Yenidoğan Bebeklerde Neonatal Kolestaz İnsidansı ve Etiyolojisi

The Incidence and Etiology of Neonatal Cholestasis in Newborn Infants

Hakan ONGUN, İpek ACARBULUT, Celal SAĞLAM, Zeynep KIHTIR, Kıymet ÇELİK, Nihal OYGÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hakan ONGUN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: hongun88@hotmail.com

Geliş tarihi \ Received : 03.11.2020
Kabul tarihi \ Accepted : 09.12.2020
Elektronik yayın tarihi : 04.03.2021
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Ongun H, Acarbulut İ, Sağlam C, Kıhtır Z, Çelik K, Oygür N. Yenidoğan bebeklerde neonatal kolestaz insidansı ve etiyolojisi. Akd Tıp D 2021; 7(1):143-54.

Hakan ONGUN
ORCID ID: 0000-0002-4671-4872
İpek ACARBULUT
ORCID ID: 0000-0002-4498-4561
Celal SAĞLAM
ORCID ID: 0000-0002-7146-5732
Zeynep KIHTIR
ORCID ID: 0000-0002-9118-1147
Kıymet ÇELİK
ORCID ID: 0000-0002-4522-6885
Nihal OYGÜR
ORCID ID: 0000-0003-4379-6793

DOI: 10.17954/amj.2021.3193

ÖZ

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde kolestaz sıklığının, karakteristik özelliklerinin, etiyolojilerinin, klinik ve laboratuvar verileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Tek merkezli, retrospektif, 2016-2020 yıllarını kapsayan kohort çalışmaya direkt bilirubin değeri >2 mg/dl ya da total bilirubin seviyesi >5 mg/dl iken direkt bilirubin değerinin total bilirubinin >%20 olan yenidoğanlar alındı. Hastaların perinatal özellikleri, başvuru şikayetleri, klinik, laboratuvar verileri kaydedildi. Kolestaz nedenleri metabolik-genetik, sendromik, bilier, nutrisyonel, kardiyovasküler, enfeksiyon, endokrin ve sebebi açıklanamayan nedenler olarak gruplandırıldı. İstatistiksel değerlendirme üç temel grupta (metabolik-genetik, parenteral-nutrisyon-ilişkili, diğerleri) yapıldı.

Bulgular: Neonatal kolestaz sıklığı 8,5/1000 yenidoğan olarak saptandı. En sık nedenleri parenteral nutrisyon (%36,4) ile metabolik-genetik hastalıklar (%32,7) oluşturdu. Çalışmaya alınan hastaların %76,4'ünü preterm-yenidoğanlar oluştururken, parenteral-nutrisyon grubundaki pretermler, gestasyon yaşı açısından en düşük hafta, doğum kilosu açısından ise en düşük doğum ağırlığına sahipti (üç grup arasında sırasıyla p<0,001, p<0,001). Kolestazın en geç ortaya çıktığı ve tanı süresinin 23,5 gün olduğu parenteral-nutrisyon grubunda, tüm olguların preterm yenidoğanlardan oluştuğu (doğum ağırlığı=1229 gram) saptandı.

Tanı anında en yüksek direkt bilirubin değerlerine metabolik-genetik hastalıklarda, en düşük değerlere parenteral-nutrisyon grubunda rastlandı (p=0,030). Tanı anında 5,6 mg/dl altındaki direkt bilirubin değerlerinin %95 duyarlılık (AUC:0,683, duyarlılık:%95, özgüllük:%42,9) ile nutrisyonel kolestazı ön göreceği saptandı. Nutrisyonel kolestazda gamaglutamil transferazın ilk tanı anında diğer gruplara göre belirgin yüksek (p=0,010) olduğu; metabolik-genetik hastalıklarda transaminazların (AST, ALT) nutrisyonel kolestaza göre yüksek seyrettiği (p=0,043, p=0,013), protrombin süresindeki değişikliklerin erken tanı döneminde (p=0,001), hipoalbumineminin ise takip eden süreçte ortaya çıktığı anlaşıldı (p=0,013).

Sonuç: Neonatal kolestazın erken dönemde tanınması ile medikal/cerrahi olarak tedavisi mümkün hastalıklarda kür sağlanabilecek, komplikasyonlar azaltılarak hastaların yaşam kalitesi artırılabilecektir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, Kolestaz, Bilirubin, Sarılık

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence, characteristic features, etiologies, and the clinical and laboratory outcome of neonatal cholestasis at the neonatal intensive care unit.

Material and Methods: All newborns with direct bilirubin levels >2 mg/dl or 20% of total bilirubin when total bilirubin was >5 mg/dl were enrolled in this retrospective, single-center, cohort study. The perinatal characteristics, initial complaints, clinical and laboratory features were extracted. The etiology of cholestasis was recorded as metabolic-genetic conditions, syndromic, biliary, nutritional, cardiovascular, infectious, endocrine conditions and unknown origin. Statistical analyses were performed on three main group categories (metabolic-genetic conditions, parenteral-nutrition-associated, and others).

Results: The cholestasis incidence was 8.5/1000 live births. Parenteral-nutrition (36.4%) and metabolic-genetic conditions (32.7%) constituted the most common etiologies. The study population

had a 76.4% rate of preterm delivery. Infants in theparenteral-nutrition group demonstrated earlier gestation (p<0.001), lower birthweight (median: 1229 grams, p<0.001), and later diagnosis (median: 23.5 days, p<0.001).

The highest direct bilirubin levels were measured with metabolic-genetic conditions and the lowest values in the parenteral nutrition group (p=0.030). A direct bilirubin level lower than 5.6 mg/dl predicted nutritional cholestasis with 95% sensitivity (AUC: 0.683, sensitivity: 95%, specificity: 42.9%). Laboratory diagnostics revealed higher gammaglutamyl-transferase values in the parenteral-nutrition group (p=0.010); while metabolic-genetic conditions displayed significant elevations in the aminotransferases (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase; p=0.043, p=0.013), early changes in prothrombin time (p=0.001), and late alterations in serum albumin levels (p=0.013).

Conclusion: Early recognition of neonatal cholestasis enables recovery in medically/surgically treatable conditions and improves quality of life by reducing the complications.

Keywords: Newborn, Neonatal cholestasis, Bilirubin, Jaundice

GİRİŞ

Sarılık, tüm yenidoğanların üçte ikisinde görülebilen, çoğunlukla benign kabul edilen bir durumdur. Ancak konjuge bilirubin artışı ile giden sarılık daima patolojiktir ve safra oluşumu ya da akışında azalmayla giden kolestaz varlığını işaret eder (1,2). Kolestaz ve direkt hiperbilirubinemi eş anlamlı kelimeler olmasa da, hastalık esnasında safra asit akışı ve konjuge bilirubinin safraya atılımı sıklıkla bozulduğundan, direkt bilirubin yüksekliği kolestazın pratikte klinik göstergesi olarak kabul edilir (3).

Kolestaz, her yaş grubunda gözlenebilmekle birlikte, özellikle fizyolojik immatüriteye bağlı olarak metabolik ve enfeksiyöz etkenlere duyarlılığın artması sonucu yenidoğan bebekte daha sık izlenir (4). Tüm canlı doğumlarda insidans 1/2500 iken yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) daha sık rastlanır. Yatan her 50 bebekten birinde erken dönemde kolestazın geliştiği ancak tedavi gereksinimi olmaksızın gerilediği gösterilmiştir (2). Başta preterm doğuma bağlı gastrointestinal immatürite olmak üzere, enteral beslenmenin gecikmesi, sepsis, nekrotizan enterokolit, perinatal hipoksi ve ilaç yan etkileri olmak üzere pek çok nedene bağlı olarak yoğun bakım ihtiyacı gösteren yenidoğanlarda kolestaz sıklığı artış gösterir (5). Uzamış total parenteral nutrisyona (TPN) ikincil gelişen neonatal kolestaz da artan insidansın diğer bir nedenidir; zira iki haftadan daha uzun TPN ihtiyacı gösteren olguların %20'sinde kolestaz varlığı gösterilmiştir (6).

Kolestaz etiyolojisinde pek çok durum tanımlanmıştır. Kolestazlar temel olarak hepatosellüler ve tıkayıcı (kanalikül-ler) hastalıklar olarak ikiye ayrılır (1-4). Hipoksi, enfeksiyonlar, genetik, metabolik hastalıklar ve toksik nedenler kolestazın hepatoselüler nedenlerine, bilier atrezi, koledok ve safra kanal taşları gibi nedenler ise kanaliküler hastalıklara örnek teşkil eder (7-10). Kolestazda erken tanının önemi; potansiyel olarak tedavisi mümkün hastalıklarda (sepsis, bilier atrezi, koledok kisti) tam kür sağlamak, tam kür sağlanamayan patolojilerde (kistik fibrozis, alfa-1antitripsin eksikliği, metabolik hastalık) ise erken tanı ile komplikasyon sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktır (3,4).

En sonuncusu 2017'de yayınlanan North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) rehber önerileri de, tanısal amaçlı detaylı incelemelerin, direkt bilirubin yüksekliği gözlenen her olguda değil, seçilmiş olgularda gerekli olduğunu belirtmektedir (3). Rehberde direkt hiperbilirubinemili hastalara yaklaşım ve etiyolojik ayırıcı tanıyı yönlendirecek öneri paketi sunulmuş ve iki haftayı geçen sarılıkta olguların direkt bilirubinemi ve kolestaz varlığı açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. Ayırıcı tanı algoritmasının özellikle bilier atrezi gibi acil tanı ve tedavi gerektiren durumların erken tanısı için önemli olduğu vurgulanmıştır (4). Ancak, hangi olguya ileri araştırma yapılması gerektiği konusu ucu açık bırakılmıştır ve yenidoğan yoğun bakımda yatan kritik hastalara yönelik öneriler sınırlıdır (11). Yapılan çalışmalarda ise, ileri tanısal analizlerin uygulanması açısından, merkezlere göre ciddi farklılıklar olduğu gözlenmektedir (3).

Bu çalışmada, bölgenin referans hastanesi konumundaki üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım kliniğinde tedavi edilen olgularda direkt hiperbilirubinemi sıklığı incelenmiş, kolestaz saptanan olguların karakteristik özellikleri, etiyolojileri, klinik takipleri ve yapılan laboratuvar analizleri araştırılarak izlem sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu verilerin diğer çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

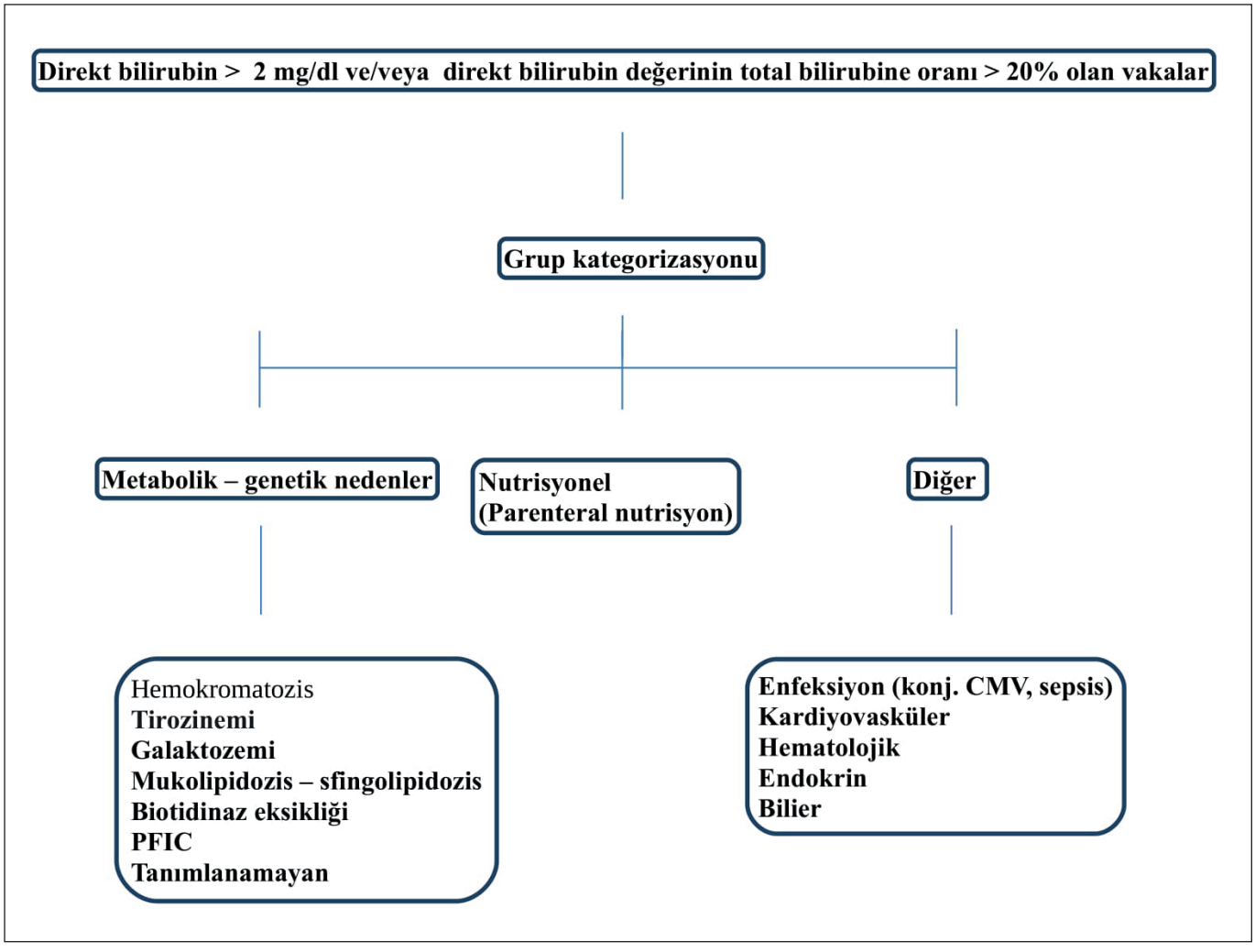
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tek merkezli, geriye dönük (retrospektif) olarak planlanan çalışma için etik kurul onamı (HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 26.08.2020 tarihli, KAEK-650 sayılı onam ile) alındıktan sonra Ocak 2016 - Haziran 2020 yılları arasında, bölgenin referans hastanesi konumundaki Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'ne yatan yenidoğanların dosyaları bilgisayar ortamında hastane veri tabanından tarandı. Türk Neonatoloji Derneği'nin sarılığa yaklaşım rehber önerileri doğrultusunda (12), direkt bilirubin değeri 2 mg/dl'nin üzerinde olan ya da serum total bilirubin seviyesi 5 mg/dl'nin üzerinde iken direkt bilirubin değeri total bilirubinin

%20'sinden fazla olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Direkt bilirubin 2 mg/dl üzerinde olmasına rağmen total bilirubin yüksekliğine oranı %20'den az olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve prenatal özellikleri, başvuru şikayetleri, ilk başvuru anı ile takiplerde gözlenen klinik verileri incelendi. Hastaların Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin, protrombin (PT) süresi, serum albumin ve hemogram değerleri, ilk tanı anına ait değerler (t_1), en yüksek düzeye ulaştığı değerler *(t2)* ve YYBÜ taburculuğu öncesi en düşük değerler (t_3) olarak kaydedildi. Direkt bilirubin artış hızı, ilk tanı anındaki değerin takipte saptanan en yüksek değerden çıkartılmasıyla elde edildi.

Klinik ve laboratuvar bulgularında karaciğer (hepatomegali) ve dalak büyüklüğü (splenomegali), trombositopeni (trombosit sayısı $<100x10^9$/L) varlığı, metabolik taramaları (serum-idrar amino asit kağıt kromatografisi, idrarda redüktan madde), TORCH serolojileri, tiroid fonksiyon testleri, alfa-fetoprotein (AFP), alfa-1 antitripsin (AAT) incelendi. Yapılan ileri görüntülemeler (abdominal/hepatobiliyer sistem ultrasonografi ve/veya sintigrafisi) ve/veya histopatolojik incelemeler sonucu konulan tanıları kaydedildi. Olguların tanıları Lane ve Murray'ın neonatal kolestaz hastalık sınıflamasına göre metabolik-genetik, sendromik, bilier, nutrisyonel, kardiyovasküler, enfeksiyon ve endokrin nedenlere ayrılarak incelendi (9). İki haftadan uzun süre parenteral beslenme alan ve kolestaz etiyolojisini açıklayacak başka bir neden bulunamayan hastalarda tanı parenteral beslenmeyle ilişkili kolestaz olarak değerlendirildi (13). İstatistiksel olarak analizler için metabolik-genetik hastalıklar, parenteral nutrisyona bağlı kolestaz ve diğerleri olarak üç temel gruba ayrıldı (Şekil 1).

Veriler SPSS® versiyon 21.0 (IBM, New York, USA) istatistik programı ile incelendi. Normalite testi sonrası sayısal veriler için üçlü grup karşılaştırmalarında Kruskall Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlere Ki-kare veya Fischer exact testi uygulandı. Veriler yüzde (%), ortalama ± standart deviasyon (SD), ortanca (minimum-maksimum) ve



Şekil 1: Çalışma grubunun hastalık gruplarına göre kategorize edilmiş şeması.

%95 güven aralığı (GA) olarak gösterildi. Receiver operatör characteristic (ROC) analizi ile direkt bilirubin yüksekliğinin parenteral nutrisyon ilişkili kolestazı ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü incelendi. P değeri 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Beş yıllık süreçte YYBÜ'ne yatırılan 6442 yenidoğandan 55 olguda direkt bilirubin yüksekliği saptandı (8,5 / 1000 yenidoğan). Çalışmaya alınan toplam 55 olgudan 20'si (%36,4) parenteral nutrisyona bağlı kolestaz grubunu; 18'si (%32,7) metabolik-genetik nedenli hepatosellüler tutulumun olduğu hastalıklar grubunu; 17'si (%30,9) ise diğer nedenler içindeki hastalık tanılarını alan grubu oluşturdu (Tablo I). Geliş

Tablo I: Neonatal kolestaz olgularında başvuru şikayetleri ve tanıları.

Şikayet - Bulgular		**n=55 (%)**
	Sarılık	25 (45,5)
	Solunum sıkıntısı	13 (23,6)
	Karın şişliği	5 (9,1)
	Beslenme intoleransı	4 (7,3)
	Trombositopeni	3 (5,5)
	Hipoglisemi	2 (3,6)
	Anemi	2 (3,6)
	Akolik gaita	1 (1,8)
Tanı		
Metabolik-genetik	Hemokromatozis	5 (9,1)
	Galaktozemi	2 (3,6)
	Mukolipidoz - Sfingolipidoz	2 (3,6)
	PFIC*	3 (5,5)
	Tirozinemi	1 (1,8)
	Biotidinaz eksikliği	1 (1,8)
	Tanımlanamayan	4 (7,3)
Nutrisyonel	Parenteral nutrisyon	20 (36,4)
Diğer	Enfeksiyonlar	
	Konjenital CMV enfeksiyonu	6 (10,9)
	Sepsis - NEC	1 (1,8)
	Kardiyovasküler	
	Kalp yetmezliği**	5 (9,1)
	Asfiksi	4 (7,3)
	Endokrin	
	Konjenital hipotiroidi	1 (1,8)

***PFIC:** progresif familyal intrahepatik kolestaz; ****kalp yetmezliği:** konjenital kalp hastalıkları ile ağır anemi ile giden ve kardiyovasküler yetmezliğin klinik bulgularını veren hastaları içermektedir.

şikayeti olarak sarılık olguların sadece %45,5'inde varken, solunum sıkıntısının (%23,6) ikinci en sık başvuru nedeni olduğu görüldü. Şikayetlerin başvuru sürelerine bakıldığında, kolestaz gelişme zamanına en geç nutrisyonel kolestaz grubunda rastlandı (ortanca 23,5 gün, min-max: 15-62 gün; üç grup arasında p<0,001).

Gruplar perinatal özellikleri açısından değerlendirildiği zaman (Tablo II), en sık akrabalık metabolik-genetik hastalıklar grubunda saptandı (üç grup arasında p=0,007). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu (%76,4) preterm yenidoğanlar (gestasyonel haftası 37 haftanın altında doğanlar) oluştururken, nutrisyonel grup içindeki pretermler, gestasyon yaşı açısından en düşük hafta, doğum kilosu açısından da en düşük doğum ağırlığına sahipti (üç grup arasında sırasıyla p<0,001, p<0,001). Hepatosplenomegali nutrisyonel kolestaz grubunda gözlenmezken, metabolik-genetik hastalıklar grubunda %61,1 ve %44,4 sıklıkta karaciğer ve dalak büyüklüğü saptandı.

Çalışmaya alınan tüm kolestaz olgularının farklı zaman aralıklarına ait (ilk tanı zamanı$_{(t1)}$, saptanan en yüksek değer$_{(t2)}$, taburculuk öncesi değer$_{(t3)}$ laboratuvar verilerinin gruplara göre karşılaştırmaları Tablo-III de verildi. İlk tanı anında en yüksek bilirubin değerlerinin metabolik-genetik hastalıklar grubunda, en düşük değerlerin ise nutrisyonel kolestaz grubunda olduğu görüldü (üç grup arasında p=0,030). Ancak direkt bilirubin artış hızlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,258). ROC analizinde en yüksek eğri altında kalan alanın parenteral nutrisyon grubunda olduğu (AUC:0,683, %95GA: 0,541-0,825), ilk tanı anında 5,6 mg/dl altında direkt bilirubin değerlerinin %95 duyarlılık ile TPN-ilişkili kolestazı ön göreceği saptandı (duyarlılık:%95, %95GA: 75,1-99,9; özgüllük: %42,9, %95GA: 26,3-60,6). Aynı gruba dahil hastalarda GGT yüksekliğinin de ilk tanı anında belirgin olduğu gözlendi (üç grup arasında p=0,010, Şekil-2). Metabolik-genetik hastalıklarda ise AST ve ALT değerlerinin nutrisyonel kolestaz grubuna göre daha yüksek seyrettiği (sırasıyla p=0,043, p=0,013), karaciğerin sentez işlevini gösteren protrombin süresindeki değişikliklerin erken tanı döneminde mevcut olduğu (p=0,001), serum albumin düşüklüğünün ise takip eden süreçte ortaya çıktığı saptandı (p=0,013).

Toplam mortalite %32,7 iken metabolik-genetik alt grupta mortalite %44,4 saptandı; ancak üç grup arasında istatistiksel farka rastlanmadı. Kaybedilen olgular dışında tüm hastalarda kolestaz geriledi. Metabolik-genetik hastalıklar grubunda progresif familyal intrahepatik kolestaz (PFIC) tanısı alan bir hastaya anneden karaciğer nakli yapıldı ve şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Yenidoğanların yaşamın ilk haftalarında, enterohepatik siklusun fonksiyonel immatüritesine bağlı olarak, artan

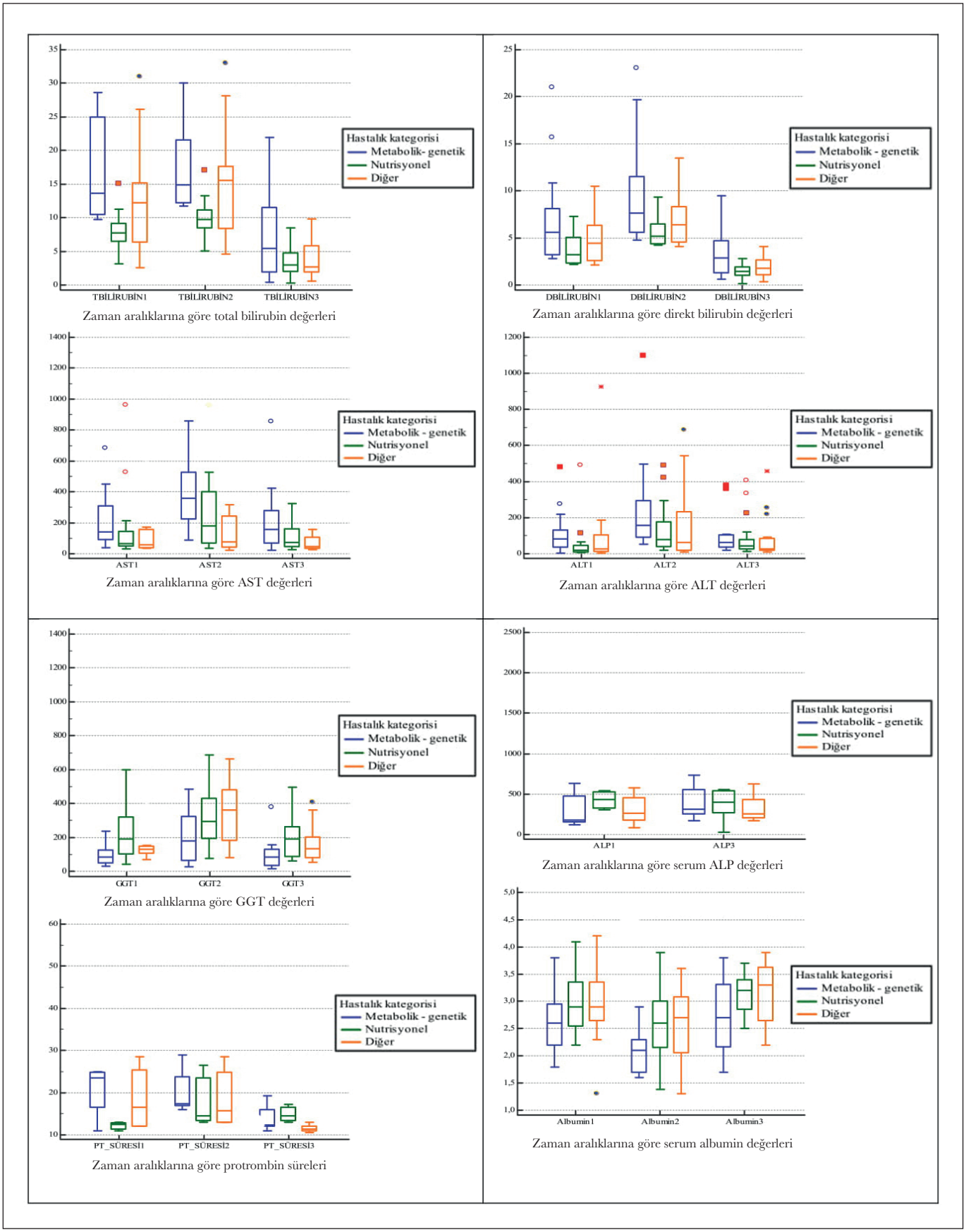
Tablo II: Çalışmaya dahil edilen hastaların perinatal özellikleri.

	Metabolik-genetik	Nutrisyonel	Diğer	*P*	*P1*	*P2*	*P3*
Prenatal - natal özellikler							
Anne yaşı (yıl)*	25,5 (18 - 37)	29 (20 - 40)	26 (19 - 41)	0,218	0,141	0,424	0,497
Maternal hastalık (%)	2 (11,1)	3 (15)	4 (23)	0,598	0,500	0,402	0,680
Akrabalık (%)	9 (50)	2 (10)	2 (11,8)	**0,007**	**0,007**	**0,015**	0,865
Dış merkezden sevk (%)	15 (83,3)	8 (40)	11 (64,7)	**0,022**	**0,006**	0,192	0,134
Doğum şekli - sezaryen doğum (%)	13 (72,2)	19 (95)	12 (70,6)	0,073	0,083	0,604	0,075
İkiz doğum (%)	-	1 (5)	-	-	-	-	-
Gestasyonel hafta (hafta)*	37 (30 - 40)	30,5 (23 - 37)	37 (28 - 41)	**<0,001**	**<0,001**	0,708	**<0,001**
Doğum kilosu (gram)*	2373,5 (1060-4180)	1229 (500-2800)	3000 (1000-5890)	**<0,001**	**<0,001**	0,245	**<0,001**
Prematürite (%)	13 (72,2)	20 (100)	9 (52,9)	**0,003**	**0,017**	0,238	**0,001**
SGA doğum$^{\pi}$ (%)	2 (11,1)	3 (15)	2 (9,5)	0,928	0,727	0,677	0,777
Klinik özellikler							
İnvazif mekanik ventilasyon (%)	11 (61,1)	11 (55)	10 (58,8)	0,928	0,703	0,890	0,815
İnvazif ventilasyon süresi (gün)*	8 (1 - 32)	8 (1 - 40)	10 (3 - 26)	0,951	0,949	0,918	0,756
Hemodinamik bozukluk (%)	5 (27,8)	1 (5)	4 (23,5)	0,007	0,083	0,540	0,159
Kolestaz tanı zamanı (gün)*	11 (1 - 48)	23,5 (15 - 62)	5 (1 - 38)	**<0,001**	**<0,001**	0,077	**<0,001**
Hepatomegali (%)	11 (61,1)	-	6 (35,5)	**<0,001**	**-**	0,127	**-**
Splenomegali (%)	8 (44,4)	-	6 (35,5)	**0,004**	-	0,581	**-**
Parenteral nutrisyon süresi (gün)*	13,5 (1-68)	37 (8-70)	12 (1-40)	**0,010**	**0,002**	0,961	**<0,001**
YYBÜ yatış süresi (gün)*	25,5 (3 - 122)	49,5 (20 - 123)	25 (6 - 82)	**0,037**	**0,048**	0,660	**0,018**
Mortalite (%)	8 (44,4)	5 (25)	5 (29,4)	0,417	0,207	0,358	0,526

***Veriler ortanca (minimum-maxiumum olarak gösterilmiştir, Grupların ikili karşılaştırması (Mann whitney U test ile) **p1:** metabolik-genetik hastalıkları ile nutrisyonel nedenler, **p2:** metabolik-genetik hastalıkları ile diğer nedenler, **p3:** nutrisyonel nedenler ile diğer nedenlerin karşılaştırılması, $^{\pi}$ **SGA doğum:** doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10, persentilin altında doğan yenidoğan

metabolik ihtiyacı karşılamada yetersiz kaldığı ve bu nedenle kolestaza diğer yaş gruplarına göre daha hassas oldukları bilinmektedir (14). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gösteren kritik hastalarda ise, başta enfeksiyonlar, perinatal hipoksi ve ilaç yan etkileri gibi farklı nedenlere bağlı olarak YYBÜ'nde kolestaz sıklığı daha da artış göstermektedir (11). Kolestaz için yenidoğanlarda bildirilen genel insidans 1/2500 olmakla birlikte, çalışmalara alınan yenidoğanların, sadece yoğunbakımda yatanlar, yoğunbakım ve servis yatışları, sadece preterm, preterm ve term birarada, etiyolojiye yönelik gibi farklı gruplar içermesi nedeniyle, bildirilen sıklıklar dahil edilen gruba bağlı olarak değişmekte bu da karşılaştırmalar açısından zorluklar ortaya çıkarmaktadır (15-17). Tufano ve ark.'nın üç yıllık süreçte kolestaz insidansını değerlendirdikleri çalışmada YYBÜ ihtiyacı gösteren yenidoğanlarda insidansın, normal popülasyonun 50 katından fazla olduğunu belirtmiş ve YYBÜ kolestaz insidansını %2 olarak bildirmişlerdir (11). Iwatani ve ark. tarafından Japonya'dan bildirilen tek merkezli bir başka araştırmada ise, çoğunluğunu preterm yenidoğanların oluşturduğu III. basamak yoğunbakım hastalarında konjuge bilirubin yüksekliğinin %20,4 sıklıkta gözlendiği raporlanmıştır (18). Türkiye'den yapılan çalışmalarda genel sıklık bildiren bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bizim saptadığımız 8,5/1000 oranındaki sıklık, yoğunbakımda yatan term ve preterm bebekleri içermektedir. Bu veri genel insidanstan yüksek ancak, diğer yoğunbakım verilerinden çok daha düşük görünmektedir. Çalışmamızdaki toplam 6442 olgunun 4122 (%67)'si ve direkt hiperbilirubinemi saptanan 55 olgunun 42'si (%76,4) preterm yenidoğanlardır. Bu nedenle, yoğun bakım ünitemizdeki konjuge bilirubinlerin çoğunluğunu preterm bebekler oluşturmaktadır.

NASPGHAN tarafından 2017 yılında yayınlanan rehber önerisi (3), hiperbilirubineminin 14 günden daha uzun sürmesi durumunda sadece total bilirubinle kalmayıp



Şekil 2: Laboratuvar değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı.

Tablo III: Gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişken	Metabolik-genetik*	Parenteral nutrisyon*	Diğer*	*P*	*P1*	*P2*	*P3*
Total bilirubin							
T. Bilirubin1	12,4 (7,6-28,6)	7,7 (3,1-15,1)	12,2 (2,6-31)	**0,001**	**<0,001**	0,124	**0,031**
T. Bilirubin2	14,9 (11,7-30)	9,7 (5,1-17,1)	15,5 (4,6-33)	**0,001**	**<0,001**	0,117	**0,025**
T. Bilirubin3	5,0 (0,4-21,9)	3,0 (0,3-8,5)	2,7 (0,5-9,8)	0,225	0,104	0,205	0,798
Direkt bilirubin							
D. Bilirubin1	5,6 (2,8-21)	3,2 (2,2-7,3)	4,4 (2,1-10,5)	**0,030**	**0,008**	0,159	0,245
D. Bilirubin2	7,6 (4,8-23)	5,1 (4,2-9,3)	6,4 (4,1-13,5)	**0,010**	**0,003**	0,187	0,106
D. Bilirubin3	2,85 (0,6-16,9)	1,4 (0,1-2,8)	1,8 (0,3-4,1)	**0,026**	**0,007**	0,152	0,236
Direkt bilirubin artış hızı							
D. Bilirubin artış hızı (%)	61,5 (18,8-90,9)	47,9 (6,2-242)	49,3 (28,5-95,2)	0,258	0,264	0,258	0,821
AST							
AST1	128,5 (39-681)	57 (29-910)	73 (33-906)	0,123	**0,042**	0,178	0,706
AST2	357 (87-860)	179 (34-960)	119 (21-1264)	0,604	0,066	**0,026**	0,613
AST3	152,5 (23-854)	71,5 (27-323)	50 (27-3060)	0,195	0,135	0,128	0,621
ALT							
ALT1	58,5 (3-480)	18 (5-489)	25 (4-926)	0,052	**0,013**	0,294	0,379
ALT2	157 (51-1098)	77,5 (19-489)	63 (10-686)	0,148	0,086	0,116	0,556
ALT3	58,5 (19-379)	43 (13-406)	27 (9-814)	0,425	0,347	0,239	0,597
GGT							
GGT1	79 (12-747)	190 (42-599)	129,5 (51-576)	**0,010**	**0,006**	**0,022**	0,217
GGT2	179 (28-1354)	293 (75-686)	364 (82-662)	0,141	0,134	0,076	0,572
GGT3	82 (17-379)	190 (62-496)	133 (52-407)	**0,016**	**0,007**	**0,017**	0,329
ALP							
ALP1	316 (121-1968)	445 (210-1462)	307 (82-580)	0,257	0,441	0,483	0,099
ALP2	311 (174-2099)	398 (27-553)	253 (170-628)	0,689	0,963	0,536	0,470
Protrombin süresi (saniye)							
PT süre1	24,6 (11-100)	12,9 (11-67,2)	14,5 (11,2-33,5)	**0,001**	**<0,001**	**0,010**	0,368
PT süre2	17,3 (16-29)	14,5 (13-26,5)	15,7 (13-28,5)	0,532	0,376	0,414	1,000
PT süre3	13,8 (11-60,1)	14,1 (12,7-17,4)	11,5 (9,8-19,3)	0,084	0,711	0,058	0,055
Serum albumin (g/dL)							
Albumin1	2,6 (1,8-4,0)	2,9 (2,2-4,1)	2,9 (1,3-3,4)	0,269	0,176	0,163	0,798
Albumin2	2,1 (1,6-2,9)	2,6 (1,3-4,9)	2,7 (1,3-3,6)	**0,013**	**0,009**	**0,012**	0,998
Albumin3	2,7 (1,7-3,8)	3,2 (1,3-3,7)	3,3 (2,2-3,9)	0,169	0,187	0,073	0,517
Hemoglobin (g/dL)							
Hemoglobin1	12,1 (8,8-17,9)	14,6 (8,2-21,2)	12,4 (4,8-22,3)	0,127	0,087	0,684	0,085
Hemoglobin2	7,7 (6,0-15,7)	7,7 (6,2-10,9)	8,4 (4,8-16,1)	0,617	0,950	0,634	0,271
Hemoglobin3	9,8 (6,4-15,1)	8,9 (6,2-12)	10,5 (6,2-16,1)	0,135	0,661	0,218	**0,042**
Beyaz küre sayıları ($x10^9$/L)							
WBC1	9,42 (2,36-21,6)	7,76 (3,36-40,59)	14,99 (1,50-58,80)	**0,009**	0,264	**0,036**	**0,002**
WBC2	14,54 (4,42-28,57)	16,62 (6,21-33,94)	21,87 (11,44-52,99)	**0,015**	0,285	**0,020**	**0,021**
WBC3	8,97(1,43-26,60)	8,29 (6,07-19,59)	9,97 (4,15-33,20)	0,363	0,257	0,218	0,707

Tablo III devam

Platelet sayıları (x10^9/L)							
Platelet1	110 (36-282)	207 (34-510)	193 (10-497)	**0,028**	**0,002**	0,256	0,083
Platelet2	50 (14-179)	108 (8-466)	72 (4-739)	0,335	0,138	0,413	0,616
Platelet3	163 (14-732)	324 (34-1027)	224 (38-739)	**0,013**	**0,003**	**0,044**	0,165
Serum CRP (mg/dl)							
CRP1	0,6 (0,1-1,5)	0,7 (0,1-3,1)	0,2 (0,1-2,6)	**0,022**	**0,009**	0,243	0,073
CRP2	2,9 (0,2-21)	10,5 (0,2-22,2)	5,2 (0,2-21,6)	0,298	0,177	0,557	0,262
CRP3	0,9 (0,1-20,6)	0,3 (0,1-18,9)	0,7 (0,1-16,7)	0,310	**0,125**	0,375	0,641

*Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak gösterilmiştir, Grupların ikili karşılaştırması (Mann whitney U test ile) p1: metabolik-genetik hastalıkları ile nutrisyonel nedenler, p2: metabolik-genetik hastalıkları ile diğer nedenler, p3: nutrisyonel nedenler ile diğer nedenlerin karşılaştırılması,

direkt bilirubinin de bir kere ölçülmesi şeklindedir; ancak, çalışmalarda 14 günden daha önce ortaya çıkan direkt bilirubin yükseklikleri de bildirilmektedir. Sloan ve ark. postnatal ilk 72 saat içinde direkt bilirubin ölçtükleri 3715 yenidoğanın 63'ünde (%1,7) yüksek direkt bilirubin değerleri saptamışlar ve bunların 15'inde anormal değerin ilk 24 saat içinde ortaya çıktığını göstermişlerdir (17). Chiou ve ark. ise direkt hiperbilirubineminin 14 günden önce de ortaya çıkabileceğini vurgulamışlar ve erken ortaya çıkan direkt hiperbilirubinemilerde term bebekler için en sık nedenlerin (%75) ikincil hepatik zedelenmeye yol açan hipoksi, ilaç toksisitesi, uzun süre açlık gibi immatür hepatobiliyer sistemin üzerine eklenen nonhepatik nedenler olduğunu göstermişlerdir (19). Bizim olgularımızda direkt hiperbilirubinin saptanma zamanı ortanca 11 gün olup, postnatal ilk günde de yükseklik olan hasta tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar ve kendi verilerimizi göz önüne alarak, direkt bilirubin ölçüm zamanının 14 güne kadar bekletilmesinin tanıda gecikmeye neden olabileceği, bebeğin sarılığına genel durum bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda ise çok daha erken değerlendirmeye alınmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Olgularımızda, parenteral nutrisyona bağlı kolestaz grubu (%36,4) ilk sırada; metabolik-genetik nedenli hepatosellüler tutulumun olduğu hastalıklar grubu (%32,7) ikinci sırada direkt hiperbilirubinemi nedeni olarak tespit edilmiştir. Parenteral nutrisyona bağlı direkt hiperbilirubinemi, bizim çalışmamızdaki gibi, birçok çalışmada da önde gelen nedeni oluşturmakta ve TPN nin en çok kullanıldığı pretermler bu grupta yer almaktadır. Pretermlerde gestasyonel doğum haftası ile doğum kilosu küçüldükçe kolestaz sıklığının arttığı ve term yenidoğana göre multifaktöriyel etiyolojinin söz konusu olduğu düşünülmektedir (8). Bizim çalışmamızda da nutrisyonel grup içindeki pretermlerin, gestasyon yaşı açısından en düşük hafta, doğum kilosu açısından da en düşük doğum ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır (Tablo-II; üç grup arasında sırasıyla p<0,001, p<0,001). Prematüritenin derecesi, yetersiz enteral beslenme, uzamış parenteral nutrisyon, intestinal hasar, sepsis ve inflamasyon, hipoksi, hepatotoksik ilaçlar preterm yenidoğanda kolestaz için risk faktörlerini oluşturmaktadır (8,9). Prematüre bebeklerde karaciğerin/kanaliküler yapının immatür ve irregüler, kanaliküler hipomotilite ve paraselüler geçirgenliğin fazla olması, bu bebeklerde enfeksiyonlar, toksik ajanlar ve metabolik nedenlerle kolayca kolestaz gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca antioksidan enzim aktivitesinin yetersiz olması, hepatoselüler hasar riskini artırmakta ve daha sık kolestaz gelişebilmektedir (10). Çalışmalarda, TPN içindeki lipid ve aminoasit konsantrasyonu ile günlük miktarlardan ziyade toplam kümülatif parenteral nutrisyon dozu ve süresinin kolestazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,20). Parenteral nutrisyonda kullanılan soya bazlı lipid emülsiyonlarının içeriğindeki fitosterollerin fizyopatogenezle ilişkisi olduğu ve hayvan deneylerinde Kupffer hücrelerinde inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (21). Ayrıca parenteral nutrisyondaki makronutrientlerden methionin, fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aminoasitlerin hepatotoksik etkileri bildirilmiştir (8). Literatür verileri TPN ilişkili kolestaz insidansını %7-57 olarak göstermekte ve çalışmalardaki değerler çok farklı rakamlar ortaya koymaktadır (22). Yirmiüç çalışmanın değerlendirildiği Lauriti ve ark. tarafından yapılan metaanalizde, preterm yenidoğanda parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz insidansı %25,5 olarak bildirilmiştir (6). Çetin ve ark.nın çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada kolestaz oranı %12 olarak saptanmıştır (23). Beale ve ark. ise pretermler için 10 günden uzun süren TPN kullanımlarında kolestazın %10 sıklıkta görüldüğünü, 3 aydan fazla kullanımda bu rakamın %90'a kadar yükseldiğini vurgulamaktadır (24). Ancak genel düşünce, TPN kullanımının 2 haftadan az süre olması durumunda direkt hiperbilirubinemi ve karaciğer inflamasyonunun geri dönüşlü olacağı şeklindedir (9,25,26). Bizim çalışmamızdaki nutrisyonel nedenler grubunu oluşturan pretermlerde TPN kullanım süresi ortanca 37 gün olup 70 güne kadar uzayan TPN uygulaması saptanmıştır. Olgularımızda kullanım süresinin önerilen 15 günden daha uzun olmasına rağmen hiçbirinde kalıcı karaciğer hasarı gelişmemiştir.

Çalışmamızda ikinci sıklıkta saptanan metabolik-genetik nedenler içinde en fazla hemakromatozis ve PFIC yer almaktadır. Buna karşılık direkt hiperbilirubinemi nedeni olarak 1/2000 sıklıkta görülen alfa-1 antitripsin eksikliği bizim olgularımızda saptanmazken, 1/60 000 sıklıkta görülen Galaktozemi iki olgumuzda tespit edilmiştir (9,27). Ekstrahepatik nedenler içinde yer alan ve insidansının 0,5-3,2/10 000 canlı doğum olduğu bildirilen biliyer atrezi ise bizim olgularımızda hiç saptanmamıştır (9). Bu sonuçlar, genetik ve metabolik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan direkt hiperbilirubinemide etiyolojideki hastalıkların sıklık sıralamasının bölgelere, etnik özelliklere, akraba evliliklerinin derecesine göre değişebileceğini düşündürmektedir.

Araştırmaların çoğunda sepsis direkt hiperbilirubinemi nedeni olarak ön sıralarda gelmektedir. Kan, üriner sistem, akciğer ve batın kaynaklı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda direkt hiperbilirubinemi, tabloya eşlik eden bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Özellikle immün sistemi immatür olan, uzun süre hastanede yatırılarak santral kateter takılan ve TPN uygulanan pretermler, sepsis için en riskli grubu oluşturmaktadır. Türkiye'den yapılan iki ayrı çalışmada da sepsise bağlı direkt hiperbilirubinemi %53,8 ve %35 gibi yüksek oranlarda verilmiştir (22,28). Bazı çalışmalarda ise sepsis ve intrauterin enfeksiyonlar birarada değerlendirilmiştir (29). Gottesman ve ark. tarafından 1692 direkt hiperbilirubinemili yenidoğanda yapılan kohort çalışmada enfeksiyonun %11,47 sıklıkta neden olarak saptandığı, bunun da %31,51'inin sitomegalovirüs (CMV) olduğu bildirilmiştir (29). Bizim olgularımızda bakteriyel nedenli enfeksiyonlar ve intrauterin enfeksiyonlar ayrı gruplar halinde değerlendirilmiştir. Konjenital CMV enfeksiyonunun çoğunluğu rekürrent CMV olup, gelişmekte olan bir ülke konumundaki Türkiye için beklenen bir bulgudur, ancak bakteriyel sepsisin olgularımızın etiyolojisinde neden bu kadar az sayıda saptandığını yorumlamak güç görünmektedir. Olgularımızın çoğunluğunun pretermlerden oluştuğu ve bunların TPN uygulama amacıyla ortanca 37 gün santral kateter ya da periferal yerleştirilen santral kateter (PICC) kullanıldığı göz önüne alındığı zaman, bu rakamın daha yüksek olması beklenebilirdi. Çalışmanın verileri retrospektif olarak dosyalardan elde edildiği ve sadece kültür pozitif olgular sepsis sayıldığı için, nutrisyonel grup içindeki bazı pretermlerde TPN'ye ek enfeksiyon bulguları dikkate alınmamış olabilir düşüncesindeyiz.

Laboratuvar parametreleri kolestazın tanısı ve altta yatan nedenin aydınlatılmasında yol gösterici olabilmektedir. Direkt bilirubinin yüksek olduğu olgularda aminotransaminazların (AST, ALT), GGT, ALP, karaciğer sentez fonksiyonlarını gösteren serum albumin ve protrombin değerlerinin yanı sıra başta hematolojik ve enfeksiyöz nedenlerin aydınlatılmasına yönelik diğer kan parametrelerinin incelenmesi gereklidir (3). Çalışmamızda ilk tanı anında en yüksek direkt bilirubin değerlerinin metabolik-genetik hastalıklar grubunda, en düşük değerlerin ise nutrisyonel kolestaz grubunda olduğu görülmüş; ayrıca, nutrisyonel kolestaz tanısı alan hastalarda ilk değerlendirmede direkt bilirubin değerinin %95 duyarlılık ile 5,6 mg/dl altında olduğu saptanmıştır. Direkt bilirubin artış hızı ise gruplar arasında fark oluşturmamış ve etiyoloji açısından ayırıcı tanıda yardımcı olmamıştır.

Aminotransferazlarda artış, hepatosellüler hasarlanmayı değerlendirmede sensitivitesi yüksek bir göstergedir (9,30). Gamaglutamil tranferaz ise, biliyer epitelin enzimi olup yüksekliği, safra yolları disfonksiyonu olduğunu ifade etmekte ve obstrüktif hepatik hastalıkların tanımlanmasında duyarlı bir tetkik olduğu düşünülmektedir (3). Hipoalbuminemi ve uzamış PT süresi, karaciğerin sentez işlevlerini göstermekte ve hepatosellüler hasarın geç dönem bulguları olduğu kabul edilmektedir (4). Parenteral nutrisyon uygulamasına bağlı kolestatik sarılığın ortaya çıkış nedenleri multifaktöriyel olmakla birlikte biyopsi değerlendirmeleri hepatosit dejenerasyonu, kanaliküler kolestaz, duktal proliferasyon, portal inflamasyon ve fibrozisle uyumlu bulunmuştur (8,25,26). Biliyer atrezi ve uzun TPN kullanımı GGT yüksekliği ile karakterli iki önemli neden olarak bilinmektedir. Çalışmamızda biliyer atrezi tanısı alan olgu yoktur; ancak, parenteral nutrisyona bağlı kolestaz tanısı alanlarda GGT yüksekliğinin erken dönemde diğerlerine kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Metabolik-genetik hastalıklarda ise, transaminazlar, nutrisyonel kolestaz grubuna kıyasla daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu bulgular, parenteral nutrisyona bağlı kolestaz olgularında karaciğer sentez fonksiyonlarının korunduğunu ve transaminazların diğer gruplara göre olağan seviyelerde seyrettiğini, GGT yüksekliğinin ise ön planda kanaliküler etkilenmeyi işaret ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki laboratuvar parametreleri birlikte değerlendirildiği zaman, metabolik-genetik hastalıklarda AST ve ALT değerlerinin daha yüksek seyretmesi, PT süresindeki uzunluk ile takip eden süreçte saptanan serum albümin düşüklüğü, erken tanı döneminde oluşan hepatosellüler hasarı ve sentez işlev yetersizliğini işaret etmektedir. Parenteral nutrisyona bağlı kolestaz olgularında ise, transaminazların diğer gruplara göre olağan seviyelerde seyretmesi ve GGT'nin erken dönemde yükselmesi ön planda kanaliküler etkilenmeyi işaret etmektedir. Sonuçlarımız, laboratuvar tetkiklerinin hastalık ayırıcı tanısında klinisyenlere yol gösterici olsa da kesin tanı ve tedavi için tek başına yetersiz kalacağını düşündürmektedir. Bu nedenle rehberlerin de önerdiği şekilde (3), akrabalık öyküsü, ailede sferositoz ve diğer hemolitik hastalıkların varlığı, gebelikte akut yağlı karaciğer hastalığı öyküsü, maternal enfeksiyonlar başta olmak üzere prenatal özelliklerin detaylı sorgulanması, yaşa göre organomegali (karaciğer ve dalak büyüklüğü) dahil

klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilerek (gerekli görüldüğü takdirde sintigrafik ve histopatolojik incelemeler ile) ayırıcı tanıya gidilmesinin gerekli olacağına inanıyoruz.

TPN ilişkili kolestazda çoğu olgu geri dönüşümlü olmakla birlikte karaciğer fibrozisine gidebilen süreç nedeniyle yakın takip gereklidir (23). Enteral beslenmenin mümkün olan en erken dönemde başlanması, TPN içeriğindeki lipid miktarının 1 gr/kg/günü aşmayacak şekilde düzenlenmesi ve enfeksiyon kontrolü kolestaz riskini azaltan koruyucu önlemlerin başında gelir (9). Kolestaz gelişmiş olgularda ise A, D, E, K vitaminlerinin desteği ile birlikte safra akımını artıran ve hepatosit üzerine olan toksik etkiyi azaltan Ursodeoksikolik asitin 20-30 mg/kg/gün dozunda verilmesi hepatotoksik hasarın önüne geçilmesini sağlar (9,23). Ayrıca, soya bazlı lipid içerikler yerine, omega-6 yağ asit veya balık yağı içeren lipid içerikler kolestazın tedavisinde katkı sağlar. Kronik kolestazda ise nutrisyonel destek tıbbi tedavinin odak noktasını oluşturur. Hastalarda yetersiz safra akımı nedeniyle malabsorbiyona ve büyüme geriliğine sıkça rastlanır (9). Bu nedenle artan metabolik gereksinimi karşılamak için günlük kalori ihtiyacının sağlıklı bebeklere göre artmış şekilde düzenlenmesi önemlidir. Beslenmede anne sütü öncelikli olmalı, yeterli kalorinin sağlanamadığı durumda anne sütüne ilaveten gıdanın bağırsaklardan direkt portal sisteme geçişine olanak veren orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) zengin özel mama desteği verilmelidir. Çalışmanın yapıldığı III. basamak yoğun bakım ünitemizde kolestaz tedavisine genel yaklaşım benzer şekildedir. Hastalarımızda kolestaz yönetimi enteral beslenmenin erken dönemde başlanarak parenteral nutrisyon süresinin kısaltılması, TPN ilişkili kolestaz olgularında nutrisyonel içeriğin lipid miktarının sınırlandırılması, ursodeoksikolik asitin tedaviye eklenmesi ve yağda çözünen vitamin destek tedavilerini içermiştir.

Onbeş hastanın farklı organ sistemlerine ait sorunlar nedeniyle kaybedildiği çalışmada en yüksek mortalitenin metabolik-genetik hastalıklar grubunda olduğu gözlenmiştir. Nutrisyonel kolestaz saptanan beş olgu ise prematürite ilişkili sorunlar nedeniyle kaybedilmiştir. Kaybedilen olgular dışındaki tüm olgularda tedavi yanıtı olumlu olmuştur. Olgularımızda cerrahinin tek tedavi seçeneği olduğu biliyer atrezi dahil obstrüktif patolojilere rastlanmazken, PFIC tanısı alan bir hastaya anneden karaciğer nakli yapılmış ve şifa ile taburcu edilmiş, hepatosellüler tutulumun olduğu metabolik-genetik alt gruptaki geri kalan hastalar ise metabolik ve gastroenterolojik açıdan takiplere alınmıştır. Ancak çalışmamızın kapsadığı dönem yenidoğan yoğun bakım yatış süresini içerdiğinden, hastaların taburculuk sonrası uzun dönem sonuçları verilerimize dahil edilmemiştir.

Çalışmanın retrospektif nitelikte, tek merkezli olması kısıtlayıcı yönlerinden ilkini oluşturmuştur. Ayrıca göreceli olarak az sayıdaki hasta popülasyonu, sonuçların geniş kapsamda yorumlanmasını engelleyen diğer bir faktördür. Bu amaçla, çok merkezli, prospektif, gözlemsel nitelikte planlanacak çalışmalardan elde edilecek verilerin hastalık ayırıcı tanısında klinisyene daha fazla yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Neonatal kolestaz yenidoğan döneminde yoğun bakım yatış ihtiyacı gösteren olgularda sık gözlenen, müdahale edilmediği takdirde geri dönüşümsüz karaciğer hasarına yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Kolestazda erken tanı ve medikal / cerrahi tedavi seçenekleri ile altta yatan hastalıkta tam kür sağlanabileceği gibi, küratif özelliklere sahip olmayan patolojilerde de hastalığa bağlı komplikasyon sıklığının azaltılarak hastaların yaşam beklentisini artırmak mümkündür.

Kısaltmalar: YYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, TPN: total parenteral nutrisyon, NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, PT süresi: protrombin süresi, AFP: alfa-fetoprotein, AAT: alfa-1 antitripsin, SD: standart deviasyon, GA: güven aralığı, ROC: receiver operator characteristic, PFIC: progresif familyal intrahepatik kolestaz, CMV: sitomegalovirüs, PICC: periferal yerleştirilen santral kateter

Etik Kurul Onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.08.2020 tarihli, KAEK-650 sayılı onam ile çalışma onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar makaleye kayda değer katkıda bulunmuştur, Fikir/kavram: **HO, NO,** Tasarım: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Denetleme/danışmanlık: **HO, NO,** Veri toplama ve/veya işleme: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Analiz/yorum: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Literatür taraması: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Makale yazımı: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Eleştirel inceleme: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Kaynaklar ve don sağlama: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA,** Malzemeler: **HO, NO, KÇ, ZK, CS, İA**

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal/Mali Destek: Çalışma ile ilgili finansal ve/veya mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Magyar MA, Metropulos D, Antoon JW. Direct Hyperbilirubinemia in an Infant. Clin Pediatr 2017; 56:696-9.
2. Cairo SB, Osak AH, Berkelhamer SK, McLaughlin C, Rothstein DH. Direct hyperbilirubinemia in newborns with gastroschisis. Pediatr Surg Int 2019; 35:293-301.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, Karpen SJ. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64:154-68.
4. Bıçakcıoğlu I, Özdemir R, Turgut H, Gökçe İK, Selimoğlu MA. Neonatal kolestaz: 94 olgunun geriye dönük incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2017; 60:129-38.
5. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. Ital J Pediatr 2015; 41:69.
6. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38:70-85.
7. İpek M, Aydın M, Zenciroğlu A, Gökçe S, Okumuş N, Gülaldı NC. Conjugated hyperbilirubinemia in the neonatal intensive care unit. Turk J Gastroenterol 2013; 24:406-14.
8. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in preterm infants. Clin Perinatol 2016; 43:355-73.
9. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. Pediatr Clin North Am 2017; 64:621-39.
10. Sarı S, Eğritaş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 2012; 47:167-73.
11. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Lorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: Incidence, aetiology and management. Acta Paediatr 2009; 98:1756-61.
12. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014, (https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Sarilik.pdf).
13. Lee WS, Sokol RJ. Intestinal microbiota, lipids, and the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease. J Pediatr 2015; 167:519-26.
14. 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.
15. Philip J, Samraj RS, Lopez-Colon D, Gonzalez-Peralta R, Chandran A, Bleiwies MS. Severe direct hyperbilirubinemia as a consequence of right heart failure in congenital heart disease. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2018; 9:470-4.
16. Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: A systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38:70-85.
17. Sloane AJ, Nawab US, Carola D, Aghai Z. Utility of measuring direct bilirubin at first 72 h of age in neonates admitted to the neonatal intensive care unit. J Perinatol 2017; 37:536-40.
18. Iwatani S, Kataoka D, Tamaki S, Yokota T, Yoshimoto S. High prevalence of cholestasis at a tertiary neonatal intensive care unit. Pediatr Int 2020; 62:749-51.
19. Chiou FK, Ong C, Phua KB, Chedid F, l Kader A. Conjugated hyperbilirubinemia presenting in first fourteen days in term neonates. World Hepatol 2017; 26:1108-14.
20. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, Arca MJ, Teitelbaum DH, 2011 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee Systematic review. J Pediatr Surg 2012; 47:225-40.
21. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KDR, Karpen SJ, Sokol RJ. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. Sci Transl Med 2013; 5:206ra137.
22. Irk T, Soylu ÖB, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Çelik K. Yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi saptanan olguların değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2020; 10:143-9.
23. 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. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13:7-11.
24. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intra-hepatic cholestasis associated associated with parenteral-nutrition in premature-infants. Pediatrics 1979; 64:342-7.
25. Klein CJ, Ravenis M, Kusenda C, Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in infants. J Am Diet Assoc 2010; 110:1684-95.
26. Żalikowska-Gardocka M, Adam Przybyłkowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. Clin Expl Hepatol 2020; 6:65-73.

27. Squires JE, Heubi JE. Metabolic liver disease: Part 1. In: Murray KF, Horslen S, eds. Diseases of the liver in children, 1st ed. New York, Springer; 2014:153-83.
28. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. Indian J Pediatr 2006; 73:409-12.
29. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. BMC Pediatrics 2015; 15:192-200.
30. Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. Early Hum Dev 2010; 86:683-7.

akdeniz tıp
medical journal



Akdeniz Medical Journal

Journal Boards

Editorial Board

Honorary Editors

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Prof. Dr. Ömer ÖZKAN

Owner

Prof. Dr. Erol GÜRPINAR

Dean of Akdeniz University Faculty of Medicine

Editor in Chief

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN

Assistant Editors

Prof. Dr. Murat TURHAN

Prof. Dr. Yıldıray ÇETE

Section Editors

Basic Sciences: Prof. Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCİ

Clinical Sciences: Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN

Surgical Sciences: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL

Publication Editor

Prof. Dr. Levent SARIKCIOĞLU

English Language Editor

Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU

Statistics Editor

Assoc. Prof. K. Hakan GÜLKESEN

- Journal Home Page
- About
- Aim & Scope
- Submit a Manuscript
- Journal Boards
- Statistics
- Writing Rules
- Ethical Principles and Publication Policy
- Price Policy
- Indexes
- Archive
- Contact

- Yazarlar için Son Kontrol Listesi
- Copyright Policy
- Creative Commons

Editorial Board

Adalet Özçiçek-Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ahmet Yardımcı- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ahmet Çevik Tufan-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Akın Üzümcügil-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Alihan Gürkan- Memorial Hastanesi, Antalya
Alper Tunga Derin- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Anı Çinpolat-Nişantaşı Üniversitesi, İstanbul
Aslı Sürer Adanır- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Aslı Toylu- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ayşe Akman Karakaş- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Aylin Fidan Korcum- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ayten Türkkanı-TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Bilge Karslı- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Cahit NacitArhan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Cengiz Eser-Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana
Cemal Bes-SBÜ Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul
Cumhur İbrahim Başsorgun- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Dinç Dinçer- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Dursun Aras-SBÜ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Ebru Apaydın Doğan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Emine Kol- Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Antalya
Engin Dursun-Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
Erkan Alpsoy- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ersoy Konaş- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Erdal Karaöz -İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Erol Gürpınar- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ercan Mıhçı- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ethem Kavukçu- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Eyüp Gencel- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana
Fevzi Ersoy- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Figen Işık Esenay- Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü
Funda Aydın- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Gamze Tanrıöver- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Gültekin Süleymanlar- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Güngör Karagüzel- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Gülsüm Özge Baysan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Hakan Nur- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Hasan Hüseyin Avcı- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Hilmi Uysal- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İbrahim Vargel- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
İbrahim Keser- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İlker Öngüç Aycan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İlkay Boz- Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Antalya
İrem Budakoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Kadir Bacakoğlu-Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Kemal Dolay- İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Kürşat Er- Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,Antalya
Levent Ündar- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Levent Altıntaş, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
M.Levent Özgönül- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mehtap Türkay- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Murat Canpolat- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Murat Yılmaz- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mustafa Faruk Usta- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mustafa Ünal- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Makbule Ergin- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mehmet Sağlam-izmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Metin Yılmaz-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Metin Öztürk- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Melike Cengiz- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Mesut Tez- SBÜ Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara
Mehmet Keşkek- SBÜ Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara
Mustafa Ürgüden- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mustafa Ender Terzioğlu- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Mustafa Özdoğan- Memorial Hastanesi, Antalya
Mustafa Cankurtaran- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Nasuh Utku Doğan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Nuray Erin- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ozan Erbasan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ömer Özkan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Ömer Kırmalı- Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Antalya
Özlenen Özkan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Özhan Eyigör-Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa
Öznur Usta Yeşilbalkan-Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir
Pınar Ülker- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Reha Artan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Recai Tuncer- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Salih Şanlıoğlu- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sadi Köksoy- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Selen Doğan-SBÜ Eğitim Araştırma Hastanesi, Antalya
Sema Sezgin Göksu- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sema Akman- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sema Demirçin- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Semir Özdemir- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Selma Öncel- Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Antalya
Serhat Fındık- Hisar Intercontinental Hospital, İstanbul
Şenay Haspolat- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Şevki Çetinkalp- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Sinan Özkavukcu -Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tamer Tüzüner-Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Trabzon
Tayup Şimşek- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Timur Koca- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Tülay Özdemir- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Tümay İpekçi- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alanya/Antalya
Umuttan Doğan- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Umut Özsoy- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yeşim Şenol- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yıldıray Çete- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yusuf Alper Kılıç-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Zumreta Rizvanoviç-Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul

International Editorial Board

Emanuele CIGNA, Pisa, Italy
Hung Chi CHEN, Taichung, Taiwan

ICI World of Journals (/search/form) / **Akdeniz Tıp Dergisi**

Back

Akdeniz Tıp Dergisi



English title:
Akdeniz Medical Journal
ISSN:
2687-2781 (online)
GICID:
n/d
DOI:
10.53394/akd
Website:
https://dergipark.org.tr/en/pub/akd (https://dergipark.org.tr/en/pub/akd)
Publisher:
Akdeniz Faculty of Medicine
Country:
TR
Language of publication:
EN TR

Deposited publications: 678 › Full text: 100% | Abstract: 100% | Keywords: 100% | References: 100%

Issues and contents

Journal description () Details () Scientific profile () Editorial office ()

Publisher ()

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes. The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules. The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D. The Akdeniz Medical Journal is indexed by ResearchBib-Academic Research Index, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing, Academia Social Science Index (ASOS Index), Academic Keys, Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, TurkMedline, CiteFactor, Araştırmax and EuroPub. The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes. In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred. The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781. The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use “Turkish Science Terminology” as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the “Medicine Terminology Guide” of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

Non-indexed in the ICI Journals Master List 2022

Evaluation pending

Archival ratings

MSHE points: n/d

Main page (http://jml.indexcopernicus.com) . Rules
(http://indexcopernicus.com/images/PDF/Regulamin_serwisu_internetowego.pdf) . Privacy policy
(http://indexcopernicus.com/images/PDF/Polityka_prywatnosci.pdf) . Return policy
(http://indexcopernicus.com/images/PDF/Polityka_zwrotow.pdf)

© Index Copernicus 2022

INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL
(http://indexcopernicus.com)