

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



SARILIK ETYOLOJİSİ ARAŞTIRILAN 250 OLGUNUN ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HALİL BARDAK

BOLU, OCAK 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



SARILIK ETYOLOJİSİ ARAŞTIRILAN 250 OLGUNUN ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HALİL BARDAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MEHMET ALİ KÖSEKLİ

BOLU, OCAK - 2025



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY NON-INTERVENTIONAL CLINICAL RESEARCH ETHICS COMMITTEE APPROVAL.

Sayı : 354
Konu: Kararlar

05.11.2024

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Sarılık etyolojisi araştırılan 250 olgunun analizi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Analysis of 250 cases investigating the etiology of jaundice.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Mehmet Ali KÖSEKLI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Halil BARDAK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2024/282	Tarih (Date) 22.10.2024
	Doç.Dr.Mehmet Ali KÖSEKLI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan Yardımcısı)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç. Dr. Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç. Dr. Adem SOYDAN (Üye)	Göz Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Raportör)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur BUZ YAŞAR (Üye)	Radyoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Kasım İlker İTAL (Üye)	Anestezi Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN (Üye)	Periodontoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış, olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 2024/282 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
HALİL BARDAK

KABUL VE ONAY SAYFASI

Halil BARDAK tarafından hazırlanan “**SARILIK ETYOLOJİSİ**
ARAŞTIRILAN 250 OLGUNUN ANALİZİ” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç
Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul
edilmiştir. 29/01/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ

.....

Üye

Prof. Dr. Gülali AKTAŞ

.....

Üye

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, her zaman yol gösteren ve destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ'ye,

Eğitimime sağladıkları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI hocalarıma,

Bu süreçte bana destek olan değerli iş arkadaşlarım, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı uzmanları ve asistanlarına, ayrıca öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine,

Hiçbir zaman eşsiz desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım, Çağrı KIZILTUNÇ, Ali ALİYEV, Hamza KAYA, Önder SÜMBÜL, Dr. Aslı SÜMBÜL, Uzm. Dr. Mesut ATEŞ, Uzm. Dr. Merve ATEŞ'e,

Hayatımda her zaman yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle güç veren sevgili annem Necla BARDAK, babam Derviş BARDAK ve canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Gülben, Gökçe, Furkan ve Melek BARDAK'a,

Desteklerini ve yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili kayınvalidem Mübeşşire ÖZTÜRK, kayınpederim Zeki ÖZTÜRK ve kayınbiraderim Efe ÖZTÜRK'e,

Son olarak, her anımda yanımda olan, her aşamada desteğini, sevgisini ve sabrını benden eksik etmeyen biricik eşim İrem ÖZTÜRK BARDAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Biliyer Sistem Anatomisi	3
2.2 Bilirubin Metabolizması.....	3
2.3 Sarılık	5
2.1.1 Sarılık Sınıflandırması	6
2.1.1.1 Unkonjuge Hiperbilirubinemi.....	8
2.1.1.2 Konjuge Hiperbilirubinemi.....	11
2.1.1.3 Yalancı Sarılık	22
2.1.2 Tıbbi Öykü.....	22
2.1.3 Fizik Muayene	24
2.1.4 Laboratuvar Analizi	26
2.1.5 Görüntüleme	29
2.1.6 Karaciğer Biyopsisi ve Transient Elastografi	30
2.1.7 Tedavi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	33
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	33
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklem	33
3.4 Dahil Edilme ve Dışında Tutulma Kriterleri.....	33
3.5 Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Araçları	33
3.6 Verilerin Analizi.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR.....	75

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1. Maligniteyi Öngörmeye Değişkenlerin Değeri..... 58



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Yaş ve Bilirubin Değerlerinin Dağılımı	35
Tablo 4.2. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Bilirubin Fraksiyonları.....	37
Tablo 4.3. Malignite Durumuna Göre Yaş ve Bilirubin Değerlerinin Dağılımı.....	38
Tablo 4.4. Etyolojilere Göre Yaş ve Bilirubin Değerlerinin Tanımlayıcı Verileri....	41
Tablo 4.5 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Malignite Durumunun Belirlenmesi	42
Tablo 4.6. Hiperbilirubinemi ve Cinsiyete Göre Malignite Durumunun Dağılımı ...	43
Tablo 4.7 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Etyolojilerin Dağılımı.....	46
Tablo 4.8 Etyolojilerin Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Analizi	47
Tablo 4.9 Başvuru Şikâyetlerinin ve Hiperbilirubinemi Durumunun Etyolojilere Göre Dağılımı.....	50
Tablo 4.10 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Başvuru Şikâyetleri.....	52
Tablo 4.11 Başvuru Şikâyetlerinin Malignite ve Hiperbilirubinemi Durumuna Göre Dağılımı.....	56
Tablo 4.12 ROC Analizi	58

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AIDS	= Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu
ALT	= Alanin aminotransferaz
AMA	= Anti-mitokondriyal antikor
ANA	= Anti nükleer antikor
ANTI-LKM	= Anti karaciğer-böbrek mikrozomal
ASMA	= Anti düz kas antikoru
AST	= Aspartat aminotransferaz
BRIC	= Benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz
BT	= Bilgisayarlı tomografi
CBD	= Common Bile Duct
CCC	= Cholangiocellular carcinoma
CMV	= Sitomegalovirüs
EBV	= Epstein Barr virüsü
ERCP	= Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
EUS	= Endoskopik ultrasonografi
G6PD	= Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GGT	= Gama glutamiltransferaz
HAV	= Hepatit a virüsü
HBV	= Hepatit b virüsü
HCV	= Hepatit c virüsü
HDV	= Hepatit d virüsü
HEV	= Hepatit e virüsü
HIV	= İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü
IgG4	= İmmunoglobulin g4
IgM	= İmmunoglobulin M
INR	= Uluslararası normalize edilmiş oran
İKKH	= İlaç kaynaklı karaciğer hasarı
LDH	= Laktat dehidrogenaz
MASLD	= Metabolik dysfunction-associated steatotic liver disease
MAX	= Maximum
mg/dL	= Miligram/desilitre

MG= Miligram
MIN= Minimum
MR=Manyetik rezonans
MRCP= Manyetik rezonans kolanjiyo pankreatografi
MRP2 = Multidrug resistance protein 2
MRP3 = Multidrug resistance protein 3
OATP1B1= Organik anyon taşıma proteini 1B1
OATP1B3 = Organik anyon taşıma proteini 1B3
OİP= Otoimmün pankreatit
PAK= Pankreas adenokarsinomu
PBK= Primer biliyer kolanjit
PFIC= Progresif ailevi intrahepatik kolestaz
PSK= Primer sklerozan kolanjit
PTK= Perkütan transhepatik kolanjiyografi
RNA= Ribonükleik asit
TM= Tümör
TPN= Total parenteral beslenme
UDKA= Ursodeoksikolik asit
UDPGT = Üridin difosfat-glukuronosil transferaz
UGT1A = UDP-glukuroniltransferaz 1A
USG= Ultrasonografi
WHO=Dünya sağlık örgütü

ÖZET

SARILIK ETYOLOJİSİ ARAŞTIRILAN 250 OLGUNUN ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HALİL BARDAK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI:DOÇ. DR. MEHMET ALİ KÖSEKLİ)

BOLU, OCAK - 2025

XIII+85 sayfa

Amaç: Sarılık, genellikle altta yatan bir hastalığın göstergesi olup, erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Bu nedenle sarılıkla başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, etyolojik faktörlerin ortaya konulması, klinik yaklaşımların geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada sarılık etyolojisi nedeniyle incelenen olguların klinik profilinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine Nisan 2022- Nisan 2024 tarihleri arasında sarılıkla başvuran 250 hastanın klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre etyoloji, klinik ve laboratuvar verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Sarılık şikâyetiyle başvuran 250 hastanın 147'si erkek 103'ü kadındır. 18-24 yaş arası 9 hasta, 25-44 yaş arası 40 hasta, 45-64 yaş arası 78 hasta, 65-74 yaş arası 62 hasta, 75-84 yaş arası 42 hasta ve 85 yaş ve üzeri ise 19 hasta, toplam 250 vaka bulunmaktadır. En sık başvuru yakınmaları karın ağrısı (%48), sarılık (17.2) ve kontrol amaçlı başvuru (9.2) iken en sık görülen etyolojik faktörler koledokolitiazis (%32), kolelitiazis (%10.4) ve pankreas tümörü (%6.8) olmuştur. Benign nedenler (%82,8), malign nedenlere (%17,2) göre daha fazla saptanmıştır. Pankreas tümörü (%6.8) en sık görülen malign neden olarak belirlenmiştir. Konjuge hiperbilirubinemi, unkojuge hiperbilirubinemiye göre daha sık görülmüştür. Direkt bilirubin değerleri en yüksek pankreas tümöründe saptanmıştır. İndirekt bilirubin değerleri ise Gilbert sendromunda en yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Sarılıkla başvuran hastaların cinsiyet profili, yaş aralıklarına göre başvuru sıklığı, konjugasyon durumu, malignite varlığı, başvuru şikayetleri ve etyolojik faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzda kadınlar daha yaşlı bulunmuştur.Sarılıklı olgularda malign grubun yaş ortalaması benign gruba göre daha yüksek bulunmuştur.Malign grupta benign gruba göre tüm bilirubin fraksiyonları (direkt,indirekt ve total bilirubin) daha yüksek bulunmuştur.Sarılıklı olgularda en sık görülen 5 etyoloji sırasıyla koledokolitiazis (%32), kolelitiazis (10,4), pankreas tümörü (%6,8), dekompanse karacier sirozu (%6,8) ve kolanjioselüler karsinom (%3,6) olmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Sarılık, Koledokolitiazis, Bilirubin, Karın ağrısı, Pankreas tümörü

ABSTRACT

ANALYSIS OF 250 CASES INVESTIGATING THE ETIOLOGY OF JAUNDICE

MEDICAL THESIS

HALİL BARDAK

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASISTANT PROF MEHMET ALİ KÖSEKLİ)

BOLU, JANUARY 2025

XIII + 85 pages

Objective: Jaundice is often a sign of an underlying disease, requiring early diagnosis and treatment. Therefore, identifying the demographic and clinical characteristics of patients presenting with jaundice, elucidating etiological factors, developing clinical approaches, and effectively planning healthcare services are of great importance. This study aims to delineate the clinical profile of cases investigated due to jaundice etiology.

Materials and Methods: The clinical and laboratory data of 250 patients presenting with jaundice at Bolu Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital's Gastroenterology Clinic between April 2022 and April 2024 were retrospectively analyzed. Demographic information of patients, etiology according to age groups and genders, and clinical and laboratory data were analyzed.

Results: Of the 250 patients presenting with jaundice, 147 were male and 103 were female. There were 9 patients aged 18-24, 40 patients aged 25-44, 78 patients aged 45-64, 62 patients aged 65-74, 42 patients aged 75-84, and 19 patients aged 85 and above, totaling 250 cases. The most common presenting complaints were abdominal pain (48%), jaundice (17.2%), and routine check-up (9.2%). The most common etiological factors were choledocholithiasis (32%), cholelithiasis (10.4%), and pancreatic tumor (6.8%). Benign causes (82.8%) were more frequently detected compared to malignant causes (17.2%). Pancreatic tumor (6.8%) was identified as the most common malignant cause. Conjugated hyperbilirubinemia was more common than unconjugated hyperbilirubinemia. Direct bilirubin levels were highest in pancreatic tumors, while indirect bilirubin levels were highest in Gilbert syndrome.

Conclusion: The gender profile of patients presenting with jaundice, frequency of presentations by age group, conjugation status, presence of malignancy, presenting complaints, and etiological factors were evaluated. In our study group, women were found to be older. In jaundiced cases, the mean age of the malignant group was higher compared to the benign group. In the malignant group, all bilirubin fractions (direct, indirect, and total bilirubin) were higher than in the benign group. In jaundiced cases, the five most common etiologies were choledocholithiasis (32%), cholelithiasis (10.4%), pancreatic tumor (6.8%), decompensated liver cirrhosis (6.8%), and cholangiocellular carcinoma (3.6%).

KEYWORDS: Jaundice, Choledocholithiasis, Bilirubin, Abdominal Pain, Pancreatic Tumor

1. GİRİŞ

Sarılık, serumda total bilirübin düzeyinin 3mg/dl'yi aşması sonucu öncelikle skleralarda olmak üzere mukoza ve ciltte sarı rengin hâkim olmasıdır (ROCHE & KOBOS, 2004). Bilirübin, eritrositlerin yıkılması sonucu ortaya çıkan bir üründür. Eritrositlerin parçalanması sonucunda öncelikle heme molekülü oluşur. Heme, mikrozomal heme oksijenazla biliverdine, biliverdin redüktaz enzimiyle bilirübine dönüştürülür (FARGO et al., 2017; ROCHE & KOBOS, 2004). Heme molekülü ve bilirübin dokular için toksiktir, vücuttan uzaklaştırılması gerekir. Son ürün olan bilirübin karaciğerde glukronil transferaz sayesinde konjuge edilerek suda çözünür hale getirilir. Konjuge (direkt) bilirübin bağırsağa ulaşp bağırsaktan idrar ve feçes ile uzaklaştırılır.

Sarılık, bilirübin metabolizmasının herhangi bir aşamada bozulması sonucunda ortaya çıkar. Yetişkin bir hastada sarılık, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Sarılık nedenleri arasında eritrositlerin aşırı parçalanması, karaciğer hasarı ve konjuge bilirübünün bağırsağa atılamaması dolayısıyla vücuttan uzaklaştırılamaması sayılabilir (FARGO et al., 2017).

Ayırıcı tanının (prehepatik, intrahepatik ve posthepatik nedenler) yapılması, tanı ve tedavinin daha kolay yönetilmesine yardımcı olabilmektedir. Sarılığın prehepatik nedenleri arasında konjuge olmayan (indirek-unkonjuge) bilirübin düzeylerinin yükselmesine yol açan hemoliz ve hematoma rezorpsiyonu yer alır. İntrahepatik bozukluklar bilirübünün her iki komponentinin artışıyla seyredir. Konjuge bilirübin düzeyi genellikle alkol, hepatit, ilaç reaksiyonları ve otoimmün bozukluklar nedeniyle yükselir. Posthepatik bozukluklar da konjuge hiperbilirübinemiye neden olabilir. Koledok taşı, koledokta tümör, striktür, parazit vb gibi nedenlerle safra akışında oluşan staz konjuge bilirübin artışının sık görülen nedenleridir. Safra akışında staza yol açan koledok distalini tutan pankreas başı tümörleri, ampulla vateri ve duodenum tümörleri de sıklıkla konjuge bilirübin artışıyla seyreden sarılık sebepleridir (*Adult Jaundice: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment*, n.d.; ROCHE & KOBOS, 2004).

Sarılıklı hastanın değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene önemli yer tutar. İlk basamak laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon testleri bulunur. Ultrasonografi veya kesitsel radyografik incelemeler ekstrahepatik obstrüktif ve intrahepatik parankimal bozuklukları ayırt etmede kullanılır (ROCHE & KOBOS, 2004; Vuppalanchi et al., 2007).

Sarılık, genellikle altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olup, erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Bu nedenle sarılıkla başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, etyolojik faktörlerin ortaya konulması, klinik yaklaşımların geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Sarılık etyolojisi ve yönetimi, coğrafi ve demografik faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Biliyer Sistem Anatomisi

Safra kesesi(SK), karaciğerin visseral yüzeyinde, sağ lobunun altında bulunan bir keseciktir. SK karaciğerde üretilen safrayı depolar, içerdği sıvıyı emerek safrayı konsantre hale getirir (Vakili & Pomfret, 2008). Safra kesesinin boynundan çıkan sistik kanal, genellikle koledoka katılır. Sistik kanalın ekstrahepatik safra yollarına katıldığı yer, sağ hepatik kanaldan ampullaya kadar olan bölge içinde herhangi bir yerde bulunabilir (Xia, 2024). Karaciğerde, safra duktus ve duktulusları safrayı sağ ve sol hepatik kanallara iletir. Sağ ve sol hepatik kanalların birleşmesiyle ana safra kanalı (Common Bile Duct-CBD) oluşur. Koledok 6-8 cm uzunluğunda, yaklaşık 0,5 cm çapındadır. Koledok; supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intraduodenal segmentlere ayrılır. Koledoğun intraduodenal segmenti, pankreatik kanalla birleşerek majör papilla (ampulla vateri) oluşturur. Ayrıca, koledoğun intraduodenal segmenti ve ampullası, kas lifleriyle çevrilidir. Bu yapıya Oddi sfinkteri adı verilir.(Peng et al., 2019; Vakili & Pomfret, 2008; Xia, 2024)

2.2 Bilirübin Metabolizması

Bilirübin, tetrapirel yapısında bir pigment olup, hemin molekülünün parçalanmasıyla oluşan bir üründür. Günlük olarak üretilen bilirübinin %80-85'i, yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinin hemoglobinlerinin parçalanması sonucu elde edilirken, geri kalanı kemik iliğindeki erken dönemde tahrip olan eritroid hücrelerden ve dokularda bulunan miyogloblin ve sitokrom gibi hemoproteinlerin dönüşümünden kaynaklanmaktadır(Fevery, 2008; Sticova & Jirsa, 2013; Sullivan & Rockey, 2017; Vitek & Ostrow, 2009).

Bilirübin oluşumu retikuloendotelial hücrelerde, özellikle dalak ve karaciğerde gerçekleşmektedir. Bu süreçteki ilk reaksiyon, mikrozomal enzim olan "hem oksijenaz" tarafından katalize edilir ve porfirin grubunun a köprüsünün oksidatif ayrılmasıyla hem halkası açılır. Bu reaksiyonun sonucunda biliverdin, karbonmonoksit ve demir oluşur. Daha sonra,

sitozolik enzim biliverdin redüktazın katalizlediği ikinci bir reaksiyon ile biliverdin, merkez metilen köprüsü azaltılarak bilirübine dönüştürülür (Fevery, 2008; Sticova & Jirsa, 2013; Vitek & Ostrow, 2009).

Retiküloendotelyal hücrelerde oluşan bilirübin, hidrofobik bir yapıya sahiptir. Bu yapı karboksil gruplarının, imino ve laktam gruplarıyla güçlü hidrojen bağları kurmasından kaynaklanmaktadır. Bilirübinin kanda taşınabilmesi için bilirübinin albümine non kovalent bağlarla bağlanması sağlanır. Albümine bağlı konjuge olmayan bilirübin karaciğere taşınır ve burada, hepatositler tarafından, kısmen taşıyıcı aracılı membran taşınmasını içeren bir süreçle hücre içine alınır (Fevery, 2008; Kwon et al., 2023; Sullivan & Rockey, 2017).

Hepatositlere girdikten sonra konjuge olmamış bilirübin, sitozolde bulunan ve glutatyon-S-transferaz gibi çeşitli proteinlere bağlanır. Endoplazmik retikulumda, bilirübin glukuronik asit ile konjugasyon yoluyla suda çözünür hale gelir. Bu süreç, bilirübin monoglukuronid ve diglukuronid oluşumuna yol açar. Bilirübinin glukuronik asit ile konjugasyonu, üridin difosfat-glukuronosil transferaz (UDPGT) enzimi tarafından sağlanmaktadır (Fevery, 2008; Kwon et al., 2023; Vitek & Ostrow, 2009; Winger & Michelfelder, 2011a).

Bu aşamadan sonra, hidrofilik özellik kazanan bilirübin konjugatları, endoplazmik retikulumdan kanaliküler membrana yayılır ve bilirübin monoglukuronid ile diglukuronid, multidrug resistance protein 2 (MRP2) enzimi aracılığıyla enerjiye bağımlı bir mekanizma ile kanaliküler safraya aktif olarak taşınır. Bilirübin glukuronidlerin bir kısmı, MRP3 tarafından sinüzoidlere ve portal dolaşıma taşınarak, sinüzoidal organik anyon taşıma proteini 1B1 (OATP1B1) ve OATP1B3 aracılığıyla hepatositlere yeniden alınır. Safraya atılan konjuge bilirübin duodenuma akar ve proksimal ince bağırsaktan değişmeden geçer (Fevery, 2008; Liang et al., 2024; Sticova & Jirsa, 2013; Sullivan & Rockey, 2017; Winger & Michelfelder, 2011a).

Konjuge bilirübin, bağırsak mukozası tarafından emilmez. Konjuge bilirübin distal ileum ve kolona ulaştığında, bakteriyel β -glukuronidazlar tarafından konjuge olmayan bilirübine hidrolize edilir ve normal bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojenler gibi renksiz tetrapiröl bileşiklerine indirgenir. Bu bileşiklerin yaklaşık %80-90'ı ya değişmeden ya da ürobilin olarak oksitlenmiş şekilde dışkı ile atılır. Ürobilinojenlerin kalan %10-20'si enterohepatik dolaşıma girer. Küçük bir fraksiyon (<3 mg/dl) hepatik alımdan kaçır, renal glomerülden süzülerek idrarla atılır (Fevery, 2008; Hamoud et al., 2018; Kwon et al., 2023; Sullivan & Rockey, 2017; Vitek & Ostrow, 2009).

2.3 Sarılık

Hiperbilirübineminin ortaya çıkmasında bilirübinin aşırı üretimi ya da bilirübin alımında, konjugasyonunda veya atılımında bozukluklar, hasarlı hepatositler ile safra kanallarından konjuge/konjuge olmayan bilirübinin geri kaçıışı gibi nedenler rol almaktadır. Sarılık ise serum bilirübin seviyesinin 3 mg/dL (51.3 μ mol/L) üzerine çıkmasıyla oluşan ve vücut dokularında görülen sarımsı renk değişimidir (FARGO et al., 2017; ROCHE & KOBOS, 2004; Sullivan & Rockey, 2017).

Bilirübin metabolizmasındaki aksaklıklar, konjuge veya konjuge olmayan bilirübin seviyelerinin artışına yol açarak sarılık oluşumuna sebep olur. Sarılığın belirlenmesinde fizik muayene önemlidir ancak tek başına yeterli değildir. Serum bilirübin seviyesindeki hafif artışlar en iyi sklerada ikter varlığı açısından incelenerek saptanabilir. Skleranın yüksek elastin içeriği, bilirübin için güçlü bir afinite oluşturur; bu nedenle skleral ikter, serum bilirübin seviyesinin en az 3 mg/dL olduğunu gösterir. Serum bilirübin düzeyinin yükseldiğine dair bir diğer hassas gösterge ise konjuge bilirübinin böbrekler yoluyla atılımı sonucu idrarın koyulaşmasıdır. Hastalar bu durumu genellikle idrarlarının çay ya da kola rengine dönmesi olarak tanımlar (FARGO et al., 2017; S. Khan, 2006; Kwon et al., 2023; ROCHE & KOBOS, 2004; Shakil et al., 2000; Vakili & Pomfret, 2008).

2.1.1 Sarılık Sınıflandırması

Sarılık; etyolojiye ve bilirubin konjugasyon durumuna göre iki başlıkta incelenebilir. Etyolojiye göre prehepatik, hepatik ve posthepatik olmak üzere üç; bilirubin konjugasyon durumuna göre unkonjuge ve konjuge olmak üzere iki temel kategoride ele alınabilir.

Prehepatik sarılık, bilirubin karaciğer hücrelerine ulaşmadan önce ortaya çıkan, genellikle artan bilirubin üretimi ya da bazı ilaçların hepatositlerde bilirubin alımını engellemesi sonucunda gerçekleşir. Prehepatik sarılığa neden olabilecek ilaçlar arasında antiviraller, antibiyotikler ve immünosupresanlar yer almaktadır (E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; Kwon et al., 2023; Markovic et al., 2022; ROCHE & KOBOS, 2004; Winger & Michelfelder, 2011a)

Prehepatik sarılığın meydana gelmesinde; hemoliz, infektif eritropoez, kan nakilleri veya hematoma emilimi gibi ekstrahepatik süreçler rol oynayabilir. Hemoliz, doğumsal ya da sonradan gelişen sebeplerden kaynaklanabilir ve hemoglobin yapısındaki bozukluklar, eritrosit zarında veya enzimlerinde bulunan kusurlar, bağışıklık sistemi ve mekanik etkenler aracılığıyla eritrosit hasarına veya hipersplenizme neden olabilir. Hem damar içi hem de damar dışı eritrosit yıkımı, hemolizi tetikleyebilir (E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; Kwon et al., 2023; Markovic et al., 2022; Phillips & Henderson, 2018; ROCHE & KOBOS, 2004; Winger & Michelfelder, 2011a).

Hiperbilirubinemiye neden olan çeşitli hepatik faktörler bulunmaktadır. Hepatositlerdeki enzimatik aktivite bozuklukları konjugasyon sürecini etkileyebilmekte olup, gilbert sendromu genel popülasyonda en sık görülen örnektir. Bu iyi huylu bozukluk, UDP-glukuronil transferaz 1A (UGT1A) genindeki mutasyon sonucu bilirubin konjugasyonunun azalmasıyla ortaya çıkar. Aynı gendeki farklı mutasyonlar ise nadir görülen crigler-najjar sendromuna neden olabilir. Bu sendromun tip II formunda bilirubin konjugasyonu ciddi ölçüde

azalırken, tip I formunda ise konjugasyon tamamen eksiktir(S. Khan, 2006; King & Armstrong, 2019; Strassburg, 2010; Vitek & Tiribelli, 2023; Wagner et al., 2018).

Diğer hepatik faktörler arasında, konjuge bilirübinin taşınmasında bozukluk ile karakterize otozomal resesif geçişli, iyi huylu ve metabolik hastalıklar olarak ele alınan dubin johnson ve rotor sendromu bulunur. Karaciğerin çeşitli hastalıkları sarılıkla birlikte hiperbilirübinemiye ve diğer karaciğer fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Karaciğer hasarı ve kolestaz çoğu karaciğer hastalığında yaygın olarak görülür (Morais et al., 2022; Noe Del Cueto-Aguilera et al., 2020, 2024; Strassburg, 2010).

Hepatoselüler disfonksiyonla seyreden akut veya kronik durumlar arasında viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalıkları, metabolik karaciğer bozuklukları, toksik karaciğer hasarı ve iskemik hepatit bulunmaktadır. İntrahepatik kolestaz ile ilgili durumlar arasında ise infiltratif hastalıklar, primer biliyer kolanjit, ailesel bozukluklar ve bazı ilaçlar sayılabilir (FARGO et al., 2017; Fevery, 2008; S. Khan, 2006; Kwon et al., 2023; Markovic et al., 2022; ROCHE & KOBOS, 2004; Shakil et al., 2000; Sullivan & Rockey, 2017).

Posthepatik sarılık, safra akışının engellenmesi sonucu oluşur. Bu duruma, safra yollarında taş oluşumu (koledokolitiazis), safra yollarını etkileyen enfeksiyon, inflamasyon veya malign hastalıklar ya da dışarıdan safra kanalına baskı yapan oluşumlar neden olabilir(*Adult Jaundice: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment*, n.d.; FARGO et al., 2017; Markovic et al., 2022; Modha, 2015; ROCHE & KOBOS, 2004; Wang & Yu, 2014).

Sarılık bilirübin konjugasyon durumuna göre unkonjuge ve konjuge hiperbilirübinemi olmak üzere iki temel kategoride değerlendirilir. Konjugasyon durumu; direkt bilirübin düzeyinin toplam bilirübin düzeyine oranı %50 veya daha yüksek ise konjuge hiperbilirübinemi; bu oran %50'den daha düşük ise unkonjuge hiperbilirübinemi olarak ele alınır ("Approach to the Patient with Jaundice," 2013; Merriman & Peters, 2009; Tham, 2015).

Unkonjuge hiperbilirubinemi, çeşitli etkenlerle ortaya çıkabilir. Bunlar arasında hemoliz, hemolitik süreçler, hematoma, pulmoner enfarkt, posthepatit hiperbilirubinemi, gilbert sendromu, criggler-najjar sendromu ve bazı ilaçların etkisi sayılabilir. Öte yandan, konjuge hiperbilirubinemi de birçok hastalık ve durumla ilişkilidir. Koledokolitiazis, pankreatik tümör, biliyer darlık, primer sklerozan kolanjit, kolanjiyel karsinom, karaciğer sirozu, sepsis, kolanjit, viral hepatit, toksik hepatit, alkolik hepatit, biliyer siroz, non-alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, karaciğer apsesi, budd-chiari sendromu, enfeksiyöz mononükleoz, spiroket enfeksiyonları, tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma, endüstriyel toksinler, dubin-johnson sendromu ve rotor sendromu konjuge hiperbilirubinemiye yol açabilen başlıca nedenlerdendir (“Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Merriman & Peters, 2009; ROCHE & KOBOS, 2004; Tham, 2015; Winger & Michelfelder, 2011a, 2011b).

2.1.1.1 Unkonjuge Hiperbilirubinemi

Konjuge olmayan hiperbilirubinemi genellikle kırmızı kan hücrelerinin aşırı yıkımı sonucu ortaya çıkar; bu durumda konjugasyon mekanizmasına aşırı bilirubin yüklenir. Kırmızı kan hücrelerinin fazla parçalanması hücre membranı ve enzim bozuklukları, hemoglobin hastalıkları, otoimmün hücre yıkımı veya bazı kanserlerden kaynaklanabilir. Artan kırmızı kan hücresi yıkımı, heme metabolizmasını hızlandırarak aşırı bilirubin üretimine neden olur; bu da konjugasyon mekanizmasını aşırı yükleyerek bilirubin atılımını azaltır ve sarılığa yol açar (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; S. Khan, 2006; Kwon et al., 2023; Markovic et al., 2022; Merriman & Peters, 2009; ROCHE & KOBOS, 2004; Shah et al., 2009; Sullivan & Rockey, 2017; Tham, 2015; Winger & Michelfelder, 2011a).

Hemoliz, kırmızı kan hücrelerinin içsel veya dışsal nedenlerle parçalanması sonucu ortaya çıkar ve kemik iliği kaybedilen hücrelerin yerine yenilerini üretemez. Konjuge olmayan

hiperbilirubineminin en yaygın nedeni hemolizdir ve serum bilirubin düzeyi genellikle 5 mg/dL'yi aşmaz. Hemolitik bozukluklar kalıtsal veya edinsel olabilir. Kalıtsal bozukluklar arasında sferositoz, orak hücre anemisi, talasemi ve pirüvat kinaz ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği bulunur. Bu hastalarda yapılan laboratuvar analizleri, konjuge olmayan hiperbilirubineminin yanı sıra anemi, retikülositoz, yüksek serum LDH ve düşük haptoglobin seviyeleri gösterir (Barcellini & Fattizzo, 2015; FARGO et al., 2017; Markovic et al., 2022; Merriman & Peters, 2009; Pande et al., 2023; Phillips & Henderson, 2018; Robertson et al., 2017; Tabbara, 1992; Tham, 2015).

Kronik hemoliz hastalarında sarılık değerlendirilirken, kalsiyum bilirubinatin içeren safra kesesi taşlarının sıklığı dikkate alınmalıdır; bu durum koledokolitiazis olasılığını ve hiperbilirubinemiye alternatif bir tanı olasılığını artırır. Edinsel hemolitik bozukluklar arasında mikroanjiyopatik hemolitik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, spur hücreli anemi, immün hemoliz ve sıtma veya babesiyozis gibi parazitik enfeksiyonlar yer alır. Etkisiz eritropoez ise kobalamin, folat ve demir eksikliklerinde ortaya çıkar. Hematom emilimi ve yoğun kan transfüzyonları da hemoglobin salınımına neden olarak bilirubin üretiminin artmasına yol açabilir (Barcellini & Fattizzo, 2015; Pande et al., 2023; Phillips & Henderson, 2018; Robertson et al., 2017; Tabbara, 1992).

Hemoliz yoksa, bilirubinün hepatik alımı veya konjugasyonu ile ilgili sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bilirubin alımındaki değişiklikler, kalp yetmezliği, şantlar veya ilaçların etkisiyle oluşabilir. Rifampin ve probenesid gibi bazı ilaçlar, bilirubinün hepatik alımını azaltarak konjuge olmayan hiperbilirubinemiye yol açabilir; bu ilaç kaynaklı hiperbilirubinemi genellikle ilacın kesilmesiyle düzelir ("Approach to the Patient with Jaundice," 2013; E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; Kwon et al., 2023; Sullivan & Rockey, 2017; Vitek & Ostrow, 2009).

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (İKKH), son dönemde nedeni açıklanamayan karaciğer testi artışları olan hastalar ve normal hepatobiliyer görüntüleme sonuçları için de dikkate alınmalıdır. İKKH teşhisi, yakın zamanda başlanan ilaç veya bitkisel takviyelerle zaman uyumuna ve diğer etyolojilerin dışlanmasına dayanır. Şüpheli ilaç kesilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir; özellikle sarılığı olan hastalarda önemlidir çünkü bu hastalar karaciğer kaynaklı mortalite veya karaciğer nakli gereksinimi açısından risk taşır. İKKH'nin özel bir tedavisi olmamakla birlikte, kaşıntı gibi semptomatik tedavi uygulanabilir. Sarılık ve koagülopati olan hastalar genellikle hastaneye yatırılmalıdır(Andrade et al., 2019; Andrade & Robles-Díaz, 2020; E. S. Björnsson, 2015, 2021; H. K. Björnsson & Björnsson, 2022; FARGO et al., 2017; Fontana et al., 2023; Garcia-Cortes et al., 2020; A. Hassan & Fontana, 2019; Hussaini & Farrington, 2014; Li et al., 2022; Teschke et al., 2017).

Bozulmuş bilirübin konjugasyonu üç genetik durumda görülür: Crigler-najjar sendromu tip I ve II ile gilbert sendromu. Bu hastalıklarda bilirübin konjugasyonunda genetik bozukluklar vardır. Gilbert sendromu, UDP-glukuronosiltransferaz enziminin eksikliğinden kaynaklanır ve toplumun yaklaşık %10'unu etkileyen, genellikle zararsız bir durumdur; ancak hastalık, ağır egzersiz, açlık veya stres gibi faktörlerle kötüleşebilir. Daha ciddi bir enzim eksikliğine dayanan Crigler-Najjar sendromu ise aynı enzimin daha ağır bir varyantıdır ve bu enzimi baskılayan proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar, hastalarda sarılık riskini artırabilir(Ahmad, 2014; King & Armstrong, 2019; Strassburg, 2010; Tham, 2015; Vitek & Tiribelli, 2023; Wagner et al., 2018).

Gilbert sendromu, UDPGT genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve enzimatik aktivitenin azalması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda serum bilirübin düzeyleri genellikle <6 mg/dL olup, seviyeler dalgalanabilir. Sarılık, oruç, stres, menstruasyon döngüsü veya diğer hastalıklar gibi faktörlerle tetiklenir ve hastalar sarılık dışında belirti göstermez. Bu durum genel popülasyonda %7 oranında görülür, erkeklerde daha yaygındır ve sıklıkla ergenlik döneminde tanı alır. Tanıda açlık veya fenobarbital testleri kullanılabilir; benign yapısı

nedeniyle tedavi gerekmez(King & Armstrong, 2019; Strassburg, 2010; Vitek & Tiribelli, 2023; Wagner et al., 2018).

Crigler-Najjar sendromu ise UDPGT genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır; enzim aktivitesinde azalma veya eksikliğe neden olur. Dünyada milyonda bir görülen bu nadir hastalık, iki tipe ayrılır: Crigler-Najjar tip I ve tip II(Bhandari et al., 2024; Ebrahimi & Rahim, 2017; Tcaciuc et al., 2021).

Crigler-Najjar tip I, yenidoğan döneminde ortaya çıkan ve şiddetli sarılık (bilirubin >20 mg/dL) ile kernikterusa bağlı nörolojik bozukluklara neden olan, sıklıkla bebeklik veya çocukluk döneminde ölümle sonuçlanan bir durumdur. Bu hastalarda bilirubin UDPGT aktivitesi tamamen eksiktir; bilirubin konjugasyonu ve atılımı gerçekleşemez(“Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Bhandari et al., 2024; Ebrahimi & Rahim, 2017; Merriman & Peters, 2009; Strassburg, 2010; Tcaciuc et al., 2021).

Crigler-Najjar tip II ise daha hafif bir varyant olup, hastalar 6-25 mg/dL serum bilirubin seviyeleri ile yaşamlarını sürdürebilirler. Bu hastalarda bilirubin UDPGT aktivitesi yaklaşık %10 azalır ve fenobarbital uygulamasıyla serum bilirubin düzeyleri düşürülebilir. Hastalar belirgin sarılıkla yaşamlarını sürdürebilirler, ancak ek hastalık veya cerrahi stres durumlarında kernikterusa karşı hassasiyet gösterebilirler(Bhandari et al., 2024; Ebrahimi & Rahim, 2017; FARGO et al., 2017; Tcaciuc et al., 2021).

2.1.1.2 Konjuge Hiperbilirubinemi

Konjuge hiperbilirubinemi, glukuronidasyon sürecinde bir anormallik nedeniyle vücutta konjuge bilirubin seviyelerinin artması durumudur. Bu tür bir artış, genellikle karaciğerdeki hücresel işlev bozuklukları, safra yollarındaki tıkanıklıklar veya konjuge bilirubinün safra ile atılmasındaki zorluklar sonucu gelişir. Konjuge hiperbilirubineminin en yaygın nedenlerinden biri, hepatoselüler inflamasyonla birlikte görülen viral hepatittir(Tham, 2015; Wilson & Williams, 2022). Bu durumda, kesin tanı koymak için ek serolojik testler, görüntüleme

yöntemleri ve gerektiğinde karaciğer biyopsisi gerekebilir(Dascal et al., 2022; Hanif et al., 2020; Hekimoglu et al., 2008; Isram et al., 2023; Khalifa & Rockey, 2020; R. S. A. Khan et al., 2023; Kumar, Mohanty, et al., 2023; O'Connor et al., 2011; Prager et al., 2022).

Konjuge hiperbilirubinemiye ve hepatoselüler inflamasyona neden olan diğer durumlar arasında otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar, kalıtsal durumlar, alkol kaynaklı hasarlar ve ilaç etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca intrahepatik kolestazla birlikte konjuge hiperbilirubinemi görülebilir; bu, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, veno-okluziv hastalık veya greft versus host hastalığı gibi durumlarla ilişkili olabilir(Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Jansen, 2018; Merriman & Peters, 2009; Schaefer & Friedman, 2017; Tham, 2015; Wilson & Williams, 2022; Yamada et al., 2009).Granülomatöz hastalıklar veya maligniteler de intrahepatik kolestaza yol açabilir(Modha, 2015; Wang & Yu, 2014).

Karaciğer hastalıklarının dünya genelinde en sık görülen nedeni viral hepatit, özellikle de hepatit C ve hepatit B'dir. Viral hepatit, karaciğer hücrelerinde oksidatif stres artışına yol açarak hücre ölümü, skar dokusu oluşumu ve fonksiyonel karaciğer dokusunun azalmasına neden olur (Aguilera Guirao et al., 2006; Bhatti et al., 2023; Castaneda et al., 2021; Dunn et al., 2022; P. Jain et al., 2013; Jonas, 2000; Lanini et al., 2019; Nagra et al., 2022; Odenwald & Paul, 2022; Terrault et al., 2021).

Kronik alkol kullanımı da karaciğerde çeşitli hasarlara yol açabilir; bu hasarlar arasında belirgin sarılık olmadan seyreden yağlı karaciğer hastalığı (steatoz), ani sarılık başlangıcıyla birlikte ağır semptomlar gösteren alkolik hepatit ve sarılıkla karaciğer yetmezliğine ilerleyen siroz yer alır. Alkolik karaciğer hastalığında sarılık, alkolün doğrudan karaciğer hücrelerine verdiği hasar veya safra asitlerinin alım ve salgılanmasını bozarak kolestaza yol açması gibi mekanizmalarla ortaya çıkabilir (Bataller et al., 2022; Chaudhry et al., 2023; Im, 2019; Kasper et al., 2023; Penninti et al., 2023; Sass & Shaikh, 2006; Shipley et al., 2019).

Alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin %30-40'ı zamanla alkole bağılı olmayan steatohepatite ilerler ve bu hastaların %40-50'sinde siroz veya fibrozis gelişir; bu durum da hiperbilirubinemiye neden olabilir. Karaciğerde yağ birikimi, özellikle tip 2 diyabet gibi hastalıklarla birleştiğinde inflamasyon ve fibrozis sürecini tetikleyebilir (Eslam et al., 2020, 2021; Gofton et al., 2023; Selvaraj et al., 2021; S. P. Singh et al., 2021; Tacke et al., 2024; Tilg & Effenberger, 2020; Valencia-Rodríguez et al., 2020).

Sepsis de dolaşımdaki akut faz proteinleri ve bakteriyel endotoksinlerin bilirubin taşınmasını bozarak kolestaz ve safra tuzu artışına neden olarak hiperbilirubinemiye yol açabilir (Dascal et al., 2022; Douglas, 2016; Merriman & Peters, 2009; A. Singh et al., 2023).

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı ise doğrudan toksik etkiler veya bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile inflamasyonu artırarak bilirubin taşınmasını bozabilir ve kolestaz gelişimine neden olabilir (H. K. Björnsson & Björnsson, 2022; Fontana et al., 2023).

Wilson hastalığı, karaciğerde bakır birikimi ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır ve karaciğer yağ metabolizmasını bozarak steatoz ve kolestaz oluşumuna yol açabilir (Aggarwal & Bhatt, 2020; El-Youssef, 2003; Lucena-Valera et al., 2023; Medici et al., 2007; O'Brien & Williams, 2008; Schilsky, 2017; Weiss & Schilsky, 2023; Wilson & Williams, 2022).

Otoimmün hepatit ve daha çok orta yaşlı kadınlarda görülen primer biliyer kolanjit gibi otoimmün hastalıklar da intrahepatik hiperbilirubinemi nedenleri arasındadır. Bu hastalıklarda inflamasyon, karaciğerde bilirubin taşınmasını bozarak sarılığa neden olur (Gerussi & Carbone, 2020; Levy et al., 2023; Muratori et al., 2023; Olivas et al., 2022; Pape et al., 2019; Parés, 2018; Pullen, 2020; Sarcognato et al., 2021; Schmeltzer & Russo, 2018; Taubert & Engel, 2024; Younossi et al., 2019).

Dubin Johnson sendromu ve Rotor sendromu, konjuge bilirubin atılımında bozukluk ile karakterize otozomal resesif geçişli iki benign ailesel metabolik bozukluktur. Her iki durumda

da hastalar asemptomatik sarılık gösterir ve her iki sendromun ortaya çıkmasında farklı moleküler defektler rol oynar. Dubin Johnson sendromunda, MRP2 genindeki mutasyon bilirubin sekresyonunda bozukluğa yol açarken, Rotor sendromunda OATPB1 ve OATPB3 taşıyıcı proteinlerindeki defektler etkili olmaktadır. Rotor sendromu, tedavi gerektirmeyen, iyi prognoza sahip bir konjuge hiperbilirubinemi türüdür. Çoğu yetişkin hastada konjuge hiperbilirubinemi ya hepatoselüler ya da kolestatik hasarla birlikte görülür. Bu sendromların tanısında karaciğer biyopsisine gerek duyulmaz çünkü her iki durumda da ilerleyici karaciğer hasarı gözlenmez(Erlinger et al., 2014; Jirsa et al., 1993; S. Khan, 2006; Kumar, Hashmi, et al., 2023; Liang et al., 2024; Memon et al., 2016; Morais et al., 2022; Noe Del Cueto-Aguilera et al., 2020, 2024; Strassburg, 2010).

Etyolojik olarak değerlendirildiğinde, Wilson hastalığı genellikle genç yetişkinlerde görülürken otoimmün hepatit çoğunlukla genç ve orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkar, ancak her yaştan erkek ve kadını da etkileyebilir. Alkolik hepatit, aminotransferaz paternine bakılarak viral ve toksinle ilişkili hepatitten ayırt edilebilir: alkolik hepatitli hastalarda genellikle en az 2:1 AST-ALT oranı gözlenir ve AST düzeyi nadiren 300 U/L'yi aşar. Buna karşılık, akut viral hepatit ve sarılığa neden olacak kadar şiddetli toksinle ilişkili karaciğer hasarı olan hastalarda aminotransferaz seviyeleri genellikle >500 U/L olup, ALT düzeyi AST 'den büyük veya eşittir (Aggarwal & Bhatt, 2020; Bataller et al., 2022; Chaudhry et al., 2023; El-Youssef, 2003; A. Jain et al., 2017; Kalas et al., 2021; Kwo et al., 2017; Lucena-Valera et al., 2023; Medici et al., 2007; Sass & Shaikh, 2006; Schilsky, 2017; Weiss & Schilsky, 2023; Wilson & Williams, 2022).

Hem hepatoselüler hem de kolestatik karaciğer hastalıklarında ALT ve AST değerleri normalin 8 katına kadar çıkabilirken, normalin 25 katı veya daha yüksek değerler daha çok akut hepatoselüler hastalıklarda görülür. Siroz kaynaklı sarılık durumunda ise aminotransferaz seviyeleri normal veya hafif yüksek olabilir (Wilson & Williams, 2022).

Hastada hepatoselüler hastalık olduğu düşünülduğünde akut viral hepatit için uygun testler yapılmalıdır. Bu testler hepatit A immunoglobulin M (IgM) antikor, hepatit B yüzey antijeni, hepatit B çekirdek IgM antikor, hepatit C viral RNA testi ve gerekirse hepatit E IgM antikor testini içermelidir. Akut hepatit C'den şüpheleniliyorsa, hepatit C antikor haftalar sonra saptanabilir hale geldiğinden, antikor testi güvenilir olmayabilir. Ayrıca, bazı durumlarda hepatit D ve E virüsleri, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) için de test yapılması gerekebilir. Wilson hastalığının taranmasında seruloplazmin ilk tercih edilen testtir. Otoimmün hepatit testi ise genellikle antinükleer antikor ve spesifik immünoglobulin ölçümünü kapsar (FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Kalas et al., 2021; Kwo et al., 2017; Lucena-Valera et al., 2023; Pape et al., 2019; Wilson & Williams, 2022).

İlaça bağlı hepatoselüler hasar, öngörülebilir veya öngörülemez reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Öngörülebilir ilaç reaksiyonları doza bağlıdır ve toksik dozda ilacı alan tüm hastaları etkiler; örneğin, asetaminofen hepatotoksitesisi bu kategoriye girer. Öngörülemez veya idiyosenkratik ilaç reaksiyonları ise doza bağlı olmadan yalnızca bazı hastalarda meydana gelir ve birçok ilaç bu tip reaksiyonlarla kendine özgü karaciğer hasarına yol açabilir (Andrade et al., 2019; E. S. Björnsson, 2021; Fontana et al., 2023; A. Hassan & Fontana, 2019; Hussaini & Farrington, 2014; Li et al., 2022).

Çevresel toksinler de hepatoselüler hasarın yaygın nedenlerindendir. Örneğin, vinil klorür gibi endüstriyel kimyasallar, pirolizidin alkaloidleri (örneğin, Jamaika çalı çayı), kava içeren bitkisel preparatlar ve yüksek hepatotoksik amatoksinler içeren amanita phalloides mantarı bu toksinlere örnektir (FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; ROCHE & KOBOS, 2004; Tham, 2015; Wang & Yu, 2014).

Konjuge hiperbilirubinemi, ekstrahepatik tıkanıklıktan kaynaklanabilir ve bu durum yaygın nedenler arasında yer alır. Tanıda EUS, ERCP ve MRCP gibi görüntüleme yöntemleri oldukça faydalıdır. Safra yolu tıkanıklığı olan hastalar ateş, kaşıntı, karın ağrısı, kilo kaybı,

sarkopeni, koyu renkli idrar ve açık renkli dışkı gibi belirtiler gösterebilir (Hanif et al., 2020; Hekimoglu et al., 2008; Isram et al., 2023; R. S. A. Khan et al., 2023; Modha, 2015; O'Connor et al., 2011; Wang & Yu, 2014).

Karaciğer testleri kolestatik bir bozukluğa işaret ettiğinde, bir sonraki adım kolestazın intrahepatik veya ekstrahepatik olduğunu belirlemektir. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestazı ayırt etmek zor olabilir, çünkü öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri bu ayırmda genellikle yeterli değildir. İlk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasondur; bu yöntem, hastayı iyonize radyasyona maruz bırakmadan intra- ve ekstrahepatik safra yollarındaki genişlemeyi yüksek hassasiyet ve özgüllükle tespit edebilir. Safra yolu genişlemesi olmaması intrahepatik kolestazı, genişleme varlığı ise ekstrahepatik kolestazı düşündürür. Ancak, ultrasonun yanlış negatif sonuç vermesi olasıdır; bu durum, ortak safra kanalında kısmi tıkanıklığı olan veya skar dokusunun intrahepatik kanalların genişlemesini engellediği siroz veya primer sklerozan kolanjit (PSK) hastalarında görülebilir (FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; ROCHE & KOBOS, 2004; Sarcognato et al., 2021; Tham, 2015; Wang & Yu, 2014).

Ultrasonografi ekstrahepatik kolestazı işaret etse bile, nadiren tıkanıklığın yeri veya nedeni hakkında kesin bilgi sağlar. Özellikle distal ortak safra kanalı, bağırsak gazı nedeniyle ultrasonla görselleştirilmesi zor bir bölgedir. BT, MRCP, ERCP, perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ve EUS gibi ileri görüntüleme yöntemleri bu durumlarda tercih edilir. BT ve MRCP, pankreas başı ve distal safra kanalındaki koledokolitiazisi değerlendirmek için, özellikle kanallar dilate olmadığında ultrasona göre daha üstündür. ERCP, koledokolitiazisi teşhis etmede altın standart olarak kabul edilir ve tanısal yeteneğinin ötesinde safra kanalı taşlarının çıkarılması ve stent yerleştirilmesi gibi tedavi seçenekleri de sunar. PTK, ERCP'nin başarısız olduğu veya proksimal biliyer tıkanıklığın bulunduğu durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. MRCP ise müdahale gereksiniminin az olduğu durumlarda ERCP'ye tercih edilen tanısal bir yöntem haline gelmiştir. EUS, safra kanalındaki tıkanıklığın tespiti açısından

MRCP ile benzer hassasiyet ve özgüllüğe sahip olup, şüpheli malign lezyonlardan biyopsi alınmasına olanak sağlar. Ancak, EUS invaziv bir prosedürdür ve sedasyon gerektirir (Hanif et al., 2020; Hekimoglu et al., 2008; Isram et al., 2023; R. S. A. Khan et al., 2023; Kumar, Mohanty, et al., 2023; O'Connor et al., 2011; Ozturk et al., 2022; Prager et al., 2022; A. Singh et al., 2023).

Belirgin intrahepatik kolestazi olan hastalarda tanı, serolojik testler ve perkütan karaciğer biyopsisi ile konulabilir. İntrahepatik kolestazın nedenleri oldukça çeşitli ve karmaşıktır. Hepatoselüler hasara yol açan birçok durum, kolestatik varyant şeklinde de ortaya çıkabilir. Hem hepatit B hem de C virüsleri kolestatik hepatite (fibroz oluşturan kolestatik hepatit) neden olabilir ve bu varyant, solid organ nakli yapılan hastalarda bildirilmiştir. Ayrıca hepatit A ve E, alkolik hepatit, EBV ve CMV enfeksiyonları da kolestatik karaciğer hastalığı olarak ortaya çıkabilir (Aguilera Guirao et al., 2006; Bhatti et al., 2023; P. Jain et al., 2013; Lanini et al., 2019; Wilson & Williams, 2022).

İlaçlar, suçlanan ajanın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü intrahepatik kolestaza yol açabilir; ancak kolestazın düzelmesi uzun zaman alabilir. Kolestazla en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasında anabolik steroidler ve kontraseptif steroidler bulunur. Klorpromazin, imipramin, tolbutamid, sulindak, simetidin ve eritromisin estolat ile kolestatik hepatit vakaları bildirilmiştir. Ayrıca, trimetoprim-sülfametoksazol, ampisilin, dikloksasilin ve klavulanik asit gibi penisilin türevleri de kolestaz ile ilişkilendirilmektedir. Nadiren kolestaz, ilacın erken kesilmesine rağmen ilerleyici fibrozla sonuçlanabilir. Kronik kolestaz, özellikle klorpromazin ve proklorperazin gibi ilaçlarla ilişkilendirilmiştir (Andrade et al., 2019; Andrade & Robles-Díaz, 2020; E. S. Björnsson, 2015, 2021; H. K. Björnsson & Björnsson, 2022; Fontana et al., 2023; Garcia-Cortes et al., 2020; A. Hassan & Fontana, 2019; Hussaini & Farrington, 2014; Li et al., 2022; Teschke et al., 2017; Vuppalandhi et al., 2007).

Primer biliyer kolanjit (PBK), orta yaşlı kadınları daha sık etkileyen ve interlobüler safra kanallarının ilerleyici yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu durumun tanısı, hastaların %95'inde saptanan anti-mitokondriyal antikor (AMA) varlığı ile konulur (Gerussi & Carbone, 2020; Levy et al., 2023; Parés, 2018; Pullen, 2020; Sarcognato et al., 2021; Winger & Michelfelder, 2011a; Younossi et al., 2019).

Primer sklerozan kolanjit (PSK), daha büyük safra kanallarının yıkımı ve fibrozuyla karakterize bir hastalıktır ve tanı MRCP veya ERCP gibi kolanjiyografi yöntemleriyle segmental darlıkların gösterilmesiyle konur. PSK'lı hastaların yaklaşık %75'inde inflamatuvar bağırsak hastalığı mevcuttur (Bach & Odin, 2014; Dyson et al., 2018; Lazaridis & LaRusso, 2016; Sarcognato et al., 2021; Talwalkar & Lazaridis, 2015; Valente et al., 2016).

Kaybolan safra kanal sendromu ve yetişkin safra duktopenisi, karaciğer biyopsisinde azalan safra kanalı sayısının saptandığı nadir durumlardır ve primer biliyer kolanjit ile benzer histolojik özellikler taşır. Bu durum, karaciğer nakli sonrası kronik red gelişen hastalarda, kemik iliği nakli sonrası gelişen graft-versus-host hastalığında görülebilir. Ayrıca, sarkoidoz gibi nadir hastalıklarda, klorpromazin gibi bazı ilaçların kullanımı veya idiyopatik olarak da ortaya çıkabilir (Grünhage & Sauerbruch, 2008; Hindupur et al., 2007; Vanishing Bile Duct Syndrome, 2019).

İntrahepatik kolestazın ailesel formları da bulunmaktadır. Bunlar arasında progresif ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 1-3 ve benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRIC) tip 1 ve 2 sayılabilir. BRIC, her yaşta görülebilen, epizodik kaşıntı, kolestaz ve sarılık atakları ile karakterize olup kronik karaciğer hastalığına yol açmaz. Ataklar sırasında serum safra asitleri yükselirken GGT aktivitesi normal kalır. PFIC ise çocukluk çağında başlar ve ilerleyici bir seyir izler; üç tipi de yüksek serum safra asitleri, benzer fenotipler ve farklı genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Sadece PFIC tip 3, yüksek GGT seviyeleri ile karakterizedir. Gebelik kolestazı ise ikinci ve üçüncü trimesterlerde görülür ve doğum sonrası düzelir; kalıtsal olabileceği ve

östrojen uygulamasıyla tetiklenebileceği düşünülmektedir (Bull & Thompson, 2018, 2018; Ferenci et al., 2002; García-Romero et al., 2021; Halawi et al., 2021; Harris et al., 2005; S. Hassan & Hertel, 2022; Jansen & Sturm, 2003; Kubitz et al., 2015; Van Der Woerd et al., 2010; van Mil et al., 2004; Xu et al., 2024).

Diğer intrahepatik kolestaz nedenleri arasında total parenteral beslenme (TPN), nonhepatobiliyer sepsis, benign postoperatif kolestaz ve Hodgkin hastalığı, medüller tiroid kanseri, renal hücre kanseri, T hücresi lenfoma, prostat kanseri ve çeşitli gastrointestinal malignitelerle ilişkili paraneoplastik sendromlar yer alır (FARGO et al., 2017; Modha, 2015; Wang & Yu, 2014).

Stauffer sendromu, özellikle böbrek hücresi kanseriyle ilişkili intrahepatik kolestazı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Yoğun bakım ünitesinde kolestaz gelişen hastalarda en önemli nedenler sepsis, iskemik hepatit (şok karaciğeri) ve TPN sarılığıdır. Kemik iliği naklini takiben gelişen sarılık ise genellikle veno-oklüzif hastalık veya graft-versus-host hastalığına bağlıdır. Orak hücre hastalığı ise hem hemoliz hem de intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaza neden olabilir (Barcellini & Fattizzo, 2015; FARGO et al., 2017; Tabbara, 1992).

Kalp yetmezliğinde görülen sarılık, karaciğer tıkanıklığı ve hepatoselüler hipoksi sonucu ortaya çıkar ve genellikle hastalığın ileri evresinde belirir. İskemik hepatit, akut hipoperfüzyonun bir sonucu olarak serum aminotransferazlarda ani ve dramatik bir yükselme ile serum bilirübininde kademeli bir artışın izlendiği kendine özgü bir antitedir (Kalas et al., 2021; Kwo et al., 2017; Lightsey & Rockey, 2017).

Şiddetli *plasmodium falciparum* sıtması vakalarında, karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili sarılık gelişebilir. Bu tür sarılık, hemoliz ile birlikte hem kolestatik hem de hepatoselüler hasar kaynaklı indirekt hiperbilirübineminin bir kombinasyonundan kaynaklanır (FARGO et al., 2017; Mon et al., 2024).

Ciddi leptospiroz vakası olan Weil hastalığında ise böbrek yetmezliği, ateş, baş ağrısı ve kas ağrısı ile birlikte sarılık tipiktir (Le Turnier & Epelboin, 2019).

Ekstrahepatik kolestaz nedenleri malign ve benign olarak sınıflandırılır. Malign nedenler arasında pankreas, safra kesesi, ampuller kanserler ve kolanjiokarsinom yer alır. Yeni gelişen sarılık vakalarının %6.2'si tümör kaynaklıdır. Kolanjiokarsinom, safra yollarını daraltarak tıkanıklığa neden olur; cerrahi tedavi uygulanmadığında sağkalım bir yıldan azdır. Primer sklerozan kolanjit (PSK), kolanjiokarsinom riskini artırır, ancak çoğu vakada bilinen bir risk faktörü bulunmaz. Safra kesesi kanseri nadir ancak en sık görülen safra yolu tümörüdür; risk faktörleri arasında safra taşları, enfeksiyonlar (*Salmonella typhi*) ve kadın olmak bulunur. Tanı konulduğunda hastalığın evresine göre sağkalım süresi altı ila 12 ay arasında değişir. Ampuller karsinom, ağrısız sarılıkla ortaya çıkan tümörler arasında en yüksek cerrahi tedavi oranına sahiptir. Ayrıca lenfadenopati veya pankreas kanseri gibi diğer kanserlerin metastazları da ekstrahepatik safra yollarında tıkanmaya yol açabilir (FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Modha, 2015; ROCHE & KOBOS, 2004; Tham, 2015; Wang & Yu, 2014).

Ekstrahepatik kolestazın en yaygın nedeni koledokolitiyazistir ve sarılık vakalarının %14'ünü oluşturur. Risk faktörleri arasında safra birikimi, bakteriyel enfeksiyonlar, pH dengesizliği, kadın olmak, ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi ve hızlı kilo kaybı sayılabilir. Hastalar açık renkli dışkı, koyu renkli idrar ve karın ağrısı gibi semptomlar gösterir. Ateş ve mental durum değişikliği varlığında charcot triadı veya reynolds pentadı düşünülebilir. Klinik tablo, hafif sağ üst kadranda rahatsızlığından kolanjit, sepsis ve dolaşım kollapsı gibi daha ciddi durumlara kadar değişiklik gösterebilir (An et al., 2021; Baiu & Hawn, 2018; Buxbaum et al., 2019; Cianci & Restini, 2021; Mosler, 2011; Sokal et al., 2019).

Koledokektomi sonrası safra yollarında oluşan darlık, cerrahi işlem sonrası sarılığa yol açabilir. Karaciğer nakli veya safra yollarının bağırsaklarla yeniden bağlandığı whipple ve billroth gibi prosedürlerden sonra da sarılık gelişebilir. Kronik pankreatit, safra yollarında

darlığa yol açarak sarılık oluşturabilir; farklı kolanjit türleri de aynı sonucu doğurabilir. Çocuklarda ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığının en yaygın nedenleri biliyer atrezi ve koledok kistleridir (FARGO et al., 2017; Lendahl et al., 2021; Lv et al., 2021).

Primer sklerozan kolanjit , klinik olarak önemli striktürlerle ekstrahepatik biliyer traktusa sınırlı olarak ortaya çıkabilir (Lazaridis & LaRusso, 2016; Talwalkar & Lazaridis, 2015; Valente et al., 2016). IgG4 ile ilişkili kolanjit, safra yollarında daralmaya yol açar ve glukokortikoidlere yanıt verdiğinden, PSK'dan ayırt edilmesi önemlidir (Lazaridis & LaRusso, 2016; Löhr et al., 2020; Rebours & Lévy, 2020; Valente et al., 2016). Nadir olarak, kronik pankreatit pankreas başından geçen distal safra kanalında darlığa neden olabilir (V. K. Singh et al., 2019; Vege & Chari, 2022).

Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) kolanjiyopatisi, genellikle CMV veya kriptosporidia enfeksiyonundan kaynaklanır ve PSK'ya benzer kolanjiyografik görünüme sahiptir. Etkilenen hastalarda yüksek serum alkalın fosfataz seviyeleri bulunur, ancak bilirübin seviyeleri genellikle normale yakındır ve sarılık görülmez (Benhamou et al., 1993; Naseer et al., 2018).

Safra taşları, safra yollarını tıkayarak veya daraltarak sarılığa yol açabilir. Daha nadir durumlarda safra kesesi veya kistik kanaldaki taşlar, ortak hepatik kanalı sıkıştırarak sarılık oluşturabilir. Bazı durumlarda safra taşları, safra yolları ile damarlar arasında fistül oluşturarak sarılık gelişimine neden olabilir (Williams et al., 2017).

Gelişmiş ülkelerde ekstrahepatik safra yolu tıkanıklıkları ve ilaçlar yeni başlayan sarılığın yaygın nedenleri arasındayken, gelişmekte olan ülkelere enfeksiyonlar önde gelir. Karaciğer tutulumu ve sarılık, sıtma, babesiosis, ağır leptospirosis, Mycobacterium tuberculosis, tifo, hepatit A-E virüsleri, EBV, CMV, Ebola virüsü, sarı humma, dang hemorajik ateşi, schistosomiasis, fascioliasis, clonorchiasis, ascariasis, ekinokokoz, hepatosplenik kandidiyaz, yaygın histoplazmoz, kriptokokkoz, erlişiyoz ve Q ateşi gibi enfeksiyonlarda görülebilir. Sepsis

kolestazında olduğu gibi bazı bakteriyel enfeksiyonlar da sarılığa neden olabilir. Ateş veya karın ağrısı, enfeksiyon, sepsis veya safra taşlarının komplikasyonlarını düşündürür. Önceden karaciğer hastalığı olmayan bir hastada ensefalopati ve koagülopati varlığı, akut karaciğer yetmezliğini işaret eder ve acil karaciğer nakli değerlendirmesi gerektirir (Rosenthal & Alrabadi, 2021).

IgG4 hastalığında pankreas ve safra yolu tutulumu, tanı ve tedaviyi zorlaştırabilir. Pankreas, sistemik IgG4 hastalığında en sık etkilenen organdır; hastaların %50'sinde pankreatit görülür ve safra yolları üçte bir oranında etkilenir. IgG4 ile ilişkili pankreatit, otoimmün pankreatit (OİP) tip 1 olarak adlandırılır ve tanı, semptom ve morfolojik özelliklere dayanır. Konvansiyonel görüntülemelerde değişiklikler tipik değildir ve OİP tip 2 ile benzer olabilir. OİP tip 1, pankreas kanserini taklit edebilir; özellikle obstrüktif sarılık, kilo kaybı ve yorgunluk ile ilişkili psödötümöral formlar ile görülebilir. Bu nedenle, öncelikle otoimmün pankreatit tanısını doğrulamak ve kanseri dışlamak önemlidir. Tanı konulduktan sonra OİP tipi belirlenmeli ve uygun tedaviye karar verilmelidir (Löhr et al., 2020; Rebours & Lévy, 2020).

2.1.1.3 Yalancı Sarılık

Addison hastalığı gibi bazı tıbbi durumlar veya cilt bronzlaştırıcı losyonlar ve diğer renklendirici ajanlar, hastalarda sarılığa benzer cilt renk değişikliklerine yol açabilir. Yalancı sarılık, karoten açısından zengin besinleri fazla tüketen kişilerde veya bebeklerde sık görülür. Karoten, ciltte sarı renk oluşturan bir bileşiktir. Yalancı sarılığı gerçek sarılıktan ayırt edebilmek için dikkatli bir klinik muayene gereklidir; çünkü yalancı sarılık sklerayı etkilemez ve serum bilirübin seviyeleri normal sınırlarda kalır. Ayrıca, rifabutin gibi bazı ilaçların yan etkisi olarak da yalancı sarılık vakaları ortaya çıkabilir (Degelau & Spilane, 1991).

2.1.2 Tıbbi Öykü

Sarılığı olan bir hastaya yaklaşımda, kapsamlı bir tıbbi öykü almak büyük önem taşır. Sarılığın diğer semptomlarla ilişkisi, ayırıcı tanı açısından önemli bir rehberlik sağlayabilir. Bu

bağlamda, hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar, bitkisel veya vitamin takviyeleri, anabolik steroidler gibi tamamlayıcı ya da alternatif tedavi yöntemleri sorgulanmalıdır. Ayrıca, reçeteli ya da reçetesiz satılan ilaçların yanı sıra herhangi bir kimyasal veya ilaç maruziyeti de dikkate alınmalıdır. Bunun yanı sıra, hastanın transfüzyon geçmişi, intravenöz ve intranazal ilaç kullanımı, dövme yaptırma gibi olası parenteral maruziyetleri ve cinsel aktivite geçmişi de ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (*Adult Jaundice: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment*, n.d.; Chen et al., 2018; ROCHE & KOBOS, 2004; Winger & Michelfelder, 2011a).

Hastanın yakın dönemdeki seyahatleri, sarılıklı kişilerle temas, potansiyel olarak kontamine yiyeceklere maruz kalma, mesleki olarak hepatotoksinlere maruziyet, alkol kullanımı, sarılık süresi ve artralji, miyalji, döküntü, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, ateş, kaşıntı, idrar ve dışkıdaki değişiklikler gibi eşlik eden belirti ve semptomlar dikkatle değerlendirilmelidir. Bu belirtiler spesifik olmamakla birlikte, herhangi biri belirli bir tanı yönünde ipucu verebilir. Örneğin, sarılıktan önce artralji ve miyalji varlığı viral veya ilaç kaynaklı hepatit ihtimalini artırır. Sarılığa eşlik eden ateş ve ani gelişen, şiddetli sağ üst kadranda ağrısı koledokolitiazis veya kolanjit olasılığını düşündürür. Ateş ile birlikte sarılık görülmesi viral hepatit, paraziter ya da bakteriyel enfeksiyonları akla getirir. İştahsızlık, halsizlik ve kas ağrılarının varlığı ise viral hepatit ihtimalini güçlendirir. Viral hepatit için potansiyel risk faktörlerinin sorgulanması, tanıya ulaşmada yol gösterici olabilir. Sarılıktan önceki bulantı ve kusma şikâyetleri viral hepatit veya akut safra taşı tıkanıklığına işaret ederken, bu semptomların uzaması kronik hepatit veya safra yolu tıkanıklığını düşündürebilir. Ateşle birlikte üşüme varsa bu durum, safra yollarında tıkanıklık olasılığına işaret edebilir. Önemli kilo ve iştah kaybı, altında yatan malign bir süreci gösterebilirken; kaşıntı, safra yollarında tıkanıklığın belirtisi olabilir. Bu durum uzun sürerse primer biliyer kolanjit olasılığı değerlendirilmelidir (E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; Markovic et al., 2022; Modha, 2015; Rebours & Lévy, 2020; ROCHE & KOBOS, 2004; Sonthalia et al., 2017).

Sarılığı olan hastalarda semptomların başlangıcı da etyoloji hakkında bilgi sağlayabilir. Ani başlangıç, hepatit, enfeksiyon veya ilaç kaynaklı bir durumu işaret ederken, haftalar içinde gelişen sarılık kronik hepatit ya da safra drenajında tıkanıklık ihtimalini düşündürür. Önceden geçirilmiş sarılık öyküsü, karaciğer sirozu veya ailesel bilirubin metabolizması bozukluklarını düşündürebilir. Alkol ve uyuşturucu kullanımı, önceki cerrahi işlemler ve hastalıklar hakkında bilgi alınmalı; aile öyküsü, doğumsal ya da ailesel durumların değerlendirilmesi için kaydedilmelidir (E. S. Björnsson, 2021; Chen et al., 2018; FARGO et al., 2017; Löhr et al., 2020; Markovic et al., 2022; ROCHE & KOBOS, 2004; Sonthalia et al., 2017).

Viral hepatit vakalarında, sarılık genellikle ağrısızdır; ancak bazı durumlarda sağ karın bölgesinde hafif ağrı hissedilebilir. Karnın sağ üst kısmına yayılan ağrı, safra taşı hastalığını düşündürebileceği gibi; üst karında başlayıp sırtta yayılan şiddetli bir ağrı, pankreatit göstergesi olabilir (FARGO et al., 2017; Vujasinovic et al., 2018; Williams et al., 2017).

2.1.3 Fizik Muayene

Sarılığı olan bir hastada fizik muayenede, cilt, sklera ve diğer dokulardaki sarı renklenme belirgin hale gelir. Eğer hasta bilinçli, yönlendirmelere uyumlu ve nörolojik bir sorunu yoksa, sarılığın nedeninin hepatoselüler hasardan kaynaklanmadığı düşünülebilir; bu durumda, incelemeler tıkanıklık odaklı yapılmalıdır. Genel değerlendirme, hastanın beslenme durumunun gözden geçirilmesini de içermelidir (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Douglas, 2016; FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Jansen, 2018; Kiriya et al., 2018; Markovic et al., 2022; Merriman & Peters, 2009; Schaefer & Friedman, 2017; Seishima et al., 2009; Shah et al., 2009; Tham, 2015; Weiss & Schilsky, 2023; Wilson & Williams, 2022; Yamada et al., 2009).

Cilt muayenesinde sarılığa sebep olabilecek hematomlar gözlemlenebilir; bu durum, koagülasyon bozukluklarına işaret edebilir. Ciltteki sararma için ayırıcı tanı sınırlıdır ve sarılık dışında karotenoderma, kinakrin kullanımı ve fenollere aşırı maruziyet de düşünülmelidir.

Karotenoderma, HAVuç, yapraklı sebzeler, kabak, şeftali ve portakal gibi karoten açısından zengin besinlerin aşırı tüketimi sonucu sağlıklı bireylerde ciltte görülen sarı renklenmedir. Sarılıkta sarı renk tüm vücuda eşit dağılırken, karotenodermada pigment özellikle avuç içi, ayak tabanı, alın ve nazolabial kıvrımlarda birikir. Karotenoderma, skleranın etkilenmemesi ile sarılıktan ayırt edilir (Douglas, 2016; A. Jain et al., 2017; Merriman & Peters, 2009; Schaefer & Friedman, 2017; Yamada et al., 2009).

Temporal ve proksimal kas kaybı pankreas kanseri veya uzun süreli hastalıkları, örneğin sirozu düşündürebilir. Kronik karaciğer hastalığının tipik bulguları olan spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti, kaput medusa, dupuytren kontraktürleri, parotis bezi büyümesi ve testiküler atrofi, özellikle ilerlemiş alkolik (laennec) sirozda ve bazı diğer siroz türlerinde sıklıkla görülür. Spider anjiomlar genellikle göğüs, boyun, kol ve yüzde; palmar eritem ve dupuytren kontraktürleri ise ellerde görülür. Dupuytren kontraktüründe bir veya daha fazla parmak sürekli bükük pozisyonundadır (Ahmad, 2014; Douglas, 2016; A. Jain et al., 2017; Merriman & Peters, 2009; Schaefer & Friedman, 2017; Seishima et al., 2009; Tham, 2015; Wilson & Williams, 2022).

Sol supraklaviküler lenf nodu (virchow nodülü) veya periumbilikal bir nodül (sister mary joseph nodülü) abdominal maligniteyi düşündürebilir. Sağ kalp yetmezliğinin belirtisi olan juguler venöz distansiyon, karaciğer tıkanıklığı ile ilişkili olabilir. Belirgin bir asit olmaksızın sağ plevral efüzyonun varlığı ise ileri evre sirozu gösterebilir (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Shah et al., 2009; Wilson & Williams, 2022).

Karaciğer boyutunun değerlendirilmesi fizik muayenenin önemli bir bileşenidir ve bu boyut, hastanın boy ve kilosuna göre farklılık gösterebilir. Karın muayenesinde, karaciğerin boyutu ve kıvamı, dalağın palpe edilip edilmediği ve genişleyip genişlemediği ile asit varlığı değerlendirilmelidir. Siroz hastalarında ksifoidin altında genişlemiş bir karaciğer sol lobu ve genişlemiş bir dalak bulunabilir. Büyük, nodüler bir karaciğer ya da belirgin bir abdominal

kitle, malignite ihtimalini işaret eder. Büyümüş ve hassas bir karaciğer, viral veya alkolik hepatiti; infiltratif bir süreç olan amiloidoz gibi durumları veya sağ kalp yetmezliğine bağlı akut konjestif karaciğeri düşündürülebilir. İnspirasyonda solunumun kesilmesiyle sağ üst kadranda hassasiyetin gözlenmesi (murphy bulgusu) kolesistiti işaret eder. Karın muayenesinde genişlemiş, hassas bir safra kesesi ya da tümör de saptanabilir (Ahmad, 2014; Chen et al., 2018; Jansen, 2018; Modha, 2015; Shah et al., 2009; Vujasinovic et al., 2018; Weiss & Schilsky, 2023; Williams et al., 2017; Wilson & Williams, 2022).

Splenomegali, genellikle portal hipertansiyon kaynaklı karaciğer sirozu olan hastalarda gözlenir; ayrıca hemolitik hastalıklar gibi bazı hematolojik bozukluklarla da ilişkili olabilir. Asit varlığı, peritoneal yayılımla ilişkili siroz veya maligniteyi düşündürülebileceği gibi dekompanse siroz veya portal ven tıkanıklığına da işaret edebilir. Primer biliyer kolanjitli hastalarda ciltte ksantomlar veya ksantalezmalar görülebilir ve bu bulgular tanı sürecine yardımcı olabilir. Sarılıkla başvuran her hastada, tüm organ sistemleri detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir (Gerussi & Carbone, 2020; A. Jain et al., 2017; Merriman & Peters, 2009; Neuberger & Hirschfield, 2020; Schaefer & Friedman, 2017; Yamada et al., 2009).

2.1.4 Laboratuvar Analizi

Sarılığın etyolojisini belirlemek için laboratuvar testleri gereklidir. Bu testler bilirubin fraksiyonlarının yanı sıra aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamiltransferaz (GGT), proteinler, albümin, protrombin zamanı ve/veya uluslararası normalize edilmiş oran (INR), tam kan sayımı, periferik kan yayması, haptogloblin ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi parametreleri içermelidir (FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Markovic et al., 2022; Merriman & Peters, 2009).

LDH düzeyinde yükselme genellikle hemoliz yaşayan hastalarda gözlenmekle birlikte, spesifik bir belirteç değildir. Farklı LDH izoenzimleri vardır; LDH-1 kırmızı kan hücreleri ve kalpte baskınken, LDH-2 retiküloendotelial sistemde, LDH-3 akciğerde, LDH-4 böbreklerde

ve pankreasta, LDH-5 ise karaciğer ve kas hücrelerinde bulunur. Ayrıca LDH, çeşitli maligniteler için de nonspesifik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Markovic et al., 2022; Neuberger & Hirschfield, 2020; van den Hende et al., 1970; Wróblewski & Gregory, 1961).

Haptoglobin, karaciğer tarafından üretilen ve serbest hemoglobine bağlanarak retiküloendotelial sistemde depolanan bir proteindir. İntravasküler hemoliz durumunda dolaşımdaki hemoglobinin haptoglobine bağlanması, haptoglobin seviyelerinin düşmesine yol açar. Haptoglobin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan, inflamatuvar durumlarda seviyelerinde artış gözlemlenebilir. Hemoliz yaşayan hastalarda düşük haptoglobin ve yüksek LDH seviyeleri, tam kan sayımında ve bilirubin fraksiyonlarında değişikliklerle birlikte görülebilir (FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Merriman & Peters, 2009; Wilson & Williams, 2022).

Bilirubin fraksiyonları, konjuge ve konjuge olmayan bilirubin ayrımını yapmada önem taşır; konjuge bilirubin artışı hepatobiliyer hastalıkları işaret ederken, konjuge olmayan bilirubin artışı genellikle hemolizle ilişkilidir ancak gilbert sendromu ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında da görülebilir. Mix hiperbilirubinemi durumlarında ise her iki fraksiyonun yüksekliği gözlemlenebilir ve bu durum ailesel hastalıklar veya hepatitli hastalarda ortaya çıkabilir (“Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; S. Khan, 2006; King & Armstrong, 2019; Markovic et al., 2022; Merriman & Peters, 2009; Strassburg, 2010; Tham, 2015; Vitek & Tiribelli, 2023).

AST ve ALT değerlerinin yükselmesi, hepatoselüler inflamasyon ve nekrozu düşündürür; bu enzimler esas olarak karaciğerde bulunmasına rağmen, kas, kalp, kırmızı kan hücreleri, böbrek ve pankreas dokularında da daha düşük seviyelerde tespit edilebilir. ALT, öncelikle karaciğerde bulunması nedeniyle AST ‘ye göre karaciğer iltihabını belirlemede daha spesifiktir. Yüksek ALT ve AST değerleri hepatoselüler hasarın göstergesi olsa da kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz) bu seviyeler normal bulunabilir. Sirozda kalan sağlıklı karaciğer

dokusu yetersiz kalabilir ve enzimlerin yüksek seviyelerde salınmasını engelleyebilir (“Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Wilson & Williams, 2022).

ALP ve GGT seviyelerinin yükselmesi kolestazı işaret edebilir. ALP, karaciğer hücrelerinin yanı sıra kemik, bağırsak, böbrek ve beyaz kan hücrelerinde de bulunur. Serumda ALP değerlerinin yükselmesi, kolestaz, neoplazm nedeniyle biliyer tıkanıklık veya infiltratif süreçleri düşündürür. Hafif veya orta derecedeki yükselmeler karaciğer hastalığının dışında kemik hastalıkları (kemik infiltrasyonları, osteomyelit gibi), sistemik enfeksiyonlar veya hematolojik hastalıklara bağlı olabilir. ALP düşüklüğü genellikle wilson hastalığında gözlemlenir. GGT, başlıca karaciğerde sentezlenen ancak böbrek, lenfosit ve akciğerlerde de az miktarda bulunan bir enzimdir; detoksifikasyon süreçlerinde önemli rol oynar. Yüksek GGT seviyeleri, hepatobiliyer hastalıkları ve ilaç kaynaklı karaciğer hasarını düşündürebilir. Çalışmalar, GGT seviyelerinin metabolik sendrom ve kardiyovasküler riskleri öngörmeye de rol oynayabileceğini öne sürmektedir; çünkü GGT kolesterol metabolizmasında etkili bir enzimdir (*Adult Jaundice: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment*, n.d.; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; E. S. Björnsson, 2021; FARGO et al., 2017; S. Khan, 2006; Kwon et al., 2023; Markovic et al., 2022; Schaefer & Friedman, 2017; Vuppalanchi et al., 2007).

Protein, albümin, protrombin zamanı veya INR, karaciğerin sentetik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılır. Düşük protein ve albümin seviyeleri ya da yüksek protrombin zamanı veya INR değerleri, karaciğerin sentetik fonksiyonunun azaldığını ve dekompanseasyon geliştiğini gösterebilir. Tam kan sayımındaki trombositopeni ise portal hipertansiyon ve hipersplenizm ile ilişkili olan ilerlemiş karaciğer hastalığına işaret edebilir. Normal albümin seviyesi, viral hepatit veya koledokolitiazis gibi daha akut seyreden bir süreci düşündürmektedir. Buna karşın, protrombin zamanında artış gözlenmesi, uzun süreli sarılık ve k vitamini emiliminde bozukluk nedeniyle k vitamini eksikliği ya da ciddi hepatoselüler

disfonksiyonu işaret edebilir. Parenteral k vitamini uygulamasıyla protrombin zamanının düzelmemesi ise ağır hepatoselüler hasarın bir göstergesidir (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Douglas, 2016; FARGO et al., 2017; A. Jain et al., 2017; Jansen, 2018; ROCHE & KOBOS, 2004; Sullivan & Rockey, 2017).

Başlangıç laboratuvar değerlendirmelerinin ardından sarılığın nedeni belirsiz kalırsa, hepatit paneli ve otoimmün panel gibi ek testler yapılabilir; bunlar anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA) ve anti karaciğer-böbrek mikrozomal (ANTI-LKM) antikorları içerir ve tanıda yol gösterici olabilir (Ahmad, 2014; Douglas, 2016; Jansen, 2018; Merriman & Peters, 2009; Schaefer & Friedman, 2017; Yamada et al., 2009).

2.1.5 Görüntüleme

Sarılığı olan hastalarda görüntüleme yöntemlerinin kullanımı etyolojiyi doğru bir şekilde belirlemeye yardımcı olur. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri arasında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans kolanjiyo pankreatografi (MRCP) bulunurken; invaziv teknikler endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) ve endoskopik ultrasonografiyi (EUS) içerir (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; A. Jain et al., 2017; Shah et al., 2009; Yamada et al., 2009).

USG, en invaziv olmayan ve ekonomik seçenek olarak sarılık hastalarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen yöntemdir ve biliyer tıkanıklık şüphesi durumunda genellikle başlangıç görüntülemesi olarak kullanılır. Bu yöntem noninvaziv, taşınabilir, güvenli ve maliyet açısından uygun bir çözümdür. Bununla birlikte, operatöre bağımlı olması ve obez veya gazı olan hastalarda uygulama zorlukları gibi sınırlamaları mevcuttur. Renkli doppler ultrasonografi ise, portal hipertansiyon ve küçük tümörlerin değerlendirilmesi için ek bilgi sağlar (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Markovic et al., 2022; Tham, 2015).

Kontrastlı BT, hepatobiliyer-pankreatik hastalıklardan şüphelenilen hastalarda sık kullanılan bir diğer görüntüleme tekniğidir. Operatör bağımsızdır ancak maliyeti yüksektir ve iyonlaştırıcı radyasyon içerir (“Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Markovic et al., 2022; Tham, 2015).

Manyetik rezonans (MR) ise odaklanmış karaciğer lezyonlarının tespiti ve benign değişikliklerin malign lezyonlardan ayrımında kullanılır. MRCP ise safra yollarındaki değişiklikleri belirlemede özellikle etkilidir ve biliyer sistem değerlendirilmesinde BT ve ultrasonografiden üstündür. MR ve MRCP işlemleri aynı seansta uygulanabildiği için ek bilgi sağlar (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Markovic et al., 2022).

Safra yollarının detaylı görüntülenmesi gerektiğinde ERCP tercih edilebilir. ERCP, safra stenti yerleştirilmesi gibi tedavi edici işlemler yapabilme özelliğine sahiptir ve bu nedenle tanı koymanın yanı sıra tedavi amaçlı da kullanılabilir (Chen et al., 2018; FARGO et al., 2017; Markovic et al., 2022; Modha, 2015; Shah et al., 2009).

EUS, safra yolu tıkanıklıklarının kitle veya taş kaynaklı olup olmadığını belirlemek amacıyla tercih edilebilir ve gerektiğinde ERCP ile uygulanabilir. EUS, biliyer sistemde lezyonların tespitinde MRCP ile benzer hassasiyete sahiptir ve şüpheli lezyondan biyopsi alınmasına olanak tanır; ancak diğer üst endoskopik işlemler gibi, belirli bir mortalite riski taşır. Sarılık siroz nedeniyle oluşmuşsa, özofagus ve mide varisleri gibi komplikasyonları değerlendirmek için endoskopi yapılması gereklidir (FARGO et al., 2017; Jansen, 2018; Markovic et al., 2022; Tham, 2015; Yamada et al., 2009).

2.1.6 Karaciğer Biyopsisi ve Transient Elastografi

Karaciğer biyopsisi, hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanıyı netleştirmede yetersiz kaldığında düşünülmelidir. Maliyeti, invaziv niteliği ve olası komplikasyonları nedeniyle yalnızca uzman merkezlerde yapılması

önerilen bu işlem, hepatoselüler inflamasyon bulunan hastalarda karaciğer hasarının histolojik şiddetini değerlendirmek için tercih edilir. Karaciğerde odaksal kitle tespit edildiğinde biyopsi, ultrason rehberliğinde gerçekleştirilirken, koagülasyon bozukluğu olan hastalarda ise transjuguler yolla uygulanabilir (Ahmad, 2014; “Approach to the Patient with Jaundice,” 2013; Chowdhury & Mehta, 2023; Jansen, 2018; Khalifa & Rockey, 2020; Ozturk et al., 2022).

Son yıllarda, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak transient elastografi, karaciğer biyopsisinin yerini almaya başlamıştır. Transient elastografi, dalga hızı ölçümüne dayanan ve bu değeri kilopascal cinsinden rapor ederek karaciğer sertliğini belirleyen bir yöntemdir. Kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti, komplikasyon riskinin yok denecek kadar az olması ve sonuçlarının hızlı ve kolay yorumlanabilmesi avantajlarıyla öne çıkar. Ayrıca, antiviral ve diğer tedavi alan hastaların izlenmesinde de kullanılabilmektedir (Khalifa & Rockey, 2020; Ozturk et al., 2022; Selvaraj et al., 2021).

2.1.7 Tedavi

Tedavi, tamamen altta yatan nedene bağlıdır. Örneğin, cilt renklendirici maddelere bağlı yalancı sarılık durumlarında tedaviye gerek duyulmaz. Prehepatik nedenlerden kaynaklanan sarılık vakalarında, esas tedavi altta yatan hastalığa yöneliktir. Hemolitik süreçlerden kaynaklanan sarılık durumunda da tedavi birincil nedenin tedavisiyle sağlanır (Markovic et al., 2022; Tabbara, 1992). Gilbert sendromu, rotor sendromu ve dubin johnson sendromu gibi çoğu durumda ise özel bir tedaviye gerek yoktur (Strassburg, 2010).

Karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, bilirubin seviyelerinin kontrol altına alınabilmesi için karaciğer hastalığının tedavisi önem taşır (Wilson & Williams, 2022). Alkolik hepatit vakalarında tedavi, öncelikle alkol tüketiminin durdurulmasına odaklanır (Kasper et al., 2023). İlaç kaynaklı hepatit durumlarında ise tedavi, şüpheli ilacın kesilmesine yöneliktir (E. S. Björnsson, 2021).

Enfeksiyon kaynaklı sarılıkta, tedavi etken mikroorganizmaya yönelik olup, antiviral, antibakteriyel veya antifungal tedavi uygulanır (Rosenthal & Alrabadi, 2021). Viral hepatit tedavisinde ise günümüzde antiviral ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Jonas, 2000; Lanini et al., 2019). Primer biliyer kolanjit tedavisinde ise ursodeoksikolik asit (UDKA) tercih edilir (Younossi et al., 2019).

Son evre karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer nakli tek seçenek olabilir (Shakil et al., 2000). Obstrüktif sarılığı olan hastalarda ise tedavinin temelini endoskopik prosedürler ve cerrahi müdahaleler oluşturur. Bu durumda amaç, tıkanıklığı gidermek veya hafifletmektir; ERCP bu amaçla tercih edilen başlıca yöntemlerden biridir ve sfinkterotomi, balon dilatasyonu ve stent yerleştirilmesi gibi işlemleri içerir. Malign obstrüksiyonlarda ise cerrahi müdahale genellikle tercih edilen tedavi yöntemidir (Alatise et al., 2020; Hekimoglu et al., 2008; R. S. A. Khan et al., 2023; Kumar, Mohanty, et al., 2023; Modha, 2015).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 22.10.2024 tarihi ve 2024/282 sayısı ile etik uygunluk onayı alınmıştır (EK-1).

3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma, sarılık etyolojisi araştırılan 250 olgunun incelenmesinin amaçlandığı retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel ve tanısal değerlilik çalışmasıdır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği’nde 22.10.2024 ve 20.01.2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Bu çalışmanın evrenini, 01.04.2022- 01.04.2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği’ne başvuran 712 hasta oluşturmaktadır. Tekrarlayan olgu verileri (n=299) ve verisi çalışma için yetersiz olan olgular (n=163) çalışma kapsamına dahil edilmemiştir. Çalışma dahil edilme kriterlerine uyan 250 hastayla gerçekleştirilmiştir.

3.4 Dahil Edilme ve Dışında Tutulma Kriterleri

Gastroenteroloji kliniğine başvuran veya yönlendirilen, total bilirübin düzeyi ≥ 3 mg/dl olan, 18 yaşını doldurmuş ve sarılık etyolojisi araştırılan hastalar dahil edilmiştir.

18 yaş altı, etyoloji tetkik süreci tamamlanmamış ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.5 Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Araçları

Çalışmanın verileri, hastane otomasyon sistemi aracılığıyla elde edilmiştir. Veri toplama sürecinde, hasta kayıtları detaylı bir şekilde incelenmiş ve gerekli bilgiler elektronik hasta takip sisteminden temin edilmiştir. Bu süreçte, hasta verilerinin gizliliği ve mahremiyetine özen

gösterilmiş, ilgili etik kurallar ve veri koruma ilkelerine uygun hareket edilmiştir. Verilerin elde edilmesi için gerekli izinler alınmış ve çalışma için uygun olan kayıtlar sistematik bir şekilde analiz edilmiştir.

3.6 Verilerin Analizi

Araştırma verileri, IBM SPSS 16 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hasta grubuna ilişkin parametrelerin tanımlanmasında, sayı, yüzde, medyan, minimum ve maksimum değerler gibi betimsel istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlenmiştir. Değişkenlerin dağılımlarının normalden farklı olduğu belirlenmiştir. İki bağımsız grup arasındaki non-parametrik verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla bağımsız grup arasındaki sıralı değişkenlerin farkını incelemek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Maligniteyi öngörme potansiyeli olan verilerin değerlendirilmesinde ROC analizi yapılmıştır. ROC analizinde eşik değerlerini belirlemek için Youden indeksi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değerler anlamlı, istatistiksel anlamlılık düzeyi, %95 güven aralığında hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 250 hasta incelenmiştir. Çalışmada ele alınan hasta sayısı hastaların cinsiyet, yaş, direkt bilirübin, indirekt bilirübin ve total bilirübin değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Tüm değerler median (min-max) şeklinde belirtilmiştir.

Erkekler n:147, yaş: 62 (19-94) yıl olarak bulunmuştur. Kadınlar n:103, yaş: 67 (18-95) olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında yaş açısından (kadınlar daha yaşlı) anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.036$) (Tablo 4.1).

Erkeklerde direkt bilirübin:3,43 mg/dL (0.27-15) olarak ölçülmüştür. Kadınlarda direkt bilirübin: 3,36 mg/dL (0.34-14) seviyesindedir. Cinsiyete göre direkt bilirübin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.660$) (Tablo 4.1.)

Erkeklerde indirekt bilirübin:2,01 mg/dL (0.43-12.70) olarak ölçülmüştür. Kadınlarda indirekt bilirübin:1,63 mg/dL (0.60-10.2) olarak ölçülmüştür. Cinsiyete göre indirekt bilirübin değeri arasında (erkeklerde daha yüksek) anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.009$). (Tablo 4.1).

Erkeklerde total bilirübin:5.20 mg/dL (3.05-25) olarak ölçülmüştür. Kadınlarda total bilirübin: 4.84 mg/dL (3.01-20.2) olarak ölçülmüştür. Cinsiyete göre total bilirübin değerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.130$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Yaş ve Bilirübin Değerlerinin Dağılımı

	Cinsiyet	n	Medyan	Min-Max	p
Yaş (yıl)	Erkek	147	62	19-94	0.036*
	Kadın	103	67	18-95	
Direkt Bilirübin (mg/dL)	Erkek	147	3.43	0.27-15.00	0.660*
	Kadın	103	3.36	0.34-14.00	
İndirekt Bilirübin(mg/dL)	Erkek	147	2.01	0.43-12.70	0.009*
	Kadın	103	1.63	0.6-10.20	
Total Bilirübin(mg/dL)	Erkek	147	5.20	3.05-25.00	0.130*
	Kadın	103	4.84	3.01-20.20	

n:sayı, Min-max:Minimum ve Maksimum değer

Çalışmamıza alınan hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre bilirubin fraksiyonlarının hasta sayısı, medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Hasta popülasyonu, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) belirlediği yaş aralıklarına göre gruplandırılmış olup 18-24 yaş aralığında 6’sı erkek 3’ü kadın olmak üzere toplam 9 hasta vardır. 25-44 yaş aralığında 23’ü erkek 17’si kadın olmak üzere toplam 40 hasta vardır. 45-64 yaş aralığında 54’ü erkek 24’ü kadın olmak üzere toplam 78 hasta vardır. 65-74 yaş aralığında 37’si erkek 25’i kadın olmak üzere toplam 62 hasta vardır. 75-84 yaş aralığında 19’u erkek 23’ü kadın olmak üzere toplam 42 hasta vardır. 85 yaş ve üzeri grupta 8’i erkek 11’i kadın olmak üzere toplam 19 hasta vardır. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre; direkt bilirubin değerine bakıldığında en yüksek medyan değeri 85 yaş ve üzeri erkek grubunda, indirekt bilirubin değerine bakıldığında en yüksek medyan değeri 18-24 yaş erkek grubunda ve total bilirubin değerine bakıldığında en yüksek medyan değeri 45-64 yaş erkek grubunda görülmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Bilirubin Fraksiyonları

Yaş Grupları	Cinsiyet	n	Direkt Bilirubin (mg/dL)		İndirekt Bilirubin (mg/dL)		Total bilirubin (mg/dL)	
			Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max
18-24 yaş	Erkek	6	0.55	0.30-3.54	3.52	1.30-5.67	4.97	3.27- 5.97
	Kadın	3	3.36	3.35- 5.21	1.51	1.48- 2.76	4.87	4.83– 7.97
25-44 yaş	Erkek	23	2.68	0.33 –7.64	2.27	0.88-9.61	5.05	3.07-11.36
	Kadın	17	3.85	0.35 –9.40	1.44	0.94-10.2	5.57	3.03-11.84
45-64 yaş	Erkek	54	3.74	0.27 -15	2.02	0.43-12.65	5.66	3.06 -25
	Kadın	24	2.83	0.34-14	1.88	0.6-6.17	4.51	3.01-20.17
65-74 yaş	Erkek	37	3.41	0.66-15	2.0	0.72- 10	4.19	3.15- 25
	Kadın	25	3.10	0.54-10.05	1.63	0.70- 4.48	4.75	3.02- 14.43
75-84 yaş	Erkek	19	3.13	1.26-15	1.56	0.62- 10	4.42	3.05-25.00
	Kadın	23	3.56	0.68-8.34	1.77	0.71- 5.20	4.97	3.02- 12.83
85 yaş ve üzeri	Erkek	8	4.38	0.79-10.70	2.05	1.04- 4.89	3.35	3.35-13.92
	Kadın	11	4.17	1.77-10.93	1.63	0.97-4.25	3.36	3.36- 15.18

n: sayı, Min-max:Minimum ve Maksimum değer

Çalışmada ele alınan hastaların malignite durumuna göre yaş, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve total bilirubin değerlerinin hasta sayısı, medyan değeri, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Malignite mevcut olan grubunun yaş 67 (35-91) yıldır. Malignite olmayan grubun yaş 63 (18-95) yıldır. Malignite mevcut olan ve olmayan gruplar arasında yaş anlamlı (malign grupta yaş daha yüksek) fark olarak bulunmuştur ($p=.045$).

Malignite olan grubun direkt bilirubin değeri 5,84 (1.7-15) mg/dL'dir. Malignite olmayan grubun direkt bilirubin değeri 3,08 (0.27-15) mg/dL'dir. Malignite mevcut olan ve olmayan gruplar arasında, direkt bilirubin değeri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p<.001$).

Malignite olan grubun indirekt bilirubin değeri 2,59 (0.43-10) mg/dL'dir. Malignite olmayan grubun indirekt bilirubin değeri 1,79 (0.6-12,65) mg/dL'dir. Malignite mevcut olan ve olmayan gruplar arasında, indirekt bilirubin değeri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p=.001$).

Malignite mevcut olanların; total bilirubin değeri 8,37 (3.01-25) mg/dL'dir. Malignite mevcut olmayanların; total bilirubin değeri 4,79 (3.02-25) mg/dL'dir. Malignite mevcut olan ve olmayan gruplar arasında, total bilirubin değerleri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p<.001$).

Tablo 4.3. Malignite Durumuna Göre Yaş ve Bilirubin Değerlerinin Dağılımı

	Malignite durumu	n	Medyan	Min-Max	p
Yaş (yıl)	Malign	43	67	35-91	0.045*
	Malign değil	207	63	18-95	
Direkt Bilirubin (mg/dL)	Malign	43	5.84	1.7-15	<0.001*
	Malign değil	207	3.08	0.27-15	
İndirekt Bilirubin (mg/dL)	Malign	43	2.59	0.43-10	0.001*
	Malign değil	207	1.79	0.6-12.65	
Total Bilirubin (mg/dL)	Malign	43	8.37	3.01-25	<0.001*
	Malign değil	207	4.79	3.02-25	

*Mann-Whitney U

Çalışmamıza alınan hastaların etyolojiye göre yaş, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve total bilirubin değerlerinin hasta sayısı, medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Koledokolitiyazis tanılı hasta sayısı 80'dir. Yaş 67 yıl (22-95) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin değeri 3.63 (0.46-10.93) mg/dL'dir. İndirekt bilirubin 1.49 (0.62-5.76) mg/dL'dir. Total bilirubin 5.07 (3.02-16.69) mg/dL olarak tespit edilmiştir.

Kolelitiyazis tanılı hasta sayısı 26, yaş 61 (25-92) yıldır. Direkt bilirubin 3,42 mg/dL (1.37-11.61), indirekt bilirubin 1.36 mg/dL (0.60-4.89) ve total bilirubin 4.79 mg/dL (3.16-15.82) olarak bulunmuştur.

Pankreas tümörü tanılı hasta sayısı 17 olup yaş 74 yıl (35-91) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 7,21 mg/dL (2.80-14), indirekt bilirubin 3.17 mg/dL (0.97-6.17) ve total bilirubin 10.21 mg/dL (3.77-20.17) olarak bulunmuştur.

Dekompanse karaciğer sirozu tanılı hasta sayısı 17 olup, yaş 68 yıl (39-84) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 2,16 mg/dL (0.82-10.58), indirekt bilirubin 2,85 mg/dL (1.56-12.65) ve total bilirubin 4,81 mg/dL (3.02-21.10) olarak tespit edilmiştir.

Kolanjiyelüler karsinomu tanılı hasta sayısı 9 olup, yaş 62 yıl (43-76) olarak tespit edilmiştir. Direkt bilirubin 4,68 mg/dL (2.26-15.00), indirekt bilirubin 1,84 mg/dL (0.75-10.50) ve total bilirubin 6,31 mg/dL (3.01-25.00) olarak ölçülmüştür.

MASLD sekonder karaciğer sirozu tanılı 7 hasta olup, yaş 71 yıl (36-87) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 1,77 mg/dL (0.44-4.28), indirekt bilirubin 2,12 mg/dL (1.10-2.78) ve total bilirubin 3,24 mg/dL (3.02-5.91) olarak bulunmuştur.

Gilbert sendromlu 8 hastanın yaşı 28 (19-76) yıl olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 0,48 mg/dL (0.27-0.85), indirekt bilirubin 4,58 mg/dL (2.41-10.20) ve total bilirubin 5,10 mg/dL (3.19-10.55) olarak ölçülmüştür.

Akut pankreatit tanılı 6 hastanın yaşı 73 yıl (51-94) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 2,55 mg/dL (0.54-4.99), indirekt bilirubin 1,51 mg/dL (0.99-3.26) ve total bilirubin 4,0 mg/dL (3.27-6.29) olarak bulunmuştur.

HBV sekonder karaciğer sirozu olan 6 hastanın yaşı 53,5 yıl (43-69) olarak bulunmuştur. direkt bilirubin 1,19 mg/dL (0.46-1.97), indirekt bilirubin 2,4 mg/dL (2.00-3.07) ve total bilirubin 3,67 mg/dL (3.03-4.28) olarak bulunmuştur.

Toksik hepatit tanılı 6 hastanın yaşı 51 yıl (25-73) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 2,94 mg/dL (1.27-12.50), indirekt bilirubin 2,43 mg/dL (1.15-7.58) ve total bilirubin 5,13 mg/dL (3.16-20.08) olarak ölçülmüştür.

Hepatoselüler karsinom tanılı 6 hastanın yaşı 65 yıl (45-73) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 5,16 mg/dL (2.74-15.00), indirekt bilirubin 2,79 mg/dL (1.82- 10) ve total bilirubin 7,63 mg/dL (4.56-25) olarak ölçülmüştür.

Diğer etyolojik faktörler grubundaki hasta sayısı 62 olup, yaşı 58 yıl (18-92) olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin 2,92 mg/dL (0.33-15), indirekt bilirubin 2,01 mg/dL (0.43-10) ve total bilirubin 4.83 mg/dL (3.05-25) olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

Etyolojik faktör grupları arasında hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p=0.003$). Etyolojik faktör grupları ile direkt bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$). Etyolojik faktör grupları ile indirekt bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$). Etyolojik faktör grupları ile total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$).

Tablo 4.4. Etyolojilere Göre Yaş ve Bilirubin Değerlerinin Tanımlayıcı Verileri

Etyoloji	Yaş (yıl)			Direkt Bilirubin (mg/dL)		İndirekt Bilirubin (mg/dL)		Total Bilirubin (mg/dL)	
	n	Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max
Koledokolitiasis	80	67	22-95	3.63	0.460- 10.93	1.49	0.620-5.760	5.07	3.020-16.690
Kolelitiyazis	26	61	25-92	3.42	1.370-11.61	36	0.600-4.890	4.79	3.160-15.820
Pankreas Tümörü	17	74	35-91	7.21	2.800-14	3.17	0.970-6.170	10.21	3.770-20.170
Dekompanse Karaciğer sirozu	17	68	39-84	2.16	0.820-10.58	2.85	1.560-12.650	4.81	3.020-21.100
Kolanjioselüler karsinom	9	63	43-76	4.68	2.260-15	1.84	0.750-10.500	6.31	3.010-25.000
MASLD sekonder Karaciğer sirozu	7	71	36-87	1.77	0.440-4.28	2.12	1.100-2.780	3.24	3.020-5.910
Gilbert	8	28	19-76	0.48	0.270-0.850	4.58	2.410-10.200	5.10	3.190-10.550
Akut pankreatit	6	73	51-94	2.55	0.540-4.90	1.51	0.990-3.260	4.0	3.270-6.290
HBV sekonder Karaciğer sirozu	6	53.5	43-69	1.19	0.460-1.970	2.40	2.000-3.070	3.67	3.030-4.280
Toksik hepatit	6	51	25-73	2.94	1.270-12.50	2.43	1.150-7.580	5.13	3.160-20.080
Hepatoselüler karsinom	6	65	45-73	5.16	2.740-15	2.79	1.820-10	7.63	4.560-25.000
Diğer	62	58	18-92	2.92	0.330-15	2.01	0.430-10	4.83	3.050-25.000
<i>p</i>	0.003*			<0.001*		<0.001*		<0.001*	
<i>n</i> :sayı, <i>Min-max</i> :Minimum ve Maksimum değer, *Kruskal wallis									

Çalışmada ele alınan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre malignite durumunun hasta sayısı, yüzdelik dağılımı ve toplam değerleri Tablo 4.5’te verilmiştir.

Tüm hasta grubunda malignite varlığı 43 hastada gözlenmiştir. Malignite varlığı tüm grupta en fazla 45-64 yaş grubunda saptanmıştır. Yaş grupları ile malignite durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.182$).

25-44 yaş grubunda malignitesi olan 2 hasta tespit edilmiştir. Hastalardan biri 43 yaşında kadın hasta olup karın ağrısı şikayetiyle başvurmuş ve kolanjiyelüler karsinom tanısı almış. Hastanın direkt bilirubin değeri 5,76 mg/dL, indirekt bilirubin değeri 1,84 mg/dL total bilirubin değeri 7,60 mg/dL olarak bulunmuş. Diğer hasta 35 yaşında kadın hasta olup karın ağrısı şikayetiyle başvurmuş ve pankreas adenokarsinomu tanısı almış. Hastanın direkt bilirubin değeri 4,29 mg/dL, indirekt bilirubin değeri 1,28 mg/dL total bilirubin değeri 5,57 mg/dL olarak bulunmuş.

Tablo 4.5 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Malignite Durumunun Belirlenmesi

Malignite durumu	Yaş Grupları, n (%)						Toplam	p
	18-24 yaş	25-44 yaş	45-64 yaş	65-74 yaş	75-84 yaş	85 yaş ve üzeri		
Malign	0	2 (4.7)	16 (37.2)	13 (30.2)	8 (18.6)	4 (9.3)	43 (100)	0.182*
Malign Olmayan	9	38 (18.4)	62 (30.0)	49 (23.7)	34 (16.4)	15 (7.2)	207 (100)	

* Ki-kare

Çalışmamıza alınan hastaların konjugasyon durumuna göre malignite mevcut ve malignite mevcut olmayan grupların hasta sayısı, yüzdelik dağılımı ve toplam değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Malign hasta grubunda unkonjuge hiperbilirubinemi gözlenmemiştir ($n=0$, %0). Malign olmayıp unkonjuge hiperbilirubinemi saptanan hastalar, hasta grubunun %23,2’sini ($n=58$) oluşturmaktadır. Genel olarak, tüm hastaların %23,2’sinde ($n=58$) unkonjuge hiperbilirubinemi gözlenmiştir (Tablo 4.6).

Malign hasta grubunda konjuge hiperbilirubinemi görülen hastalar, tüm populasyonun %17,2'sini (n=43) oluşturmaktadır. Malign olmayıp konjuge hiperbilirubinemi saptanan hastalar, hasta grubunun %59,6'sını (n=149) oluşturmaktadır. Genel olarak, tüm hastaların %76,8'inde (n=192) konjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır (Tablo 4.6). Konjugasyon durumu ile malignite durumunu arasında anlamlılık (malignite olanlarda konjuge hiperbilirubinemi daha yüksek) bulunmaktadır (p<.001).

Cinsiyetlere göre malignite durumu incelendiğinde; hastaların %58,8'i (147) erkek olup, %10,4'ünde (26) malignite mevcuttur. Hastaların %41,2'si kadın olup, %6,8'inde malignite mevcuttur. Malignite durumu ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.807).

Tablo 4.6. Hiperbilirubinemi ve Cinsiyete Göre Malignite Durumunun Dağılımı

		Malignite Durumu, n (%)			p
Konjugasyon Durumu (%)		Malign	Malign Değil	Toplam	
	Unkonjuge*	0	58 (23.2)	58 (23.2)	<0.001***
	Konjuge**	43 (17.2)	149 (59.6)	192 (76.8)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	26 (10.4)	121 (48.4)	147 (58.8)	0.807***
	Kadın	17 (6.8)	86 (34.4)	103 (41.2)	

*Unkonjuge= direkt bilirubin/total bilirubin < 0.5, **konjuge= direkt bilirubin/total bilirubin ≥ 0.5, ***ki-kare

Çalışmamıza alınan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre etyolojik faktörlerinin hasta sayısı, yüzdelik dağılımı ve toplam değerleri Tablo 4.7'de verilmiştir. Tüm hastalar arasında en sık görülen etyolojik faktör koledokolitiazis olup 80 hastada gözlenmiştir. Koledokolitiazis görülen hastaların %53,80'i (n=43) erkek, %46,2'si (n=37) kadınlardan oluşmaktadır. Erkeklerde en sık 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise 65-74 yaş grubunda koledokolitiazis görüldüğü saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda ikinci sıklıkta görülen etyolojik faktör kolelitiazis olup 26 hastada gözlenmiştir. Kolelitiazis görülen hastaların %69,20'si (n=18) erkek, %30,80'i (n=8) kadındır. Erkeklerde ve kadınlarda en sık 45-64 yaş grubunda kolelitiazis saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda pankreas tümörü, dekompanse karaciğer sirozu ile birlikte en sık görülen üçüncü etyolojik neden olup 17 hastada gözlenmiştir. Pankreas tümörü görülen hastaların %47,10'u (n=8) erkek, %52,90'ı (n=9) kadındır. Erkeklerde en sık 65-74 ve 75-84 yaş gruplarında, kadınlarda ise 45-64 yaş grubunda pankreas tümörü görüldüğü saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda dekompanse karaciğer sirozu 17 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %52,90'ı (n=9) erkek, %47,10'u (n=8) kadındır. Erkeklerde en sık 45-64 grubunda, kadınlarda ise 45-64 ve 64-75 yaş gruplarında dekompanse karaciğer sirozu görüldüğü saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda dördüncü sıklıkta görülen etyolojik faktör kolanjiyelüler karsinom olup 9 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %33,30'u (n=3) erkek, %66,70'i (n=6) kadındır. Kolanjiyelüler karsinom en sık 45-64 yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda beşinci sıklıkta görülen etyolojik faktör gilbert sendromu olup 8 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %75'i (n=6) erkek, %25'i (n=2) kadındır. Gilbert sendromu en sık 25-44 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda altıncı sıklıkta görülen etyolojik faktör MASLD sekonder karaciğer sirozu olup 7 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %42,90'ı (n=3) erkek, %57,10'u (n=4) kadındır. MASLD sekonder karaciğer sirozu en sık 65-74 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda yedinci sıklıkta görülen etyolojik faktör akut pankreatit olup 6 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %66,70'i (n=4) erkek, %33,30'u (n=2) kadındır. Akut pankreatit en sık 65-74 ve 75-84 yaş gruplarında saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda sekizinci sıklıkta görülen etyolojik faktör HBV sekonder karaciğer sirozu olup 6 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %66,70'i (n=4) erkek, %33,30'u (n=2) kadındır. HBV sekonder karaciğer sirozu en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda dokuzuncu sıklıkta görülen etyolojik faktör toksik hepatit olup 6 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %83,30'u (n=5) erkek, %16,70'i (n=1) kadındır. Toksik hepatit en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda onuncu sıklıkta görülen etyolojik faktör hepatoselüler karsinom olup 6 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların %100'ü (n=6) erkeklerden oluşmaktadır, kadınlarda ise vaka saptanmamıştır. Hepatoselüler karsinom en sık 45-64 ve 65-74 yaş gruplarında saptanmıştır. Çalışmaya katılanlar arasında, diğer etyolojik faktörler grubuna dahil edilen 62 hasta yer almaktadır. Bu grup içinde gözlenen nedenler arasında, otoimmün hepatit tanılı 5 hasta, primer biliyer kolanjit tanılı 4 hasta ve alkolik karaciğer sirozu tanılı 4 hasta bulunmaktadır. Kardiyak siroz, kolon kanseri karaciğer metastazı, Klatskin tümörü, akut kolanjit ve Crigler-Najjar Tip 2 sendromu her biri 3 hasta ile temsil edilmiştir. Bunun yanında, hepatit C virüsüne bağlı sekonder karaciğer sirozu, akut hepatit B virüsü enfeksiyonu, akut hepatit A virüsü enfeksiyonu, koledok tümörü ve biliyer sepsis ise her biri 2 hastada görülmüştür. Daha nadir olarak, aşağıdaki etyolojik faktörlerin her biri birer hastada tespit edilmiştir: Akut kolesistit, duodenum adenokarsinomu, lenfoma, mide tümörü, akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu, Budd-Chiari sendromuna bağlı sekonder karaciğer sirozu, hemokromatozis, Wilson hastalığı, primer sklerozan kolanjit, iskemik hepatit, nonsirotik portal hipertansiyon, septik şok, postkolesistektomi sendromu, IgG4 ilişkili hastalık, herediter sferositoz, juxtapapiller divertikül, duodenum divertikülü, gastrointestinal kanama, pankreatik divizum, aplastik anemi, distal koledok anatomik darlığı, koledok anatomisinde değişiklik ve beta talasemi minör. Bu hastaların %61,30'u (n=38) erkek, %38,70'i (n=24) kadındır. Diğer etyolojiler en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tablo 4.7 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Etyolojilerin Dağılımı

Etyoloji	Cinsiyet	Yaş Grupları, n (%)						Toplam
		18-24 yaş	25-44 yaş	45-64 yaş	65-74 yaş	75-84 yaş	85 yaş ve üzeri	
Koledokolitiazis	Erkek	0	8 (10)	12 (15)	11(13.8)	9 (11.3)	3 (3.8)	43(53.8)
	Kadın	2 (2.5)	7 (8.8)	6 (7.5)	9 (11.3)	7 (8.8)	6 (7.5)	37(46.3)
	Toplam	2 (2.5)	15(18.8)	18(22.5)	20 (25)	16 (20)	9(11.3)	80 (100)
Kolelitiazis	Erkek	0	1 (3.8)	9 (34.6)	3 (17.6)	2 (7.7)	1 (3.8)	18(69.2)
	Kadın	0	2 (7.7)	3 (11.5)	1 (5.9)	2 (7.7)	0	8 (30.8)
	Toplam	0	3 (11.5)	12 (46.2)	4 (23.5)	4 (15.4)	1 (3.8)	26 (100)
Pankreas Tümörü	Erkek	0	0	1 (5.9)	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (5.9)	8 (47.1)
	Kadın	0	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	9 (52.9)
	Toplam	0	1 (5.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	5 (29.4)	3 (17.6)	17(100)
Dekompanse Karaciğer Sirozu	Erkek	0	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	9 (52.9)
	Kadın	0	0	3 (17.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	0	8(47.1)
	Toplam	0	2 (11.8)	6 (35.3)	5 (29.4)	4(23.5)	0	17 (100)
Kolanjioselüler Karsinom	Erkek	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	3 (33.3)
	Kadın	0	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	6 (66.7)
	Toplam	0	1 (11.1)	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	9 (100)
Maslı Sekonder Karaciğer Sirozu	Erkek	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	3 (42.9)
	Kadın	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	4 (57.1)
	Toplam	0	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (42.9)	0	2 (28.6)	7 (100)
Gilbert Sendromu	Erkek	2 (25)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	6 (75)
	Kadın	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	2 (25)
	Toplam	2 (25)	4 (50)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	8 (100)
Akut Pankreatit	Erkek	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)
	Kadın	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
	Toplam	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (100)
HBV Sekonder Karaciğer Sirozu	Erkek	0	1 (16.7)	3 (50)	0	0	0	4 (66.7)
	Kadın	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
	Toplam	0	1 (16.7)	3 (50)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (100)
Toksik Hepatit	Erkek	0	1 (16.7)	3 (50)	1 (16.7)	0	0	5 (83.3)
	Kadın	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
	Toplam	0	2 (33.3)	3 (50)	1 (16.7)	0	0	6 (100)
Hepatoselüler Karsinom	Erkek	0	0	3 (50)	3 (50)	0	0	6 (100)
	Kadın	0	0	0	0	0	0	0
	Toplam	0	0	3 (50)	3 (50)	0	0	6 (100)
Diğer	Erkek	4 (6.5)	6(9.7)	16(25.8)	9 (14.5)	1 (1.6)	2 (3.2)	38(61.3)
	Kadın	1 (1.6)	4 (6.5)	6 (9.7)	4 (6.5)	8 (12.9)	1 (1.6)	24 (38.7)
	Toplam	5 (8.1)	10(16.1)	22 (35.5)	13 (21)	9 (14.5)	3 (4.8)	62 (100)

n: sayı, %:yüzde

Etyolojilerin cinsiyet ve yaş gruplarına göre analizi tablo 4.8’de verilmiştir. Etyolojik faktörler ile cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.269). Etyolojik faktörler ile yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.169).

Tablo 4.8 Etyolojilerin Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Analizi

		Etyoloji, n (%)												p
		Koledokolitiyazis	Kolelitiyazis	Pankreas Tümörü	Dekompansan Karaciğer Sirozu	Kolanjioselüler Karsinom	Maslı Sekonder Karaciğer Sirozu	Gilbert Sendromu	Akut Pankreatit	HBV Sekonder Karaciğer Sirozu	Toksik Hepatit	Hepatoselüler Karsinom	Diğer	
Cinsiyet	Erkek	43(53.8)	18(69.2)	8 (47.1)	9 (52.9)	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (75)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	38(61.3)	0.269*
	Kadın	37(46.3)	8 (30.8)	9 (52.9)	8(47.1)	6 (66.7)	4 (57.1)	2 (25)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	24 (38.7)	
Yaş Grupları	18-24 yaş	2 (2.5)	0	0	0	0	0	2 (25)	0	0	0	0	5 (8.1)	0.169*
	25-44 yaş	15(18.8)	3 (11.5)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (11.1)	1 (14.3)	4 (50)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	10(16.1)	
	45-64 yaş	18(22.5)	12 (46.2)	4 (23.5)	6 (35.3)	4 (44.4)	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	22 (3.5)	
	65-74 yaş	20 (25)	4 (23.5)	4 (23.5)	5 (29.4)	3 (33.3)	3 (42.9)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	13 (21)	
	75-84 yaş	16 (20)	4 (15.4)	5 (29.4)	4(23.5)	1 (11.1)	0	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	9 (14.5)	
	85 yaş ve üzeri	9(11.3)	1 (3.8)	3 (17.6)	0	0	2 (28.6)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (4.8)	

*Ki-kare

Çalışmamıza alınan hastaların başvuru şikâyetleri ve bilirubin konjugasyon durumunun etyolojilere göre dağılımı Tablo 4.9’da verilmiştir. Başvuru şikâyetlerinin ve konjugasyon durumunun etyolojilere göre dağılımı incelendiğinde:

Koledokolitiazis olgularında en sık karın ağrısı (%24,40, n=61) şikâyeti görülmüştür. Sarılık (%3,20, n=8) ve bulantı/kusma (%1,60, n=4) diğer sık görülen şikâyetler arasındadır. Koledokolitiazis tanılı 76 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 4 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Kolelitiazis olgularında en sık karın ağrısı (%6,80, n=17) şikâyeti görülmüştür. Sarılık (%1,20, n=3) ve bulantı/kusma (%0,80, n=2) diğer sık görülen şikâyetlerdir. Kolelitiazis tanılı 24 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 2 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Pankreas tümörü olgularında en sık karın ağrısı (%2,80, n=7) ve sarılık (%2,00, n=5) şikâyetleri görülmüştür. Bununla birlikte bulantı/kusma (%1,20, n=3) şikâyeti de görülmüştür. Pankreas tümörü tanılı 17 hastada konjuge hiperbilirubinemi gözlenmiş olup unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmamıştır.

Dekompanse karaciğer sirozu olgularında en sık bilinç bozukluğu ve bacakta/karında şişlik (%1,60, n=4) şikâyetleri görülmüştür. Kanlı kusma/dışkılama (%1,20, n=3) ve halsizlik (%0,80, n=2) de diğer başvuru şikâyetleri arasındadır. Dekompanse karaciğer sirozlu 6 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 11 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Kolanjiyelüler karsinom olgularında en sık karın ağrısı (%1,60, n=4) ve sarılık (%1,20, n=3) şikâyetleri görülmüştür. Kolanjiyelüler karsinom tanılı 9 hastada konjuge hiperbilirubinemi gözlenmiş olup unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmamıştır.

MASLD sekonder karaciğer sirozu olgularında en sık kontrol amaçlı başvuru (%2,00, n=5) ve bacakta/karında şişlik (%0,80, n=2) görülmüştür. MASLD sekonder karaciğer sirozlu 3 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 4 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Gilbert sendromu olgularında görülen şikâyetler arasında en sık sarılık (%1.60, n=4), karın ağrısı (%0,8, n=2) ve bulantı/kusma (%0,8, n=2) bulunmaktadır. Gilbert sendrom tanılı 8 hastada unkonjuge hiperbilirubinemi gözlenmiş olup konjuge hiperbilirubinemi saptanmamıştır.

Akut pankreatit olgularında en sık karın ağrısı (%2, n=5) şikâyeti görülmüştür. Ayrıca sarılık (%0,4, n=1) da başvuru şikâyetleri arasında yer almıştır. Akut pankreatitli 5 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 1 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

HBV sekonder karaciğer sirozu olgularında en sık kontrol amaçlı başvuru (%2,4, n=6) görülmüştür. HBV sekonder karaciğer sirozlu 6 hastada unkonjuge hiperbilirubinemi gözlenmiş olup konjuge hiperbilirubinemi saptanmamıştır.

Toksik hepatit olgularında en sık sarılık (%0,8, n=2) ve bulantı/kusma (%0,8, n=2) şikâyetleri görülmüştür. Toksik hepatitli 4 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 2 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Hepatoselüler karsinom olgularında en sık bacadakta/karında şişlik (%1,2, n=3) şikâyeti ve kontrol amaçlı başvuru (%0,8, n=2) yapıldığı görülmüştür. Hepatoselüler karsinomlu 6 hastada konjuge hiperbilirubinemi gözlenmiş olup unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmamıştır.

Diğer etyolojik faktörler grubunda en sık karın ağrısı (%8,8, n=22) ve sarılık (%5,2, n=13) şikâyetleri görülmüştür. Diğer etyolojik faktörlere sahip 42 hastada konjuge hiperbilirubinemi, 20 hastada ise unkonjuge hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Hastaların başvuru şikâyetleri ile etyolojik faktörler arasında yapılan analiz sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Konjugasyon durumu ile etyolojiler arasında yapılan analizde anlamlı (konjuge hiperbilirubinemi daha fazla görülmüş) bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4.9 Başvuru Şikâyetlerinin ve Hiperbilirubinemi Durumunun Etyolojilere Göre Dağılımı

		Etyoloji, n (%)												Toplam	p
		Koledokolitiazis	Kolelitiazis	Pankreas Tm	Dekompense Kc Sirozu	Kolanjioselüler Karsinom	Masld Sek Kc Sirozu	Gilbert	Akut Pankreatit	HBV Sekonder Kc Sirozu	Toksik Hepatit	Hepatoselüler Karsinom	Diğer		
Başvuru Şikâyeti	Karın Ağrısı	61 (24.4)	17 (6.8)	7 (2.8)	1 (0.4)	4 (1.6)	0	2 (0.8)	5 (2.0)	0	1 (0.4)	0	22 (8.8)	120 (48.0)	<.001*
	Sarılık	8 (3.2)	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	13 (5.2)	43 (17.2)	
	Bulantı/Kusma	4 (1.6)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	15 (6.0)	
	Kasıntı	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	5 (2.0)	7 (2.8)	
	Ateş	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.0)	
	Halsizlik	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.2)	10 (4.0)	
	Bilinç Bozukluğu	1 (0.4)	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.0)	
	Kontrol	0	1 (0.4)	0	0	0	5 (2.0)	0	0	6 (2.4)	0	2 (0.8)	9 (3.6)	23 (9.2)	
	Bacakta/Karında Sislik	0	1 (0.4)	0	4 (1.6)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	3 (1.2)	4 (1.6)	14 (5.6)	
	Kanlı Kusma/Dışkılama	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.0)	8 (3.2)	
Bilirubin Konjugasyonu	Unkonjuge	4 (1.6)	2 (0.8)	0	11 (4.4)	0	4 (1.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	6 (2.4)	2 (0.8)	0	20 (8.0)	58 (23.2)	<.001*
	Konjuge	76 (30.4)	24 (9.6)	17 (6.8)	6 (2.4)	9 (3.6)	3 (1.2)	0	5 (2.0)	0	4 (1.6)	6 (2.4)	42 (16.8)	192 (76.8)	

*Fisher's exact test

Çalışmamıza alınan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre başvuru şikâyetlerinin hasta sayısı, yüzdelik dağılımı ve toplam değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tüm hasta grubunda karın ağrısı en sık görülen başvuru şikâyeti olup 120 hastada gözlenmiştir. Karın ağrısı görülen hastaların %56,70'i (n=68) erkek, %43,30'u (n=52) kadındır. Erkeklerde en sık 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 45-64 ve 75-84 yaş gruplarında karın ağrısı saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda sarılık ikinci sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 43 hastada gözlenmiştir. Sarılık görülen hastaların %67,40'ı (n=29) erkek, %32,60'ı (n=14) kadındır. Erkeklerde en sık 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 65-74 yaş grubunda sarılık saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda kontrol amaçlı başvuru üçüncü sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 23 hastada gözlenmiştir. Kontrol amaçlı başvuru yapan hastaların %65,20'si (n=15) erkek, %34,80'i (n=8) kadındır. Kontrol amaçlı başvuru en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda bulantı/kusma dördüncü sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 15 hastada gözlenmiştir. Bulantı/kusma görülen hastaların %53,30'u (n=8) erkek, %46,70'i (n=7) kadındır. Erkeklerde en sık 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 25-44 ve 75-84 yaş gruplarında bulantı/kusma saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda bacakta/karında şişlik beşinci sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 14 hastada gözlenmiştir. Bacakta/karında şişlik görülen hastaların %78,60'ı (n=11) erkek, %21,40'ı (n=3) kadındır. Bacakta/karında şişlik en sık 65-74 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda halsizlik altıncı sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 10 hastada gözlenmiştir. Halsizlik görülen hastaların %30'u (n=3) erkek, %70'i (n=7) kadındır. Halsizlik en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda kanlı kusma/dışkılama yedinci sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 8 hastada gözlenmiştir. Kanlı kusma/dışkılama görülen hastaların %50'si (n=4) erkek,

%50'si (n=4) kadındır. Kanlı kusma/dışkılama en sık 45-64 ve 65-74 yaş gruplarında saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda kaşıntı sekizinci sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 7 hastada gözlenmiştir. Kaşıntı görülen hastaların %57,10'u (n=4) erkek, %42,90'ı (n=3) kadındır. Kaşıntı en sık 45-64 yaş grubunda saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda ateş dokuzuncu sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 5 hastada gözlenmiştir. Ateş görülen hastaların %40'ı (n=2) erkek, %60'ı (n=3) kadındır. Ateş en sık 25-44 ve 45-64 yaş gruplarında saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda bilinç bozukluğu dokuzuncu sıklıkta görülen başvuru şikâyeti olup 5 hastada gözlenmiştir. Bilinç bozukluğu görülen hastaların %60'ı (n=3) erkek, %40'ı (n=2) kadındır. Bilinç bozukluğu en sık 45-64 ve 75-84 yaş gruplarında saptanmıştır.

Tablo 4.10 Yaş Gruplarına ve Cinsiyet Göre Başvuru Şikâyetleri

Başvuru Şikâyeti	Cinsiyet	Yaş Grupları, n(%)						Toplam
		18-24 yaş	25-44 yaş	45-64 yaş	65-74 yaş	75-84 yaş	85 yaş ve üzeri	
Karın Ağrısı	Erkek	3 (2.5)	11 (9.2)	21 (17.5)	20 (16.7)	11 (9.2)	2 (1.7)	68 (56.7)
	Kadın	1 (0.8)	7 (5.8)	15 (12.5)	10 (8.3)	15 (12.5)	4 (3.3)	52 (43.3)
	Toplam	4 (3.3)	18 (15.0)	36 (30.0)	30 (25.0)	26 (21.7)	6 (5.0)	120 (100)
Sarılık	Erkek	1 (2.3)	5 (11.6)	11 (25.6)	5 (11.6)	3 (7.0)	4 (9.3)	29 (67.4)
	Kadın	2 (4.7)	3 (7.0)	2 (4.7)	4 (9.3)	1 (1.3)	2 (4.7)	14 (32.6)
	Toplam	3 (7.0)	8 (18.6)	13 (30.2)	9 (20.9)	4 (9.3)	6 (14.0)	43 (100)
Bulantı/Kusma	Erkek	0	2 (13.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	8 (53.3)
	Kadın	0	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	7 (46.7)
	Toplam	0	4 (26.7)	4 (26.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	15 (100)
Kaşıntı	Erkek	0	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	4 (57.1)
	Kadın	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (42.9)
	Toplam	0	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	1 (14.3)	7 (100)
Ateş	Erkek	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	2 (40.0)
	Kadın	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	3 (60.0)
	Toplam	0	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	5 (100)

Tablo 4.10 (devam) Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Başvuru Şikâyetleri

Başvuru Şikâyeti	Cinsiyet	Yaş Grupları, n(%)						Toplam
		18-24 yaş	25-44 yaş	45-64 yaş	65-74 yaş	75-84 yaş	85 yaş ve üzeri	
Halsizlik	Erkek	0	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)
	Kadın	0	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	7 (70.0)
	Toplam	0	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	10 (100)
Bilinç Bozukluğu	Erkek	0	0	2 (40.0)	0	1 (20.0)	0	3 (60.0)
	Kadın	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	2 (40.0)
	Toplam	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0	5 (100)
Bacakta /Karında Şişlik	Erkek	0	0	4 (28.6)	4 (28.6)	3 (21.4)	0	11 (78.6)
	Kadın	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)
	Toplam	0	0	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)	1 (7.1)	14 (100)
Kanlı Kusma/Dışkılama	Erkek	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	4 (50.0)
	Kadın	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	4 (50.0)
	Toplam	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (100)
Kontrol Amaçlı Başvuru	Erkek	1 (4.3)	3 (13.0)	7 (30.4)	4 (17.4)	0	0	15 (65.2)
	Kadın	0	1 (4.3)	2 (8.7)	4 (17.4)	0	1 (4.3)	8 (34.8)
	Toplam	1 (4.3)	4 (17.4)	9 (39.1)	8 (34.8)	0	1 (4.3)	23 (100)

n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların başvuru şikâyetlerinin malignite ve bilirubin konjugasyon durumuna göre hasta sayısı, yüzdelik dağılımı ve toplam değerleri Tablo 4.11’de verilmiştir.

Başvuru şikâyetlerinin malignite durumuna göre dağılımı incelendiğinde; çalışmada, malignite tespit edilen ve karın ağrısı şikâyeti eşlik eden hastaların oranı %6,4 (n=16) olarak belirlenmiştir. Malignite tespit edilmeyen ancak karın ağrısı ile başvuran hastaların oranı ise %41,6 (n=104) olarak saptanmıştır. Karın ağrısı, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 13 hasta (%5,2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 107 hasta (%42,8) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 120 hasta (%48) bu şikâyetle başvurmuştur.

Sarılık, malignite tespit edilen hastalarda %4,8 (n=12) oranında gözlenmiştir. Malignite olmayan hastalarda ise bu oran %12,4 (n=31) olarak kaydedilmiştir. Sarılık, unkonjuge

hiperbilirubinemi grubunda 7 hasta (%2,8) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 36 hasta (%14,4) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 43 hasta (%17,2) bu şikâyetle başvurmuştur.

Bulantı ve kusma, malignite tespit edilen hastalarda %1,6 (n=4) oranında görülürken, malignite tespit edilmeyen hastalarda %4,4 (n=11) olarak tespit edilmiştir. Bulantı/kusma, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 3 hasta (%1,2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 12 hasta (%4,8) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 15 hasta (%6) bu şikâyetle başvurmuştur.

Kaşıntı, malignite tespit edilen hastalarda %0,8 (n=2) oranında saptanmış, malignite tespit edilmeyen hastalarda ise %2 (n=5) oranında kaydedilmiştir. Kaşıntı, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 2 hasta (%0,8) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 5 hasta (%2) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 7 hasta (%2,8) bu şikâyetle başvurmuştur.

Ateş, malignite tespit edilen hastalarda %0,4 (n=1) oranında tespit edilirken, malignite tespit edilmeyen hastalarda bu oran %1,6 (n=4) olarak gözlenmiştir. Ateş, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda hasta görülmemiş (%0), konjuge hiperbilirubinemi grubunda 5 hasta (%2) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 5 hasta (%2) bu şikâyetle başvurmuştur.

Halsizlik, malignite tespit edilen hastalarda %0,4 (n=1) oranında görülürken, malignite tespit edilmeyen hastalarda %3,6 (n=9) oranında gözlenmiştir. Halsizlik, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 3 hasta (%1,2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 7 hasta (%2,8) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 10 hasta (%4) bu şikâyetle başvurmuştur.

Bilinç Bozukluğu, malignite tespit edilen hastalarda gözlenmemiştir (%0). Malignite tespit edilmeyen hastalarda ise bu oran %2 (n=5) olarak kaydedilmiştir. Bilinç bozukluğu, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 3 hasta (%1,2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 2 hasta (%0,8) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 5 hasta (%2) bu şikâyetle başvurmuştur.

Kontrol Amaçlı Başvuru, malignite tespit edilen hastalarda %0,8 (n=2) oranında görülmüştür. Malignite tespit edilmeyen hastalarda ise bu oran %8,4 (n=21) olarak kaydedilmiştir. Kontrol amacıyla başvuru, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 19 hasta

(%7,6) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 4 hasta (%1,6) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 23 hasta (%9,2) bu şikâyetle başvurmuştur.

Bacakta/karında şişlik, malignite tespit edilen hastalarda %1,6 (n=4) oranında saptanmıştır. Malignite tespit edilmeyen hastalarda ise bu oran %4 (n=10) olarak belirlenmiştir. Bacakta/karında şişlik, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 3 hasta (%1,2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 11 hasta (%4,4) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 14 hasta (%5,6) bu şikâyetle başvurmuştur.

Kanlı kusma/dışkılama, malignite tespit edilen hastalarda %0,4 (n=1) oranında görülmüştür. Malignite tespit edilmeyen hastalarda ise bu oran %2,8 (n=7) olarak kaydedilmiştir. Kanlı kusma/dışkılama, unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda 5 hasta (%2) ve konjuge hiperbilirubinemi grubunda 3 hasta (%1,2) olarak tespit edilmiştir ve toplamda 8 hasta (%3,2) bu şikâyetle başvurmuştur.

Malignite durumu ve bireylerin başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.327$). Konjugasyon durumu ile bireylerin başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında anlamlı (konjuge hiperbilirubinemi daha yüksek) fark bulunmaktadır ($p<0.001$).

Tablo 4.11 Başvuru Şikâyetlerinin Malignite ve Hiperbilirubinemi Durumuna Göre Dağılımı

		Başvuru Şikâyeti, n(%)										Toplam	p
		Karın Ağrısı	Sarılık	Bulantı/ Kusma	Kaşıntı	Ateş	Halsizlik	Bilinç Bozukluğu	Kontrol	Bacakta/ Karında Sislik	Kanlı Kusma/ Dışkılama		
Malignite	Malign	16 (6.4)	12 (4.8)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	43 (17.2)	
	Malign Değil	104 (41.6)	31 (12.4)	11 (4.4)	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (3.6)	5 (2.0)	21 (8.4)	10 (4.0)	7 (2.8)	207 (82.8)	0.327***
	Toplam	120 (48.0)	43 (17.2)	15 (6.0)	7 (2.8)	5 (2.0)	10 (4.0)	5 (2.0)	23 (9.2)	14 (5.6)	8 (3.2)	250 (100)	
Bilirubin Konjugasyonu	*Unkonjuge	13 (5.2)	7 (2.8)	3(1.2)	2(0.8)	0	3(1.2)	3(1.2)	19(7.6)	3(1.2)	5(2)	58(23.2)	
	Konjuge	107(42.8)	36(14.4)	12(4.8)	5(2)	5(2)	7(2.8)	2(0.8)	4(1.6)	11(4.4)	3(1.2)	192(76.8)	<0.001*
	Toplam	120(48)	43(17.2)	15(6)	7(2.8)	5(2)	10(4)	5(2)	23(9.2)	14(5.6)	8(3.2)	250(100)	

*Unkonjuge= direkt bilirubin/total bilirubin < 0.5, **konjuge= direkt bilirubin/total bilirubin ≥ 0.5, ***Ki-kare

Malign ve malign olmayan grupların ayırımında ROC analizi sonuçları Tablo 4.12'de sunulmaktadır. Yaş değerinin malignite durumunu tahmin etmede ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.597 olduğunu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p=0.04$). Buna göre; yaşın eşik değeri >65.50 yıl olarak belirlenmiştir. Yaşın 65.50 yılın üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı (sensitivite) %55,8, özgüllüğü (spesifite) %54,1 olarak bulunmuştur.

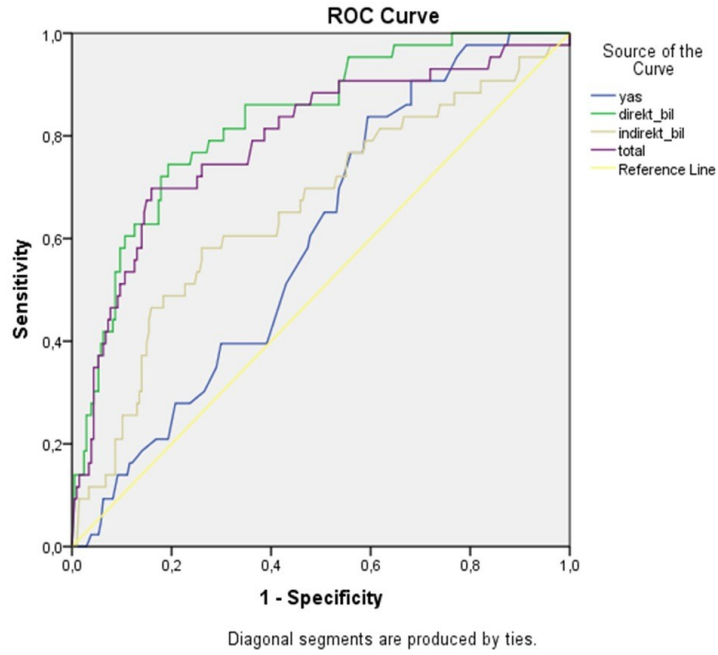
Direkt bilirubin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.829 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). Buna göre; direkt bilirubin eşik değeri >4.28 mg/dL olarak belirlenmiştir. Direkt bilirubin 4.28 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %76.7 ve özgüllüğü %75.8 olarak bulunmuştur.

İndirekt bilirubin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.658 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). Buna göre; indirekt bilirubin eşik değeri >2.03 mg/dL olarak belirlenmiştir. İndirekt bilirubin 2.03 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %60.5 ve özgüllüğü %60.9 olarak bulunmuştur.

Total bilirubin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.792 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). Buna göre; total bilirubin eşik değeri >6.15 mg/dL olarak belirlenmiştir. Total bilirubin 6.15 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %74.4 ve özgüllüğü %73.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 ROC Analizi

	Eşik Değeri	AUC (%95 GA)	<i>p</i>	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Yaş (yıl)	>65.50	0.597(0.515-0.679)	0.04	55.8	54.1
Direkt Bilirubin (mg/dL)	>4.28	0.829 (0.763-0.894)	<0.001	76.7	75.8
İndirekt bilirubin (mg/dL)	>2.03	0.658 (0.563-0.752)	<0.001	60.5	60.9
Total Bilirubin (mg/dL)	>6.15	0.792 (0.712-0.873)	<0.001	74.4	73.9

**Şekil 4.1. Maligniteyi Öngörmeye Değişkenlerin Değeri**

5. TARTIŞMA

250 sarılıklı olgunun analiz edildiği bu çalışmada benign durumlara göre malignite olgularında yaş (67) ve bilirubin değerleri (T.bil 8.37 mg/dl) daha yüksek saptanmıştır. (Benign grupta yaş ort 63, T.Bil:4.79 mg/dl.)

Sarılık, çeşitli nedenlerle serum total bilirubin düzeyinin 3 mg/dL'yi aşması durumunda mukoza ve ciltte sarı renk değişikliği ile kendini gösterir. Erişkinlerde sarılık, farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir ve bu nedenlerin ayırt edilmesi tanı ve tedavi sürecini kolaylaştırır. Sarılıklı hastaların değerlendirilmesinde öykü alma ve fizik muayene önemli bir yere sahiptir. Sarılıkla başvuran hastaların değerlendirilmesi; demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, etyolojik nedenlerin ortaya koyulması ve klinik yaklaşımların iyileştirilmesi açısından önemli katkılar sunabilir. Ayrıca, bu süreç sağlık hizmetlerinin planlanması ve kaynakların etkin kullanımı açısından da değer taşımaktadır.

Çalışmamızda toplam 250 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 60.94 ± 17.89 yıl olup, yaş aralığı 18 ile 95 yıl arasında değişmektedir. Erkek 147 hasta, yaş medyan değeri 62 yıl ve yaş aralığı 19-94 yıl arasında yer almaktadır. Kadın hastaların sayısı 103, yaş medyan değeri 67 yıl ve yaş aralığı ise 18-95 yıl arasında değişim göstermektedir. Çalışmamızda cinsiyetler arasında yaş açısından (kadınlar daha yaşlı) anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.036$).

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada toplam 185 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 91'i kadın, 94'ü erkek olup, yaş ortalamaları $76,5 \pm 7,5$ olarak tespit edilmiştir (Köker et al., 2021).

Aklesso ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmaya 177'si erkek 73'ü kadın olmak üzere 250 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $45,07 \pm 14,29$ yıl (15-95 yaş) olup, en sık görülen yaş aralığı 50-69 yaş (%44,75) idi (Aklesso et al., 2020).

Keshaw ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada 676 HCC hastası Groote Schuur Hastanesi'nde tedavi edilmiş olup sarılık olan 126'sının (%18,6) ortalama yaşı 48,8 ($\pm$ 13,2) yıl olarak bulunmuş. Sarılığı olan hastaların 37'si kadın 89'u erkek olarak tespit edilmiş (Keshaw et al., 2024).

Han ve arkadaşlarının (2021) sarılıklı 427 hastayı içeren retrospektif bir kohort analizinde 286'sı erkek 141'i kadın toplamda 427 hasta değerlendirilmiş. Bu hastaların ortalama yaşı 59,8 yıl olarak bulunmuş (Han et al., 2021).

Hung ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada 416 sarılık vakası incelenmiştir; bunların 240'ı erkek (%57,7) ve 176'sı kadın (%42,3) olarak tespit edilmiş. Vakaların yaş ortalaması 53,8 $\pm$ 16,9 yıl (aralık: 16-93 yıl) olarak belirlenmiştir (Hung et al., 2015).

Chauhan ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada sarılık şikâyeti ile iç hastalıkları bölümüne başvuran 100 hastanın 77'si erkek 23'ü kadın olup, ortalama yaş 47,5 yıl olarak belirlenmiştir (Chauhan et al., 2019).

Yu ve arkadaşlarının (2012) sarılıkla ilgili yaptığı bir çalışmadan 336 sarılık hastası incelenmiştir. Hastaların yaşları 22-90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 59,23 $\pm$ 14,53'tür (Yu et al., 2012).

Hasta popülasyonu, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği yaş aralıklarına göre gruplandırılmış olup 18-24 yaş aralığında 6'sı erkek 3'ü kadın olmak üzere 9 hasta vardır. 25-44 yaş aralığında 23'ü erkek 17'si kadın olmak üzere 40 hasta vardır. 45-64 yaş aralığında 54'ü erkek 24'ü kadın olmak üzere 78 hasta vardır. 65-74 yaş aralığında 37'si erkek 25'i kadın olmak üzere 62 hasta vardır. 75-84 yaş aralığında 19'u erkek 23'ü kadın olmak üzere 42 hasta vardır. 85 yaş ve üzeri grupta 8'i erkek 11'i kadın olmak üzere 19 hasta vardır. En fazla hasta sayısının görüldüğü yaş grubu 45-64 yaş grubudur. Hung ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada yaş dağılımı <20 yaş: %1,2; 20-39 yaş: %20,5; 40-59 yaş: %41; $\geq$ 60 yaş: %37 olarak kaydedilmiş, en sık görülen yaş aralığı 40-59 yaş grubu olmuştur (Hung et al., 2015). Aklesso ve

arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada en sık görülen yaş aralığı 50-69 yaş (%44,75) idi (Aklesso et al., 2020).

Çalışmamızda 43 hastada malignite gözlenmiş olup bunların 26'sı erkek 17'si kadındır. Malign olma durumu her iki cinsiyette en fazla 45-64 yaş grubunda saptanmıştır. Malign olmayan durum erkeklerde en sık 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 65-74 yaş grubunda kaydedilmiştir. Malign ve benign gruplar arasında yaş açısından (malign grupta yaş daha yüksek) anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.045$). Yaş grupları ile malignite durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.182$). Malignite durumu ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.807$).

Çalışmamızda, 45 yaş altındaki 2 kadın hastada (43y PAK, 35 y CCC) malignite tespit edilmiş olması sarılıklı olguya yaklaşımda maligniteyi akla getirmesi adına anlamlıdır. Türkiye'deki sarılık olguları üzerine yapılan literatür taramalarına göre, 45 yaş altı hastalarda malignite bulgularına rastlanmamış olması, 45 yaş altındaki hastalarda da malignite olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yaş değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.597 olduğunu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p=0.04$). Yaşın eşik değeri $>65,50$ yıl ve yaşın 65.50 yılın üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı (sensitivite) %55,8, özgüllüğü (spesifite) %54,1 olarak bulunmuştur.

Siddique ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında, hastaların %56,66'sında (34/60) malign obstrüktif sarılık saptanmış, benign sarılık ise %43,33 (26/60) oranında tespit edilmiştir. Benign sarılık genellikle 31-40 yaş grubundaki hastalarda, malign etyolojiler ise daha fazla 51-70 yaş aralığındaki bireylerde gözlemlenmiştir. Benign ve malign hastalıkların yaş dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$) (Siddique et al., 2008). Aziz ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında ise 100 hastada malign sarılık oranı %84 (84 hasta), benign sarılık oranı

ise %16 (16 hasta) olarak bulunmuştur (Aziz et al., 2004). Bimal Chandra Roy ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında 29 hasta (%58) malign obstrüktif sarılık, 21 hasta (%42) benign nedenlere bağlı obstrüktif sarılık tanısı almıştır. Benign vakalar çoğunlukla 31-40 yaş grubunda, Malign vakalar ise genellikle 50 yaş üstü hastalarda daha yaygın görülmüştür (Bimal Chandra Roy et al., 2015).

Murshid ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada, benign nedenlere bağlı sarılık %59,4 (114 hasta) oranında, malign nedenlere bağlı sarılık ise %41,6 (79 hasta) oranında gözlemlenmiştir. Benign nedenli hastaların yaş ortalaması $43,45 \pm 12,16$ yıl olarak bulunurken, malign nedenli hastaların yaş ortalaması ise $69,27 \pm 8,31$ yıl olarak tespit edilmiştir (Murshid et al., 2024).

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada, hastalar etyolojik olarak benign, malign ve etyolojisi belirsiz olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda, 109 hasta (%58,9) benign, 69 hasta (%37,3) malign ve 7 hasta (%3,8) etyolojisi belirsiz olarak sınıflandırılmıştır. Benign ve malign hastalar ayrı ayrı incelendiğinde, 109 benign hastanın 56'sı kadın, 53'ü ise erkekti. Malign hastalarda ise 31 kadın ve 38 erkek hasta bulunmaktaydı. Cinsiyetin malign veya benign özelliklerle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.402$). Hem benign hem de malign gruptaki hastaların yaş ortalaması 76 olarak belirlenmiştir ve iki grup arasındaki yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.995$) (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda hastaların direkt bilirübin değerlerine bakıldığında erkeklerde 3,43 mg/dL (0.27-15.00) olarak bulunmuştur. Kadınlarda ise direkt bilirübin değeri 3,36 mg/dL (0.34-14.00) olarak ölçülmüştür. Erkeklerde indirekt bilirübin değeri 2.01 (0.43-12.70) mg/dL'dir. Kadınlarda ise 1,63 mg/dL (0.60-10.20) olarak ölçülmüştür. Total bilirübinin erkeklerde 5,20 mg/dL (3.05-25.00) iken, kadınlarda 4,84 mg/dL (3.01-20.20) olarak ölçülmüştür. Cinsiyete göre direkt bilirübin değerleri arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır ($p=0.660$). Cinsiyete göre indirekt bilirubin değeri arasında (erkeklerde daha yüksek) anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.009$). Cinsiyete göre total bilirubin değerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.130$)

Aklesso ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmada ortalama total bilirubin değeri $12,494 \pm 12,36$ mg/dL (aralık:0,7-51,2 mg/dL) olarak bulunmuş (Aklesso et al., 2020). Chauhan ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında total bilirubin ortalaması $7.9 \pm 4,9$ mg/dl, direkt bilirubin ortalaması $3.8 \pm 3,0$ mg/dl olarak bulunmuştur (Chauhan et al., 2019). Gong ve arkadaşlarının (2018) yaptığı araştırmada, total bilirubin düzeyi ortalama $2,23 \pm 1,92$ mg/dl, direkt bilirubin düzeyi ise $1,79 \pm 1,16$ mg/dl olarak tespit edilmiştir (Gong et al., 2018). Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldıktan sonra bilirubin değerleri incelenmiştir. Benign grupta total bilirubin ortalama sonuçları $4 (2,1-23)$ mg/dl, direkt bilirubin ortalama sonuçları $2,2 (0,15- 12)$ mg/dl olarak bulunmuştur. Malign grupta ise total bilirubin ortalama sonuçları $12 (2-31)$ mg/dl, direkt bilirubin ortalama sonuçları $7,4 (0,4- 16)$ mg/dl olarak bulunmuştur. Malign grup ile benign grup arasındaki karşılaştırmada, malign grubun total bilirubin, direkt bilirubin değerleri, benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda direkt ve indirekt bilirubin değerleri yaş grupları ve cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerin indirekt bilirubin değerleri çoğu yaş grubunda kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Kadınların direkt bilirubin ortalaması özellikle genç yaş gruplarında erkeklerden daha yüksektir. Total bilirubin açısından erkekler çoğu yaş grubunda kadınlardan daha yüksek ortalamalara sahiptir.

Çalışmamız bilirubin parametrelerinin etyolojik faktörlere göre belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Farklı etyolojik faktörlere göre direkt, indirekt ve total bilirubin değerlerinin analizinden elde edilen bulgular, her bir etyolojinin bilirubin metabolizması üzerindeki etkilerini anlamaya katkıda bulunmaktadır. Direkt bilirubin değerleri

en yüksek ortalama pankreas tümöründe (7.795) görülmüştür. İndirekt bilirübin değerleri gilbert sendromunda en yüksek (4.931) bulunmuştur. Total bilirübin değerleri ise pankreas tümörü ve kolanjiyelüler karsinom hastalarında yüksek seyretmiştir. Bu bulgular, etyolojik faktörlere bağlı bilirübin seviyelerindeki farklılıkların klinik yönetim için önemli olabileceğini göstermektedir.

Pankreas tümörü, kolanjiyelüler karsinom ve hepatoselüler karsinom, direkt, indirekt ve total bilirübin seviyelerinin tümünde en yüksek ortalama değerlere sahiptir. Özellikle pankreas tümörü hastalarında total bilirübin ortalamasının (10,88 mg/dL) diğer gruplara kıyasla yüksek olması, obstrüktif süreçlerin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda direkt bilirübin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.829 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). Direkt bilirübünün eşik değeri >4.28 mg/dL ve direkt bilirübünün 4.28 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %76.7 ve özgüllüğü %75.8 olarak bulunmuştur. İndirekt bilirübin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.658 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). İndirekt bilirübünün eşik değeri >2.03 mg/dL ve indirekt bilirübünün 2.03 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %60.5 ve özgüllüğü %60.9 olarak bulunmuştur. Total bilirübin değerinin malignite durumunu tahmin etmedeki ROC analizi sonucunda %95 güven aralığında AUC değerinin 0.792 olduğu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.001$). Total bilirübünün eşik değeri >6.15 mg/dL ve total bilirübünün 6.15 mg/dL'nin üzerinde malignite durumunu predikte etmedeki duyarlılığı %74.4 ve özgüllüğü %73.9 olarak bulunmuştur.

Köker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2021); hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde, en yüksek total bilirübin ortalamalarının sırasıyla kolanjiyelüler karsinom,

pankreas kanseri, ilaca bağılı kolestaz ve periampuller tümörlerde görüldüğü belirlenmiştir. Malign grup, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri açısından benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda toksik hepatit, benzer şekilde yüksek total bilirubin değerlerine (7,56 mg/dL) sahiptir. Bu durum, hepatosit hasarının ve metabolik yükün bir göstergesi olabilir. Koledokolitiazis ve kolelitiazis, orta derecede direkt ve total bilirubin değerlerine sahiptir. Masld ve HBV sekonder karaciğer sirozu hastalarında direkt ve total bilirubin değerleri diğer gruplara göre düşüktür. Bu hastalıklar, genellikle daha kronik bir seyir izleyip hepatosellüler hasarın nispeten sınırlı olduğu durumları yansıtmaktadır. Gilbert Sendromu, özellikle indirekt bilirubin düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu bir gruptur. Bu durum, sendromun patofizyolojisinde yer alan konjenital bilirubin konjugasyon defektlerini doğrulamaktadır.

Kolanjioselüler karsinom ve hepatoselüler karsinom gibi malign süreçler, geniş bir dağılım ve yüksek standart sapma ile karakterize edilmiştir. Bu durum, hastalıkların klinik seyrindeki heterojenliği ve tanı anındaki farklı aşamalarını yansıtır olabilir. Toksik hepatit, yüksek varyans değerleri ile dikkat çekmektedir ve bu durum hastalığın farklı etyolojik ajanlar tarafından tetiklenmesiyle ilişkilendirilebilir.

Bu sonuçlar, farklı etyolojik faktörlerin bilirubin metabolizması üzerindeki etkilerini göstermekte ve klinik yönetim sırasında bilirubin seviyelerinin, altta yatan hastalığın şiddeti ve tipini anlamada önemli bir biyomarker olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Özellikle malign süreçlerdeki yüksek bilirubin seviyeleri, daha agresif bir tedavi yaklaşımını gerektirebilirken, Gilbert sendromu gibi benign durumlar genellikle yalnızca izlem gerekebilir. Bu tür analizler, klinisyenlere doğru tanı ve uygun tedavi stratejileri geliştirmede yol gösterici olabilir.

Çalışmamız erkeklerde unkonjuge hiperbilirubinemi prevalansının kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (%69,0 vs %31,0). Benzer şekilde, konjuge hiperbilirubinemi

durumu erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir (%55,7 vs %44,3). Cinsiyet ile bilirubin konjugasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0.073$). Yaş grupları arasında unkonjuge hiperbilirubinemi en sık 45-64 yaş grubunda (%31,0) görülürken, konjuge hiperbilirubinemi aynı yaş grubunda en yüksek prevalansa sahiptir (%31,3). Hastaların, yaş grupları dağılımına göre bilirubin konjugasyon durumuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.165$).

Malign ve benign gruplar arasında, direkt bilirubin değeri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p < .001$). Malign ve benign gruplar arasında, indirekt bilirubin değeri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p = .001$). Malign ve benign gruplar arasında, total bilirubin değerleri açısından anlamlı (malign grupta daha yüksek) fark bulunmuştur ($p < .001$).

Çalışmamızda malign grupta yalnızca konjuge hiperbilirubinemi gözlenirken unkonjuge hiperbilirubinemi hiç saptanmamıştır. Buna karşılık, malign olmayan grupta hem unkonjuge hem de konjuge hiperbilirubinemi durumları görülmektedir. Konjugasyon durumu ile malignite durumunu arasında anlamlılık (malignite olanlarda konjuge hiperbilirubinemi daha yüksek) bulunmaktadır ($p < .001$).

Bu veriler, malignitenin konjuge hiperbilirubinemi ile daha fazla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Altıntaş ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada malignite nedenli sarılığı olan olan 24 hastanın tümünde kolestatik tipte sarılık ve direk bilirubin hâkimiyeti saptanmış ve ortalama total bilirubin değeri 16,63 mg/dL olarak bulunmuştur (ALTINTAŞ et al., 2010). Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada malign grupta total bilirubin, direkt bilirubin değerleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.001$) (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda yaş grupları ve cinsiyete göre etyolojik sıklık değerlendirmesi yapılmıştır. En sık görülen tanılar sırasıyla koledokolitiazis, kolelitiazis, pankreas tümörü, dekompanse karaciğer sirozu, kolanjiyelüler karsinom, gilbert sendromu, masld sekonder karaciğer sirozu, akut pankreatit, HBV sekonder karaciğer sirozu, toksik hepatit, hepatoselüler karsinom ve diğer etyolojik nedenler olarak sıralanmaktadır. Erkeklerde sırasıyla en sık koledokolitiazis, kolelitiazis, dekompanse karaciğer sirozu, pankreas tümörü, gilbert sendromu gibi hastalıklar görülürken; kadınlarda sırasıyla koledokolitiazis, pankreas tümörü, kolelitiazis, dekompanse karaciğer sirozu ve kolanjiyelüler karsinom ön plandadır.

Etyolojik faktör grupları arasında hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p=0.003$). Etyolojik faktör grupları ile direkt bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$). Etyolojik faktör grupları ile indirekt bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$). Etyolojik faktör grupları ile total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır ($p<.001$). Etyolojik faktörler ile cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.269$). Etyolojik faktörler ile yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.169$).

Aklesso ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında etyolojik nedenlerin sıklığı siroz (%51,36), hepatoselüler karsinom (%29,09), safra taşı hastalığı (%5,45), akut hepatonefrit (%3,18), karaciğer metastazları (%2,73), kolanjiyokarsinom (%1,82), HIV enfeksiyonu (%1,82) ve pankreas başı kanseri (%0,91) olarak bulunmuştur (Aklesso et al., 2020).

Hung ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında sarılık nedenleri pankreas ve safra yolu hastalıkları 71 vaka (%17,1), siroz: 68 vaka (%16,3), karaciğer tümörü: 61 vaka (%14,7), sepsis: 37 vaka (%8,9), hepatit: 37 vaka (%8,9), hematolojik hastalıklar: 33 vaka (%7,9), kardiyak hastalıklar: 31 vaka (%7,5) olarak bulunmuştur (Hung et al., 2015).

Chauhan ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında sarılığın en sık nedeni siroz (%60) olarak bulunmuştur (Chauhan et al., 2019).

Yu ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında sarılığın en yaygın nedenleri arasında, 53 vaka ile hepatit ve siroz ilk sırada yer almaktadır. Bunu 47 vaka ile primer karaciğer kanseri ve 44 vaka ile kolanjiyokarsinom izlemektedir. Ayrıca, 39 vaka viral hepatit, 30 vaka ilaç kaynaklı karaciğer hastalığı, 28 vaka safra kanalı taşları, 18 vaka pankreas kanseri ve 14 vaka alkolik karaciğer hastalığı olarak sıralanmıştır. Daha az sıklıkla, 9'ar vaka ile ampullar karsinom, obstrüktif sarılık ve otoimmün karaciğer hastalığı görülmüştür. Bunun yanında, 7 vaka metastatik karaciğer kanseri ve 7 vaka sepsis olarak rapor edilmiştir. Nadir olarak 5 vaka pankreatit, 5 vaka kolesistit, 3 vaka kardiyak siroz, 1 vaka akut obstrüktif süperatif kolanjit, 1 vaka gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, 1 vaka steatohepatit, 1 vaka toksik hepatit ve 1 vaka leptospiroz tespit edilmiştir (Yu et al., 2012).

Vuppalandhi ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında sepsis veya hemodinamik bozuklukların neden olduğu iskemik karaciğer hasarı, sarılığın en sık görülen tek nedeni olarak %22 oranında belirlenmiştir. Alkol dışı etyolojilerle ilişkili akut karaciğer hastalığı ise 97 hastada (%13) yeni başlangıçlı sarılığa yol açmıştır. Bu vakalar arasında, 66 hastada (%9) akut viral hepatit, 29 hastada (%4) ise ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tespit edilmiştir (Vuppalandhi et al., 2007).

Siddique ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında obstrüktif sarılığın en sık görülen nedeni %47,2 oranında tespit edilen koledokolitiazis olmuştur. Maligniteye bağlı etyolojiler arasında ise en yaygın neden olarak %30 oranında pankreas başı kanseri saptanmıştır (Siddique et al., 2008).

Bimal Chandra Roy ve (2015) arkadaşlarının çalışmasında toplamda 29 hasta (%58) malign obstrüktif sarılık, 21 hasta (%42) ise benign nedenlere bağlı obstrüktif sarılık tanısı almıştır. Malign vakalar arasında en sık görülen etyoloji, %30 oranında (15 hasta) pankreas başı

karsinomu olurken, bunu %16 oranında (8 hasta) safra kesesi karsinomu takip etmiştir. Benign nedenler arasında ise koledokolitiazis %22 oranıyla (11 hasta) en yaygın neden olarak belirlenmiş, bunu %8 oranında (4 hasta) ortak safra kanalında darlık izlemiştir (Bimal Chandra Roy et al., 2015).

Murshid ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada, obstrüktif sarılığın nedenleri incelenmiştir. Çalışmada benign nedenler %59,4 oranında (114 hasta) saptanmış olup, bu grup içinde en yaygın neden %76,31 oranıyla (87 hasta) koledokolitiazis olarak belirlenmiştir. Malign nedenler ise %41,6 oranında (79 hasta) tespit edilmiş, bu grupta en sık görülen tümör %35,44 oranıyla (28 hasta) pankreas başı karsinomu olmuştur (Murshid et al., 2024).

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada 56 hastada (%30,3) koledokolitiazis, 25 hastada (%13,5) kolanjiyelüler karsinom, 23 hastada (%12,4) pankreas kanseri, 18 hastada (%9,7) pankreatit, 14 hastada (%7,6) siroz, 10 hastada (%5,4) hepatoselüler karsinom, 8 hastada (%4,3) periampüller tümör, 10 hastada (%5,4) sepsis, 4 hastada (%2,2) ilaca bağlı kolestaz, 3 hastada (%1,6) metastatik karaciğer tümörü, 3 hastada (%1,6) HBV enfeksiyonu, 2 hastada (%1,1) parazite bağlı kolestaz ve 2 hastada (%1,1) otoimmün hepatit tespit edilmiştir. Ayrıca, 7 hastada (%3,8) kolestaza neden olan etyoloji saptanamamıştır (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, koledokolitiazis bütün yaş gruplarında en sık görülen hastalık olarak bulunmuştur. Çoğu hastalık en sık 45-64 yaş grubunda en yüksek sayıda görülmüş olmasına rağmen koledokolitiazis ve masld sekonder karaciğer sirozu 65-74 yaş grubunda, pankreas tümörü 75-84 yaş grubunda, gilbert 25-44 yaş grubunda ve akut pankreatit 65-74 / 75-84 yaş grubunda daha sık görülmüştür. Bu bulgular, hastalıkların demografik özellikler ve etyolojik faktörlerle ilişkisini anlamak için önemli bir temel sunmaktadır.

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada kolestaz etyolojilerinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 65-74 yaş aralığında en sık görülen benign neden

koledokolitiazis (%27,6) olurken, malign nedenler arasında pankreas kanseri (%18,4) ilk sırada yer almıştır. 75-84 yaş grubunda da en yaygın benign kolestaz nedeni koledokolitiazis (%31,9) olarak belirlenmiş, malign kolestaz nedenleri içinde ise kolanjiyelüler karsinom (%16,2) öne çıkmıştır. 85 yaş ve üzeri hastalarda ise en sık benign neden yine koledokolitiazis (%31,4) iken, malign nedenler arasında kolanjiyelüler karsinom (%17,1) başta gelmiştir. Çalışmada, kolestaz tanısı konulan 85 yaş üstü 35 hastanın 20'sinde (%57) benign nedenler, 13'ünde (%43) ise malign nedenler saptanmıştır. Kolestaz etyolojisi pankreas kanseri olan 23 hastadan sadece 3'ünün (%13) 85 yaş üstünde olduğu, koledokolitiazis tanısı alan 56 hastadan ise 11'inin (%20,4) 85 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir (Köker et al., 2021).

Çalışmamızda başvuru şikâyetleri etyolojik faktörlere, malignite durumuna, cinsiyete ve yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir. En sık görülen başvuru şikâyetleri sırasıyla karın ağrısı 120 hastada, sarılık 43 hastada, kontrol amaçlı başvuru 23 hastada, bulantı veya kusma 15 hastada, bacakta veya karında şişlik 14 hastada, halsizlik 10 hastada, kanlı kusma veya kanlı dışkılama 8 hastada, kaşıntı 7 hastada, ateş 5 hastada ve bilinç bozukluğu 5 hastada görülmüştür. Karın ağrısı, sarılık ve kontrol amaçlı başvuru gibi şikâyetler başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Erkekler ateş, halsizlik ve kanlı kusma/dışkılama hariç başvuru nedenlerinin geri kalanında daha yüksek oranlara sahiptir. Yaş grupları arasında 45-64 yaş aralığı birçok şikâyet için en sık başvuru yapılan yaş grubudur. Bu bulgular, hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde hedefli müdahaleler için önemli bir rehber niteliğindedir.

Hastaların başvuru şikâyetleri ile etyolojik faktörler arasında yapılan analiz sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Malignite durumu ve bireylerin başvuru şikâyetleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.327$). Konjugasyon durumu ile bireylerin başvuru şikâyetleri karşılaştırıldığında anlamlı (konjuge hiperbilirubinemi daha yüksek) fark bulunmaktadır ($p<0.001$).

Aklesso ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, sarılık vakalarında en sık görülen şikâyetler sırasıyla karın ağrısı (%40,07), koyu renkli idrar (%26,40), kaşıntı (%13,60) ve ateş (%15,20) olarak belirlenmiştir (Aklesso et al., 2020kaybak). Chauhan ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında sarılık'tan (%100) sonra anoreksi en yaygın başvuru şikâyeti (%90) olarak kaydedilmiştir (Chauhan et al., 2019). Siddique ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada, en sık karşılaşılan şikâyet 45 vaka ile kil rengi dışkılama olarak belirlenmiştir. İkinci sıklıkta ise 33 vakada gözlenen kaşıntı yer almaktadır. İştahsızlık ve kilo kaybı belirtileri ise 31 vakada rapor edilmiştir. Benzer şekilde, karın ağrısı da 31 vakada görülmüş olup her iki kategori arasında eşit bir dağılım göstermektedir (Siddique et al., 2008).

Bimal Chandra Roy ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada kil renkli dışkılama, 35 hastada (%70) görülerek en sık bildirilen şikâyet olmuştur. Kaşıntı, hastaların 32'sinde (%64) tespit edilmiştir. Karın ağrısı 27 hastada (%54), anoreksi ise 29 hastada (%58) gözlemlenmiştir. Kilo kaybı, toplamda 30 hastada (%60) saptanırken, ateş 27 hastada (%54) kaydedilmiştir. Palpe edilebilir safra kesesi ise 14 hastada (%28) tanımlanmıştır (Bimal Chandra Roy et al., 2015).

Murshid ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında sarılık (%85,50), karın ağrısı (%81,86) ve iştahsızlık (%75,64) en sık görülen şikâyetlerdir (Murshid et al., 2024).

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada, 131 hasta (%70,8) karın ağrısı, 118 hasta (%63,8) sarılık, 34 hasta (%18,4) kaşıntı, 33 hasta (%17,8) kilo kaybı ve 32 hasta (%17,3) bulantı-kusma şikâyetleri ile başvurmuştur. Sadece sarılık şikâyeti ile başvuran hasta sayısı ise 17 olarak kaydedilmiştir (Köker et al., 2021).

Çalışmamız, her bir etyolojik faktörün başvuru şikâyetleri ve bilirubin konjugasyon durumu üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır.

Özellikle koledokolitiazis, kolelitiazis, akut pankreatit ve malign süreçler gibi etyolojiler, başvuru şikâyetleri arasında en sık karın ağrısı ikinci sırada ise sarılık ile görülmüş

ve konjuge hiperbilirubinemi gözlemlenmiştir. Gilbert sendromu genellikle sarılık ile, hepatit b virüsüne bağlı karaciğer sirozunda ise kontrol amaçlı başvurulmuş ve her iki etyolojik faktörde de unkonjuge hiperbilirubinemi tespit edilmiştir.

Karın ağrısı, başvuru nedenleri arasında ilk sırada yer almakta ve bu şikâyet en sık koledokolitiazis ile görülmüştür. Sarılık, özellikle koledokolitiazis, pankreas tümörü ve gilbert sendromu ile gözlemlenmiştir. Ateş, bilinç bozukluğu ve kaşıntı gibi şikâyetler ise daha düşük oranlarda bildirilmiştir. Bilinç bozukluğu ile başvuran hastaların %80'inin dekompanse karaciğer sirozu nedeniyle başvurduğu ve unkonjuge hiperbilirubinemisi olduğu saptanmıştır. Koledokolitiazis, başvuru şikâyetlerinin büyük bir kısmında etkili olmaktadır. Hastaların başvuru şikâyetleri ile etyolojik faktörler arasında yapılan analiz sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Unkonjuge hiperbilirubinemi, en sık dekompanse karaciğer sirozu, hepatit B virüsüne bağlı karaciğer sirozu ve gilbert sendromu ile görülmüştür. Bu durum, bu hastalıklardaki bilirubin metabolizması bozukluklarını göstermektedir. Konjuge hiperbilirubinemi ise en çok koledokolitiazis, kolelitiazis ve pankreas tümörleri ile görülmüştür, bu da obstrüktif hepatobiliyer hastalıkların konjuge hiperbilirubinemiye yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Koledokolitiazis, toplam bilirubin konjugasyon bozukluklarının en yaygın nedeni olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda konjugasyon durumu ile etyolojiler arasında yapılan analizde anlamlı (konjuge hiperbilirubinemi daha fazla görülmüş) bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Bu bulgular, bilirubin konjugasyon durumunun etyolojik faktörlere göre farklılık gösterdiğini ve bu farklılıkların hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Karın ağrısı ve sarılık hem malign hem de benign hastalarda en sık bildirilen şikâyetlerdir. Ancak, malign hastalarda bu şikâyetlerin görülme oranı genellikle daha düşüktür. Kontrol amaçlı başvurular ve halsizlik gibi daha genel semptomlar ise benign grupta daha sık

görülmektedir. Kaşıntı, bilinç bozukluğu ve ateş gibi şikâyetler ise her iki grupta da düşük oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda malignite durumu ve bireylerin başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.327$).

Köker ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada, hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldığında ve şikâyetlerine göre sınıflandırıldığında, karın ağrısı ile başvuran hastaların benign olma olasılığı, malign hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.030$). Sarılık ile başvuran hastaların malign olma olasılığı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Köker et al., 2021).

Çalışmanın Kısıtlılığı

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması ve epikriz verilerindeki bilgilere dayanması kısıtlılık olarak sayılabilir. 2022-24 yılları arasında toplam 712 sarılıklı olgu tespit etmemize rağmen, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayacak verisi olan hasta sayısının 250 olması en önemli kısıtlılıktır. Türkiye’de erişkin çağda saptanan sarılıklı olguların WHO yaş gruplamasına göre etyolojik değerlendirilmesinin yapıldığı tek çalışmadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Çalışma grubumuzda kadınlar daha yaşlı bulunmuştur.
- 2- İndirekt bilirübin değeri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.
- 3- Sarılıklı olgularda malign grubun yaş ortalaması benign gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
- 4- Malign grupta benign gruba göre tüm bilirübin fraksiyonları (direkt,indirekt ve total bilirübin) daha yüksek bulunmuştur.
- 5- Sarılıklı olgularda en sık görülen 5 etyoloji sırasıyla koledokolitiazis (%32), kolelitiazis (10,4), pankreas tümörü (%6,8), dekompanse karacier sirozu (%6,8) ve kolanjioselüler karsinom (%3,6) olmuştur.
- 6- 45 yaş ve üstü sarılıklı olgularda en sık görülen üç etyoloji koledokolitiazis (25,2) kolelitiazis(%8,4) ve pankreas tümörü(%6,4) iken 45 yaş altı olgularda en sık görülen üç etyoloji koledokolitiazis (%6,8), Gilbert sendromu(%2,4), kolelitiazis(%1,2) olmuştur.
- 7- Sarılığın en sık görüldüğü yaş grubu 45-64 yaş olup en sık görülen üç etyoloji koledokolitiazis(%7,2), kolelitiazis(%4,8) ve dekompanse karaciğer sirozu (%2,4) olmuştur.
- 8- 45 yaş altında da olsa malignite olasılığı ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Adult Jaundice: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment. Retrieved November 6, 2024, from <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/15367-adult-jaundice>
- Aggarwal, A., & Bhatt, M. (2020). Wilson disease. *Current Opinion in Neurology*, 33(4), 534–542. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000837>
- Aguilera Guirao, A., Romero Yuste, S., & Regueiro, B. J. (2006). Epidemiology and clinical manifestations of viral hepatitis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(4), 264–276. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(06\)73773-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(06)73773-9)
- Ahmad, J. (2014). Approach to the Patient with Jaundice. *Mount Sinai Expert Guides: Hepatology*, 13–22. <https://doi.org/10.1002/9781118748626.CH2>
- Aklesso, B., Lidawu Roland-moise, K., Debehoma Venceslas, R., Ananissoh Late Mawuli, L., Oumboma, B., Hadji Yacoubou Rafiou, E., & Laconi Yeba, K. (2020). Jaundice in tropical Africa: Epidemiological, clinical and diagnostic features. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2020(01), 2581–9615. <https://doi.org/10.30574/wjarr>
- Alatise, O. I., Owojuyigbe, A. M., Omisore, A. D., Ndububa, D. A., Aburime, E., Dua, K. S., & Asombang, A. W. (2020). Endoscopic management and clinical outcomes of obstructive jaundice. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 27(4), 302–310. https://doi.org/10.4103/NPMJ.NPMJ_242_20
- ALTINTAŞ, E., Tombak, A., Tello, B., Üniversitesi Tp Fakültesi, M., Bilim Dal, G., & Hastalklar Anabilim Dal, ç. (2010). Ciddi hiperbilirubinemi nedenleri, tan› ve sa˘alt›m› The causes, diagnosis and treatment of severe jaundice. 9(1), 2–07.
- An, Z., Braseth, A. L., & Sahar, N. (2021). Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(2), 403–414. <https://doi.org/10.1016/J.GTC.2021.02.005>
- Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., DevarbHAVi, H., Merz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., & Aithal, G. P. (2019). Drug-induced liver injury. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41572-019-0105-0>
- Approach to the Patient with Jaundice. (2013). *Yamada's Handbook of Gastroenterology*, 121–134. <https://doi.org/10.1002/9781118572610.CH12>
- Aziz, M., Ahmad, N., & , F. (2004). Incidence of malignant Obstructive Jaundice - a study of hundred patients at Nishtar Hospital Multan. *Annals of King Edward Medical University*, 10(1). <https://doi.org/10.21649/AKEMU.V10I1.1159>
- Bach, N., & Odin, J. A. (2014). Primary Sclerosing Cholangitis. *Mount Sinai Expert Guides: Hepatology*, 160–166. <https://doi.org/10.1002/9781118748626.CH14>
- Baiu, I., & Hawn, M. T. (2018). Choledocholithiasis. *JAMA*, 320(14), 1506. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.11812>
- Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2015). Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/635670>
- Bataller, R., Arab, J. P., & Shah, V. H. (2022). Alcohol-Associated Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 387(26), 2436–2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2207599>
- Benhamou, Y., Caumes, E., Gerosa, Y., Cadranet, J. F., Dohin, E., Katlama, C., Amouyal, P., Canard, J. M., Azar, N., Hoang, C., Le Charpentier, Y., Gentilini, M., Opolon, P., & Valla, D. (1993). AIDS-related cholangiopathy - Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 38(6), 1113–1118. <https://doi.org/10.1007/BF01295729>
- Bhandari, J., Thada, P. K., Shah, M., & Yadav, D. (2024). Crigler-Najjar Syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562171/>

- Bhatti, T. K., Singal, A. K., & Kwo, P. Y. (2023). Viral Hepatitis and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*, 27(3), 617–630. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2023.03.006>
- Bimal Chandra Roy, B., Abu Hanifa, M., Shafiul Alam, M., Naher, S., & Sarkar, P. (2015). Etiological Spectrum of Obstructive Jaundice in a Tertiary Care Hospital. *Global Journal of Medical Research*, 15(14), 1–5. https://medicalresearchjournal.org/index.php/GJMR/article/view/1002/1-Etiological-Spectrum-of-Obstructive_html
- Birinci, O. N., Ve, B., Yönetimi, B., Başkanlığı, D., Bakanlığı, K., & Bedelsizdir, Y. (2019). *KALKINMA PLANI YÖNETİM HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ*.
- Björnsson, E. S. (2015). Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Archives of Toxicology*, 89(3), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1456-2>
- Björnsson, E. S. (2021). *Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI)*. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12113>
- Björnsson, H. K., & Björnsson, E. S. (2022). Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *European Journal of Internal Medicine*, 97, 26–31. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2021.10.035>
- Bull, L. N., & Thompson, R. J. (2018). Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, 22(4), 657–669. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2018.06.003>
- Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Sultan, S., Fishman, D. S., Qumsey, B. J., Cortessis, V. K., Schilperoort, H., Kysh, L., Matsuoka, L., Yachinski, P., Agrawal, D., Gurudu, S. R., Jamil, L. H., Jue, T. L., Khashab, M. A., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Sawhney, M. S., ... Wani, S. B. (2019). ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(6), 1075–1105.e15. <https://doi.org/10.1016/J.GIE.2018.10.001>
- Castaneda, D., Gonzalez, A. J., Alomari, M., Tandon, K., & Zervos, X. B. (2021). From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 27(16), 1691–1715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i16.1691>
- Chaudhry, H., Sohal, A., Iqbal, H., & Roytman, M. (2023). Alcohol-related hepatitis: A review article. *World Journal of Gastroenterology*, 29(17), 2551–2570. <https://doi.org/10.3748/WJG.V29.I17.2551>
- Chauhan, S., Rana, B. S., Sharma, R., Barwal, V. K., Sood, N., Rana, N., Minhas, S., & Chaudhary, A. (2019). Clinical and biochemical profile of patients hospitalized with jaundice: Experience from a teaching hospital in north India. *International Journal of Advances in Medicine*, 6(3), 810–815. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.IJAM20192244>
- Chen, H. L., Wu, S. H., Hsu, S. H., Liou, B. Y., Chen, H. L., & Chang, M. H. (2018). Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *Journal of Biomedical Science*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475>
- Chowdhury, A. B., & Mehta, K. J. (2023). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and Experimental Medicine*, 23(2), 273–285. <https://doi.org/10.1007/S10238-022-00799-Z>
- Cianci, P., & Restini, E. (2021). Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28), 4536–4554. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I28.4536>
- Dascal, R., Uhanova, J., & Minuk, G. Y. (2022). Unconjugated hyperbilirubinemia may exacerbate certain underlying chronic liver diseases. *Canadian Liver Journal*, 5(4). <https://doi.org/10.3138/CANLIVJ-2022-0005>
- Degelau, J., & Spilane, M. (1991). Geriatric pseudojaundice. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(12), 1241–1241. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.1991.TB03583.X>

- Douglas, D. D. (2016). Approach to History-Taking and Physical Examination in Liver and Biliary Disease. *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit*, 429–434. <https://doi.org/10.1002/9781119127437.CH70>
- Dunn, R., Wetten, A., McPherson, S., & Donnelly, M. C. (2022). Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. *World Journal of Gastroenterology*, 28(1), 76–95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i1.76>
- Dyson, J. K., Beuers, U., Jones, D. E. J., Lohse, A. W., & Hudson, M. (2018). Primary sclerosing cholangitis. *Lancet (London, England)*, 391(10139), 2547–2559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3)
- Ebrahimi, A., & Rahim, F. (2017). Crigler-Najjar Syndrome: Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 18(3), 201–211. <https://doi.org/10.2174/1871530318666171213153130>
- El-Youssef, M. (2003). Wilson disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(9), 1126–1136. <https://doi.org/10.4065/78.9.1126>
- Erlinger, S., Arias, I. M., & Dhumeaux, D. (2014). Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*, 146(7), 1625–1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.047>
- Eslam, M., Ratziu, V., & George, J. (2021). Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *Journal of Hepatology*, 74(4), 977–979. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.025>
- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., Kleiner, D. E., Brunt, E., Bugianesi, E., Yki-Järvinen, H., Grønbaek, H., Cortez-Pinto, H., Fan, J., Valenti, L., Abdelmalek, M., Romero-Gomez, M., Rinella, M., Arrese, M., Bedossa, P., ... Younossi, Z. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.11.312>
- FARGO, M. V., GROGAN, S. P., & SAGUIL, A. (2017). Evaluation of Jaundice in Adults. *American Family Physician*, 95(3), 164–168. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0201/p164.html>
- Ferenci, P., Zollner, G., & Trauner, M. (2002). Hepatic transport systems. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17(SUPPL. 1), S105–S112. <https://doi.org/10.1046/J.1440-1746.17.S1.15.X>
- Feverly, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 28(5), 592–605. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.2008.01716.X>
- Fontana, R. J., Bjornsson, E. S., Reddy, R., & Andrade, R. J. (2023). The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(8), 2088–2099. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.040>
- Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz, M., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2020). Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*, 94(10), 3381–3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
- García-Romero, R., Morlan-Herrador, L., Ros-Arnal, I., Miramar, M. D., & Molera-Busons, C. (2021). Intrahepatic cholestasis, sometimes benign recurrent. *Gastroenterologia y Hepatologia*, 44(10), 719–720. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2020.10.015>
- Gerussi, A., & Carbone, M. (2020). Primary Biliary Cholangitis. *Autoimmune Liver Disease: Management and Clinical Practice*, 123–141. <https://doi.org/10.1002/9781119532637.CH7>
- Gofton, C., Upendran, Y., Zheng, M. H., & George, J. (2023). MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(Suppl), S17–S31. <https://doi.org/10.3350/CMH.2022.0367>
- Gong, Q., Zhu, P., Zhang, B., Shu, C., Ding, Z., Wu, J., Zhang, B., & Chen, X. ping. (2018). Safety and efficacy of n-3 fatty acid-based parenteral nutrition in patients with obstructive jaundice: a propensity-matched study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(8), 1159. <https://doi.org/10.1038/S41430-018-0256-1>

- Grünhage, F., & Sauerbruch, T. (2008). Vanishing Bile Duct Syndrome. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice, Third Edition*, 1111–1119. <https://doi.org/10.1002/9780470691861.CH11D>
- Halawi, A., Ibrahim, N., & Bitar, R. (2021). Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 84(3), 477–486. <https://doi.org/10.51821/84.3.013>
- Hamoud, A. R., Weaver, L., Stec, D. E., & Hinds, T. D. (2018). Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 29(3), 140–150. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2018.01.002>
- Han, H. S., Park, C. M., Lee, D. S., Sinn, D. H., & Gil, E. (2021). Evaluating mortality and recovery of extreme hyperbilirubinemia in critically ill patients by phasing the peak bilirubin level: A retrospective cohort study. *PloS One*, 16(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0255230>
- Hanif, H., Khan, S. A., Muneer, S., & Adil, S. O. (2020). Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(4), 652–656. <https://doi.org/10.12669/PJMS.36.4.1665>
- Harris, M. J., Le Gouteur, D. G., & Arias, I. M. (2005). Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(6), 807–817. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1746.2005.03743.X>
- Hassan, A., & Fontana, R. J. (2019). The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver International*, 39(1), 31–41. <https://doi.org/10.1111/liv.13931>
- Hassan, S., & Hertel, P. (2022). Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, 26(3), 371–390. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2022.03.003>
- Hekimoglu, K., Ustundag, Y., Dusak, A., Erdem, Z., Karademir, B., Aydemir, S., & Gundogdu, S. (2008). MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: Review of current literature. *Journal of Digestive Diseases*, 9(3), 162–169. <https://doi.org/10.1111/J.1751-2980.2008.00339.X>
- Hindupur, S., Yeung, M., Shroff, P., Fritz, J., & Kirmani, N. (2007). Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Medicine*, 8(1), 70–72. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1293.2007.00415.X>
- Hung, L. N., Huong, N. T. Le, An, N. T. T., Hung, L. N., Huong, N. T. Le, & An, N. T. T. (2015). Jaundice in Adult in-Patients at a Tertiary General Hospital. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3(2), 1–11. <https://doi.org/10.4236/JBM.2015.32001>
- Hussaini, S. H., & Farrington, E. A. (2014). Idiosyncratic drug-induced liver injury: An update on the 2007 overview. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 67–81. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.828032>
- Im, G. Y. (2019). Acute Alcoholic Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 23(1), 81–98. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.005>
- Isram, J., Haider, E., Khan, R. S. A., Hafeez, M., Hinna, R. e, Baig, I., Shahid, A., & Chaudhry, M. (2023). Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Comparison With Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Detection of the Etiology of Obstructive Jaundice. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.34484>
- Jain, A., Mehta, N., Secko, M., Schechter, J., Papanagnou, D., Pandya, S., & Sinert, R. (2017). History, Physical Examination, Laboratory Testing, and Emergency Department Ultrasonography for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Academic Emergency Medicine*, 24(3), 281–297. <https://doi.org/10.1111/ACEM.13132>
- Jain, P., Prakash, S., Gupta, S., Singh, K., Shrivastava, S., Singh, D., Singh, J., & Jain, A. (2013). Prevalence of hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus and hepatitis e virus as causes of acute viral hepatitis in North India: A hospital based study. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 31(3), 261–265. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.115631>
- Jansen, P. L. M. (2018). Jaundice and Cholestasis. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 231–255. <https://doi.org/10.1002/9781119237662.CH13>

- Jansen, P. L. M., & Sturm, E. (2003). Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver International*, 23(5), 315–322. <https://doi.org/10.1034/j.1478-3231.2003.00856.x>
- Jirsa, M., Knisely, A., Schinkel, A., & Kmoch, S. (1993). Rotor Syndrome. *GeneReviews®*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403188>
- Jonas, M. M. (2000). Viral hepatitis: From prevention to antivirals. *Clinics in Liver Disease*, 4(4), 849–877. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(05\)70145-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(05)70145-8)
- Kalas, M. A., CHAVEZ, L., Leon, M., Taweeseedt, P. T., & Surani, S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World Journal of Hepatology*, 13(11), 1688–1698. <https://doi.org/10.4254/WJH.V13.I11.1688>
- Kasper, P., Lang, S., Steffen, H. M., & Demir, M. (2023). Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver International*, 43(10), 2078–2095. <https://doi.org/10.1111/liv.15701>
- Keshaw, P. B., Bernon, M., Emmamally, M., Khan, R., Segobin, R., Creamer, D., Krige, J. E. J., Jonas, E., & Sobnach, S. (2024). Outcomes of jaundice in advanced hepatocellular carcinoma - a sub-Saharan perspective. *South African Journal of Surgery*, 62(2), 108–113. <https://doi.org/10.36303/SAJS.00380>
- Khalifa, A., & Rockey, D. C. (2020). The utility of liver biopsy in 2020. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(3), 184–191. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000621>
- Khan, R. S. A., Alam, L., Khan, Z. A., & Khan, U. A. (2023). Comparing the efficacy of EUS versus MRCP with ERCP as gold standard in patients presenting with partial biliary obstruction - finding a better diagnostic tool. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 39(5), 1275–1279. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.5.7280>
- Khan, S. (2006). Evaluation of hyperbilirubinemia in acute inflammation of appendix: a prospective study of 45 cases. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 4(3), 281–289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603920/>
- King, D., & Armstrong, M. J. (2019). Overview of Gilbert's syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 57(2), 27–31. <https://doi.org/10.1136/DTB.2018.000028>
- Kiriyama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gabata, T., Hata, J., Liau, K. H., Miura, F., Horiguchi, A., Liu, K. H., Su, C. H., Wada, K., Jagannath, P., Itoi, T., Gouma, D. J., Mori, Y., Mukai, S., Giménez, M. E., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 17–30. <https://doi.org/10.1002/JHBP.512>
- Köker, G., Uyar, S., Özçelik, G., Çatlı, M., Şahintürk, Y., Bostan, F., & Çekin, A. (2021). Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etyoloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 20(2), 94–103. <https://doi.org/10.17941/AGD.980348>
- Kubitz, R., Dröge, C., Kluge, S., Stross, C., Walter, N., Keitel, V., Häussinger, D., & Stindt, J. (2015). Autoimmune BSEP Disease: Disease Recurrence After Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 48(2–3), 273–284. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8457-4>
- Kumar, A., Hashmi, M. F., & Mehta, D. (2023). Rotor Syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532306/>
- Kumar, A., Mohanty, N. R., Mohanty, M., & Dash, S. (2023). Comparison of MRCP and ERCP in the evaluation of common bile duct and pancreatic duct pathologies. *Frontiers in Medical Technology*, 5, 946555. <https://doi.org/10.3389/FMEDT.2023.946555>
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 18–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
- Kwon, J. Y., Nietert, P. J., & Rockey, D. C. (2023). Hyperbilirubinemia in hospitalized patients: Etiology and outcomes. *Journal of Investigative Medicine*, 71(7), 773–781. <https://doi.org/10.1177/10815589231180498>

- Lanini, S., Ustianowski, A., Pisapia, R., Zumla, A., & Ippolito, G. (2019). Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), 1045–1062. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2019.08.004>
- Lazaridis, K. N., & LaRusso, N. F. (2016). Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England Journal of Medicine*, 375(12), 1161–1170. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1506330>
- Le Turnier, P., & Epelboin, L. (2019). [Update on leptospirosis]. *La Revue de Medecine Interne*, 40(5), 306–312. <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2018.12.003>
- Lendahl, U., Lui, V. C. H., Chung, P. H. Y., & Tam, P. K. H. (2021). Biliary Atresia - emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine*, 74. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103689>
- Levy, C., Manns, M., & Hirschfield, G. (2023). New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 21(8), 2076–2087. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2023.02.005>
- Li, X., Tang, J., & Mao, Y. (2022). Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver International*, 42(9), 1999–2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
- Liang, T., Liu, H., Li, L., Huan, R., & Gui, C. (2024). Human organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) is more heavily N-glycosylated than OATP1B1 in extracellular loops 2 and 5. *International Journal of Biological Macromolecules*, 278(Pt 2). <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2024.134748>
- Lightsey, J. M., & Rockey, D. C. (2017). Current concepts in ischemic hepatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 33(3), 158–163. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000355>
- Löhr, J. M., Beuers, U., Vujasinovic, M., Alvaro, D., Frøkjær, J. B., Buttgereit, F., Capurso, G., Culver, E. L., de-Madaria, E., Della-Torre, E., Detlefsen, S., Dominguez-Munoz, E., Czubkowski, P., Ewald, N., Frulloni, L., Gubergits, N., Duman, D. G., Hackert, T., Iglesias-Garcia, J., ... Witt, H. (2020). European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, 8(6), 80–114. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>
- Lucena-Valera, A., Ruz-Zafra, P., & Ampuero, J. (2023). Wilson's disease: overview. *Medicina Clinica*, 160(6), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.12.016>
- Lv, Y., Liu, N., Wu, H., & Li, Z. (2021). Etiological classification and treatment strategies for secondary bile duct dilatation. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 246(3), 281–285. <https://doi.org/10.1177/1535370220966767>
- Markovic, A. P., Stojkovic Lalosevic, M., Mijac, D. D., Milovanovic, T., Dragasevic, S., Sokic Milutinovic, A., & Krstic, M. N. (2022). Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 40(3), 362–369. <https://doi.org/10.1159/000517301>
- Medici, V., Rossaro, L., & Sturniolo, G. C. (2007). Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Digestive and Liver Disease*, 39(7), 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.12.095>
- Memon, N., Weinberger, B. I., Hegyi, T., & Aleksunes, L. M. (2016). Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric Research*, 79(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/PR.2015.247>
- Merriman, R. B., & Peters, M. G. (2009). Approach to the Patient with Jaundice. *Principles of Clinical Gastroenterology*, 422–441. <https://doi.org/10.1002/9781444300758.CH22>
- Modha, K. (2015). Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 18(4), 197–200. <https://doi.org/10.1053/J.TVIR.2015.07.002>
- Mon, H. Y., Alemayehu, H., Pampapathi, K., & Oyibo, S. O. (2024). Exacerbation of Hyperbilirubinemia by Falciparum Malaria in a Patient With Coexisting Gilbert's Syndrome and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Cureus*, 16(11). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.73073>
- Morais, M., Couvert, P., Jéru, I., & Machado, M. V. (2022). Rotor Syndrome Presenting as Dubin-Johnson Syndrome. *Case Reports in Gastroenterology*, 16(2), 452–455. <https://doi.org/10.1159/000525517>

- Mosler, P. (2011). Diagnosis and management of acute cholangitis. *Current Gastroenterology Reports*, 13(2), 166–172. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0171-7>
- Muratori, L., Lohse, A. W., & Lenzi, M. (2023). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 380. <https://doi.org/10.1136/BMJ-2022-070201>
- Murshid, M. Y., Al-Alhazmi, A. T., & Ansari, F. A. (2024). Exploring the causes of obstructive jaundice: a single-centre retrospective analysis. *International Surgery Journal*, 11(4), 561–566. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.ISJ20240684>
- Nagra, N., Kozarek, R. A., & Burman, B. E. (2022). Therapeutic Advances in Viral Hepatitis A–E. *Advances in Therapy*, 39(4), 1524–1552. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02070-z>
- Naseer, M., Dailey, F. E., Al Juboori, A., Samiullah, S., & Tahan, V. (2018). Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 24(7), 767–774. <https://doi.org/10.3748/WJG.V24.I7.767>
- Neuberger, J., & Hirschfield, G. M. (2020). Autoimmune Liver Disease: Management and Clinical Practice. *Autoimmune Liver Disease: Management and Clinical Practice*, 1–312. <https://doi.org/10.1002/9781119532637>
- Noe Del Cueto-Aguilera, A., García-Compean, D., Scharrer Cabello, S. I., & González-González, J. A. (2020). Dubin-Johnson Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(9), 1386. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000519>
- O'Brien, A., & Williams, R. (2008). Rapid diagnosis of Wilson disease in acute liver failure: No more waiting for the ceruloplasmin level? *Hepatology*, 48(4), 1030–1032. <https://doi.org/10.1002/hep.22587>
- O'Connor, O. J., O'Neill, S., & Maher, M. M. (2011). Imaging of biliary tract disease. *American Journal of Roentgenology*, 197(4). <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4341>
- Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022). Viral hepatitis: Past, present, and future. *World Journal of Gastroenterology*, 28(14), 1405–1429. <https://doi.org/10.3748/WJG.V28.I14.1405>
- Olivas, I., Rodríguez-Tajes, S., & Londoño, M. C. (2022). Autoimmune hepatitis: Challenges and novelties. *Medicina Clinica*, 159(6), 289–298. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2022.04.004>
- Ozturk, A., Olson, M. C., Samir, A. E., & Venkatesh, S. K. (2022). Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdominal Radiology (New York)*, 47(9), 3037–3050. <https://doi.org/10.1007/S00261-021-03269-4>
- Pande, A., Kumar, A., Krishnani, H., Acharya, S., & Shukla, S. (2023). Recent Advances in the Management of Microangiopathic Hemolytic Anemias (MAHA): A Narrative Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.47196>
- Pape, S., Schramm, C., & Gevers, T. J. G. (2019). Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterology Journal*, 7(9), 1156–1163. <https://doi.org/10.1177/2050640619872408>
- Parés, A. (2018). Primary biliary cholangitis. *Medicina Clinica*, 151(6), 242–249. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2017.12.021>
- Peng, S., Wang, X., Huang, C., Li, J., Hong, D., Liu, Y., & Cai, X. (2019). [The new classifications of biliary tract diseases based on actual anatomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Surgery]*, 57(6), 412–417. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0529-5815.2019.06.004>
- Penninti, P., Adekunle, A. D., & Singal, A. K. (2023). Alcoholic Hepatitis: The Rising Epidemic. *Medical Clinics of North America*, 107(3), 533–554. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.12.005>
- Phillips, J., & Henderson, A. C. (2018). Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *American Family Physician*, 98(6), 354–361. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0915/p354.html>

- Prager, M., Prager, E., Sebesta, C., & Sebesta, C. (2022). Diagnostic and Therapeutic Indications for Endoscopic Ultrasound (EUS) in Patients with Pancreatic and Biliary Disease—Novel Interventional Procedures. *Current Oncology*, 29(9), 6211–6225. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090488>
- Pullen, R. (2020). A Clinical Review of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology Nursing*, 43(2), E48–E55. <https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000480>
- Rebours, V., & Lévy, P. (2020). Pancreatic and biliary tract involvement in IgG4-related disease. *La Presse Médicale*, 49(1), 104015. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2020.104015>
- Robertson, J. J., Brem, E., & Koyfman, A. (2017). The Acute Hemolytic Anemias: The Importance of Emergency Diagnosis and Management. *Journal of Emergency Medicine*, 53(2), 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.02.018>
- ROCHE, S. P., & KOBOS, R. (2004). Jaundice in the Adult Patient. *American Family Physician*, 69(2), 299–304. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2004/0115/p299.html>
- Rosenthal, P., & Alrabadi, L. (2021). Neonatal Hepatitis and Congenital Infections. *Liver Disease in Children*, 147–161. <https://doi.org/10.1017/9781108918978.010>
- Sarcognato, S., Sacchi, D., Grillo, F., Cazzagon, N., Fabris, L., Cadamuro, M., Cataldo, I., Covelli, C., Mangia, A., & Guido, M. (2021). Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, 113(3), 170–184. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-245>
- Sass, D. A., & Shaikh, O. S. (2006). Alcoholic Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 10(2), 219–237. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2006.05.011>
- Schaefer, E. A., & Friedman, L. S. (2017). History Taking and Physical Examination for the Patient with Liver Disease. *Schiff's Diseases of the Liver*, 1–16. <https://doi.org/10.1002/9781119251316.CH1>
- Schilsky, M. L. (2017). Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clinics in Liver Disease*, 21(4), 755–767. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2017.06.011>
- Schmeltzer, P. A., & Russo, M. W. (2018). Clinical narrative: autoimmune hepatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 113(7), 951–958. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0058-z>
- Seishima, M., Shibuya, Y., & Kato, G. (2009). Measles with overt jaundice in an adult aged over 60 years. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34(7), e252–e253. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2230.2008.03126.X>
- Selvaraj, E. A., Mózes, F. E., Jayaswal, A. N. A., Zafarmand, M. H., Vali, Y., Lee, J. A., Levick, C. K., Young, L. A. J., Palaniyappan, N., Liu, C. H., Aithal, G. P., Romero-Gómez, M., Brosnan, M. J., Tuthill, T. A., Anstee, Q. M., Neubauer, S., Harrison, S. A., Bossuyt, P. M., Pavlides, M., ... Doward, L. (2021). Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 75(4), 770–785. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.044>
- Shah, J. N., Merriman, R. B., & Peters, M. G. (2009). Approach to the Patient with Jaundice. *Atlas of Gastroenterology*, 92–102. <https://doi.org/10.1002/9781444303414.CH9>
- Shakil, A. O., Kramer, D., Mazariegos, G. V., Fung, J. J., & Rakela, J. (2000). Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 6(2), 163–169. <https://doi.org/10.1002/LT.500060218>
- Shipley, L. C., Kodali, S., & Singal, A. K. (2019). Recent updates on alcoholic hepatitis. *Digestive and Liver Disease*, 51(6), 761–768. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.03.023>
- Siddique, K., Ali, Q., Mirza, S., Jamil, A., Ehsan, A., Latif, S., & Malik, A. Z. (2008). EVALUATION OF THE AETIOLOGICAL SPECTRUM OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 20(4), 62–66. <https://jamc.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/3846>
- Singh, A., Koritala, T., & Jialal, I. (2023). Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Evidence-Based Pediatrics and Child Health with CD-ROM*, 491–498. <https://doi.org/10.1002/9780470987384.ch48>

- Singh, S. P., Anirvan, P., Reddy, K. R., Conjeevaram, H. S., Marchesini, G., Rinella, M. E., Madan, K., Petroni, M. L., Al-Mahtab, M., Caldwell, S. H., Aithal, G. P., Hamid, S. S., Farrell, G. C., Satapathy, S. K., Duseja, A., Acharya, S. K., Dassanayake, A. S., & Goh, K.-L. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: Not time for an obituary just yet! *Journal of Hepatology*, 74(4), 972–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.015>
- Singh, V. K., Yadav, D., & Garg, P. K. (2019). Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*, 322(24), 2422–2434. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.19411>
- Sokal, A., Sauvanet, A., Fantin, B., & de Lastours, V. (2019). Acute cholangitis: Diagnosis and management. *Journal of Visceral Surgery*, 156(6), 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2019.05.007>
- Sonthalia, N., Rath, P. M., Jain, S. S., Surude, R. G., Mohite, A. R., Pawar, S. V., & Contractor, Q. (2017). Natural History and Treatment Outcomes of Severe Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(6), 548–556. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000805>
- Sticova, E., & Jirsa, M. (2013). New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*, 19(38), 6398–6407. <https://doi.org/10.3748/WJG.V19.I38.6398>
- Strassburg, C. P. (2010). Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 24(5), 555–571. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2010.07.007>
- Sullivan, J. I., & Rockey, D. C. (2017). Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Current Opinion in Gastroenterology*, 33(3), 164–170. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000354>
- Tabbara, I. A. (1992). Hemolytic anemias: Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, 76(3), 649–668. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30345-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30345-5)
- Tacke, F., Horn, P., Wai-Sun Wong, V., Ratzl, V., Bugianesi, E., Francque, S., Zelber-Sagi, S., Valenti, L., Roden, M., Schick, F., Yki-Järvinen, H., Gastaldello, A., Vettor, R., Frühbeck, G., & Dicker, D. (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, 81(3), 492–542. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2024.04.031>
- Talwalkar, J. A., & Lazaridis, K. N. (2015). Primary Sclerosing Cholangitis. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, 1835–1847. <https://doi.org/10.1002/9781118512074.CH90>
- Taubert, R., & Engel, B. (2024). [Treatment of autoimmune hepatitis-First-line, second-line and third-line treatment]. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*, 65(4), 325–333. <https://doi.org/10.1007/s00108-024-01679-2>
- Tcaciuc, E., Podurean, M., & Tcaciuc, A. (2021). Management of Crigler-Najjar syndrome. *Medicine and Pharmacy Reports*, 94(Suppl No 1), S64–S67. <https://doi.org/10.15386/MPR-2234>
- Terrault, N. A., Levy, M. T., Cheung, K. W., & Jourdain, G. (2021). Viral hepatitis and pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(2), 117–130. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>
- Teschke, R., Schulze, J., Eickhoff, A., & Danan, G. (2017). Drug induced liver injury: Can biomarkers assist RUCAM in causality assessment? *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040803>
- Tham, T. C. K. (2015). Approach to jaundice. *Gastrointestinal Emergencies*, 25–33. <https://doi.org/10.1002/9781118662915.CH5>
- Tilg, H., & Effenberger, M. (2020). From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 17(7), 387–388. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0316-6>
- Vakili, K., & Pomfret, E. A. (2008). Biliary Anatomy and Embryology. *Surgical Clinics of North America*, 88(6), 1159–1174. <https://doi.org/10.1016/J.SUC.2008.07.001>
- Valencia-Rodríguez, A., Vera-Barajas, A., Chávez-Tapia, N. C., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2020). Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 19(3), 227–229. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.04.001>

- Valente, R., Del Chiaro, M., & Arnelo, U. (2016). Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England Journal of Medicine*, 375(25), 2500–2501. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1613273>
- van den Hende, C., Muylle, E., & Oyaert, W. (1970). Changes in Lactate Dehydrogenase Isoenzymes of Liver, Heart and Skeletal Muscles of the Pig*. *Zentralblatt Für Veterinärmedizin Reihe A*, 17(1), 6–12. <https://doi.org/10.1111/J.1439-0442.1970.TB00770.X>
- Van Der Woerd, W. L., Van Mil, S. W. C., Stapelbroek, J. M., Klomp, L. W. J., Van De Graaf, S. F. J., & Houwen, R. H. J. (2010). Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 24(5), 541–553. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.010>
- van Mil, S. W. C., van der Woerd, W. L., van der Brugge, G., Sturm, E., Jansen, P. L. M., Bull, L. N., van den Berg, I. E. T., Berger, R., Houwen, R. H. J., & Klomp, L. W. J. (2004). Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology*, 127(2), 379–384. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.065>
- Vanishing Bile Duct Syndrome. (2019). *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/>
- Vege, S. S., & Chari, S. T. (2022). Chronic Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 386(9), 869–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP1809396>
- Vitek, L., & Ostrow, J. (2009). Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. *Current Pharmaceutical Design*, 15(25), 2869–2883. <https://doi.org/10.2174/138161209789058237>
- Vítek, L., & Tiribelli, C. (2023). Gilbert's syndrome revisited. *Journal of Hepatology*, 79(4), 1049–1055. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2023.06.004>
- Vujasinovic, M., Valente, R., Maier, P., von Beckerath, V., Haas, S. L., Arnelo, U., Del Chiaro, M., Kartalis, N., Pozzi-Mucelli, R. M., Fernandez-Moro, C., Verbeke, C. S., Yu, J., Ye, W., & Löhr, J. M. (2018). Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et Al.]*, 18(8), 900–904. <https://doi.org/10.1016/J.PAN.2018.09.003>
- Vuppalachchi, R., Liangpunsakul, S., & Chalasani, N. (2007). Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *The American Journal of Gastroenterology*, 102(3), 558–562. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2006.01019.X>
- Wagner, K. H., Shiels, R. G., Lang, C. A., Seyed Khoei, N., & Bulmer, A. C. (2018). Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(2), 129–139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>
- Wang, L., & Yu, W. F. (2014). Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 52(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/J.AAT.2014.03.002>
- Weiss, K. H., & Schilsky, M. (2023). Wilson Disease. *GeneReviews®*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>
- Williams, E., Beckingham, I., El Sayed, G., Gurusamy, K., Sturgess, R., Webster, G., & Young, T. (2017). Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*, 66(5), 765–782. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2016-312317>
- Wilson, R., & Williams, D. M. (2022). Cirrhosis. *The Medical Clinics of North America*, 106(3), 437–446. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2021.12.001>
- Winger, J., & Michelfelder, A. (2011). Diagnostic Approach to the Patient with Jaundice. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 38(3), 469–482. <https://doi.org/10.1016/J.POP.2011.05.004>
- Wróblewski, F., & Gregory, K. F. (1961). LACTIC DEHYDROGENASE ISOZYMES AND THEIR DISTRIBUTION IN NORMAL TISSUES AND PLASMA AND IN DISEASE STATES. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 94(3), 912–932. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1961.TB35584.X>

- Xia, B. T. (2024). Biliary Anatomy and Variations. *Surgical Clinics of North America*, 104(6), 1137–1144. <https://doi.org/10.1016/J.SUC.2024.04.006>
- Xu, Y.-X., Niu, X.-X., Xu, B.-L., Ji, Y., & Yao, Q.-Y. (2024). Diagnosis and management of benign recurrent intrahepatic cholestasis and psychosocial stressors in an adolescent: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, 12(20), 4427–4433. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i20.4427>
- Yamada, T., Alpers, D. H., Kalloo, A. N., Kaplowitz, N., Owyang, C., & Powell, D. W. (2009). Principles of Clinical Gastroenterology. *Principles of Clinical Gastroenterology*, 1–662. <https://doi.org/10.1002/9781444300758>
- Younossi, Z. M., Bernstein, D., Shiffman, M. L., Kwo, P., Kim, W. R., Kowdley, K. V., & Jacobson, I. M. (2019). Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 48–63. <https://doi.org/10.1038/S41395-018-0390-3>
- Yu, Z., Fu, S., Zhan, J., & Li, C. (2012). *Investigation of application of ALT / ALP ratio in the differential diagnosis of jaundice.*