatit, 2'si konjenital hipotiroidi, 2'si santral adrenal yetmezlik, 1'i koyulaşmış safra, 1'i ARC sendromu, 1'i caroli hastalığı, 1'i konjenital hepatic fibrozis tanılarıyla izlenmiştir.

Çalışmada yer alan Biliyer atrezi grubunun dışında kalan 58 hasta intrahepatik kolestaz grubu olarak değerlendirilmiştir.

65 hastada (%92,9) başvuru yakınması olarak sarılık mevcuttu. Sarılık başlangıcının ortalama 14 +/- 20 gün (dağılım: 1-120 gün, ortanca 7 gün) olduğu görüldü. Akolik dışkı 17 (%24,3) hastada mevcut; kanama 13 hastada olup (%18,6) bunlardan 4 hastada (%30,7) intrakraniyal kanama, 3

hastada (%23) GİS kanaması, 2 hastada (%15,3) burun kanaması, 2 hastada (%15,3) ekstremelerde hematoma, 2 hastada (%15,3) girişim yerlerinden kanama olduğu görüldü. 2 (%2,9) hastada başvuru sırasında kaşıntı olduğu saptandı. Karın şişliği 14 hastada (%20), ishal ise başvuru sırasında 3 hastada (%4,3) vardı.

6 hastanın (%8,6) anne-babası arasında akrabalık olduğu görüldü, hastaların 3'ünde (%4,3) sarılık yönünden pozitif aile öyküsü vardı; ARC sendromu tanısıyla izlenen bir hastanın kız kardeşinde de ARC sendromu mevcut olup metabolik hastalık düşünülen bir hastanın erkek kardeşinde de tip 4 mukopolisakkaridoz olduğu öğrenildi. Hastalardan birinin bir kız kardeşi karaciğer yetmezliği nedeniyle, bir erkek kardeşi PFIC zemininde karaciğer yetmezliği nedeniyle exitus olmuştu.

Hastaların 30'u (%42,5'i) prematüre doğmuştu, 11'inde ise (%15,7'si) düşük doğum ağırlığı mevcuttu. 22 hastada (%31,4) en az bir perinatal risk faktörü (prematürite, erken neonatal sepsis, maternal enfeksiyon, solunum sıkıntısı, "exchange" transfüzyon, nekrotizan enterokolit, mekonyum aspirasyonu gibi) vardı.

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; 21 hastanın (%29,5) vücut ağırlığı 3 persentilin altında iken, 47'sinin (%67,7) 3-97 persentiller arasında, 2 hastanın (%2,8) ise 97 persentilin üzerindeydi. Hastaların %38'inde (27) boy 3 persentilin altında, %59,2'sinde (41) 3-97 persentiller arasında, %2,8'inde ise (2) 97 persentilin üzerindeydi. Sarılık hastaların hepsinde (%100) saptanırken, hepatomegali 28'inde (%40), splenomegali 19'unda (%27,1), asit 9'unda (%12,9) mevcuttu. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo-5' de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde başvuru sırasında 49 hastanın (%70) anemisi olduğu görüldü. 9 hastada (%12,9) trombositopeni mevcuttu. 51'inde (%71,8) ALT yüksekliği, 62'sinde (%87,3) AST yüksekliği vardı. GGT hastaların 55'inde (%77,4) 100 U/L'nin üzerindeydi. INR yüksekliği hastaların 30'unda (%42,2) görüldü.

**Tablo-5:** Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları.

Başvuru sırasındaki bulgular	Hasta sayısı (%)
Ağırlık persentilleri (n=70)  < 3 p 3 - 97 p > 97 p	  21 (%29,5) 47 (%67,7) 2 (%2,8)
Boy persentilleri (n= 70)  < 3 p 3 - 97 p > 97 p	  27 (%38) 41 (%59,2) 2 (%2,8)
Sarılık (n=70)	70 (%100)
Hepatomegali (n=70)	28 (%40)
Splenomegali (n=70)	19 (%27,1)
Asit (n=70)	9 (%12,9)

Kırkbeş hastanın (%63,3) başvuru sırasında veya izleminde  $\alpha$ FP ölçümleri yapılabildiği. Bu hastaların 20'sinin (%44,4)  $\alpha$ FP değerleri yüksek saptandı. Alfafetoprotein yüksekliği olan 20 hastanın 12'sinde (%60) izlem sırasında  $\alpha$ FP düzeylerinin normale geldiği, metabolik hastalık düşünülen 1 hastanın izlem süresince yüksek kaldığı, 7 hastanın da takip değerlerinin olmadığı görüldü. Alfafetoprotein yüksekliği bakımında gruplar arasında fark bulunmadı (p=0,410).

Exitus olan 8 (%11,2) hastadan 4' ü (%50) biliyer atrezi, 2'si safra kanal hipoplazisi, 1 hasta Byler hastalığı (PFIC 1), 1 hasta ARC sendromu (Artrogripozis, RTA, Kolestaz) tanısı ile izlenmekteydi.

### **1. Biliyer Atrezi Hastalarının Değerlendirilmesi ve İntrahepatik Kolestaz Grubuyla Karşılaştırılması**

Biliyer atrezi hastaları (n=12), tüm hastaların %17,1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların ortalama başvuru yaşı 92 +/- 52,5 gündü.

**Tablo-6:** Alfafetoprotein yüksekliği saptanan hastalar.

Tanı	$\alpha$ FP yüksekliği hasta sayısı (%)
Biliyer atrezi (n=12)	3 (%25)
Safra kanalı hipoplazisi (n=2)	1 (%50)
PFIC (n=2)	1 (%50)
İdiyopatik neonatal hepatit (n=22)	10 (%45,5)
Metabolik (n=2)	1 (%50)
Enfeksiyöz (n=10)	1 (%10)
Toksik (n=8)	2 (%25)
Diğer (n=12)	1 (%8,3)

Kız/erkek oranı 0,71 olarak görüldü. Biliyer atrezi olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları intrahepatik kolestaz nedenleri ile karşılaştırıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları ve fizik muayene özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-7’de gösterilmiştir.

Biliyer atrezi hastalarında sarılığın başlangıcı ortalama 9,0 +/- 11,2 gündü (dağılım: 1-48 gün, ortanca 9 gün). İntrahepatik kolestaz grubunda sarılık başlangıcı ise ortalama 23,2 +/- 22,5 (dağılım: 1-80 gün, ortanca 14 gün) gündü; biliyer atrezi hastalarında intrahepatik kolestaz grubuna göre sarılığın daha erken başladığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058).Fizik muayene bulgularından **hepatomegali**, biliyer atrezide intrahepatik kolestaz grubuna göre daha sık görüldü, aradaki fark anlamlıydı (p=0,049) Diğer fizik muayene bulguları, başvuru yakınması, anne-baba akrabalığı, pozitif aile öyküsü olması, cinsiyet, perinatal risk

faktörü ve düşük doğum ağırlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo-7:** Klinik ve fizik muayene özellikleri bakımından biliyer atrezi ve intrahepatik kolestaz hastalarının karşılaştırılması.

Özellik	Biliyer Atrezi Hasta sayısı (%) (n=12)	İntrahepatik Kolestaz Hasta sayısı (%) (n=58)	P
Cinsiyet			
Kız	5 (%41,6)	20 (% 34,4)	0,065
Erkek	7 (%58,4)	38 (%65,6)	
Başvuru yakınması			
Sarılık	12 (%100)	57 (% 98,2)	0,999
Kanama	1 (%9,0)	12 (%20,0)	0,428
Karın şişliği	0 (%0)	14 (%22,6)	0,343
İshal	0 (%0)	3 (%4,8)	0,999
Akolik dışkı	5 (%41,6)	12 (%20,0)	0,355
Anne-baba Akrabalığı	1 (%9,0)	5 (%8,3)	0,531
Pozitif aile öyküsü	1 (%9,0)	2 (% 3,2)	0,309
Perinatal risk Faktörü	2 (%18,1)	20 (%33,3)	0,058
Düşük doğum Ağırlığı	1 (%9,0)	10 (%16,6)	0,129
Fizik muayene bulguları			
Sarılık	12 (%100)	58 (%100)	0,068
Hepatomegali	8 (%66,6)	20 (%35)	<b>0,049*</b>
Splenomegali	4 (%33,3)	15 (%40)	0,131
Asit	3 (%25)	6 (%10)	0,060

Biliyer atrezi ve intrahepatik kolestaz hastalarının laboratuvar bulguları incelendiğinde biliyer atrezi hastalarının 10'unda (%95,5), intrahepatik kolestaz hastalarının ise 30'unda (%50) **GGT yüksekliği** olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Ayrıca **GGT**

**değerlerinin biliyer atrezi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu** saptandı ( $p=0,016$ ). İzlem süresi boyunca ölçülen en yüksek GGT değerleri de biliyer atrezi hastalarında diğerlerine göre daha yüksekti ( $p=0,029$ ). İki grupta ALT ve AST değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. INR değerleri biliyer atrezi hastalarında daha düşük olarak bulunsa da INR yüksekliği olan ( $INR>1,2$ ) hastaların oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gösterilemedi (biliyer atrezi hastalarının 5'inde (%45); intrahepatik kolestaz olan hastaların 33'ünde (%55) INR yüksekliği mevcuttu ( $p=0,312$ ).

Biliyer atrezi hastalarının tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra laparotomi sırasında kolanjiyografide safra obstrüksiyonunun gösterilmesi ile kondu. Biliyer atrezili 12 hastanın hepsinin karaciğer biyopsisi vardı. Biliyer atrezi tanısı olan hastaların tüm biyopsileri dış safra yolları patolojisini göstermekteydi. 5 hastaya (%27,2) Kasai operasyonu uygulandı. Bir hastaya Kasai uygulanmadan acil transplantasyon listesine alınmış ve bu sırada exitus olmuştu, 6 hasta da transplantasyon için başka bir cerrahi merkeze yönlendirildi. Kasai operasyonu uygulanmayıp transplantasyon için dış merkeze gönderilen hastaların başvuru yaşları 100 ile 210 gün arasında seyretmekteydi. Ekokardiyografi tetkiki yapılan 12 biliyer atrezi hastasının 9'unda (%75) ekokardiyografi normalken, 2 hastada ASD, 1 hastada periferik pulmoner stenoz ve ASD saptandı.

Toplam 12 biliyer atrezi hastasından 10'unun (%83,3) tanı öncesi ultrasonografi tetkiki yapılmıştı. İntrahepatik kolestaz grubunda ise 58 hastadan 56'sının (%96,5) hastanın ultrasonografi tetkiki mevcuttu. Ultrasonografi sonucunda hastaların safra kesesinin görülememesi veya tokluğa rağmen kontrakte görülmesi biliyer atrezi lehine kabul edildi. Ultrasonograflerin hiçbirinde "triangular cord sign" görülmedi. Ultrasonografi bulguları bakımından biliyer atrezi hastalarının intrahepatik kolestaz hastalarıyla karşılaştırılması sonucunda biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada ultrasonografinin duyarlılığı %80 özgüllüğü %64,3 olarak bulundu (Tablo-8) Ultrasonografinin biliyer atrezi için pozitif prediktif değeri %62,5 , negatif prediktif değeri %89,6 olarak saptandı.

**Tablo-8:** Ultrasonografi bulguları bakımından biliyer atrezi hastalarının intrahepatik kolestaz hastalarıyla karşılaştırılması.

	<b>Biliyer atrezi Hasta sayısı (%)</b>	<b>İntrahepatik kolestaz Hasta sayısı (%)</b>	<b>Toplam</b>
Safrakesesi görülmedi veya kontrakte	8 (%80)	20 (%35,7)	28 (%42,5)
Safra yolları doğal	2 (%20)	36 (%64,3)	38 (%57,5)
Toplam	10 (%100)	56 (%100)	66 (%100)

Biliyer atrezi hastalarının hepsinin (%100), intrahepatik kolestaz hastalarının 40'ının (%66,6) HIDA sintigrafisi mevcuttu. Sintigrafi sonucunda radyoaktif maddenin barsağa geçiş göstermemesi bakımından iki grup karşılaştırıldığında sintigrafinin biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırt etmede duyarlılığı %100 özgüllüğü %75 olarak bulundu (Tablo-9). HIDA'nın biliyer atrezi için pozitif prediktif değeri %84,2, negatif prediktif değeri %100 olarak saptandı.

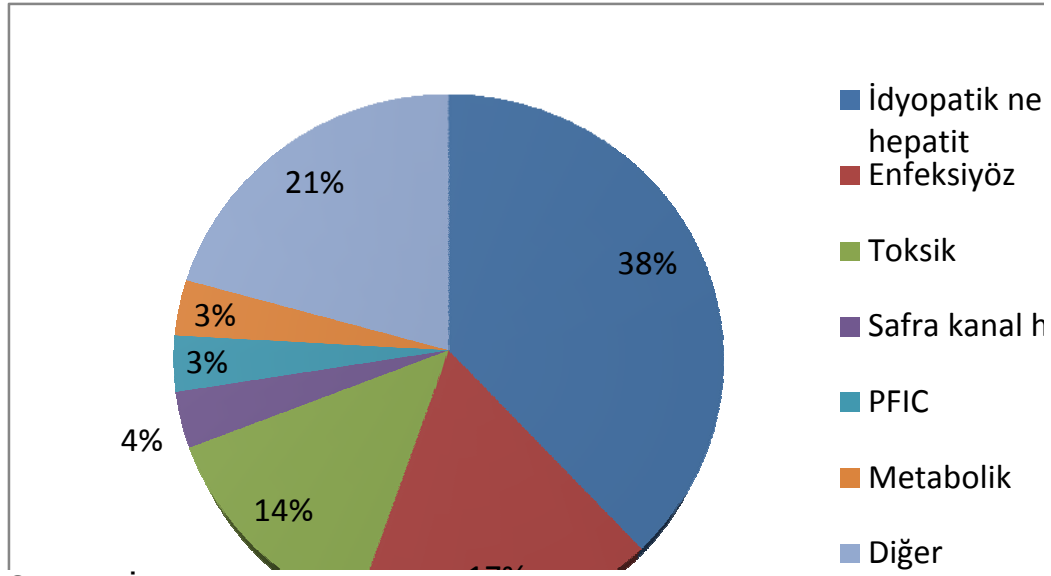
Biliyer atrezi hastaları içinde exitus olan 4 hasta (%36,3) ve sağ kalan 8 (%63,6) hasta değerlendirildiğinde cinsiyet, sarılığın başlangıç yaşı ve fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali, asit) açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Exitus olan hastaların başvuru yaşı sağ kalanlara göre daha büyüktü ancak anlamlı fark yoktu. Laboratuvar değerleri bakımından gruplar arası farklılık yoktu.

**Tablo-9:** Biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada HIDA sintigrafisi bulguları.

	<b>Biliyer atrezi Hasta sayısı(%)</b>	<b>İntrahepatik kolestaz Hasta sayısı (%)</b>	<b>Toplam</b>
Radyoaktif maddenin bağırsağa geçişi yok	12 (%100)	10 (%25)	22 (%41,2)
Radyoaktif maddenin bağırsağa geçişi var	0 (%0)	30 (%75)	30 (%58,8)
Toplam	12 (%100)	40 (%100)	52 (%100)

## 2. İntrahepatik Kolestaz Olan Hastaların Değerlendirilmesi

İntrahepatik kolestaz grubu 58 hastadan (% 82,8) oluşmaktaydı. Bu hastaların 20 'si kız (%34,4) , 38'i erkekti (%65,6). Ortalama başvuru yaşı 97 +/- 68 gündü (dağılım: 1-340; ortanca 69 gün). Sarılık bu hastalar içinde en sık görülen başvuru yakınması olup (57 hasta, %98,2), bunu ikinci sırada karın şişliği takip ediyordu (14 hasta, %22,6). Hastaların tanılara göre dağılımı Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: İntrahepatik kolestaz nedenleri.

İdiyopatik neonatal hepatit grubu 22 (%37,9) hastadan 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 en sık başvuru yakınması sarılıktı (%86,9). Sarılığın başlangıç yaşı ortalama 18,1 +/- 20,7 (dağılım:1-62 gün,ortanca 22 ) gündü. Kanama 6 hastada (% 27,2), akolik dışkı 5 hastada (%22,7) mevcuttu. Fizik muayenede hepatomegali 5 (%22,7) hastada görülürken, splenomegali 4 (%8,1) hastada vardı.

Metabolik hastalıklar grubundaki 2 hastadan bir hasta tip 4 mukopolisakkaridoz tanısı almış olup, diğer hastada mixt tip protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu düşünüldü.



Progresif familial intrahepatik kolestaz tanısı alan 2 hastanın (%3,4). 1'inde GGT yüksekliği mevcuttu ve bu hasta PFIC 3 olarak değerlendirildi. GGT düzeyleri normal olan diğer hasta ise PFIC tip 1-2 olarak kabul edildi. PFIC hastalarının 2'sinde de başvuru yakınması sarılık idi.

Safra kanalı hipoplazisi tanısı olan 2 hastanın (%3,4) 1'inde karaciğer biyopsisinde safra kanalı hipoplazisi gösterildi. Fenotipik, kardiyolojik ve iskelet sistemi bulgularıyla Alagille sendromu tanısı alan diğer hastada ise 82 günlükken yapılan karaciğer biyopsisinde safra kanal azlığı gösterilemedi. Alagille sendromu olan 2 hastadan 1'inde kaşıntı yakınması mevcuttu. 1 hastanın EKO' sunda periferik pulmoner stenoz mevcuttu. Hastaların 2'sinde de kelebek vertebra deformitesi görüldü.

Enfeksiyöz grupta 10 hasta (%17,2) mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (%40) CMV IgM pozitifliği ve serumda PCR ile CMV virüs DNA'sı gösterilerek klinik bulgularıyla birlikte CMV enfeksiyonu tanısı kondu. Bu hastaların 3'ünde (%75) hepatomegali, 4'ünde (%100) splenomegali mevcuttu. Dört hastanın 3'ünün karaciğer biyopsisi yapıldı ancak biyopside CMV inklüzyonu gösterilemedi. Sepsis ilişkili intrahepatik kolestaz düşünülen 6 hastanın (%60) kan kültürlerinde üreme olmuştu. Bunlardan 4' gram (-), 2'si gram (+) enfeksiynd.

Toksik nedenlere bağlı kolestaz grubunda 8 hasta (%13,7) mevcuttu. Bu hastalar uzun süre hastanede yatıp TPN ve çoklu antibiyotik tedavisi alan hastalardı.

Diğer olarak sınıflandırılan 12 hastalık grupta 1 hastada koyulaşmış safra tanısı konurken, 2 hastada otoimmün hepatit zemininde kolestaz gelişmişti. 2 hasta alfa 1 antitripsin eksikliği tanısı aldı. 2 hastada konjenital hipotiroidi tespit edildi. 2 hastada santral adrenal yetmezlik ve panhipoptitarizme bağlı kolestaz gelişmişti. 1 hastaya ise klinik ve fenotipik özellikleri ile ARC sendromu tanısı koyuldu; bu hastada GGT düzeyleri normal, yüksek damak ve artrogripozis mevcut, renal tübüler asidoz ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu mevcuttu, ve 1 yaşında sepsis tablosuyla exitus oldu. 1 hasta Caroli Hastalığı, 1 hasta Konjenital Hepatik Fibrozis tanısı aldı.

Hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından tanılarına göre karşılaştırıldı (Tablo-10). Bu karşılaştırmaya diğer olarak sınıflanan grup, hasta spektrumu çok geniş olduğundan dahil edilmedi.

Hastaların klinik ve fizik muayene özelliklerinin değerlendirilmesinde cinsiyet bakımından gruplar arası fark bulunmadı. Başvuru yakınması gruplar arasında farklılık göstermedi. Fizik muayene bulgularından splenomegali sıklığı gruplar arasında farklılık göstermezken hepatomegali ve asit metabolik hastalık grubundaki 1 hastada görüldü. Perinatal risk faktörü varlığı gruplar arasında fark göstermedi. Aile öyküsü ve anne-baba akrabalığı metabolik hastalık grubundaki 2 hastada da görüldü. Düşük doğum ağırlığı toksik nedenlere bağlı kolestaz grubunun hepsinde görüldü, toksik – nontoksik etyolojide fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,032$ ). Sarılık başlangıcına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,351$ ). Ağırlık z skoru da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,999$ ). Laboratuvar tetkikleri içinde ALT ve AST bakımından gruplar arası anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,148$  ve  $0,523$ ), GGT PFIC olan grupta diğerlerine göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,124$ ) (Tablo-11). Diğer laboratuvar değerleri bakımından gruplar arasında fark bulunmadı. Exitus olan ve sağ kalan intrahepatik kolestazlı hastaların tanısal dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,057$ ).

### **3. Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Toplam 40 (%57,1) hastanın biyopsi bulguları tanıları bakımından karşılaştırıldığında portal alanlarda fibrozisin genel olarak tüm gruplarda sık görüldüğü saptandı ancak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Yine iltihabi hücre infiltrasyonu bakımından da gruplar arasında farklılığa rastlanmadı. Safra kanalı proliferasyonu biliyer atrezi grubunda daha sık görüldü ve diğer gruplara göre anlamlı bir fark vardı ( $p=0,021$ ). Portoportal köprüleşme bakımından anlamlı bir fark yoktu. Metabolik hastalık düşünülen 2 hastanın biyopsilerinde metabolik hastalık yönünde madde birikimi görüldü. Safra kanalı hipoplazisi olan 2 hastanın 1'inin biyopsisinde safra kanal azlığı saptanırken, Alagille sendromu tanısı alan bir hastada bu bulgu görülmedi.

**Tablo-10:** Klinik ve fizik muayene özellikleri bakımından intrahepatik kolestaz hastalarının tanılarına göre karşılaştırılması.

Özellik	İdiyopatik neonatal hepatit (n=22) Hasta sayısı (%)	Metabolik (n=2) Hasta sayısı (%)	PFIC (n=2) Hasta sayısı (%)	Safra kanalı hipoplazisi (n=2) Hasta sayısı (%)	Enfeksiyöz (n=10) Hasta sayısı (%)	Toksik (n=8) Hasta Sayısı (%)
Kanama	6 (%27,2)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%20)	2 (%25)
Karın şişliği	6 (%27,2)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	4 (%40)	3(%37,5)
Akolik dışkı	5 (%22,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	3 (%30)	3 (%37,5)
Hepatomegali	5 (%22,7)	2 (%100)	1 (%50)	1 (%50)	3 (%30)	1 (%12,5)
Splenomegali	4 (%18,1)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%20)	0 (%0)
Asit	4 (%18,1)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Düşük doğum Ağırlığı	15 (%68,1)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)	6 (%60)	<b>8 (%100) (P=0,032)</b>
Perinatal risk Faktörü	4 (%18,1)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%50)	1 (%12,5)
Aile öyküsü	1 (%4,5)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Akrabalık	1 (%4,5)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	0 (%0)

**Tablo-11:** İntrahepatik kolestaz grubundaki hastaların tanılarına göre bazı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	İdiyopatik Neonatal hepatit ortalama $\pm$ SD (dağılım)	Metabolik ortalama $\pm$ SD (dağılım)	PFIC Ortalama $\pm$ SD (dağılım)	Safra Kanal Hipoplazisi Ortalama $\pm$ SD (dağılım)	Enfeksiyöz Ortalama $\pm$ SD (dağılım)	Toksik Ortalama $\pm$ SD (dağılım)	P
AST	261,2 $\pm$ 191,1 (50 – 872)	197,0 $\pm$ 240,2 (55 – 1102)	365,0 $\pm$ 226,9 (51 – 729)	509,0 $\pm$ 1106 (62– 3585)	384,3 $\pm$ 367,6 (114 – 1028)	219 $\pm$ 307 (56-532)	0,523
ALT	150,5 $\pm$ 201,8 (25 – 855)	146,5 $\pm$ 183 (12 – 624)	205,6 $\pm$ 154,5 (28 – 426)	335,3 $\pm$ 316,8 (37– 1352)	262 $\pm$ 134,4 (45 – 560)	187 $\pm$ 345 (65-610)	0,148
GGT	248,6 $\pm$ 260,4 (45 – 1325)	161,9 $\pm$ 124,2 (13 – 629)	69,7 $\pm$ 146,1 (21 – 490)	347,8 $\pm$ 419,4 (42– 1251)	283,7 $\pm$ 475,9 (67 – 1321)	266 $\pm$ 203 (52-983)	0,124

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğerin yapısı ve biliyer sistemin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla son yıllarda neonatal kolestazın tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak halen neonatal kolestazın etiolojisinin aydınlatılması klinik olarak güç olabilmektedir. Bu çalışmada hastanemize başvuran yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki kolestazlı hastaların tanılarını, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tanıda yardımcı olabilecek ayırıcı bulguları ve prognoza etki edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda yer alan 70 hastanın başvuru yaşının ortalama 68 gün olduğu görüldü. Hastaların en sık yakınması olan sarılığın başlangıç yaşının ise ortalama 7 gün olduğu öğrenildi. Bu durumda hastaların yakınmalarının ortaya çıkmasıyla hastanemize başvurmaları arasında geçen sürenin önemli bir gecikmeye neden olduğu görülmektedir. Hastalarımızın büyük çoğunluğu bir referans hastanesi olan hastanemize başvurmadan önce birinci basamak sağlık merkezlerinde değerlendirilmektedir. Hastaları ilk değerlendiren hekimlerin kolestatik sarılığı erken dönemde tanıyıp, hastaları ileri merkezlere sevk etmesi gerektiğinin önemi bu sonuçlarla bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Hastalarımızın tanı dağılımına bakıldığında % 17,1'inin biliyer atrezi hastaları olduğu görülmektedir. Literatürde biliyer atrezi hastalarının tüm kolestatik sarılıkların %20-25'ini oluşturduğu belirtilmektedir (4,97). Çalışmamızda biliyer atrezi hastalarının oranının daha düşük olması, çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. İdiyopatik neonatal hepatitte ise tanı yöntemlerinin gelişmesi ile bu hastaların bir kısmında tanı konabilmekte ve kolestatik hastalıklar içinde görülme sıklığının (%15-20) son yıllarda azaldığı bildirilmektedir (73). Ancak çalışmamızda idiyopatik neonatal hepatit halen %31,4 gibi yüksek bir oranda görülmüştür. PFIC hastalarımız da tüm vakaların %2,8'ini oluşturmakta olup, bu oran literatürde %10-15 olarak bildirilmektedir, bu olguların bir kısmı 3.basamağa ulaşmıyor, atlanıyor olabilir (148). Enfeksiyona bağlı kolestatik hepatit ise literatürde (%5-10) çalışmamızda %14,2 oranında görülmüştür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz değerler gelişmekte olan ülkelerin özelliğini yansıtır olabilir ya da alınan hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Biliyer atrezi hastalarının sonuçları incelendiğinde hastaların ortalama başvuru süresinin 84,5 gün olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında genel olarak hastaların daha erken yaşta başvurduğu görülmektedir. İngiltere’de çok merkezli bir çalışmada biliyer atrezi hastalarının cerrahi bir merkeze başvuru yaşı ortalama 40 gün, ABD’de yapılan başka çalışmada da ortalama başvuru yaşı 53 gün olarak bildirilmiştir (46,149). Bu ülkelerde yenidoğanların ilk muayene sonrasında düzenli doktor kontrolüne girme oranları daha fazla olduğu için kolestatik sarılık daha erken fark edilebilmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan bir ülke olan Hindistan’da yapılan bir diğer çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde ortalama başvuru yaşı 89 gün olarak rapor edilmiştir (150).

Literatürde genel olarak biliyer atrezi hastalarının içinde kız cinsiyetin daha fazla olduğu bildirilmekle (19,151) beraber çalışmamızda, kız/erkek oranı 0,71 olarak bulundu.

Sarılık biliyer atrezi hastalarının en sık yakınmasıydı ve hastaların tümünde görüldü. Sarılığın başlangıç yaşı ortalama 7 gündü. Biliyer atrezide sarılığın hayatın ilk iki haftasında ortaya çıktığı ve intrahepatik kolestaz grubuna göre daha erken başladığı görüldü ancak literatürün tersine anlamlı fark bulunmadı. Hindistan’da yapılmış bir çalışmada 35 biliyer atrezili hastada sarılık başlangıcının 66 neonatal hepatitli hastaya göre anlamlı olarak daha erken olduğu gösterilmiştir. (152). Mowat ve ark.’nın (68) çalışmasında ise 32 ekstrahepatik biliyer atrezi hastası ile 103 neonatal hepatit hastası karşılaştırılmış ve biliyer atrezili hastaların %83’ünde sarılığın ilk iki hafta içinde başladığı ve neonatal hepatit hastalarına göre daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır.

Bir diğer yakınma olan akolik dışkı ise çalışmamızdaki biliyer atrezi hastalarının %41,6’sında görülmekteydi . Literatürde de çoğu biliyer atrezi hastasının akolik dışkısının ikinci haftadan sonra başlayabileceği, bu durumun tam tıkanma gelişmeden erken dönemde bir miktar safra akımının

kalmasına bağılı olabileceği belirtilmektedir (38). Akolik dışkı sadece biliyer atrezi hastalarında değil, daha az oranda da olsa intrahepatik kolestazı olan hastalarda da bildirilmiştir (68, 152). Ağır intrahepatik kolestazda hepatositler içinde biriken safra asitleri deterjan etkileri ile hepatositlerin membran yapılarını, hücre sinyal yolakları ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileriyle de hücre fonksiyonlarını bozmaktadır (153). Bu nedenlerle ağır intrahepatik kolestazda safranın hepatositlerden atılımı daha da bozulmakta ve safra bağırsağa geçemediği için akolik dışkı görülebilmektedir. Çalışmamızda intrahepatik kolestazı olan hastalarda akolik dışkı %20,6 oranında saptanmıştır.

Ülkemizde akraba evliliği genel olarak sık görülmektedir ve yapılan diğer çalışmalarda biliyer atrezili hastalarda akraba evliliği oranının yüksekliği biliyer atrezi patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Bizim alışmamızda anne-baba akrabalığı biliyer atrezi grubunda %9, intrahepatik kolestaz grubunda %8,3 oranında olup gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark yoktu ( $p>0,05$ ); bu durumun olgu sayımızın yetersizliğine bağlı olduğu dşnld.

Düşük doğum ağırlığı sadece 1 hastada (%9), prematürite ise 1 hastada (%8,3) bulunmaktaydı. Bu bulgular, biliyer atrezi hastalarının zamanında, normal kiloda doğduklarını ve biliyer atrezi patogenezinde intrauterinden çok perinatal etkenlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (154).

Biliyer atrezili hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; %72,7'sinde hepatomegali, %33,3'ünde splenomegali, %27,2'sinde ise asit saptanmıştır. Bu muayene bulguları bakımından intrahepatik kolestazlı hastalar ile biliyer atrezi hastaları karşılaştırılmış, hepatomegali biliyer atrezide anlamlı olarak sık bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumlu olmamakla birlikte bizim hastalarımızda görülen ağır sepsis, mekanik ventilasyon gibi risk faktörleri neden olmuş olabilir.

İngiltere'de 548 biliyer atrezi hastasının incelendiği bir çalışmada biliyer atrezinin splenik ve bazı diğer malformasyonlarla birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Biliyer atrezi splenik malformasyon (BASM) hastalarının tüm

biliyer atrezi vakalarının %10,2'sini oluşturduğu ve bunların da %37'sinin (tüm biliyer atrezileri içinde %3,8) situs inversus totalis olduğu gösterilmiştir. (155). Çalışmamızda splenik malformasyonlu hasta bulunmamaktadır.

Biliyer atreziyi diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayırmak için laboratuvar bulguları incelendiğinde, biliyer atrezi hastalarının %95,5 'inin, intrahepatik kolestaz grubunun %50' sinin GGT değerlerinin yüksek olduğu, ayrıca başvuru sırasında GGT değerlerinin ve izlem süresince en yüksek GGT değerlerinin diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer laboratuvar değerleri ile ilgili anlamlı fark saptanmamıştır. Biliyer atrezi hastalarında GGT yüksekliği ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Fung ve ark. (156) 17 biliyer atrezi ve 19 neonatal hepatit olan hastada yaptıkları çalışmada, GGT'nin ayırıcı tanıda en önemli biyokimyasal parametre olduğunu bildirmişlerdir. Yine Tazawa va ark. (157) serum lipoprotein x ile birlikte GGT'nin biliyer atreziyi neonatal hepatitten ayırmaya yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada da biliyer atrezi ve intahepatik kolestaz ayırımında GGT'nin yanı sıra, ALP ve total bilirubinin de ayırıcı tanıda faydalı olabileceği gösterilmiştir (158). Maggiore ve ark.'nın (70) 398 karaciğer hastalığı olan çocukta yaptıkları bir çalışmada ise karaciğer hastalıklarında GGT yüksekliğinin safra kanalı hasarını en iyi gösteren biyokimyasal parametre olduğu belirtilmiştir. Ancak NASPGHAN yayınladığı kolestatik sarılıklı bebeklerin değerlendirme kılavuzunda GGT yüksekliğinin kolestaz etiyojisini belirlemede faydalı olmadığını belirtmiştir (107). Çalışmamızda 1 biliyer atrezi hastasının başvuru sırasında GGT düzeylerinin normal olması da dikkate alınması gereken bir durumdur. GGT'nin kolestatik hastalıklarda neden yükseldiği tam olarak bilinmese de bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar arasında safra asitlerinin deterjan etkisine bağlı olarak membrana bağlı GGT'nin salınması, safranin kan dolaşımına regürjitasyonu, safra epitel hücrelerinin yıkımına veya geçirgenliğinin artmasına bağlı GGT'nin açığa çıkması yer almaktadır(109). Bu bulgu Fung ve ark.'nın (158) çalışması ile desteklenmekle birlikte birçok çalışmada da ALP düzeylerinin biliyer atrezi ve diğer kolestatik hastalıklarda farklılık göstermediği belirtilmiştir (68, 152, 159). ALP düzeylerinin yaş,

cinsiyet, vücut ağırlığı gibi değişkenlerden etkilendiği ve ALP'ın özellikle kemik olmak üzere birçok farklı dokuda bulunduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda biliyer atrezi hastalarının ALT ve AST düzeyleri diğer kolestaz nedenleriyle karşılaştırıldığında başvuru sırasındaki ölçümler ve izlem süresince ölçülen en yüksek değerler arasında farklılık olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda biliyer atreziyi diğer neonatal kolestaz nedenlerinden ayırmada ultrasonografinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %64,3 olarak bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Lin ve ark.'nın (160) çalışmasında ultrasonografinin biliyer atreziyi diğer neonatal hepatit nedenlerinden ayırmada duyarlılığının %86,7, özgüllüğünün %77,1 olduğu bulunmuştur. 346 hasta ile yapılmış diğer bir çalışmada, safra kesesinin var olup olmaması, varsa şekli, duvar yapısı gibi bulgular ultrasonografide incelendiğinde biliyer atrezi için duyarlılık %90, özgüllük %92,4 olarak saptanmıştır (161). Yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada da ultrasonografide "triangular cord sign" görülmesinin biliyer atrezi için duyarlılığı %62, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiş olup doppler ultrasonografi ile hepatik subkapsuler akımın görülmesinin duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirtilmiştir (162). Hastalarımızın hiçbirinde ultrasonografi ile "triangular cord sign" görülmezken 28 hastada (%42,5) safra kesesi kontrakte görülmüş veya hiç izlenmemiştir.

Ultrasonografi kolestazın ayırıcı tanısında en önemli görüntüleme tetkiki olmayı sürdürmektedir. Özellikle koledok kistleri gibi anatomik anomaliler ultrasonografi ile fark edilebilmektedir. Ancak ultrasonografi sonuçlarının tetkiki uygulayan hekimin deneyimi ile değişebileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda biliyer atrezi hastalarının hepsinin (%100), intrahepatik kolestaz hastalarının %66,6 'sının HIDA sintigrafisi mevcuttu. Sintigrafisi sonucunda radyoaktif maddenin barsağa geçiş göstermemesi bakımından iki grup karşılaştırıldığında sintigrafinin biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırt etmede duyarlılığı %100, özgüllüğü %75 olarak



bulundu. Sintigrafinin duyarlılığının %100 olması beklenen bir bulgudur. Ancak ağır intrahepatik kolestazda radyoaktif maddeninin karaciğere alımının bozulmasına bağlı bağırsakta görülemeyebileceği akılda tutulmalıdır. Geçmiş yıllara ait çalışmalar sintigrafi öncesinde 5 gün fenobarbital kullanımı ile testin hassasiyetinin arttığını bildirirse de (114), son yıllarda fenobarbitalin herhangi bir etkisi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (115). Literatürde de sintigrafinin özgüllüğü genel olarak düşük bildirilmiştir. Park ve ark.'nın (111) çalışmasında sintigrafinin özgüllüğü %35 olarak saptanırken, bir diğer çalışmada bu oran %63 olarak rapor edilmiştir (152). NASPGHAN hepatobiliyer sintigrafinin kolestazlı bebeğin rutin değerlendirmesine çok az katkıda bulunduğunu ancak biliyer obstruksiyonu dışlayacak diğer tetkikler yapılamıyorsa uygulanabileceğini belirtmektedir (107). Biliyer atrezi tanısında kullanılabilecek tek bir tetkik olmayıp, biyokimyasal tetkiklerin yanı sıra ultrasonografi ve HİDA tanıya yardımcı olmaktadır. Karaciğer biyopsisi tanıda en değerli tetkik olup, şüphede kalınan vakalarda laparotomi ve operasyon sırasında çekilen kolanjiyografi kesin tanı için gereklidir.

Çalışmamızda biliyer atrezi hastalarının 4 (%33,3)'ü kaybedilmiştir. Bu hastaların özellikleri değerlendirildiğinde exitus olan biliyer atrezi hastalarının başvuru zamanı ve kasai operasyonu sırasındaki yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni çalışmaya alınan biliyer atrezi hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Literatürdeki birçok çalışma Kasai sırasındaki yaşın önemli bir prognostik faktör olduğuna işaret etmektedir. Fransa'da 10 yıllık süre içinde 3 aydan önce Kasai operasyonu yapılan 380 hasta ile 3 aydan sonra yapılan 60 hasta incelendiğinde gruplar arasında 5 ve 10 yıllık sağ kalım bakımından önemli bir fark gösterilmiştir. 3 aydan önce opere edilenlerde 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %35 ve %30 iken, 3 aydan sonra opere edilenlerde bu oranlar %25 ve %22 olarak bulunmuştur (163).

ABD'de yapılan bir diğer çalışmada da 70 günden sonra yapılan cerrahinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (44). İsviçre biliyer atrezi ulusal çalışmasında da operasyon sırasındaki yaşın sağ kalımı belirleyen önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların

operasyon sırasındaki yaşları 30-126 gün arasında (ortalama 68 gün) olup, 68 günden önce opere edilenlerin izlemde prognozunun daha iyi olduğu bulunmuş (164). Bu ve benzeri birçok çalışmanın sonuçları doğrultusunda biliyer atrezi olan hastaların erken tanı almasının ve cerrahi yapılacak merkezlere erken refere edilmesinin önemli olduğu görülmektedir. Yaşın yanı sıra operasyonun başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi de cerrahi yapılan merkez olarak belirtilmektedir. Biliyer atrezi hastalarının Kasai operasyonu için ülke genelinde 3 merkezde toplandığı İngiltere'den bildirilen sonuçlar bu durumun altını çizmekte (46), "European Biliary Atresia Registry" (EBAR) de cerrahi merkezin deneyiminin operasyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler arasında olduğunu vurgulamaktadır (165).

Exitus olan biliyer atrezi hastalarının başvuru sırasındaki ağırlık z skorları sağ kalan hastalara göre daha düşüktü ancak anlamlı fark saptanmadı. Kolestazi olan bebeklerde malnutrisyon sık görülmektedir. Bunun en önemli nedeni olarak yağ malabsorpsiyonu gösterilmektedir. Literatürdeki birçok çalışma Kasai operasyonu sonrası prognozu belirleyen faktörler içinde malnutrisyonun olduğunu belirtmektedir (166). Çok merkezli 100 biliyer atrezi hastası ile yapılmış bir çalışmada post operatif 6. ayda hastaların ağırlık z skorlarının kötü prognozu belirleyici faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (167). Aynı çalışmada iyi ve kötü prognostik gruptaki hastaların başvuru sırasındaki ağırlık z skorları arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ağırlık z skoru düşük olan hastaların post operatif dönemde sepsis, kolanjit gibi komplikasyonlara daha yatkın olmaları mortaliteyi arttıran nedenlerden biri olabilir. Bu hastaların operasyon öncesi ve sonrası beslenme durumlarının düzeltilmesi prognozu iyi yönde etkileyecektir. ALT hepatoselüler hasar veya inflamasyon ile yükselen hücre içi bir enzimdir. Exitus olan hastalar genel olarak daha geç başvurdukları için bu hastalarda hepatoselüler hasarın ilerlemiş olması ALT düzeylerinin daha yüksek bulunmasına neden olabilir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada da Kasai portoenterostomisi yapılmış hastalar iyi ve kötü prognostik gruplar içinde değerlendirilmiş ve kötü prognostik grupta başvuru sırasında ALT değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (168).

Çalışmamızda intrahepatik kolestaz grubunda idiyopatik neonatal hepatit tanısı alan 22 hastamız bulunmaktaydı. Bu hastaların tanısı diğer kolestaz nedenleri dışlandıktan sonra konuldu. İdiyopatik neonatal hepatit hastalarının özellikleri incelendiğinde başvuru yaşında diğer gruplara göre anlamlı fark yoktu. Wang ve ark.'nın (169) çalışmasında 103 idiyopatik neonatal hepatit olan hastanın başvuru yaşı ortalama 40 gün olarak bildirilmiştir. Hastaların en sık yakınması sarılıktı. İdiyopatik neonatal hepatitin kliniği literatürde değişken olarak bildirilmiştir (69). Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada idiyopatik neonatal kolestazlı hastaların %36,5'inde splenomegali, %84,6'sında hepatomegali olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada idiyopatik neonatal kolestazın diğer intrahepatik kolestaz nedenleriyle karşılaştırıldığında fizik muayene bulguları ve ALT, AST, GGT, albümin, bilirubin gibi laboratuvar değerleri bakımından idiyopatik neonatal hepatiti ayırt ettiren bir bulgu olmadığı saptanmıştır. İdiyopatik neonatal hepatiti diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayıran bir muayene veya laboratuvar bulgusu, çalışmamızda da saptanmamıştır. İdiyopatik neonatal hepatit grubunda exitus olan hasta bulunmamaktaydı. Literatürde idiyopatik neonatal hepatit hastalarının %90'ından fazlasının düzeldiği bildirilmektedir (18). Geçmişte idiyopatik neonatal hepatit olarak düşünülen birçok hastalığın, kolestazın patofizyolojisi ve moleküler genetiği anlaşıldıkça, aslında PFIC, safra asit biyosentez defekti gibi hastalıklar olduğu anlaşılmıştır. Genel olarak iyi prognozla seyreden bu hastalığın patogenezinin aydınlatılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda yer alan metabolik nedenli intrahepatik kolestaz hastalarının bir tanesinde ön tanı olarak tip 4 mukopolisakkaridoz, diğerinde protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu düşünülmüş, ancak tanısı henüz kesinleştirilmemişti. Çalışmamızda kolestaza neden olan bu iki metabolik hastalık incelendiğinde ikisinde de başvuru yakınmasının sarılık olduğu görüldü. Klinik bulgular ve laboratuvar değerleri içinde metabolik hastalıkları diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayıracak bir bulgu saptanmadı.

Çalışmamızda progresif familial intrahepatik kolestaz tanısı alan 2 hastanın (%2,8). 1'inde kaşıntı yakınması ve GGT yüksekliği mevcuttu ve bu hasta PFIC 3 olarak değerlendirildi. GGT düzeyleri normal olan diğer hasta ise PFIC tip 1-2 olarak kabul edildi, kaşıntı yakınması yoktu. PFIC hastalarının 2'sinde de başvuru yakınması sarılık idi. Kaşıntı PFIC hastalığının en sık görülen bulgularından biridir ve PFIC1-2 hastalarında %100'e varan oranlarda bildirilmiştir (92). PFIC 3 hastalarında ise kaşıntının genellikle daha hafif ve daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (101). PFIC tanısı alan bu iki hastada ishal yakınması yoktu, bu durum hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağlı olabilir. Literatürde PFIC 1-2 hastalarında ishal oranı %23 ile %100 arasında değişmektedir (184). PFIC 1 hastalarında görülen ishalin nedeni olarak kolestaza bağlı yağ malabsorpsiyonu düşünülse de özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası ishalin düzelmemesi kolestaz dışında başka mekanizmaların da ishal etiyopatogenezinde yer aldığını düşündürmektedir (95). PFIC 1 hastalığından sorumlu ATP8B1 gen ürünü olan FIC 1 proteini karaciğer dışında ince bağırsaklarda da yüksek oranda eksprese edilmektedir. FIC 1'in safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında rol oynadığı ve bu nedenle hastalarda görülen dirençli ishalin patogenezinde enterohepatik dolaşımın yer alabileceği düşünülmektedir (8). Başvuru sırasındaki boy kısalığı da yine PFIC 1 hastalarının önemli bir klinik özelliğidir. Çalışmamızdaki bu iki hastada da başvuru sırasında anlamlı boy kısalığı saptanmadı. Boy kısalığı değişik serilerde farklı oranlarda bildirilmiştir. Whittington ve ark.'nın (92) serisinde boy kısalığı PFIC 1-2 olan hastalarında %93 oranında iken, Chen ve ark.'nın (185) serisinde bu oran %23 olarak bildirilmiştir. PFIC 1-2 düşünülen hastada GGT değerleri normal bulunurken , PFIC 3 düşünülen hastada yüksek GGT değerleri saptandı. GGT'nin düşük olmasıyla karakterize olan PFIC 1 ve 2 hastaları nedeniyle bu beklenen bir sonuçtur. Kolestaz ile başvurup GGT düşük saptanan hastalarda PFIC 1 ve 2 ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmelidir.

Safra kanalı hipoplazisi 2 hastada mevcuttu. Hastalardan birinde kaşıntı yakınması görüldü. Kronik kolestazda kaşıntının nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Safra asitlerinin direkt etkisi ile olduğu düşünülse de serum

safrası asit düzeyi ile kaşıntı arasında pozitif bir ilişki bulunamamıştır (133). Endojen opiyatların ve serotonin nörotransmitter sisteminin kaşıntı patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (108). Emerick ve ark.'nın (66) çalışmasında ciddi kaşıntının Alagille sendromu olan hastaların %45'inde görüldüğü ve bunun da büyük bir çoğunluğunun ilk dekattan sonra azaldığı bildirilmiştir. Periferik pulmoner stenoz Alagille sendromlu hastalarda en sık bildirilen konjenital kalp anomalisidir (66). Bizim hastalarımızdan birinde periferik pulmoner stenoz mevcuttu. Kelebek vertebra anomalisi Alagille sendromu olan hastaların 2'sinde de mevcuttu. Literatürde Alagille sendromlu hastalarda vertebra anomalileri %33-87 oranında bildirilmiştir(63). Alagille sendromuna ait, belirginleşmesi için bir süreç gerektiren, karakteristik yüz görünümü ise %70-98 arasında değişen oranlarda bildirilmiş olup (63), çalışmamızdaki 2 hastanın 1'inde saptanmıştır.

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı 10 kolestaz vakası saptanmıştır. Bunların 4'ü (%40) konjenital CMV, 6'sı (%60) sepsis ilişkili kolestazdı. Konjenital CMV enfeksiyonu, konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen olup, semptomatik olduğu zaman hepatosplenomegali, sarılık ve peteşiyal döküntüler ile karakterize olmaktadır. Diğer bulguları mikrosefali, periventriküler kalsifikasyonlar, korioretinit olabilir. Enfeksiyöz grupta yer alan hastaların özellikleri değerlendirildiğinde diğer kolestaz nedenlerinden ayıracak klinik ve laboratuvar bulgular saptanmamıştır. Ancak hastalarda düşük doğum ağırlığı, prematürite ve maternal enfeksiyon gibi perinatal risk faktörleri diğer gruplara göre daha yüksek oranda olmakla beraber fark anlamlı değildi. Bu nedenle kolestaz vakalarında prematürite, düşük doğum ağırlığı ve maternal enfeksiyon gibi risk faktörleri mevcutsa, enfeksiyona bağlı kolestaz akılda tutulmalıdır.

Diğer olarak sınıflandırılan grupta da kolestaza neden olan farklı klinik durumlar olduğu görülmektedir. 1 hastada koyulaşmış safra düşünülmüştür.

Koyulaşmış safra, genellikle Rh veya ABO uygunsuzluğuna ikincil hemoliz sonucu ortaya çıkan konjuge olmayan bilirubin yüksekliğine bağlı konjuge hiperbilirubinemi için kullanılan bir terimdir. Bu bebeklerde

prematürite, sepsis ve total parenteral nutrisyon gibi çok sayıda risk faktörü bulunduğu için koyulaşmış safra pek çok nedene bağlı olabilir. Hemolizde konjuge olmayan bilirubinin direk hepatoselüler toksik etkisi nedeniyle kolestaz geliştiği düşünülmektedir (71). Çalışmamızdaki 8 hasta yenidoğan döneminde total parenteral nutrisyon tedavisi almıştı.

Artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve kolestaz birlikteliği (ARC sendromu) ilk kez 1973'te tanımlanmış bir sendromdur. Otozomal resesif kalıtılır ve değişik fenotiplerde görülebilir. 2004 yılında 15. kromozomda bulunan VPS33B genindeki mutasyonların hastalığa yol açtığı bulunmuştur (186). Genin kodladığı proteinin hücre kompartmanları arasında sinaptik iletim ve ekzositoz gibi veziküler transport mekanizmaları içinde yer aldığı düşünülmektedir (187). Böbrek bulguları olarak renal Fankoni sendromunun özellikleri bulunabilir. Artrogripozisin nörojenik kas atrofisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Karaciğer histolojisinde ağır kolestaz görülür, dev hücre formasyonu ve intrahepatik safra kanalı değişiklikleri bildirilmiştir (188). Bu üç temel klinik bulgunun yanı sıra, ishal, büyüme geriliği, iktiyozis ve dismorfik bulgular da görülebilir (187, 188). Tipik olarak hastaların GGT düzeyleri normal saptanır. Hastaların tamamı ilk bir yaşından önce, çoğu altı aydan önce kaybedilir. Çalışmamızda 1 hasta klinik ve fenotipik özellikleriyle ARC sendromu tanısı aldı. Hastanın GGT düzeyleri normaldi ve erken dönemde kaybedildi. Postmortem dönemde bu hastanın yeni bir mutasyon taşıdığı gösterilerek aileye genetik danışmada bulunuldu (203).

Bellomo-Brandao ve ark. (189) 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, albümin, konjuge bilirubin değerleri arasında farklılık saptanmamış, sadece genetik-endokrin metabolik grupta INR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda INR değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlarla intrahepatik kolestaz etiolojisinin aydınlatılmasının klinik ve laboratuvar olarak güçlüğü ve bu hastalarda karaciğer biyopsisinin önemi bir kez daha görülmektedir.

İntrahepatik neonatal kolestaz grubu hastaları içinde toplam 4 (%6,8) hastanın exitus olduğu görülmektedir. Tanıları bakımından bu hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmada exitus olan hastaların ağırlık z skorları arasında anlamlı fark görülmedi. Malnutrisyon kronik karaciğer hastalıklarında %50-80 oranında görülmektedir (190). Kolestatik karaciğer hastalıklarında ise malnutrisyonun daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Malnutrisyon gelişimine neden olan faktörler kronik hastalığa bağlı iştahsızlık ve alım yetersizliği, kronik karaciğer hasarında glikojen depolarının tükenmesi, yağ emiliminin bozulması ve enerji ihtiyacının artması olarak gösterilmektedir (190). Ülkemizden yapılmış bir çalışmada neonatal kolestaz hastalarının %74'ünde ağır malnutrisyon saptanmıştır (191). Malnutrisyon kronik karaciğer hastalıklarında önemli prognostik faktörlerden biridir; mortalite ve morbiditeyi artırır, hastane yatış süresini uzatır ve kronik dönemde komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle karaciğer transplantasyonunda operasyon öncesi nutrisyonel durumun düzeltilmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (192).

Çalışmamızda ayrıca tüm hastaların karaciğer biyopsi bulguları da değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da biliyer atrezili hastalarda safra kanalı proliferasyonu ve portoportal köprüleşmeler diğer kolestaz nedenlerine göre daha sık görüldü. Bu bulgu daha önce yayınlanmış çalışmalar ile uyumludur. Rastogi ve ark.'nın (193) çalışmasında safra kanalı proliferasyonu, kanaliküler safra tıkaçları ve portal fibrozis biliyer atrezili hastalarda diğer kolestatik hastalara göre daha sık görülmüştür. Zerbini ve ark. (112) da obstrüktif kolestazda safra kanalı proliferasyonu, portoportal köprüleşmeler ve safra kanalı tıkaçlarının obstrüktif olmayan kolestaza göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Santos ve ark. (194) da benzer bulgular yayınlamıştır. Ayrıca çalışmamızda dev hücre oluşumu, psödoglandüler transformasyon ve ekstramedüller hematopoez biliyer atrezi hastalarında diğer hastalık gruplarına göre daha az görülmüştür ancak hasta sayımızın yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Rastogi ve ark.'nın (193) çalışmasında da dev hücre formasyonu biliyer atrezi

olmayan kolestatik hastalıklarda daha sık görülmüştür. Safra kanalı proliferasyonunun tek başına değerlendirilmemesi gerektiği, bu bulgunun neonatal hepatitte de görülebileceği bildirilmektedir (195). Genel olarak biyopsinin biliyer atrezi için duyarlılığı % 89-99, özgüllüğü ise %82,5-98 olarak belirtilmektedir (107).

Sendromik safra kanalı hipoplazisi (Alagille sendromu) tanısı almış hastalardan 1'inde karaciğer biyopsisinde safra kanalı hipoplazisi gösterilmiştir. Çalışmamızda başka hiçbir hastanın biyopsisinde safra kanalı hipoplazisi görülmemiştir. Safra kanalı hipoplazisinin gösterilebilmesi için biyopsi materyalinde yeterli sayıda portal alan olması gerektiği unutulmamalıdır. Dev hücre oluşumu idiyopatik neonatal hepatitte beklenen bir bulgudur ancak kolestazda görülebilecek özgül olmayan bir bulgu olarak kabul edilmektedir (69) . Portal alanlarda lenfosit, nötrofil ve bazen de eozinofillerin eşlik ettiği infiltrasyon olabilir.

İltihabi hücre infiltrasyonunun yoğun olmasının kolestazda enfeksiyöz etiyojolojiye yönlendirdiği belirtilmektedir (196). Dev hücre oluşumu da idiyopatik neonatal hepatitte yüksek oranda görülse de diğer intrahepatik kolestaz hastaları ile anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Metabolik hastalık olarak sınıflandırılan hastaların biyopsilerinde hepatositlerin hidropik dejenerasyonu gösterilmiştir.Literatürde de kalıtsal metabolik karaciğer hastalıklarında biyopsi bulguları değişken olmakla birlikte yağlanma tek başına veya kolestaz, psodoglandüler transformasyon ve fibrozis ile birlikte en sık görülen bulgu olarak bildirilmektedir (196). Biyopsi bulguları metabolik hastalığa yönlendirici olsa da hastalarda kesin tanı için ileri tetkiklere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrıca 45 hastada  $\alpha$ FP düzeyi değerlendirilmiştir. Hastaların %44,4'ünde  $\alpha$ FP yüksekliği gösterilmiştir. Alfafetoprotein fetal bir glikoprotein molekülüdür. Tümör belirteci (hepatoblastom, hepatoselüler karsinom, germ hücreli tümörler gibi) olarak kullanılmasının dışında prenatal ve postnatal birçok hastalığın (nöral tüp defektleri, kromozom anomalileri, tirozinemi gibi) tanı ve izleminde kullanılmaktadır. Alfafetoprotein neonatal kolestaz ile ilişkisi geçmiş yıllarda incelenmiştir. 1976'da yapılmış bir



çalışmada 10000 mcg/L'nin üzerinde saptanan  $\alpha$ FP değerlerinin ilk 10 haftada neonatal hepatiti biliyer atreziden ayırmada faydalı olduğu, 10 haftadan sonra ise bu farkın kalmadığı belirtilmiştir (197). Anders ve ark.'nın (198) 1977'de yaptığı bir çalışmada neonatal hepatitte  $\alpha$ FP düzeylerinin biliyer atreziye oranla daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda  $\alpha$ FP değerlerinin yaşa göre değişimi göz önünde bulundurulmamıştır. Lee ve ark.'nın (199) 61 neonatal hepatit hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada ise  $\alpha$ FP değerleri standart sapma skorları üzerinden değerlendirilmiş ve  $\alpha$ FP standart sapma skoru 4'un üzerinde olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Chen ve ark. (200) ise 2008'de 5 NICCD hastasında  $\alpha$ FP yüksekliği olduğunu saptamış, bu hastaların  $\alpha$ FP standart sapma skorlarının >4 olmasına rağmen iyi prognozla seyrettiğini belirtmiştir. Ayrıca kolestaz ile başvuran bir Niemann-Pick Tip C hastasında da  $\alpha$ FP yüksekliği yayınlanmıştır (201). Saito ve ark.'nın (202) çalışmasında 24 biliyer atrezi hastasının 18'inde, neonatal hepatit olan 6 hastanın 4'ünde  $\alpha$ FP yüksekliği saptamış ve neonatal kolestazda  $\alpha$ FP yüksekliğinin altta yatan hastalıktan bağımsız olduğu öne sürülmüştür. Görüldüğü gibi  $\alpha$ FP'nin kolestatik hastalıklardaki spesifik rolü kesinlik kazanmamıştır. Çalışmamızda sayı az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlam saptanamadıysa da idiyoPATİK neonatal hepatit (%45,5) ve metabolik hastalıklarda (%50)  $\alpha$ FP yüksekliği daha sık görülmektedir. Alfafetoproteinin kolestatik hastalıklardaki artışının mekanizması konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetleyecek olursak; çalışmaya ocak 2007 ve haziran 2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde kolestaz nedeniyle izlenmiş olan yenidoğan ve sütçocukluğu dönemindeki 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları ve prognozları incelenmiş, prognoza etki edebilecek faktörler araştırılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1.Çalışmaya alınan toplam 70 hastanın 25'i kız (%35,7) 45'i erkek (%64,2) olup kız/erkek oranı 0,55 idi. Başvuru yaşının ortalama 80 +/- 63 gün (dağılım: 1-350 gün, ortanca: 68 gün) olduğu görüldü.

2. Çalışmada yer alan hastaların 12'si (%17,1) biliyer atrezi, 22'si (%31,4) idiyopatik neonatal hepatit, 2'si (%2,8) metabolik hastalık, 2'si (%2,8) PFIC, 2'si (%2,8) safra kanalı hipoplazisi, 10'u (%14,2) enfeksiyöz ve 8'i (%11,4) toksik, 12'si (%17,1) de diğer grupta yer almıştır.

3. Hastaların en sık başvuru yakınması sarılık olup, 65 hastada (%92,9) mevcuttu. Sarılık başlangıcı ortalama 14+/-20 (dağılım: 1-120 gün, ortanca 7 ) gündü. Diğer yakınmalardan akolik dışkı 17 (%24,3), kanama 13 (%18,6), kaşıntı 2 (%2,9) hastada mevcuttu.

4. 6 hastanın (%8,6) anne-babası arasında akrabalık olduğu görüldü, hastaların 3'ünde (%4,3) pozitif aile öyküsü vardı; ARC sendromu tanısıyla izlenen bir hastanın exitus olan kız kardeşinde de ARC sendromu mevcut, metabolik hastalık düşünülen bir hastanın erkek kardeşinde tip 4 mukopolisakkaridoz mevcuttu.

5. Başvuru sırasında 21 hastanın (%29,5) vücut ağırlığı 3 persentilin altında iken, 27 'sinde (%38) boy 3 persentilin altında idi. Ağırlık z skoru bakımından gruplar arasında farklılık görülmedi.

6. Fizik muayene bulgusu olarak sarılık hastaların hepsinde (%100) saptanırken, hepatomegali 28'inde (%40), splenomegali 19'unda (%27,1), asit 9'unda (% 12,9) mevcuttu.

7. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde başvuru sırasında 49 hastanın (%70) anemisi olduğu görüldü. 9 hastada (% 12,9) trombositopeni mevcuttu. 51'inde (%72,8) ALT yüksekliği, 62'sinde (%88,5) AST yüksekliği vardı. GGT hastaların 55'inde (%78,4) 100 U/L'nin üzerindeydi. INR yüksekliği hastaların 30'unda (%42,8) görüldü.

8. Exitus olan 8 (%11,4) hastadan 4' ü (%50) biliyer atrezi, 2'si safra kanal hipoplazisi (Alagille sendromu), 1 hasta Byler hastalığı, 1 hasta ARC sendromu (Artrogripozis, RTA, Kolestaz) tanısı ile izlenmekteydi.

9. Biliyer atrezi hastalarının ortalama başvuru yaşı 92 +/- 52,5 gündü (dağılım: 1-340, ortanca 84,5). Kız/erkek oranı 0,71 idi.

10. Biliyer atrezi hastaları klinik ve laboratuvar bulguları ile diğer intrahepatik kolestaz hastaları ile karşılaştırıldı. Biliyer atrezi hastalarında

intrahepatik kolestaz grubuna göre sarılığın daha erken başladığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi .

**11.** Laboratuvar bulguları incelendiğinde biliyer atrezi hastalarının başvuru sırasındaki ve izlemde en yüksek ölçülen GGT değerleri daha yüksekti.

**12.** Biliyer atrezi hastalarının tanısında ultrasonografinin duyarlılığı %80 özgüllüğü % 64,3 olarak bulunurken, sintigrafinin duyarlılığı %100 özgüllüğü %75 olarak saptandı.

**13.** İntrahepatik kolestaz grubu 58 hastadan (% 82,8) oluşmaktaydı. Bu hastaların 20 'si kız (%34,4) , 38'i erkekti (%65,6). Ortalama başvuru yaşı 97 +/- 68 gündü (dağılım: 1-340; ortanca 69 gün). Sarılık bu hastalar içinde en sık görülen başvuru yakınması olup (57 hasta, %98,2), bunu ikinci sırada karın şişliği takip ediyordu (14 hasta, %22,6)

**14.** İdiyopatik neonatal hepatit grubu 22 (%37,9) hastadan 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 en sık başvuru yakınması sarılıktı (%86,9). Anamnezde sarılığın başlangıç yaşı ortalama 18,1 ± 20,7 (dağılım:1-62 gün, ortanca 22) gündü. Kanama 6 hastada (% 27,2), akolik dışkı 5 hastada (%22,7) mevcuttu. Fizik muayenede hepatomegali 5 (%22,7) hastada görülürken, splenomegali 4 (%8,1) hastada vardı.

**15.** Safra kanalı hipoplazisi tanısı olan 2 hastanın (%2,8) 1'inde karaciğer biyopsisinde safra kanalı hipoplazisi gösterildi. Fenotipik, kardiyolojik ve iskelet sistemi bulgularıyla Alagille sendromu tanısı alan 1 hastanın ise 82 günlükken yapılan karaciğer biyopsisinde safra kanal azlığı gösterilemedi. Alagille sendromu olan 2 hastadan 1'inde kaşıntı yakınması mevcuttu ve 1'inde periferik pulmoner stenoz mevcuttu. Hastaların 2' sinde de (%100) kelebek vertebra deformitesi görüldü.

**16.** Progresif familial intrahepatik kolestaz tanısı alan 2 hastanın (%2,8). 1'inde GGT yüksekliği mevcuttu ve bu hasta PFIC 3 olarak değerlendirildi. GGT düzeyleri normal olan diğer hasta ise PFIC tip 1-2

olarak kabul edildi. PFIC hastalarının 2'sinde de başvuru yakınması sarılık idi.

**17.** Metabolik hastalıklar grubunda 2 hasta olup, bir hastada tip 4 mukopolisakkaridoz, diğer hastada protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu düşünöldü.

**18.** Enfeksiyöz grupta 10 hasta (%17,2) mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (%40) CMV IgM pozitifliği ve serumda PCR ile CMV virüs DNA'sı gösterilerek klinik bulgularıyla birlikte CMV enfeksiyonu tanısı kondu. Bu hastaların 3'ünde (%75) hepatomegali, 4'ünde (%100) splenomegali mevcuttu. Dört hastanın 3'ünün karaciğer biyopsisi yapıldı ancak biyopside CMV inklüzyonu gösterilemedi. Sepsis ilişkili intrahepatik kolestaz düşünölen 6 hastanın (%60) kan kültürlerinde üreme olmuştu.

**19.** Diğer olarak sınıflandırılan grupta 1 hastada koyulaşmış safra tanısı konurken, 2 hastada otoimmün hepatit zemininde kolestaz gelişmişti. 2 hastaya alfa 1 antitripsin eksikliği tanısı koyuldu. 2 hastada konjenital hipotiroidi tespit edildi. 2 hastada santral adrenal yetmezlik ve panhipoptüitarizme bağılı kolestaz gelişmişti. Bir hasta ise klinik ve fenotipik özellikleri ile ARC sendromu tanısı koyuldu , bu hastanın GGT düzeyleri normal, yüksek damak ve artrogripozisi mevcut, Renal tübüler asidoz ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu mevcuttu, ve 1 yaşında eksitus oldu. 1 hasta Caroli Hastalığı tanısı, 1 hasta Konjenital Hepatik Fibrozis tanısı aldı.

**20.** İntrahepatik Kolestaz grubunda hastaların klinik ve fizik muayene özelliklerinin değerlendirilmesinde cinsiyet bakımından gruplar arası fark bulunmadı. Başvuru yakınması gruplar arasında farklılık göstermedi. Fizik muayene bulgularından splenomegali sıklığı gruplar arasında farklılık göstermezken hepatomegali ve asit, metabolik hastalık grubundaki hastaların 2'sinde de saptandı. Perinatal risk faktörü varlığı gruplar arasında fark göstermedi. Aile öyküsü ve anne-baba akrabalığı metabolik hastalık grubundaki hastaların 2'sinde de saptandı. Düşük doğum ağırlığı toksik nedenlere bağılı kolestaz grubunun hepsinde göröldü; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,032). Sarılık başlangıcına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,351). Ağırlık z skoru da gruplar

arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,999$ ). Laboratuvar tetkikleri içinde ALT ve AST bakımından gruplar arası anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,148$  ve  $0,523$ ), GGT PFIC olan grupta diğerlerine göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,124$ ). Diğer laboratuvar değerleri bakımından gruplar arasında fark bulunmadı.

**21.** Exitus olan ve sağ kalan intrahepatik kolestazlı hastaların tanısal dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,057$ )

**22.** Toplam 40 (%57,1) hastanın biyopsi bulguları tanıları bakımından karşılaştırıldığında portal alanlarda fibrozisin genel olarak tüm gruplarda sık görüldüğü saptandı, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Yine iltihabi hücre infiltrasyonu bakımından da gruplar arasında farklılığa rastlanmadı. Safra kanalı proliferasyonu biliyer atrezi grubunda daha sık görüldü ve diğer gruplara göre anlamlı bir fark vardı ( $p=0,021$ ). Portoportal köprüleşme bakımından anlamlı fark saptanmadı. Metabolik hastalık düşünülen 2 hastanın biyopsilerinde metabolik hastalık yönünde madde birikimi görüldü. Sendromik safra kanalı hipoplazisi (Alagille sendromu) olan 2 hastanın 1'inin biyopsisinde safra kanal azlığı saptanırken, diğer hastada bu bulgu görülmedi. (Literatürde alagille sendromunda karaciğer biyopsisinde safra kanalı azlığının görülme oranı %89 olarak bildirilmiştir.)

Sonuç olarak, bu çalışmada kolestaz ile başvuran 70 hastanın tanıları, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile klinik seyirleri incelenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların genel olarak geç başvurduğu görülmüştür. Bu gecikme sarılıkla başvuran hastaların büyük bir kısmının normal büyüyen, sarılık dışında genellikle sağlıklı olan bebekler olmaları nedeniyle kolestatik sarılığın fizyolojik veya anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle biliyer atrezi hastalarında erken tanı ve tedavinin klinik seyri etkilediği saptanmıştır. Yine diyet tedavisi ile düzelebilecek metabolik hastalıklarda da erken tanı büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle sarılığı olan bebeğin kolestatik sarılığının olup olmadığının saptanması, kolestaz mevcutsa öncelikli olarak biliyer atrezinin diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayrılması gerektiği görülmektedir.

Klinik bulgular ve bazı laboratuvar incelemeleri biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada faydalı olabilse de ayırıcı tanıda karaciğer biyopsisinin en önemli tetkik olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda birçok hastalığın kolestazla prezente olabileceği görülmektedir. Son yıllarda kolestazın patofizyolojik ve genetik mekanizmalarının aydınlatılmasıyla bu hastalıkların tanı spektrumu da oldukça genişlemiştir. Çalışmamızda intrahepatik kolestatik hastalıkların ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar bulguların kısıtlı olduğu göze çarpmaktadır. Biyopsi bulguları bu hastalıklarda tanıya yönlendirmede yardımcı olsa da tanı için genellikle ayrıntılı genetik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Batres LA, Maller ES. Laboratory assessments of liver function and injury in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. (eds). Liver disease in children. Lipincott, Williams&Wilkins: Philadelphia, 2001: 155-169.
2. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: Implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995; 310: 1172-3.
3. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-84.
4. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr rev* 2004; 25: 388-96.
5. Karpen SJ. Molecular mechanisms of bile formation and cholestasis. In:Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. 3rd edition. New York: Cambridge University Press; 2007. 28-35.
6. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: Clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S111-24.
7. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-27.
8. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin liver dis* 2004; 8: 1-26.
9. Hagenbuch B, Meier PJ. Sinusoidal (basolateral) bile salt uptake systems of hepatocytes. *Semin liver dis* 1996; 16: 129-36.
10. Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch* 2004; 447: 566-70.
11. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004; 447: 653-65.
12. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-71.
13. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 103-10.
14. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 322-42.
15. Keppler D, Konig J. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 265-72.
16. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, et al. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123: 1649-58.
17. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 21-42.
18. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 153-65.
19. Campbell MK, Bezerra JA. Biliary Atresia. In: Walker WA (ed). *Pediatric gastrointestinal disease*. New York: BC Decker; 2004. 1122-38.

20. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 11-6.
21. Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 42-8.
22. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 28.
23. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; 23: 1682-92.
24. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1132-5.
25. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16: 1069-83.
26. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development* 2002; 129: 1829-38.
27. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, et al. The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 2002; 129: 1819-28.
28. Mazziotti MV, Willis LK, Heuckeroth RO, et al. Anomalous development of the hepatobiliary system in the INV mouse. *Hepatology* 1999; 30: 372-8.
29. Schon P, Tsuchiya K, Lenoir D, et al. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Hum Genet* 2002; 110: 157-65.
30. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, et al. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 53-60.
31. Richardson SC, Bishop RF, Smith AL. Reovirus serotype 3 infection in infants with extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 264-8.
32. Riepenhoff-Talty M, Schaekel K, Clark HF, et al. Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res* 1993; 33: 394-9.
33. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1997; 99: 376-82.
34. Bezerra JA. Potential etiologies of biliary atresia. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 646-51.
35. Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1017-25.
36. Dillon P, Belchis D, Tracy T, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecules in biliary atresia. *Am J Pathol* 1994; 145: 263-7.
37. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: Deciphering The pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 23-29.



38. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 371-81.
39. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 720-9.
40. Landing BH, Wells TR, Ramicone E. Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 309-19.
41. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. *J Med Screen* 2003; 10: 112-6.
42. Chen SM, Chang MH, Du JC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006; 117: 1147-54.
43. Kasai M, Suzuki S. A new operation for "non-correctible" biliary atresia, hepatic portoenterostomy. *Shujutsu* 1959; 13: 733-9.
44. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348-53.
45. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606-11.
46. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355: 25-9.
47. Schweizer P, Schweizer M, Schellinger K, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Prognosis of extrahepatic bile-duct atresia after hepatoportoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 351-5.
48. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; 363: 1354-7.
49. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, et al. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr* 1987; 111: 824-9.
50. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 779-804.
51. Ohi R, Mochizuki I, Komatsu K, Kasai M. Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 271-4.
52. Yonemura T, Yoshiyoshi M, Uemoto S, et al. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg* 1999; 86: 1139-43.
53. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, et al. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 1193-200.
54. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 653-7.
55. Kim SH. Choledochal cyst: Survey by the surgical section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 402-7.
56. Metcalfe MS, Wemyss-Holden SA, Maddern GJ. Management dilemmas with choledochal cysts. *Arch Surg* 2003; 138: 333-9.

57. Sato M, Ishida H, Konno K, et al. Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: Sonographic findings. *Abdom Imaging* 2001; 26: 395-400.
58. Chijiwa K, Koga A. Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts. *Am J Surg* 1993; 165: 238-42.
59. Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology* 1989; 10: 21-23.
60. 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.
61. Piccoli D. Disorders of the Intrahepatic Ducts. In: Walker WA (ed). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th edition. New York: BC Decker; 2004. 1094-121.
62. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977; 52: 360-7.
63. Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 525-34.
64. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16:243-51.
65. Silberbach M, Lashley D, Reller MD, et al. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994; 127: 695-9.
66. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822-9.
67. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 1501-6.
68. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child* 1976; 51: 763-70.
69. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA (ed). *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th edition. New York: BC Decker; 2004. 1079-93.
70. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 21-6.
71. Roberts EA. The Jaundiced Baby. In: Kelly DA (ed). *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. 35-73.
72. Montgomery CK, Ruebner BH. Neonatal hepatocellular giant cell transformation: a review. *Perspect Pediatr Pathol* 1976; 3: 85-101.
73. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003; 8: 357-74.

74. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 881-94.
75. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-9.
76. Chang MH, Huang HH, Huang ES, et al. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 2-1025.
77. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008; 41:192-197.
78. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45: 230-41.
79. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 282-94.
80. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/ isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-84.
81. Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 betareductase deficiency described in identical twins with neonatalhepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J Clin Invest* 1988; 82: 2148-57.
82. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998; 102: 1690-703.
83. Ueki I, Kimura A, Nishiyori A, et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7 alphahydroxylase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 465-9.
84. Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: A comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 315-34.
85. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology* 2005; 42: 222-35.
86. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al. Molecular genetics of 3betahydroxy- Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1833-41.
87. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40: 27-38.
88. Pawlikowska L, Groen A, Eppens EF, et al. A mouse genetic model for familial cholestasis caused by ATP8B1 mutations reveals perturbed bile salt homeostasis but no impairment in bile secretion. *Hum Mol Genet* 2004; 13:881-92.

89. Harris MJ, Le Couteur DG, Arias IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 807-17.
90. Ooi BC, Phua KB, Lee BL, et al. Lichenification and enlargement of hands and feet: A sign of progressive familial intrahepatic cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 219-23.
91. Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 535-44.
92. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 134-41.
93. Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK, Whittington PF. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 128-33.
94. 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.
95. Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: Comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:307-11.
96. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 546-51.
97. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006; 10: 27-53.
98. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1370-9.
99. Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 545-50.
100. Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, et al. Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 2009; 14: 4242-56.
101. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448-58.
102. 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.
103. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995; 22: 514-7.
104. Teckman JH. Alpha-1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 274-81.

105. Lykavieris P, Ducot B, Lachaux A, et al. Liver disease associated with ZZ alpha1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 623-9.
106. Hussein M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1177-9.
107. 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.
108. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Diseases in Children*. 3rd edition. New York: Cambridge University Press; 2007. 179-90.
109. Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 41-54.
110. Kelly DA. Useful Investigations in the Assesement of Liver Disease. In: Kelly DA (ed). *Disease of the Liver and Biliary Sysytem in Children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. 17-24.
111. Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. 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.
112. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; 10: 793-9.
113. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome Of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997; 38: 1279-82.
114. Majd M, Reba RC, Altman RP. Effect of phenobarbital on 99mTc-IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *Semin Nucl Med* 1981; 11: 194-204.
115. Ben-Haim S, Seabold JE, Kao SC, et al. Utility of Tc-99m mebrofenin scintigraphy in the assessment of infantile jaundice. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 153-63.
116. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; 212: 249-56.
117. Linuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopicretrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 545-9.
118. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-96.
119. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204: 1-15.
120. Marteau P, Chazouilleres O, Myara A, et al. Effect of chronicadministration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption ofendogenous bile acids in man. *Hepatology* 1990; 12: 1206-8.

121. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid therapy of chroniccholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 1-15.
122. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998; 4: 165-78.
123. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11:12-5.
124. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
125. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525-31.
126. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997; 25: 519-23.
127. Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics* 2008; 122: 1236-41.
128. Dinler G, Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *Turk J Pediatr* 1999;41: 91-8.
129. Pierro A, Koletzko B, Carnielli V, et al. Resting energy expenditure is increased in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 534-8.
130. Campos AC, Matias JE, Coelho JC. Nutritional aspects of liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 297-307.
131. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, Bove KE, Balistreri WF. Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1209-12.
132. Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993; 91: 1151-4.
133. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125-30.
134. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1013-6.
135. Demir H. Çocukluk Çağında Siroz ve Komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 29: 284-302.
136. Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver* 2001; 21: 175-82.

137. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988; 95: 130-6.
138. Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olimpio H, et al. Partial internal Biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis--a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1337-40.
139. Ekinci S, Karnak I, Gurakan F, et al. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today* 2008; 38: 726-30.
140. Primary indications of liver transplantation in pediatric patients; *Chinese Medical Journal*, 2008, Vol. 121 No.20 : 2001-3
141. Kelly DA. Liver Transplant. In: Walker WA. (ed). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th edition. Philadelphia Lippincott, Williams&Wilkins; 2004. 1532-50.
142. Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007; 84: 1361-3.
143. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 634-40.
144. 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 Hepatol* 2003; 39: 447-52.
145. Haber B, Ferreira CT, Aw M, et al. Cholestasis: Current issues and plan for the future. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 220-4.
146. Arthur MJ, Mann DA, Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases, hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13 Suppl: S33-8.
147. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 135-42.
148. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1.
149. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.
150. Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, Murthy A. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. *Ann Hepatol* 2009; 8: 120-2.
151. Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; 44: 75-84.

152. Poddar U, Thapa BR, Das A, et al. Neonatal cholestasis: Differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1260-4.
153. Lefkowitz JH. Hepatobiliary pathology. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 269-77.
154. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005; 57: 87-94.
155. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, et al. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006; 149: 393-400.
156. Fung KP, Lau SP. Gamma-glutamyl transpeptidase activity and its Serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 208-13.
157. Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Significance of serum lipoprotein-X and gammaglutamyltranspeptidase in the diagnosis of biliary atresia. A preliminary study in 27 cholestatic young infants. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 54-7.
158. Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 132-5.
159. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5893-6.
160. Lin WY, Lin CC, Changlai SP, Shen YY, Wang SJ. Comparison technetium of Tc- 99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 30-3.
161. Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Ultrasound features of the gall bladder in infants presenting with conjugated hyperbilirubinaemia. *Br J Radiol* 2000; 73: 1154-8.
162. Lee MS, Kim MJ, Lee MJ, et al. Biliary atresia: Color doppler US findings in neonates and infants. *Radiology* 2009; 252: 282-9.
163. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001; 138: 224-8.
164. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national registry, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 299-307.
165. Petersen C, Harder D, Abola Z, et al. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 111-6.
166. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, et al. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007; 46: 566-581.
167. DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology* 2007; 46: 1632-8.



168. Aydogdu S, Ozgenc F, Atik T, et al. Biliary atresia in Turkish children. *Pediatr Int* 2004; 46: 158-161 169.
169. Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 795-801.
170. McKiernan P. The Acutely Ill Baby. In: Kelly DA (ed). *Diseases of The Liver and Biliary System in Children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. 74-91.
171. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003;64: 269-81.
172. 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* 1993; 123: 242-7.
173. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a year perspective. *Gut* 1991; Suppl: 123-8.
174. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 44-50.
175. Coşkun T. Tirozin. Coşkun T (editör). *Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları*. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2003. 461-505.
176. Salviati L, Sacconi S, Mancuso M, et al. Mitochondrial DNA depletion and dGK gene mutations. *Ann Neurol* 2002; 52: 311-7.
177. Brahimi F, Malakhov A, Lee HB, et al. A peptidomimetic of nt-3 acts as a trkc antagonist. *Peptides* 2009; 30 : 1833 -9
178. Taanman JW, Kateeb I, Muntau AC, et al. A novel mutation in the deoxyguanosine kinase gene causing depletion of mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 2002; 52: 237-9.
179. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
180. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004; 200: 231-40.
181. Hutchin T, Preece MA, Hendriksz C, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) as a cause of liver disease in infants in the UK. *J Inherit Metab Dis* 2009; epub
182. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 139-44.
183. Song YZ, Li BX, Chen FP, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 683-9.
184. Chen HL, Chang PS, Hsu HC, et al. FIC1 and BSEP defects in Taiwanese patients with chronic intrahepatic cholestasis with low gamma-glutamyltranspeptidase levels. *J Pediatr* 2002; 140: 119-24.
185. Chen HL, Chang PS, Hsu HC, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis with high gamma-glutamyltranspeptidase levels in

- Taiwanese infants: role of MDR3 gene defect? *Pediatr Res* 2001; 50:50-5.
186. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogyposis renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 400-4.
  187. Jang JY, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical characteristics and VPS33B mutations in patients with ARC syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 348-54.
  188. Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2001; 85: 415-20.
  189. Bellomo-Brandao MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 152-5.
  190. Kelly D. Acute and Chronic Liver Disease. In: Walker WA, Duggan WJ (eds). *Nutrition in Pediatrics*. London: BC Decker; 2003. 686-98.
  191. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 803-8.
  192. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, et al. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990; 22: 1560-3.
  193. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 97-102.
  194. Santos JL, Almeida H, Cerski CT, Silveira TR. Histopathological diagnosis of intra- and extrahepatic neonatal cholestasis. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 911-9.
  195. Yeh MM. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: Is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 936-8.
  196. Stocker JT HA, Dehner LP, Chandra RS. The Liver, Gall Bladder and the Biliary Tract. In: Stocker JT Dehner LP (eds). *Pediatric Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. 705-97.
  197. Johnston DI, Mowat AP, Orr H, Kohn J. Serum alpha-fetoprotein levels in extrahepatic biliary atresia, idiopathic neonatal hepatitis and alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ). *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 623-9.
  198. Andres JM, Lilly JR, Altman RP, Walker WA, Alpert E. Alpha1-fetoprotein in neonatal hepatobiliary disease. *J Pediatr* 1977; 91: 217-221.
  199. Lee PI, Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Lee CY. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein levels in neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 27-31.
  200. Chen HW, Chen HL, Ni YH, et al. Chubby face and the biochemical parameters for the early diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:187-92.

- 201.** Fu LS, Wu TC, Lai CR, Huang B. Niemann-Pick disease type C presenting as neonatal hepatitis: report of one case. *Zhonghua Min GuoXiaoEr Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1995; 36: 221-6.
- 202.** Saito S, Kaneko M, Tsuchida Y, et al. Alpha-fetoprotein in infantile obstructive jaundice in comparison with the normal ranges. *Oncodev Biol Med* 1980; 1: 227-34.
- 203.** Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Zaucker A et al. Mutations in VIPAR cause an arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization. *Nat Genet* 2011; 42: 303-12

## EKLER

### EK-1 : Simgeler ve Kısaltmalar

$\alpha$ FP	: Alfafetoprotein
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalem fosfataz
ARC	: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz
ASD	: Atriyal septal defekt
AST	: Aspartat aminotransferaz
BASM	: Biliyer atrezi-splenik malformasyon
BRIC	: Benign Rekürren İntrahepatikKolestaz
BSEP	: "Bile salt excretory pump"
CMV	: Sitomegalovirüs
DGUOK	: Deoksiguanozin kinaz
dL	: Desilitre
EBAR	: "European Biliary Atresia Registry"
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
FIC1	: "Familial intrahepatik cholestasis 1"
g	: Gram
GALT	: Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz
GGT	: Gamaglutamil transferaz
HIDA	: Hepatobiliyer imino-di-asetik asit
HLA	: "Human leukocyte antigen"
INR	: "International normalized ratio"
Kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
MCT	: Orta zincirli trigliserid ("medium chaintrigliseride)
MDR1	: "Multidrug resistance 1"
MDR3	: "Multidrug resistance 3"

MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatograf
MRP2	: “Multidrug associated protein 2”
mtDNA	: Mitokondriyal deoksiribonükleik asit
NASPGHAN	: “North American Society Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition”
NICDD	: Sitrin eksikliğine bağlı gelişen neonatal kolestaz (“neonatal cholestasis caused by citrin deficiency”)
NTBC	: 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione
PFIC	: Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu (“polymerase chain reaction”)
SD	: Standart sapma
TORCH	: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs
TPN	: Total parenteral nutrisyon
U	: Ünite
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
VSD	: Ventriküler septal defekt

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baskanı Sayın Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalıŐmamın her aŐamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Tanju Başarır Özkan ve Uzm. Dr. Taner Özgür'e,

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda yanımda ve yardımcıml olan sevgili dostlarıml Dr Őenay Yapıcı, Dr. Kezban İpek, Dr. Meliha Demiral'a,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıŐtıėım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan, varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını asla esirgemeyen canım annem, babam, eŐim ve son dönemde sevgisiyle bana güç veren oğlum Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Latife AYTEKİN CEYLAN

## ÖZGEÇMİŞ

22 Mayıs 1979 yılında Isparta'da doğdum. İlkokul öğrenimime 1985 yılında Isparta Fevzi Paşa İlkokulu'ndabaşladım. Ortaokulu 1993 yılında Isparta Hilmi Dilmen Ortaokulu'nda bitirdim.Lise öğrenimime 1994 yılında Isparta Ş.A.İ.K.lisesinde başladım, 1997 yılında mezun oldum. Aynı yıl Süleyman Demirel Üniversitesi Textil Mühendisliği bölümünü kazandım, kayıt dondurup 1 yıl sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım. 2004 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2005 Eylül TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Kasım 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım.

Latife AYTEKİN CEYLAN