

Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi

Işinsu Bıçakcıoğlu¹, Ramazan Özdemir^{2,*}, Hatice Turgut¹, İsmail Kürşat Gökçe³, Mukadder Ayşe Selimoğlu⁴

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Yardımcı Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü. *İletişim: ramazanoz@yahoo.com.tr

SUMMARY: Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA. (Department of Pediatrics, Inonu University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey). Neonatal cholestasis: Retrospective analysis of 94 cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2017; 60: 129-138.

Neonatal cholestasis is a condition that begins in the neonatal period due to intrahepatic and the extrahepatic causes. The objective of our study was to evaluate the ethiological factors, symptoms and physical examination findings, laboratory results and follow up results for cases with neonatal cholestasis and to compare this data with those of other studies. Neonatal cholestasis cases that were diagnosed between 2009-2014 in Neonatal Care Unit were included in this study. The diagnoses, physical examinations, clinical courses and the prognoses were retrospectively evaluated in two groups; younger than 32 weeks (Group 1) and older than 32 weeks (Group 2). 94 newborns were found to have neonatal cholestasis. Patients in Group 2 (n= 60) had earlier neonatal cholestasis (p=0.001). The most common complaints of the patients and/or physical examination findings were jaundice. The most common etiologic factors involved in the etiology of neonatal cholestasis were TPN associated cholestasis (n= 21). No etiology was defined in 13 patients. It was observed that 33 (35%) of the patients died during the follow-up. We consider that the early diagnosis is important; during the search of the etiological cause, the features such as the gestational age and the birth weight of the patient should be taken into consideration and we also consider that when the extrahepatic causes are relevant, the surgical treatment should not be delayed.

Key words: neonatal cholestasis, jaundice, newborn.

ÖZET: Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde başlayan karaciğer içi ve dışı nedenlere bağlı gelişen bir durumdur. Çalışmamızda neonatal kolestazlı vakaların etiyolojik faktörlerinin, semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya Yenidoğan Ünitesinde 2009-2014 yıllarında neonatal kolestaz tanısı alan hastalar alındı. Tanıları, yakınmaları, fizik muayeneleri, klinik seyir ve prognozları 32 hafta altı (Grup 1), 32 hafta üstü (Grup 2) şeklinde retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 94 yenidoğanın neonatal kolestaz tanısı aldığı saptandı. Grup 2 (n=60)'deki hastaların daha erken neonatal kolestaz tanısı aldıkları görüldü (p=0.001). Hastaların en sık başvuru yakınması ve/veya fizik muayene bulgusunun sarılık olduğu görüldü. Neonatal kolestazın etiyolojisinde rol alan en sık neden TPN ilişkili kolestaz (n=21) olarak saptandı 13 hastanın etiyolojisi saptanamadı. Hastaların 33 (%35)'ünün izlemede kaybedildiği görüldü. Neonatal kolestazlı vakalarda erken tanının önemli olduğunu, etiyolojik nedene gidilirken hastanın gestasyonel yaşı, doğum kilosuna gibi özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ve ekstrahepatik nedenler söz konusu ise cerrahi tedavide geç kalınmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: neonatal kolestaz, sarılık, yenidoğan.

Kolestaz safra kanaliküllerinde safra akımının azalması nedeniyle atılamayan safraya bağlı zararlı maddelerin ve direkt bilirübünün artışıdır.

Kolestaz direk bilirübünün total bilirübünün miktarının %20'sinden fazla olmasıdır. Yenidoğan kolestazının sıklığı yaklaşık olarak

1:2500 canlı doğumdur. Kolestaz farklı yaş gruplarında hepatobiliyer hastalıkların önemli bir bulgusudur, ancak yenidoğanlarda ve erken bebeklik döneminde daha sık görülür. Bunun nedeni safra oluşumunu ya da akımını sağlayan sistemlerin daha büyük yaşlardaki kişilere göre daha duyarlı ya da olgunlaşmamış olmasıdır. Bu durum yenidoğanları safra atılımında bozukluğa neden olabilecek metabolik ve enfeksiyöz etkenlere daha duyarlı hale getirmektedir.¹⁻³

Kolestatik karaciğer hastalıkları tıkayıcı (kanaliküler) ve hepatoselüler olarak ikiye ayrılır. Biliyer atrezi tıkayıcı karaciğer hastalıklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Enfeksiyonlar, genetik, metabolik hastalıklar ve toksik nedenler kolestazın başlıca hepatoselüler nedenlerini oluşturur. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı ya da ilerleyici olabilecek klinik durumlar engellenebilir.²

Çalışmamızda neonatal kolestazi olan vakaların etiyolojik faktörlerinin, semptom ve fizik muayene bulgularının, laboratuvar sonuçları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesini ve bu verilerin diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi'nde Ocak 2009 ile Aralık 2014 yılları arasında neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş olan 40 kız, 54 erkek toplam 94 yenidoğan hasta alındı. Kolestaz, serum total bilirübin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken konjuge bilirübin düzeyinin 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya total bilirübin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken konjuge bilirübinin totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edildi. İki haftadan uzun süre parantral beslenme alan ve kolestaz etyolojisini açıklayacak başka bir neden bulunamayan hastalarda tanı parenteral beslenmeyle ilişkili kolestaz olarak değerlendirildi. Neonatal sepsis klinik bulgularına ek olarak kan kültüründe üreme tespit edilen hastalar yenidoğan sepsisi olarak değerlendirildi. Kolestaza yol açan diğer etiyolojik nedenler araştırıldı.

Hastaların gebelik yaşı doğum ağırlığı, yakınmaları, öyküleri, prenatal özellikleri, postnatal eşlik eden hastalık durumu, fizik muayene bulguları, klinik gidişleri, laboratuvar bulguları, etiyolojileri, tanıları ve prognozları

retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar gebelik yaşları 32 hafta altı (Grup 1) ve 32 hafta üstü (Grup 2) olacak şekilde iki grupta değerlendirildi. Ayrıca hastaların laboratuvar verileri kolestazın ekstrahepatik, intrahepatik ve metabolik nedenli olmasına göre karşılaştırıldı.

Hastaların aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirübin, direkt bilirübin, total protein ve albümin değerleri kaydedildi. Biyokimyasal parametreler için hastaların izlem sürecindeki en yüksek değerler kaydedildi. Total protein ve albüminde ise en düşük değerler kaydedildi. Hastalarda etiyoloji açısından yapılmış olan ter testi, serum-idrar amino asit kağıt kromatografisi, idrarda redükta madde ve TORCH serolojileri kaydedildi. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda kan ve idrar kültürü, idrar organik asit analizi, göz muayenesi veya spesifik hastalığa yönelik enzim analizi gibi yapılan ileri değerlendirmeler varsa kaydedildi. Ayrıca hastalara tiroid fonksiyon testi (TFT), alfa-fetoprotein (AFP) ve alfa-1 antitripsin (AAT) düzeyi kaydedildi. AFP için 0.5-28 ng/ml ve AAT için ise 0.9-2 g/L arası normal kabul edildi.⁴

Hastaların radyolojik inceleme yöntemi olarak yapılmış olan abdominal ve hepatobiliyer sistem ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Ek olarak sintigrafi ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaların sonuçları kaydedildi.

Veriler ortanca (en düşük-en yüksek), ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklerde t testi, Pearson ki-kare testi, Yates'in düzeltmeli ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Kruskal Wallis testi ve tek yönlü varyans analizi testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi testi için Tukey, Kruskal Wallis testi için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan kolestazlı 94 hastanın 54'ü erkek olup, kız/erkek oranı 0.74 idi. Hastaların

Tablo I. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Özellikler	Grup 1	Grup 2	P
Cinsiyet (kız/erkek)	14/20	26/34	1
Doğum ağırlığı (gr)	1,117±380	2,559±664	0.000
Gebelik yaşı (hafta)	28.9±2.1	38.0±2.6	0.000
Kolestaz tanı günü (gün)	19.4±15.2	9.7±7.7	0.001
Akrabalık (n)	5	29	0.030
Total bilirübin (mg/dl)	9.60±3.5	20.1±9.2	0.000
Direkt bilirübin (mg/dl)	5.4±2.6	8.9±7.4	0.059
Aspartat aminotransferaz (U/L)	18.0 (48-1,364)	192 (26-16,163)	0.903
Alanin aminotransferaz (U/L)	114 (10-735)	97 (10-6,817)	0.677
Gama-glutamil transferaz (U/L)	156 (54-1,143)	188.5 (22-1,885)	0.768
Alkale fosfataz (U/L)	396 (102-1,313)	391 (60-1,823)	0.283
Total protein (gr/dl)	3.9±0.7	4.4±0.9	0.002
Albümin (gr/dl)	1.7±0.6	2.1±0.5	0.004

ortalama doğum ağırlığı 1,680 ± 47 gr ortalama gebelik yaşları 34.7±5.0 haftaydı. Anne-baba akrabalığı 34 (%36) hastada vardı. Ailede benzer hastalık beş (%5.3) hastada vardı. Grup 1'de doğum ağırlığı daha küçük ve kolestaz tanısı alma günleri daha geç ($p<0.001$) iken, anne-baba arasında akrabalık oranı Grup 2'de daha yüksek ($p=0.03$) olarak saptandı (Tablo I).

Hastaların başvuru anındaki yaşları 1-33 gün (ortanca bir gün) arasında değişmekteydi. Hastalar en sık (%51.1) ilk 24 saat içinde hastanemize başvurmuşlardı. Grup 1'de ortanca başvuru günü 1 (1-6) gün iken, Grup 2'de 4 (1-33) gün olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastaların ortalama tanı alma günü 13.4±12.0 gündü. Grup 2'deki hastaların (9.7±7.8 gün), Grup 1'deki hastalara (19.9±15.2 gün) göre daha erken tanı aldıkları saptandı ($p=0.001$).

Hastaların laboratuvar bulguları gruplar arası karşılaştırıldığında total bilirübin, total protein ve albümin değerlerinin Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 1). Hastaların laboratuvar verileri etiyolojik nedenlere göre (ekstrahepatik, intrahepatik ve metabolik) karşılaştırdığımızda total bilirübin değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu ve metabolik hastalık grubunda en yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Total protein değerleri ekstrahepatik nedeni kolestaz grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Albümin değerinde ise ekstrahepatik grupta intrahepatik gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo II).

Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde en sık sarılık (%55) şikayeti gözlemlendi. Sarılığı sırasıyla beslenememe (%33), kusma (%26), karın şişliği (%15) izledi. Sarılık, kusma ve akolik dışı şikayetlerinin Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek oranda olduğunu bulundu ($p<0.05$) (Tablo III).

Hastaların pozitif fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık sarılık (%80) gözlenmiş olup, bunu sırasıyla hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve asit (%5) izliyordu. Fizik muayene bulgularından sarılık ve hepatomegalinin Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek sıklıkta olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo III).

Hastalar eşlik eden hastalıklar yönünden incelendiğinde en sık düşük doğum ağırlığı (SGA) (%50) gözlemlendi. SGA'yı sırasıyla multi-organ yetmezlik sendromu (MODS) (%35), nekrotizan enterokolit (NEK) (%30), respiratuar distres sendromu (RDS) (%26), patent duktus arteriyozus (PDA) (%24), intrakraniyal kanama (İKK) (%14) ve prematür retinopatisi (ROP) (%11) izliyordu. NEC, RDS, PDA, ROP, pnömoni ve BPD sıklığının Grup 1'de daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo III).

Hastalar kolestaz etiyolojileri açısından değerlendirildiğinde en sık total parenteral beslenme (TPN) ilişkili kolestaz vakaları (%22) görüldü. Bunu sırası ile sepsis (%15), nedeni saptanamayan (%14), galaktozemi (%9), Rh hemolitik hastalığı (%7) ve biliyer atrezi (BA)

Tablo II. İntrahepatik, ekstrahepatik ve metabolik nedenlere göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar bulguları	İntrahepatik Ortalama±SD	Ekstrahepatik Ortalama±SD	Metabolik Ortalama±SD
Aspartat aminotransferaz (U/L)	693.38±1004.45	807.6±1033.88	510±327.38
Alanin aminotransferaz (U/L)	259±217	255±226	122±46
Gama-glutamil transferaz (U/L)	326±314	938±600	93±105
Alkalin fosfataz (U/L)	607±417	849±673	785±517
Total bilirübin (mg/dl)	20.6±11.9 ^a	11.8±5.6 ^b	21.5±7.0 ^c
Direkt bilirübin (mg/dl)	13.2±9.8	8.2±4.2	7.0±4.4
Total protein (gr/dl)	4.1±0.8 ^a	4.2±0.8	3.0±1.1 ^c
Albümin (gr/dl)	2.0±0.5 ^a	2.1±0.6	1.6±0.6

a= İntrahepatik ve ekstrahepatik nedenler arasında anlamlı farklılık (p<0.05)

b= İntrahepatik ve metabolik nedenler arasında anlamlı farklılık (p<0.05)

c= Ekstrahepatik ve metabolik nedenler arasında anlamlı farklılık (p<0.05)

(%5) izledi. TPN ve sepsisin kolestaz sıklığı Grup 1'de daha yüksek iken, galaktozemi ve Rh hemolitik hastalığına bağlı kolestazın ise Grup 2'de yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo IV). Etiyolojide sepsis tanımlanmış 14 hastada üreyen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Escherichia coli* (n=4), *Staphylococcus spp.* (n=3), *Streptococcus spp.* (n=1) ve *Enterococcus spp.* (n=1) olarak belirlendi.

Hastalardan 62'sine (%66) karın ultrasonografisi yapıldı. Anormal bulgusu olan 21 hastadan; dördü BA, dördü galaktozemi, üçü progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), ikisi konjenital kalp hastalığı (KKH), ikisi hemokromatozis, biri artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu, biri tirozinemi, biri sepsis, biri Rh hemolitik hastalığı ve biri nedeni saptanamayan hastalardır. Ultrasonografi bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Toplam 14 hastaya hepatobiliyer sintigrafi yapılmış ve beşi BA ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. Karaciğer biyopsisi toplam 14 hastaya yapılmıştı. Bu 14 hastanın hepsi Grup 2'de yer almıştı. Üç hasta BA, bir hasta BA ve siroz, iki hasta hemokromatozis, üç hasta PFIC ve beş hasta neonatal hepatit olarak tanı almıştı.

Çalışmaya aldığımız 94 hastanın 25'i (%27) iyileşerek karaciğer fonksiyonları normale döndü (Grup 1'de 10, Grup 2'de 15 hasta). Şifa ile sonuçlanan hastaların ortanca izlem süreleri 63 gündü (7-455 gün). Grup 1'de 16, Grup 2'de 17 olmak üzere toplam 33 (%35)

hasta izlemde kaybedildi. Kaybedilen hastaların ortanca izlem süresi 15 gündü (4-547 gün). İzlemi devam eden beş hasta çeşitli nedenlerle takipten çıkmıştı. Geri kalan 31 (%33) hastanın ise izlem ve tedavisine devam edilmektedir. Takibe devam edilen hastalarda ortalama izlem süresi 368±24 gündü. Her iki grup şifa ve eksitus olma yönünden karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0.05).

Tartışma

Yenidoğan kolestazı konjuge bilirübin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile krakterize klinik bir tablodur. Kanaliküler safra akımında bozulma ile kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirübin, safra asitleri ve kolesterol birikmektedir. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimleri karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya erişmediklerinden safra oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındırlar. Yenidoğan döneminde vakaların önemli bir kısmında kolestaz nedeni galaktozemi, tirozinemi, koledok kisti, biliyer atrezi gibi tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir hastalıklardır. Ancak prematür ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerde gelişen kolestaz paranteral beslenme, sepsis, perinatal hipoksi ve ilaç toksisitesi gibi faktörlerin sık olması nedeniyle etiyoloji ve sonuçlar yönünden diğer yenidoğan kolestaz nedenlerinden farklılık gösterir.⁵

Prematüre bebeklerde kolestaz gelişimi

multifaktöriyeldir. İmmatür olan biliyer salgılanmayı perinatal hipoksi, zayıf enteral beslenme, TPN, ilaç toksisitesi ve sepsis gibi durumlar kolestaza yatkın hale getirirler.⁶ Tipik olarak parenteral nütrisyon ilişkili kolestaz tanısı en az iki hafta süreyle parenteral nütrisyon almış ve konjuge bilirubinemisi 2 mg/dl'nin üstünde ise konulur. Mekanizması tam olarak bilinmese de sepsis, NEK, major abdominal cerrahi, enteral beslenmenin gecikmesi, uzun süren TPN ve prematüritenin derecesi gibi risk faktörlerini içermektedir.⁷ Bu nedenle prematüre bebeklerde BA riski çok düşük olup, kolestaz nedenine yönelik akış şeması zamanında doğan bebeklerden farklılık gösterir. Başlangıçta metabolik hastalık ve diğer nedenler dışlanmalıdır.⁸ Gottesman ve arkadaşları⁹ 1692 hastayı içeren sistematik derlemede neonatal kolestazın etiyolojisini sıralamış ve en sık

%26 ile neonatal hepatit, %26 ile BA, %11 ile enfeksiyon ve %6 ile TPN ilişkili kolestaz tanımlanmıştır. Robinson ve Ehrenkranz¹⁰ gebelik yaşı 30 haftanın altında olan toplam 231 hastanın, 79'unda kolestaz tespit etmişler ve TPN alımının bu hasta grubunda kolestaz gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, etiyolojik dağılımı en sık TPN ilişkili kolestaz (%42) oluştururken, sepsis %32 ile ikinci sırada yer almıştır.⁵ Çalışmamızda en sık kolestaz nedeni olarak %22 ile TPN ilişkili kolestazı saptadık. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmada Grup 1'de anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Bu durum literatür bilgisiyle uyumluydu.

Çalışmamızda en sık sepsis etkeni olarak beş hasta ile *Klebsiella pneumoniae*, dört hasta ile *E.*

Tablo III. Hastaların başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ve eşlik eden hastalıklar yönünden gruplar arası karşılaştırılması.

Özellikler	Grup 1	Grup 2	P
Başvuru yakınması (n)			
Sarılık	9	43	0.000
Beslenememe	10	21	0.74
Kusma	14	10	0.01
Karın şişliği	6	8	0.79
Hipoglisemi	3	10	0.36
Nöbet	2	10	0.20
Akolik dışkı	0	7	0.04
Kanama	3	1	0.13
İdrar renk değişikliği	1	0	0.36
Fizik muayene bulguları (n)			
Sarılık	22	53	0.01
Hepatomegali	0	9	0.02
Splenomegali	0	5	0.15
Asit	2	3	1
Göz bulguları	0	4	0.29
Eşlik eden hastalık (n)			
SGA	19	28	0.52
MODS	16	17	0.10
NEK	23	5	0.000
RDS	21	3	0.000
PDA	13	8	0.007
İKK	8	5	0.06
ROP	10	0	0.000
Metabolik hastalık	1	9	0.08
Pnömoni	7	1	0.003
BPD	7	1	0.003
Down sendromu	1	6	0.41
Pnömotoraks	0	2	0.53

SGA: gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı; MODS: multi organ yetmezlik sendromu; NEC: nekrotizan entero kolit; RDS: respiratuvar distres sendromu; PDA: patent duktus arteriyozus; İKK: intrakraniyal kanama; ROP: prematür retinopatisi; BPD: bronkopulmoner displazi

coli tespit ettik. Sepsiste hepatik enfeksiyon ve belirgin transaminaz yüksekliği olmadan safra akımında azalma olduğu bilinmektedir. Hepatik dolaşımdaki bu değişikliğin bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin yol açtığı mediatörler ile geliştiği düşünülmektedir.¹¹ Takçı ve arkadaşlarının⁵ çalışmalarında sepsis en sık ikinci etiyolojik neden olarak bulunmuş ve sepsise neden olan en sık etken ise *E. coli* olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Tiker ve arkadaşları¹² sepsisi en sık etiyolojik neden olarak bulmuşlardır; en sık üreyen etkeni ise *E. coli* olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda grupları karşılaştırdığımızda 32 hafta altındaki bebeklerde sepsis oranını anlamlı olarak yüksek bulduk. Gottesman ve arkadaşlarının⁹ çalışmalarında sepsis enfeksiyon nedeni konjuge hiperbilirübinemiler içinde ikinci en sık nedendi ve *Pseudomonas auriginosa*, *Staphylococcus spp*, *Klebsiella spp*. ve *E. coli* etkenler

olarak verilmişti. Gupta ve arkadaşlarının¹³ prematüre infantlarda TPN ilişkili kolestaz çalışmalarında benzer gebelik yaşları olan gruplarında sepsis oranını %57 bulmuşlar ve gruplar arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir. Özlü ve arkadaşlarının¹⁴ TPN ilişkili kolestazda farklı iki parenteral uygulamayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, kolestaz gelişen hastalarda sepsis oranını %95 gibi yüksek bir oranda bulmuşlar ve bu durumu kolestaz gelişmemiş hastalar ile kıyasladıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemişlerdir. Sepsis, gelişmekte olan ülkelerde başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir.¹¹ Bachtiar ve arkadaşları¹⁵ sepsis ilişkili kolestazlı yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında sepsisi olmayan bebeklere göre mortalite için rölatif riski 2.25 olarak bulmuşlardır.

Galaktozemi konjuge hiperbilirübinemi ve karaciğer yetmezliği yapabilecek ve hatta

Tablo IV. Etiyolojik faktörlerin gruplara göre dağılımı.

Etiyoloji	Grup 1	Grup 2	Toplam, n(%)	p
TPN ilişkili	16 (17)	5 (5.3)	21 (22.3)	0.000
Sepsis ilişkili	10 (10.6)	4 (4.3)	14 (14.9)	0.002
Galaktozemi	0	8 (8.5)	8 (8.5)	0.04
Rh hemolitik hastalığı	0	7 (7.4)	7 (7.4)	0.04
Biliyer atrezi	0	5 (5.3)	5 (5.3)	0.15
KKH	0	4 (4.3)	4 (4.3)	0.70
Perinatal hipoksi	0	3 (3.1)	3 (3.2)	0.55
Hemokromatosis	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0.53
CMV	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0.12
PFIC 1	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0.53
PFIC 3	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Down sendromu	0	3 (3.1)	3 (3.2)	0.53
Non-immün hidrops	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	1
KAH	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Hipotroidi	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Tirozinemi	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Portal ven trombozu	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0.36
ARC sendromu	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Yağ asidi oksidasyon defekti	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Mitokondriyal hastalık	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1
Nedeni saptanamayan	4 (4.3)	9 (9.5)	13 (13.7)	0.32
Toplam	34 (36.2)	60 (63.8)	94 (100)	-

n(%)

TPN: total parenteral nütrisyon; KKH: konjenital kalp hastalığı; CMV: sitomegalovirus; PFIC: progresif familial intrahepatik kolestaz; KAH: konjenital adrenal hiperplazi; ARC sendromu: artrogripozis-renal disfonksiyon- kolestaz sendromu.

ölüme neden olabilecek bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Ayrıca yenidoğan döneminde katarakt nedenleri arasındadır. Öyle ki yenidoğan döneminde katarakt tespit edilen hastalarda ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir. Hastalığa erken tanı koymak geri döndürülemez sonuçların ve mortalitenin engellenmesi açısından çok önemlidir. Çoğu gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programı arasında yer almaktadır.¹⁶ Ancak ülkemizde halen yenidoğan taraması içerisinde yer almamaktadır. Poddar ve arkadaşları¹⁷ 2009 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmalarında neonatal kolestaz etiyojisi içinde galaktozemi oranını %11 bulmuşlar ve yenidoğan tarama programı içine hem ülkelerinde hem de gelişmekte olan ülkelerde dahil edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Lee ve arkadaşları¹⁸ Malezya'da yaptıkları 146 hastayı içeren çalışmalarında, galaktozemi oranını etiyojik dağılım içinde %0.7 olarak bulmuşlardır. Sökücü ve arkadaşları¹⁹ ülkemizde yaptıkları 40 vakayı içeren süt çocukluğu döneminde kolestaz hastalarının etiyojik dağılımını belirlemeyi amaçlayan çalışmalarında bu oranı %5 olarak vermişlerdir. Ceyhan ve arkadaşları²⁰ neonatal kolestazlı olguları retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında ise galaktozemi oranını 53 olgu içinde %3.8 olarak bildirilmiştir. Bebeklerde konjuge hiperbilirubinemi etiyojisini araştıran toplam 1692 vakayı içeren sistematik derlemede 74 hasta (%4.4) metabolik hastalık olarak bulunmuş ve bu hastalıkların ilk sırasını 27 hasta (%36.5) ile galaktozemi almıştır.⁹ Biz de çalışmamızda sekiz (%8.5) hastada galaktozemi tanısı koyduk; bu hastaların tamamı 32 hafta üstündeki grupta yer almakta idi ($p=0.04$).

Rh izoimmünizasyonuna bağlı hemolizde genellikle indirekt bilirubinemi beklenir. Ancak vakaların %3-13'ünde direkt bilirubinemi olabilir.⁵ Çalışmamızda yedi (%7.4) vakada ve hepsi Grup 2'de olmak üzere Rh izoimmünizasyonuna rastladık. Yang ve arkadaşları²¹ TPN ilişkili kolestaz ile MDR3 gen defekti arasındaki korelasyonu inceledikleri çalışmalarında, toplam 97 hastada çalışma grubunda altı, kontrol grubunda ise yedi hastada hemoliz tespit etmişlerdir. Ayrıca Gottesman ve arkadaşlarının⁹ sistemik derlemelerinde %1.4 oranında hemoliz, kolestaz nedeni olarak verilmiştir.

Çalışmamızda dikkati çeken BA oranının

düşüklüğüydü. Ancak bu durumun hastalarımızın prematür hastaların ağırlıkta olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü bilindiği üzere BA özellikle term hastalar arasında daha yaygın oranda görülmektedir.

Çalışmaya alınan 94 hastanın çoğunda başvuru yaşının ilk 24 saat olduğu ve başvuru yaşının 1-33 gün arasında değiştiği görüldü. Literatürdeki çalışmaların çoğunda çok daha geç başvuru günleri bulunmaktadır.⁹ Özellikle ekstrahepatik kolestaz nedenleri için önemli olan bu sürenin çalışmamızda aşılmadığını görmekteyiz. Tiker ve arkadaşları¹² yapmış oldukları çalışmalarında ortalama başvuru gününü çalışmamıza benzer şekilde 10 gün (1-29 gün) olarak bulmuşlardır. Hastalarımızdan Grup 1'de ortanca başvuru günü 1 (1-6) gün iken, Grup 2'de 4 (1-33) gün olduğu saptandı ($p<0.001$). Bu farkın özellikle Grup 1'deki hastaların çoğunun hastanemizde dünyaya gelmesine karşın Grup 2'deki hastalarımızın bir kısmının dış merkezlerde izlenirken kolestazı olması üzerine hastanemize gönderilen hastalar olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda hastaların ortalama tanı alma günü 13.4 ± 12.0 gündü. Gruplar karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastaların daha erken tanı aldıklarını gördük ($p=0.001$). Gebelik haftası düştükçe karaciğerin matüritesinin daha az olması, parenteral beslenme ihtiyacının daha fazla olması ve TPN'ye bağlı kolestaz tanısındaki zorluklar nedenleriyle Grup 1'de tanı gününün daha geç olduğunu düşünmekteyiz.

Akraba evliliği ülkemizde yaklaşık %25 oranında, sık görülen bir durumdur.²² Neonatal kolestazın yaklaşık %10-20'si kalıtsaldır.⁷ Bu durum ülkemiz gibi akraba evliliği oranının fazla olduğu ülkelerde önem arz etmektedir. Kolestatik 190 olgunun retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada anne-baba arasındaki akrabalık %44.5, ailede benzer hastalık %10 ve kardeş kaybı öyküsünü %16.2 olarak tespit edilmiş ve hepatoselüler ile kanaliküler kolestaz grupları arasında hepatoselüler nedenler lehine anlamlı farklılık bulunmuştur.² Sökücü ve arkadaşları¹⁹ kolestazlı hastalarda anne-baba akrabalığını %30, ailede benzer hastalık öyküsünü %12.5 olarak bulunmuştur. Kuloğlu ve arkadaşları²³ ise anne-baba akrabalığını %24 olarak bulmuşlardır. Biz çalışmamızda 32 hastada (%34) anne-baba arasında akrabalık tespit ettik. Beş hastada da ailede benzer hastalık olduğunu belirledik.

Neonatal kolestazın en sık rastlanan şikayetleri uzamış sarılık, akolik dışkı, koyu renkli idrar yapmadır. Ekstrahepatik olgularda akolik dışkı genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve süreklilik gösterir. İntrahepatik kolestazda ise ara sıra renkli dışkı gözlenebilmektedir.^{8,24} Sarı ve arkadaşları² en sık başvuru şikayeti olarak sırası ile sarılık, akolik dışkılama, kusma ve kilo alımında gerilik olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada fizik muayene bulguları olarak (sıklık sırasına göre) sarılık, hepatomegali, splenomegali ve akolik dışkılama rapor edilmiştir. Kuloğlu ve arkadaşları²³ ise başvuru şikayetleri arasında en sık sarılık, akolik dışkılama ve kaşıntı olduğunu bildirmişler ve fizik muayene bulgusu olarak (sıklık sırasına göre) sarılık, hepatomegali, splenomegali ve asit saptamışlardır. Biz de çalışmamızda başvuru yakınmaları arasında en sık sarılık (%55) ile karşılaştık. Diğer bulgular olarak sırasıyla beslenememe, kusma ve karın şişliğini saptadık. Gruplar arası karşılaştırmada ise literatüre benzer şekilde sarılık, akolik dışkı Grup 2’de, kusma ise Grup 1’de daha yüksek bulundu. Fizik muayene bulguları arasında ise literatüre benzer şekilde en sık sarılık (%80) yer almaktaydı. Sarılığı hepatomegali, splenomegali ve asit izlemekteydi.

Prematüre bebeklerde neonatal kolestaza eşlik eden RDS, PDA, BPD, sepsis ve NEK gibi çeşitli morbitide ve mortalite nedenleri mevcuttur.⁶ Takçı ve arkadaşları⁵ çok düşük doğum ağırlıklık kolestaz bebeklerde kolestaza eşlik eden morbitide nedenleri ve sıklığını RDS (%46), pnömoni (%24), NEK (%17), PDA (%32), BPD (%17), İVK (%12,2) ve ROP (%10) olarak bildirmişlerdir. Biz hastalarımızın %50’inde SGA, %35’inde MODS, %30’unda NEK, %16’sında RDS, %14’ünde İVK, %11’inde ROP ve %7’sinde BPD olduğunu saptadık. Gruplar arası yaptığımız karşılaştırmada NEK, RDS, PDA, ROP, BPD ve pnömoninin Grup 1’de anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğunu gördük. Bunun Grup 1’deki hastaların daha fazla prematüre olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların laboratuvar bulguları gruplar arası karşılaştırıldığında total bilirübin, total protein ve albümin değerlerinin Grup 2’de, Grup 1’e göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Bu durumun hastaların gebelik yaşlarının daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Abdominal ultrasonografi kolestazın tanısında en sık başvurulan başlangıç inceleme yöntemlerinden biridir. Bu yolla karaciğer ve safra kesesinin büyüklük ve görünüşünü göstermesi ile birlikte safra taşları, koledok kisti ve çamurlaşma gibi bozuklukların varlığını da saptayabilir. Safra kesesinin yokluğu veya olması gerekenden küçük tespit edilmesi ve özellikle kese duvarının düzensiz olması BA’yı düşündürür. Ultrason ile incelemede safra kesesi normal ise BA olasılığı düşüktür. Ancak, BA tanısı kesin olarak dışlanamaz. Bazı çalışmalar “triangular cord sign” (porta hepatiste ekojenik alan) bulgusunun BA için spesifik olduğunu bildirmelerine rağmen, bu bulgunun BA’lı olguların çok küçük bir bölümünde görüldüğünü ileri süren çalışmalar da vardır.^{7,8} Çalışmamızda 94 hastanın 62’sine ultrasonografi yapılmış bunlardan 41’i normal olarak değerlendirilmiştir. Kontrakte safra kesesi olan ve safra kesesi izlenmeyen sekiz hastadan beşi BA olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki BA’lı hastalarda “triangular cord sign” bulgusu raporlanmamıştır. Hepatobiliyer sintigrafi, BA’nın diğer kolestaz nedenlerinden ayırımında kullanılır. BA’lı olguları saptama duyarlılığı %83-100 iken, özgüllüğü %33-80 kadardır. BA’da hepatik tutulum normal iken, atılım gecikmiş veya yoktur. Neonatal hepatitte ise hepatosit içine alım gecikmiş, atılım ise normaldir. Sintigrafide bağırsaklara geçiş saptanırsa BA dışlanır.⁷ Çalışmamızda toplam 14 hastaya sintigrafi uygulanmıştır. Hastalardan beşinde sintigrafi sonucu BA ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Biyopsi, neonatal kolestazın tanısında en iyi tanımlayıcı testtir. BA’da tipik bulgular safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçları, portal ödem ve fibrozistir. Deneyimli ellerde BA için tanısal doğruluk oranı %90’ın üzerindedir. Neonatal hepatitte lobüler düzensizlik, dev hücre proliferasyonu ve fokal hücre nekrozu görülür. Karaciğer biyopsisinde saptanan mikroveziküler yağlanma gibi bazı nonspesifik bulgular bizi metabolik hastalıklara yönlendirebilir.^{7,8} Çalışmamızda 14 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonuçlarında üç hastada BA, bir hastada ise BA ve siroz birlikte görüldü. Diğer sonuçlar içinde ise iki hastada hemokromatoz, üç hastada PFIC ve beş hastada ise neonatal hepatit ile uyumlu bulundu.

Kolestazlı bebeklerin kolestazı olmayan

bebeklere göre prognozlarının daha kötü olduğu bilinmektedir.⁵ Literatürde çok sayıda prognoza etki eden faktörler ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Tufano ve arkadaşlarının²⁵ çalışmasında kolestaz tanısı alma zamanı, serum total ve direkt bilirübin ve ALT düzeyleri prognozda etkili olan faktörler olarak verilmiştir. Liu ve arkadaşları²⁶ ise serum total bilirübin, direkt bilirübin, safra asitleri, AST ve ALT düzeyleri ile kolestaz süresi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki bebeklerin %35'i eksitus oldu. Tam iyileşen bebeklerin oranı ise %27 idi. Lee ve arkadaşlarının¹⁸ çalışmalarında hastaların mortalite yüzdesi %26, tam iyileşme ise %66 olarak verilmiştir. Ancak prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin tam iyileşme oranları daha düşükken mortalite oranlarının ise daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak neonatal kolestazlı vakalarda erken tanının önemli olduğunu, etiyolojik nedene gidilirken hastanın gebelik yaşı, doğum ağırlığı gibi özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ve ekstrahepatik nedenler söz konusu ise cerrahi tedavide geç kalınmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca neonatal kolestazın etiyolojik nedenlerinin saptanmasının genellikle uzun zaman ve yüksek maliyet gerektirdiği için; akolik dışkı varlığında öncelikle biliyer atrezi düşünmenin, yine çok yüksek bilirübin düzeyi tespit edildiği durumlarda da metabolik nedenli kolestaz etyolojilerini öncelikle akla getirmenin doğru olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Çokuğraş FÇ, Başer ÖF. Yenidoğan ve süt çocukluğunda kolestaz. *Türk Pediatri Arşivi* 2012; 47: 1-7.
2. Sarı S, Eğritaş Ö, Barış Z ve ark. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2012; 47: 167-173.
3. Hoerning A, Raub S, Dechene A, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr* 2014; 2: 65.
4. Pınar AA. Çocukluk çağında laboratuvar referans değerleri. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010: 1755-1183.
5. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 175-180.
6. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 69.
7. Salvador A, Janeczko M, Porat R, et al. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2012; 161: 229-233.
8. Kul M, Tunç T. Neonatal kolestaz. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 18: 105-116.
9. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015; 15: 192.
10. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008; 152: 59-62.
11. Oswari H, Widjaja RK, Rohsiswatmo R, et al. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 6-11.
12. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 409-412.
13. Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants: Role of macronutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 335-341.
14. Ozlu F, Yapicioglu PH, Mer K, et al. The effect of two different parenteral nutrition regimens on parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 724-727.
15. Bachtiar KS, Oswari H, Batubara JRL, Amir I, Latief A, Firman K. Cholestasis sepsis at neonatology ward and neonatal Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital 2007: incidence, mortality rate and associated risk factors. *Med J Indones* 2008; 17: 107-113.
16. Baştürk A, Artan R, Yılmaz A. Galaktozemi: Asit ve karaciğer yetmezliği ile başvuran bir olgu. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2014; 40: 165-167.
17. 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: 1260-1264.
18. Lee WS, Chai PF, Boey CM, et al. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J* 2010; 51: 434-439.
19. Sökücü S, Saner G, Dindar A ve ark. Süt çocukluğu dönemi kolestazlı hastalarımızda etiyolojik dağılım. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991; 2: 130-134.
20. Ceyhan İ, Besli EB, Yükselgüngör H ve ark. Kliniklerimizde izlenen neonatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 219-223.
21. Yang XF, Liu GS, Yi B. Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1655-1659.
22. Uskun E. Akraba evlilikleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001; 10: 44-50.
23. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsacıoğlu LT ve ark. Yenidoğan

- kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 140-146.
24. Bhatia V, Bavdekar A, Matthai J, et al. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2014; 51: 203-210.
25. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. Acta Paediatr 2009; 98: 1756-1761.
26. Liu P, Guo L, Huang L, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 8005-8009.