

Yenidoğan Döneminde Direkt Hiperbilirubinemi Saptanan Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with Conjugated Hyperbilirubinemia in Neonatal Period

Tuba İrk ¹
Özlem Bekem Soylu ²
Şebnem Çalkavur ³
Özgür Olukman ⁴
Kıymet Çelik ⁵

Öz

Amaç: Yenidoğan dönemindeki direkt hiperbilirubinemi tanı konulması güç, tedavi ve prognoz açısından farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Çalışmamızda, yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi saptanan olguların, demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar özellikleri ve etiyolojik dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza hastanemiz yenidoğan ünitesine 2013-2016 yılları arasında direkt hiperbilirubinemi saptanan 52 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, fizik baki bulguları, laboratuvar ve radyoloji tetkik sonuçları, etiyolojik dağılımları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. İntrahepatik ve ekstrahepatik nedenli olgular, ayrıca sepsise ve diğer nedenlere bağlı direkt hiperbilirubinemi olanlar klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın 23'ü (%44,2) kız, 29'u (%55,8) erkekti. Hastaların %53,8 oranı ile büyük kısmını sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi olanlar oluşturdu. İkinci sırada (%9,6) safra tıkaçı ve çamuruna bağlı olgular mevcuttu. Hastalar etiyolojik tanılarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Doğum ağırlığı, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi olgularında anlamlı olarak düşük bulundu. Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı düşük olan olgularımızın en yüksek AST ve en yüksek ALT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda, intrahepatik ve ekstrahepatik direkt hiperbilirubinemi ayırımında demografik özellikler ve laboratuvar verilerinin ayırt edici özelliği bulunmamıştır. Etiyolojik araştırmada tanı spektrumunun geniş olduğu, bunlardan ilk sırayı sepsisin aldığı görüldü. Aminotransferaz değerlerindeki daha ılımlı yükseltiler sepsisi desteklerken daha belirgin yükseltilerde sepsis dışı nedenler daha olası olabilmektedir. Sonuç olarak, direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan her hasta kolestazın tüm ayırıcı tanıları düşünülerek değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Direkt hiperbilirubinemi, yenidoğan, karaciğer fonksiyon testleri, etiyoloji

ABSTRACT

Objective: It may not be easy to diagnose the diseases with conjugated hyperbilirubinemia that vary in management and prognosis. We aimed to evaluate the demographic, anthropometric, clinical, laboratory features and etiological distribution in neonates with conjugated hyperbilirubinemia.

Method: Fifty two patients with conjugated hyperbilirubinemia which had admitted to our Neonatology Unit between 2013-2016 were enrolled. Demographic features, initial complaints, physical examination findings, laboratory and radiology results, etiological distribution, treatment and responses of these patients to the treatment were evaluated. Patients were divided into groups as with intrahepatic and extrahepatic etiologies besides cases due to sepsis and other reasons were compared with regard to clinical and laboratory features.

Results: There were 23 (44.2%) girls and 29 (55.8%) boys. Cases with conjugated hyperbilirubinemia due to sepsis consisted majority (53.8%) of the patients followed by cases with biliary plug and sludge (9.6%). Patients were divided into two groups as intrahepatic and extrahepatic cases with regard to their etiologic diagnoses. No significant intergroup difference was detected in demographic and laboratory findings. Birth weight of the cases with highest AST and ALT levels were significantly lower in cases with hyperbilirubinemia secondary to sepsis. Highest AST and ALT levels were significantly higher in cases with SGA.

Conclusion: Demographic and laboratory data were not discriminative between intrahepatic and extrahepatic conjugated hyperbilirubinemia. A wide spectrum of diagnoses was found during etiologic research, and sepsis ranked first among them. While mild elevation in aminotransferase levels supports sepsis, in cases with higher levels etiologies other than sepsis may be more probable. In conclusion, every patient with established hyperbilirubinemia should be evaluated taking all possible differential diagnoses into account.

Keywords: Conjugated hyperbilirubinemia, neonate, liver function tests, etiology

Received/Geliş: 06.12.2019
Accepted/Kabul: 20.02.2020
Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Özlem Bekem Soylu
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Ünitesi, İzmir - Türkiye
✉ obekem@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4858-7838

T. İrk 0000-0002-3542-9072
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

Ş. Çalkavur 0000-0002-3820-2690
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

Ö. Olukman 0000-0003-4006-0465
SBÜ Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Neonatoloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

K. Çelik 0000-0002-4522-6885
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Serum direkt bilirubin düzeyinin 1mg/dl'nin üzerinde olması veya total serum bilirubini 5 mg/dl'nin üzerindeyken %20'sinden fazla olması direkt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. Direkt hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir ve altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir ⁽¹⁾. Yenidoğan döneminde direkt bilirubin yüksekliği yaklaşık olarak her 2,500 canlı doğumda bir görülür ⁽²⁾. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimlerini karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya ulaşmadıklarından safra oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındırlar. Bu bebeklerin önemli bir kısmında direkt hiperbilirubinemi nedeni idiyoPATİK neonatal hepatit, biliyer atrezi, enfeksiyonla ilişkili kolestaz, galaktozemi, tirozinemi, kolesdok kisti gibi tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir hastalıklardır ⁽³⁾. Yenidoğan döneminde bulguların nonspesifik olması nedeni ile bu hastalık grubuna tanı konulması güç olabilmektedir. Erken dönemde tanı konulması ise etkin tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle direkt hiperbilirubinemili hasta grubunu daha iyi tanımlayabilmek için çalışmamızda, yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi saptanan olguların, demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar özellikleri ve etiyolojik dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, 2013-2016 yılları arasında hayatın ilk 30 gününde başvurup, yatışı süresince herhangi bir dönemde direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan 23 kız, 29 erkek toplam 52 hasta dahil edildi. Direkt hiperbilirubinemi, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dl üzerinde olması veya total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken direkt bilirubinün totalin %20'sinden fazla olması olarak kabul edildi. Dosya kayıtlarından yeterli veriye ulaşılamayanlar, takipsiz olgular çalışmaya alınmadı. Bu hastaların tanıları, demografik özellikleri, fizik bulguları, antropometrik verileri, laboratuvar ve görüntüleme

sonuçları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Hasta bilgilerine dosya arşivi ve hastanemizin veri tabanından ulaşıldı.

Başvuru anındaki ve izlemde en yüksek ölçülen total ve direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP değerleri, direkt bilirubinün yükseldiği yaş, direkt bilirubinün yüksek kaldığı süre, serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri, toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs (TORCH) serolojisi sonuçları kaydedildi. Hastalarımızın kaydedildiği 2013-2016 yılları arasında AST, ALT, GGT, ALP tetkikleri kinetik yöntemlerle total ve direkt bilirubin diazo yöntemi ile Abbott Architect cihazında çalışılmıştı. AST yüksekliği >40 U/L, ALT yüksekliği >40 U/L, ALP yüksekliği >449 U/L, GGT yüksekliği >100 U/L kabul edildi. Özellik gösteren hastalardan çalışılmış olan idrarda redükta madde, amonyak, serum α -1 antitripsin düzeyi, serum amino asit kağıt kromatografisi, idrar organik asitleri, galaktozemi paneli, serum safra asit düzeyi, alfa-fetoprotein, lizozomal asit lipaz aktivitesi, adrenolökodistrofiler açısından serum uzun zincirli yağ asit düzeyi, Niemann-Pick gen analizi sonuçları kaydedildi. Alfa-fetoprotein "kemoluminisans" yöntemiyle ölçülmüş olup, yaşa göre normal referans değerleri olarak Blohm ve ark.'nın ⁽⁴⁾ çalışmasındaki değerler kullanıldı.

Radyolojik inceleme yöntemi olarak tüm hastalara yapılmış olan hepatobiliyer ultrasonografi ve özellikle obstrüktif tip kolestaz düşünülen hastalara yapılan manyetik rezonans kolanjiopankreatografi sonuçları not edildi.

Total parenteral nutrisyon alan hastalarda TPN'ye lipid, postnatal ikinci günde 1 g/kg/gün olacak şekilde başlanılarak, kademeli olarak artırılmıştı. Protein replasmanı doğumdan hemen sonra 3 g/kg/gün olarak başlanmıştı. TPN kolestazı açısından en riskli grup olan 1,500 g altı bebeklere lipid solüsyonu 1 g/kg/gün Omegaven (Fresenius Kabi Systems) + 2 g/kg/gün Clinoleic (Baxter, Maurepas, France) olarak kullanılmıştı. Erken minimal enteral beslenme ile olası olan en kısa sürede total enteral beslenmeye geçiş sağlanmış ve total sıvı gereksiniminin 100 cc/kg kısmı enteral alım ile karşılandığında lipid infüzyonu kesilmişti.

Hastaların direkt bilirubin yüksekliği sırasında sepsis, nekrozitan enterokolit varlığı, total parenteral

beslenme (TPB) alımı ve süresi, enteral beslenmeye geçiş zamanı, ursodeoksikolikasit (UDKA) kullanımı, süresi ve tedaviye yanıtı kaydedildi. Hastalar enfeksiyöz, toksik, metabolik hastalıklar gibi intrahepatik ve safra tıkaçı, karaciğerde safra yollarına bası yapan hemanjiom gibi ekstrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler “Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 20.0, International Business Machines (IBM)” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama \pm standart sapma (SD) ve dağılım olarak verilirken, nominal değerler yüzde olarak belirtildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve t testi; ikiden fazla grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında One Way Anova testi, gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 52 hasta dahil edildi. Bu hastaların 23’ü kız (%44,2), 29’u erkek (%55,8), kız/erkek oranı 0,79, başvuru yaşı ortalama $6,7 \pm 7,2$ gün (dağılım 1-28 gün, ortanca 3 gün) idi. Yatışının herhangi bir döneminde direkt hiperbilirubinemi gelişen olguların başvuru nedenleri enfeksiyon (%31), nörolojik hastalıklar (%14), kardiyak hastalıklar (%8), genetik hastalıklar (%8) idi. Beş hasta (%10) direkt bilirubin yüksekliği nedeniyle yatarken geriye kalan hastalar (%29) respiratuar distress sendromu, polisitemi, epidermolizis bullosa, mekonyum aspirasyonu gibi diğer nedenlerle hastaneye yatmıştı.

Hastaların gestasyon haftaları ortalama $37,5 \pm 3,3$ hafta (25-41 hafta) idi. On (%19,5) olgu prematüre iken, doğum kilosu ortalaması $2811,9 \pm 851,5$ g idi. Dokuz (%17,3) hasta gestasyon haftasına göre küçüktü.

Hastaların 11’inde (%23,1) akraba evliliği mevcuttu. Hiçbirinde kardeş ölüm öyküsü yoktu. Bir (%1,9) hastanın babasında enfeksiyon ve stresle tetiklenen aralıklı sarılık geliştiği ancak tanısının olmadığı bilgisine ulaşıldı. Diğer bebeklerin ailelerinde karaciğer hastalığı yoktu.

Başvuru anında vücut ağırlığı ortanca 2.835 g ($920-4.580$ g), uzunluk ortalama $48,0 \pm 4,1$ cm (35-54 cm) olarak ölçüldü. Sekiz (%15,4) hastanın kilosu üç persantilin altında, bir hastanın (%1,9) 90 persantilin üzerinde iken, üç (%5,8) hastanın uzunluğu üç persantilin altında, üç (%5,8) hastanın ise 90 persantilin üzerinde idi. Hastaların başvuru sırasında değerlendirilen fizik muayene bulguları Tablo 1’de verilmiştir.

Fasiyal anomali saptanan hastaların biri Down sendromu, biri Apert sendromu; hepatomegali saptanan dört hastanın ikisi galaktozemi, kalan ikisi ise sepsise bağlı kolestaz tanılarını aldı. Üfürüm hastaların $\frac{1}{4}$ ’ünde mevcuttu ve bu hastaların ikisi Down sendromu, biri Zellweger sendromu, biri Apert sendromu, biri galaktozemiye bağlı kolestaz olan olgular idi.

Başvuru anında bakılan AST değerleri 32 (%59,6) hastada, ALT 10 (%19,2) hastada, GGT 33 (%63) hastada, ALP altı (%11,5) hastada yüksek saptandı. İki hastanın TSH değeri yüksek olmakla birlikte, hastaların hiçbirinde sT4 değerleri düşük değildi. Tüm hastaların ortanca dokuzuncu gününde direkt bilirubin yükseldiği, ortanca 20 gün süre ile yüksek kaldığı görüldü. Laboratuvar değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların fizik muayene bulguları dağılımı.

| Bulgu | n (%) |
|-------------------|------------|
| Cilt kuruluğu | 21 (%40,4) |
| Sarılık | 19 (%36,5) |
| Üfürüm | 13 (%25,0) |
| Hipotoni | 10 (%19,2) |
| Fasiyal anomali | 7 (%13,5) |
| Solunum sıkıntısı | 4 (%7,7) |
| Hepatomegali | 4 (%7,7) |

Tablo 2. Olguların kan biyokimya değerleri.

| | Başvuru anındaki | | En Yüksek Saptanan | |
|--------------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | Ort \pm SD | Dağılım | Ort \pm SD | Dağılım |
| Direkt bilirubin (mg/dl) | 1,2 \pm 1,5 | 0,3-9,8 | 2,4 \pm 2,2 | 1,0-12,0 |
| AST (U/L) | 87,1 \pm 159,0 | 18,0-1053,0 | 147,8 \pm 198,9 | 26,0-1053,0 |
| ALT (U/L) | 32,5 \pm 38,2 | 6,0-182,0 | 72,1 \pm 81,4 | 10,0-493,0 |
| GGT (U/L) | 214,2 \pm 136,4 | 16,0-551,0 | 346,8 \pm 302,6 | 44,0-1965,0 |
| ALP (U/L) | 252,4 \pm 202,4 | 82,0-1154,0 | 397,0 \pm 262,5 | 82,0-1567,0 |

Hastalarda TORCH enfeksiyonu saptanmadı. İdrarda redüktan madde dokuz hastada pozitif idi ve bunların dördünde galaktozemi paneli galaktozemi ile uyumlu bulundu. Alfa-fetoprotein yüksek olan yedi hastanın beşinde sepsise bağlı kolestaz, birinde safra çamuru ve diğerinde ise karaciğerde hemanjiom olduğu görüldü. İdrar organik asit analizinde laktat yüksekliği saptanan bir hasta pirüvat karboksilaz eksikliği, çok uzun zincirli yağ asit düzeyi yüksek bulunan hasta Zellweger sendromu tanısı aldı. Serum α -1 antitripsin düzeyi, lizozomal asit lipaz aktivitesi, NPC-1, NPC-2 gen analizleri normal olarak sonuçlandı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar karaciğer ve safra yolları açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastalardan 45'inin (%86,5) hepatobiliyer ultrasonografisi normal idi. Safra çamuru dört (%7,7) hastada görüldü. Birer (%1,9) hastada karaciğerde hemanjiom, koledokta safra tıkaçı, siroz ile uyumlu bulgular saptandı. Siroz ile uyumlu bulgular saptanan hastanın sonrasında yapılan ileri tetkiklerle ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz-3 (PFIC-3) olduğu anlaşıldı.

Direkt hiperbilirubinemi sırasında sepsis 41 (%78,8), nekrotizan enterokolit beş (%9,6) hastada mevcuttu. Hastalardan 30'u (%57,7) 14 günden uzun süreli TPB almış, 46'sı (%88,4) tek ya da çoklu antibiyotik kullanmıştı. Hastaların toplam TPB aldığı gün sayısının ortanca 14 gün (4-42 gün), total parenteral beslenenlerde enteral beslenmeye geçişin ortanca 5 gün (2-19 gün) olduğu görüldü. Tüm hastaların 24'ünde (%46,7) tedavide UDKA kullanıldı. UDKA kullanılanlardan iki hasta (%8,3) dışında tümünde yanıt alındı. Bu hastalardan biri ağır sepsis nedeni ile kaybedildi, diğer hasta PFIC-3 tanısı alan hasta idi.

Tüm bu klinik gözlem ve ileri araştırmalar ile hastaların direkt hiperbilirubinemi etiyolojisini ortaya koyan nihai tanıları belirlendi. Hastaların %53,8 ile büyük kısmını sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi oluşturdu. Hastaların nihai tanı dağılımları Tablo 3'te görülmektedir.

Hastalar etiyolojik tanılarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalardan 46'sı (%88,5) intrahepatik grupta, altı tanesi (%11,5) ekstrahepatik grupta yer aldı. İntrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi hasta-

larının 20'si (%43,5) kız, 26'sı (%56,5) erkek iken, ekstrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi hastalarının üçü (%50) kız, kalan üçü (%50) erkekti ($p=0,762$). Başvuru anındaki yaş ortalaması, vücut ağırlığı, boyu, doğum kilosu, gestasyon haftası, SGA varlığı, başvuru anındaki ve izleminde en yüksek saptanan direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP değerleri açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İntrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi olgularında anne-baba arasında akrabalık 12 hastada (%26) mevcutken, ekstrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi olgularında anne-baba arasında akrabalık yoktu. İntrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi olgularının direkt bilirubinlerinin yükseldiği gün ortalama $12,4\pm 11,9$ iken, ekstrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi olgularının direkt bilirubinlerinin ortalama $10,6\pm 5,5$ 'inci günde yükseldiği görüldü ($p=0,724$).

Tablo 3. Hastaların etiyolojiye göre dağılımı.

| Tanı | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------------|------------------|-----------|
| Sepsise bağlı kolestaz | 28 | 53,6 |
| Safra tıkaçı ve çamuru | 5 | 9,6 |
| Galaktozemi | 4 | 7,7 |
| Down sendromu | 3 | 5,8 |
| İskemik kolestaz | 3 | 5,8 |
| TPB ilişkili kolestaz | 2 | 3,8 |
| İlaça bağlı kolestaz | 2 | 3,8 |
| Pirüvat karboksilaz eksikliği | 1 | 1,9 |
| PFIC-3 | 1 | 1,9 |
| Zellweger sendromu | 1 | 1,9 |
| Apert sendromu | 1 | 1,9 |
| Karaciğerde hemanjiom | 1 | 1,9 |
| Toplam | 52 | 100,0 |

Tablo 4. Sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi olguları ile diğer nedenlerle oluşan direkt hiperbilirubinemi olgularının karşılaştırılması.

| | Sepsise bağlı olgular (n=28) | Diğer nedenlere bağlı olgular (n=24) | p değeri |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Başvuru kilosu (g) | 2583,3 ($\pm 806,9$) | 2995,3 ($\pm 628,6$) | 0,049 |
| En yüksek AST (U/L) | 111,6 ($\pm 173,8$) | 182,4 ($\pm 216,2$) | 0,010 |
| En yüksek ALT (U/L) | 59,6 ($\pm 92,5$) | 85,0 ($\pm 61,8$) | <0,009 |
| En yüksek GGT (U/L) | 304,0 ($\pm 190,5$) | 372,8 ($\pm 396,0$) | 0,905 |
| En yüksek ALP (U/L) | 371,6 ($\pm 285,3$) | 416,8 ($\pm 226,4$) | 0,171 |
| En yüksek direkt bilirubin (mg/dL) | 2,1 ($\pm 2,3$) | 2,8 ($\pm 2,2$) | 0,054 |

Hastalarımızda direkt hiperbilirubineminin etiyolojik dağılımında en sık sepsis olması nedeniyle sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemili 28 olgu (%53,8), diğer nedenlerle oluşan direkt hiperbilirubinemili 24 olgu (%46,2) ile karşılaştırıldı. Başvuru sırasındaki vücut ağırlığı sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemisi olan olgularda daha düşük iken, en yüksek AST ve ALT değerleri de düşüktü. Demografik özellikler ve diğer biyokimya değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Karaciğer enzimleri açısından karşılaştırıldığında, en yüksek AST değeri SGA olan olgularda daha yüksek idi (338,9±381,5 U/L vs. 103,6±95,1 U/L, p=0,001). Benzer şekilde en yüksek ALT değeri de SGA olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (156,2±143,3 U/L vs. 53,6±44,9 U/L, p<0,001).

TARTIŞMA

Direkt hiperbilirubinemi karaciğeri etkileyen birçok hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Yenidoğan döneminde safra oluşum ve akımını sağlayan moleküler sistemdeki immatürite nedeni ile direkt hiperbilirubinemi daha kolay gelişebilmektedir (5). Çalışmamızda, hastanemizde direkt hiperbilirubinemi saptanan hastaların klinik özellikleri ve etiyolojik dağılımlarını araştırmayı amaçladık.

Direkt hiperbilirubineminin etiyolojik ve demografik özelliklerinin araştırıldığı benzer çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi erkek oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (6-8). Kuloğlu ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada, benzer şekilde prematüre doğum oranı %18,5, ortalama doğum kilosu ise 2975±731 g olarak bulunmuştu.

Hastaların %23,1'inde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Direkt hiperbilirubinemi ile ilgili çalışmalarda akrabalık oranları çalışmalar arasında çok farklılık göstermektedir (7-9). Bu farklılık, çalışma yapılan bölgelerdeki akraba evliliği oranlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Ailede karaciğer hastalığı olan tek hastamız (%1,9) PFIC-3 tanısı almıştır. Sarı ve ark. (9) ailede karaciğer hastalığı öyküsünü %10 oranında bulmuştur. Çalışmamızda, düşük olmasının sebebi hasta sayısının az olmasının yanı sıra sepsise bağlı kolestaz oranının yüksek olması olabilir.

Direkt hiperbilirubinemili olgularda saptanan fizik muayene bulgusu çoğunlukla sarılık ve hepatomegalidir (8-10). Çalışmamızda ise, ilk sırada cilt kuruluğu (%40,4) yer alırken, sarılık ikinci sırada (%36,5) bulunmuştur. Hastalarımızın en sık enfeksiyöz hastalıklarla baş vurmuş olmaları, bu olguların enfeksiyona bağlı emmede azalma ve artmış sıvı gereksinimi nedeni ile fizik muayene bulguları arasında ilk sırayı cilt kuruluğunun alması beklenebilir. Üfürüm, hepatomegali ve fasiyal anomali de belirli bir tanıya yönlendirici olmuştu. Fizik muayene bulguları direkt hiperbilirubinemi ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.

Hastalarımızın laboratuvar değerlendirmelerine bakıldığında karaciğer enzimlerinin dağılımının çok geniş olduğu görüldü. Karaciğer enzimlerinin etkilenmesinin hastalık etiyolojisine göre değişebilmesinin yanı sıra her hastada farklılık gösterebilmesi ile ilişkilendirildi.

Yenidoğanlarda, 14 günden uzun TPB alma direkt hiperbilirubinemi gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (11). İnsidansı %7-57 arasında değişmektedir (12,13). Çalışmamızda, hastalarımızın yaklaşık yarısı TPB almakla birlikte, yalnızca iki hastada direkt hiperbilirubineminin TPB ile ilişkili kabul edildi. Diğer TPB alan olgularda eşzamanlı sepsis atağı, ilaç kullanımı gibi farklı etkenlerin ön plana çıktığı görüldü. Bu faktörlerden hangisinin direkt hiperbilirubineminin esas nedeni olduğunu kanıtlayacak bir tetkik bulunmamaktadır. Parenteral beslenme ilişkili direkt hiperbilirubinemi tedavisinde etkinliğine dair kanıt olmamakla birlikte, UDKA da hastalara verilebilir (14). Tüm hastalarımızın 24'ünde tedavide UDKA kullanıldı. UDKA kullanılanlardan ise yalnızca iki hastada yanıt alınmadı. Bu hastalardan bir tanesi ağır sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi idi ve izlemi exitus ile sonlandı. Diğer hasta PFIC-3 eksikliği tanısı alan hasta idi.

Klasik olarak direkt hiperbilirubinemiye yol açan hastalıkların etiyolojik dağılımına bakıldığında ilk sırada idiyopatik neonatal hepatitinin (%30-35), ikinci sırada ise biliyer atrezinin (%25-45) yer aldığını görmekteyiz. Tanı yöntemlerinin gelişmesi ile son çalışmalarda idiyopatik neonatal hepatit sıklığı %15-20 oranına gerilemektedir (15). Sepsisin kolestaza neden olmasında TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi sitokinler ve mikrobiyal TLR2 ve TLR4 reseptörleri sorumlu tutul-

maktadır ⁽¹⁶⁾. Konusu geçen sitokinler önemli safra asit taşıyıcılarının transkripsiyonunu baskılamaktadır. TLR4'ün Kupffer hücrelerinde aktive olması ise apoptozis, kolestaz ve fibroze yol açabilmektedir ⁽¹⁷⁾. Bu nedenlerle enfeksiyon dönemlerinde direkt bilirubin yükselebilmektedir. Çalışmamızda, ilk sırada sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi (%53,6) ikinci sırada ise safra çamuru ve tıkaçına bağlı direkt hiperbilirubinemi (%9,6) yer aldı. İdiyopatik neonatal hepatit tanısı alan hastamız olmadı. Sepsise bağlı direkt hiperbilirubineminin ilk sırada yer almasının nedeni gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, neonatal sepsis insidansı %0.48-1.9 arasında değişirken, ülkemizde hala bu oranın %4-5 düzeyinde olması olabilir ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Diğer farklılıklar popülasyon farklılığı, hastanemizin transplantasyon merkezi olmaması gibi nedenlerle ilişkili olabilir.

Tüm hastaların %7,7'sini galaktozemi tanısı alan olgular oluşturdu. Bu oran ülkemizde %3,8-4,2 arasında değişirken, yurt dışında yapılan bir çalışmada, %1,9 olarak bildirilmiştir ^(9,21,22). Klasik galaktozemi galaktoz-1-fosfat uridil transferaz enziminin eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Doğduktan sonra beslenen bebeklerde beslenme bozukluğu ve kusma en sık görülen yakınmalar olup, letarji, hipotoni, sarılık, hepatomegali, koagülopati ve katarakt diğer klinik bulgulardır ⁽²³⁾. Galaktozemi tanısı alan dört hastamız da sarılık yakınması ile hastanemize başvurdu. Başvuru sırasındaki fizik muayenelerinde sarılık yanında hepatomegali iki hastada, hipotoni ise bir hastada görüldü.

PFIC-3 bir (%1,9) hastamızda saptandı, bu oran literatürde %10-15 olarak bildirilmektedir ⁽²⁴⁾. Bu hasta bize 23 günlükken sarılık yakınması ile başvurduğunda serum direkt bilirubin düzeyi 3,3 mg/dl, serum GGT düzeyi 396 U/L saptanmıştı. Serum GGT düzeyi diğer PFIC tiplerinden farklı olarak PFIC-3'te yüksek seyretmektedir. Hastamızda da uyumlu bulgular mevcuttu.

Yenidoğan dönemindeki direkt hiperbilirubinemde intrahepatik nedenler genel olarak ekstrahepatik nedenlerden daha yüksektir. Literatürde bu oran %66-85 arasında değişmektedir ^(7,8,10). Çalışmamızda, intrahepatik nedenler (%88,5), ekstrahepatik nedenlerden (%11,5) literatüre benzer şekilde daha sık

bulundu. Laboratuvar değerlerinin, intrahepatik ve ekstrahepatik direkt hiperbilirubinemili olgularda karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada, AST, ALT, GGT, direkt bilirubin değerleri ekstrahepatik nedenli olgularda intrahepatik nedenli olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ALP düzeyi iki grup arasında farklı saptanmamıştır ⁽⁹⁾. Başka bir çalışmada ise, ALP dahil karaciğer enzimleri ekstrahepatik nedenli direkt hiperbilirubinemi hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada iki grup arasında akrabalık ekstrahepatik kolestazda, doğum ağırlığı ise intrahepatik grupta düşük saptanmıştır ⁽⁸⁾. Literatürde doğum ağırlığı biliyer atrezi hastalarında normal sınırlarda bulunmaktadır ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Çalışmamızda, iki grup arasında klinik ve laboratuvar bulgular açısından fark bulunmamasının nedeni ekstrahepatik direkt hiperbilirubinemi olgularının sayıca az olmasının yanında, biliyer atrezi tanısı alan hastamızın olmaması olabilir.

Sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemili olgularla diğer hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında başvuru sırasında ve en yüksek ölçülen direkt bilirubin, ALP, GGT düzeyi arasında farklılık bulunmadı. Başvuru sırasında ölçülen vücut ağırlıkları, en yüksek AST ve en yüksek ALT değerleri sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi olgularında anlamlı olarak düşük bulundu. Bu değerlerin sepsis dışında metabolik, genetik, toksik ve ekstrahepatik nedenlere bağlı direkt hiperbilirubinemi olgularında hastalıkların özellikleri nedeni ile daha yüksek olduğu düşünüldü. Başvuru sırasında ölçülen vücut ağırlıklarının düşük olması ise bu hastalarda gelişen emmede azalmanın yanı sıra artmış sıvı gereksinimi ile ilişkilendirildi.

En yüksek AST ve en yüksek ALT değerlerinin SGA olanlarda daha yüksek olduğu bulunurken, literatürde SGA'nın neonatal kolestaz gelişimi üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptayan çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, SGA'nın aminotransferazlar üzerine etkisini gösteren veri bulunmamaktadır ^(5,17,28,29).

Sonuç olarak, intrahepatik ve ekstrahepatik direkt hiperbilirubinemi ayırımında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları ayırt edici bulunmamıştır. Fizik muayene bulguları ise ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir. Yenidoğanlarda birden fazla etken nedeniyle

direkt hiperbilirubinemi oluşabilir. Bunları kesin etioloji için birbirinden ayırmak bazen olası olmamaktadır. Hastalarımızda bu etiyojik dağılımda ilk sırayı sepsise bağlı nedenler oluşturmaktadır. Aminotransferaz değerlerindeki daha ılımlı yükseklikler sepsisi destekleyebilir. Daha belirgin yüksekliklerde ise sepsis dışı nedenler ön planda düşünülebilir. Çalışmamızda, UDKA tedavisinin direkt hiperbilirubinemi tedavisinde etkili olabileceği görüldü. Bu çalışma göstermiştir ki direkt hiperbilirubinemi saptanmış olan her hasta tüm ayırıcı tanılar düşünülerek değerlendirilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2016/75 - 26.05.2016).

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmadı.

Hasta Onamı: Hasta dosyalarındaki bilgilerin incelenmesi için onam alındı.

Ethics Committee Approval: Dr. Approval was obtained from Behçet Uz Pediatric Diseases Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (2016/75 - 26.05.2016).

Conflict of Interest: None declared.

Funding: The authors received no financial support.

Informed Consent: Consent was received to examine the patient records.

KAYNAKLAR

1. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ*. 1995;310:1172-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6988.1172>
2. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J*. 2010;51:434-9.
3. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56:175-80.
4. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:135-42. <https://doi.org/10.3109/08880019809167228>
5. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2010;156:575-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.038>
6. Roberts EA. The Jaundiced Baby. In: Kelly DA (Ed). *Diseases of the liver and biliary system in children*. Blackwell Publishing: Oxford. 2004: 35-73.

7. Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
8. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. Yenidoğan kolestazi olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:140-6.
9. Sarı S, Eğritaş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arş*. 2012;47:167-73. <https://doi.org/10.4274/tpa.701>
10. Urgancı N, Çetinkaya F, Kalyoncu D, Papatya Çakır E, Yılmaz B. İnfantlarda kolestaz: Tanı, tedavi ve prognoz. *Marmara Medical Journal*. 2012;25:83-6.
11. Javid PJ, Malone FR, Dick AA, Hsu E, Sunseri M, Healey P, et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2011;46:1913-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.06.002>
12. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. 1989;13:586-9. <https://doi.org/10.1177/0148607189013006586>
13. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. 2002;22:188-211. <https://doi.org/10.1592/phco.22.3.188.33553>
14. Çetin H, Akdeniz S, Olgar Ş, Öktem F, Dündar B, Ayata A. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde total parenteral beslenme ilişkili kolestaz ve ursodeoksikolik asit tedavisinin etkinliği. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006;13:7-11.
15. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol*. 2003;8:357-74. [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00093-9](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00093-9)
16. Kosters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis - clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:186-94. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253227>
17. Courtney CM, Warner BW. Pediatric intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:363-70. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000484>
18. Vera AZ, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61:1-13. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu079>
19. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, Gambini L, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr*. 2016;5:358-64. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.358>
20. Parlak E, Kahveci H, Alay H. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonları. *Güncel Pediatri*. 2014;1:1-8. <https://doi.org/10.4274/jcp.36025>
21. Gottesman E, Michael T, Stephen C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015;15:192-200. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0506-5>
22. Ceyhan İ, Besli EB, Yükselgüngör H, Özçay S. Kliniğimizde izlenen neonatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirmesi. *Türk Ped Arş*. 2002;37:219-23.
23. McKiernan P. The Acutely Ill Baby. In: Kelly DA (Ed) *Diseases of the liver and biliary system in children*. Blackwell Publishing: Oxford, 2004: 74-91. <https://doi.org/10.1002/9780470987049.ch5>
24. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-1>
25. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16045-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16045-5)
26. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology*. 2007;244:845-51. <https://doi.org/10.1148/radiol.2443061051>
27. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res*. 2005;57:87-94. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000159569.57354.47>
28. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev*. 2004;25:388-96. <https://doi.org/10.1542/pir.25-11-388>
29. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *JPGN*. 2012;5:592-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182616916>