

Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirmesi

Tümay Doğançlı¹, Ceyda Acun², Zeki Yaşar³, Emine Mısırlıoğlu³

SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi ¹Pediyatrik Gastroenteroloji Uzmanı, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Asistanı

SUMMARY: Doğançlı T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. (Social Security Children's Hospital, Ankara, Turkey). Long-term evaluation of cases with neonatal cholestasis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 216-221.

The aim of this study was to investigate the usefulness of various methods in the differential diagnosis of neonatal cholestasis by prognostic final diagnosis. Forty-five infants with neonatal cholestasis were evaluated prospectively and 29 of them were diagnosed with biliary atresia and intrahepatic cholestasis by prognostic evaluation. These two groups were compared in regards to onset of jaundice, clay-colored stool, birth weight, ALT, direct bilirubin, alkaline phosphatase, ultrasonography, 99m Tc count and liver needle biopsy. It is considered that liver biopsy is the most significant diagnostic method. However, severe neonatal hepatitis can be diagnosed by prognostic evaluation. Postmortem work-up is also important for final diagnosis of neonatal cholestasis in Turkey.

Key words: neonatal cholestasis, final long-term evaluation.

ÖZET: Bu çalışmanın amacı, geç dönemde değerlendirme ile neonatal kolestazın ayırıcı tanısında kullanılabilecek değişik yöntemlerin araştırılmasıdır. Prospektif olarak değerlendirilen 45 vakanın 29'u son tanılarına göre bilier atrezi ve intrahepatik kolestaz olarak ayrıldı. Bu iki grup sarılığın başlama zamanı, akolik dışkılama, doğum ağırlığı, alanin aminotransferaz, direkt bilirubin, alkalen fosfataz, abdominal ultrasonografi, 99m Tc hepatobilier sintigrafi ve karaciğer histopatolojisi yönünden karşılaştırıldı. Bu çalışmada da karaciğer biyopsisi en faydalı yöntem olarak belirlendi. Geç dönemde değerlendirme ile ağır neonatal hepatitli vakaların tanınabileceği ve ülkemizde neonatal kolestazın son tanısında postmortem değerlendirmenin yetersiz olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: neonatal kolestaz, geç dönemde değerlendirme.

Kolestaz safra yapımında veya akımında bozukluk nedeniyle akolik dışkı, koyu renkli idrar ve direkt bilirubin yüksekliği ile karakterize bir tablodur¹⁻³. On beşinci günden sonra devam eden yenidoğan sarılıklarının yaklaşık beşte birinde neonatal kolestaz saptanmaktadır^{1,4}. Neonatal kolestazın anatomik, enfeksiyöz, metabolik, toksik ve genetik birçok nedeni olduğundan tedavi edilebilir özellikteki (galaktozemi, hipotiroidi gibi) durumlar öncelikle araştırılmaktadır²⁻⁸. Anatomik nedenlerden bilier atrezi iki aydan önce Kasai operasyonu geçirenlerin %80'inde yeterli safra drenajının sağlanabilmesi ve beş yıllık yaşam sürelerinin %50'leri geçmesi nedeniyle önem taşımaktadır^{2,3,7}. Neonatal kolestazlı vakaların çoğunluğunu oluşturan bilier atrezi ve neonatal hepatitin ayırımında

bilier atreziyi taklit edebilen ağır neonatal hepatitli vakalar zorluklara neden olmakta^{2,7,9} ve hâlâ neonatal kolestazlı vakaların erken ayırıcı tanısında kullanılabilecek değişik yöntemler araştırılmaktadır^{1,6,7,10}.

Biz de bu çalışmada neonatal kolestaz nedeniyle izlediğimiz 45 vakayı değerlendirdik. Vakaların izlemi ile bilier atrezi ve intrahepatik kolestaz tanısı doğrulanan 29 vakada ayırıcı tanıda önem taşıyan parametreleri (sarılığın başlama zamanı, akolik dışkılama, doğum ağırlığı, ALT (alanin aminotransferaz), direkt bilirubin, alkalen fosfataz, abdominal ultrasonografi (USG), 99m Tc hepatobilier sintigrafi ve karaciğer histopatolojisi) istatistiksel olarak karşılaştırdık. Bu şekilde geç dönemde değerlendirme ile ülkemiz şartlarında erken ayırıcı tanıda kullanılabilecek özellikleri belirlemeye çalıştık.

Materyal ve Metot

Hastanemiz Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü'nde Eylül 1998-Mayıs 2001 tarihleri arasında neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 45 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların doğum zamanı ve doğum ağırlığı, sarılığın başlama zamanı, akolik-hipokolik dışkılama, öz ve soy geçmiş özellikleri soruldu. Tam kan sayımı, idrar analizi, rutin biyokimyasal incelemeler ve protrombin ile parsiyel tromboplastin zamanına ek olarak etiyolojiye yönelik HBsAg, TORCH-EBV IgM, VDRL, idrar-kan amino asitleri, idrarda redüktan madde ve şeker kromatografisi, α -1 antitripsin düzeyi, ter testi ve gereken vakalarda idrar ve kan kültürleri istendi. Abdominal USG 43 vakada, 99m Tc ile hepatobiliar sintigrafi 35 vakada değerlendirildi. Otuzdokuz vakaya karaciğer biyopsisi yapıldı.

İlk 15 günde başlayan sarılık, akolik-hipokolik dışkılama, doğum ağırlığının 2500 gr'ın üzerinde olması ve ALT değerinin 100 Ü/L'den düşük olması bilier atrezi lehine alındı. Direkt bilirübin değerinin 4 mg/dl'den ve alkalen fosfatazın 600 Ü/l'den fazla olması da aynı şekilde değerlendirildi. Bu bazal özelliklerde bilier atrezi grubuna uymayanlar intrahepatik kolestaz grubuna alındı³.

Abdominal USG'de safra kesesinin görülmesi bilier atrezi aleyhine; kesenin görülmemesi, açlık veya toklukta değişiklik olmaması, ekstrahepatik safra yollarının hipoplazik görülmesi ise bilier atrezi lehine alındı. Hepatobiliar sintigrafide barsağa geçiş olmaması da bilier atreziyi düşündürdü. Karaciğer histopatolojisinde ise safra duktus proliferasyonu, safra tıkaçlarının olması, belirgin periportal fibrozisle portal alanların genişlemesi bilier atrezi lehine; dev hücre formasyonu, fokal nekroz alanları ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu ise intrahepatik kolestaz lehine yorumlandı³.

Vakalara bu verilerin ışığında tanılarına uygun olarak cerrahi ve/veya tıbbi tedavi önerildi. Kontrollere gelemeyen vakaların son klinik durumları (sarılığın devamı, akolik dışkı varlığı, büyüme-gelişme özellikleri gibi) telefonla soruldu, eksitus olan vakaların nedenleri öğrenilmeye çalışıldı. İzlenebilen vakalarda da klinik ve laboratuvar değişiklikler göz önüne alınarak son değerlendirmeleri yapıldı. İlk değerlendirmede de dikkate alınan bazal parametrelerin (sarılık başlama zamanı, akolik

dışkı olması, doğum ağırlığı, ALT, direkt bilirübin ve alkalen fosfataz düzeyleri, abdominal USG, hepatobiliar sintigrafi ve karaciğer histopatolojisi) son tanıya göre karşılaştırılması yapıldı. İstatiksel karşılaştırmalarda Fischer'in kesin khi-kare testi kullanıldı.

Bulgular

İzlem süresi 1-30 ay arasında değişen 13'ü kız, 32'si erkek 45 vakanın yaşları yedi gün-sekiz ay arasında (ortalama ikibuçuk ay) idi. Vakaların ilk değerlendirilmeleri ile 19 hastada bilier atrezi (iki vakada CMV IgM pozitifliği ile birlikte), 14 hastada idiopatik neonatal hepatit, dört hastada intrahepatik safra duktus azlığı, iki hastada CMV (sitomegalovirus) hepatiti, iki hastada total parenteral nutrisyon ve sepsis, birer hastada galaktozemi, sepsis ve prematürelikle birlikte asfiksi neonatal kolestaz nedeni olarak belirlendi.

Bilier atrezi düşünülen 19 hastanın izlemi Tablo I'de görülmektedir. İntraoperatif kolanjiografi ile bir hastada bilier atrezi tanısından uzaklaşıldı, iki aylıktan önce değişik merkezlerde Kasai ameliyatı uygulanan dokuz hastada ise klinik ve laboratuvar düzelme sağlanamadı. İntraoperatif kolanjiografi ve sonrasında yapılabilecek Kasai ameliyatını ailesi kabul etmeyenlerden iki vakada ise bir yaşından önce klinik ve laboratuvar olarak kolestaz kayboldu. Eksitus olan hastalardan birinde bilier atreziye polispleni ve situs inversus eşlik ediyordu.

İntrahepatik kolestaz grubunda olduğu düşünülen 26 vakanın prognozu Tablo II'de görülmektedir. Kolestazı düzelen 17 vakanın direkt bilirübin değerlerinin 2 ay-6 ay arasında ortalama 3.6 ± 1.3 ayda, ALT düzeylerinin ise 2 ay-36 ay arasında ortalama 7.4 ± 8.6 aylıkken düzeldiği görüldü. Kolestazı süren altı vakanın ise 2-18 aylıkken enfeksiyon nedeniyle değişik hastanelerde eksitus olduğu ve postmortem karaciğer biyopsisi yapılamadığı öğrenildi. Kolestazlı olarak izlenen vakaların birinde başlangıçta idiopatik neonatal hepatit düşünülmüştü. İki yaşında tekrarlanan biyopside ise sirotik gelişme saptandı, hastadaki inatçı kaşıntı, serum safra asit düzeyinin yüksek, GGT (gama glutamil transferaz) düzeyinin normal; anne-babasının birinci derece akraba ve vakanın ablasında da benzer öykünün olması tanının ilerleyici ailevi intrahepatik kolestazis

Tablo I. İlk değerlendirme ile bilier atrezi düşünülen 19 vakanın klinik izlemi

	Vaka sayısı
İntraoperatif kolanjiografi ve Kasai operasyonu önerilenler	17
Yapılanlar	10
Bilier atrezi saptanmayan	1
Bilier atrezi saptananlar	9
Altı aydan önce eksitus olanlar	3
Yetersiz safra drenajı saptananlar	6
Ailesi operasyonu kabul etmeyenler	7
İzlenemeyenler	3
Eksitus olanlar	2
Kolestazi düzelenler	2
Karaciğer biyopsisinde bilier siroz saptanan	1
İntraoperatif kolanjiografiden önce eksitus olanlar	1
Toplam	19

Tablo II. İlk değerlendirmede intrahepatik kolestaz düşünülen 26 vakanın klinik izlemi

	Vaka sayısı
Kolestazi düzelenler	17 (%70)
Kolestazi devam edenler	9 (%30)
Eksitus olanlar	6
İzlenenler	3
Toplam	26

Tablo III. Neonatal kolestazlı vakalarda başlangıçta saptanan klinik ve laboratuvar parametrelerinin intrahepatik ve ekstrahepatik kolestazis nedenlerini ayırmada prediktif değerleri

Son klinik tanı	Bilier atrezi (n: 11)		İntrahepatik kolestaz (n: 18)		p değeri
	BA	İHK	BA	İHK	
İlk klinik tanı					
Sarılığın başlama zamanı (n: 29)	9	2	11	7	0.412
Akolik dışkılama (n: 29)	6	5	5	13	0.240
Doğum ağırlığı (n: 28)	11	0	11	6	0.055
ALT (n: 29)	2	9	7	11	0.412
Direkt bilirubin (n: 29)	8	3	10	8	0.449
Alkalen fosfataz (n: 29)	10	1	8	10	0.019*
Abdominal USG (n: 29)	6	5	4	14	0.114
99m Tc sintigrafi (n: 20)	9	0	5	6	0.014*
Karaciğer histopatolojisi (n: 25)	10	1	1	13	0.003*

* p<0.05. BA bilier atrezi, İHK intrahepatik kolestaz.

tip I veya II olabileceğini düşündürdü. Kolestazi süren diğer iki vaka ise dört ve beş aylık olup tıbbi tedavi ile izlenmektedir.

Vakaların geç dönemde değerlendirilmesi

Bilier atrezi olduğu düşünülen vakalardan intraoperatif kolanjiografi ile bilier atrezi tanısı doğrulanan ve ameliyat edilen dokuz vaka ile, ameliyatı ailesi kabul etmeyen ancak polispleni,

situs inversus birlikteliği nedeniyle prognozun kötü olabileceği tahmin edilen¹¹ ve sekiz aylıkken eksitus olan bir vaka son değerlendirmeye alındı. Dört aylıkken yapılan karaciğer biyopsisinde bilier atreziye sekonder bilier siroz saptanan bir diğer vaka da bu gruba alındı. Bu şekilde başlangıçta bilier atrezi düşünülmesine rağmen kolanjiografi ile tanıdan uzaklaşan ve klinik olarak spontan düzelen

vakalar ile yeterli süre izlenemeden eksitus olan vakalar çıkarılarak toplam 11 vaka son değerlendirmeye alındı.

İntrahepatik kolestaz düşünülen vakalardan klinik olarak düzelen 17 vaka ile progresif familial intrahepatik kolestaz tip I veya II düşünülen vaka son değerlendirmeye alındı. Eksitus olan vakalarda postmortem değerlendirme yapılamadığından ve kolestazı süren diğer iki vakanın izlem süresi yetersiz olduğundan gruptan ayrıldı.

Son değerlendirmede bilier atrezili 11 vaka ile intrahepatik kolestaz grubunda 18 vakanın bazal parametreleri (sarılığın başlama zamanı, akolik dışkılama, doğum ağırlığı, ALT, direkt bilirübin ve alkalen fosfataz düzeyleri, abdominal USG, hepatobilier sintigrafi ve karaciğer histopatolojisi) ilk değerlendirmedeki kriterlere göre karşılaştırıldı (Tablo III). Bu parametrelerden alkalen fosfataz düzeyinin, hepatobilier sintigrafinin ve karaciğer histopatolojisinin bilier atrezi ve intrahepatik kolestaz ayırımında istatistiksel farklılık yarattığı görüldü.

Tartışma

Günümüzdeki gelişmiş moleküler biyoloji ve klinik görüntüleme yöntemlerine rağmen, neonatal kolestazlı vakaların ayırıcı tanısında hiçbir yöntem tek başına yeterli olamamakta, erken tedavi ile prognozun değişebildiği metabolik hastalıkların ve cerrahi yöntemlerle düzeltilebilir anatomik bozuklukların ayırımı için birarada birçok inceleme gerekmektedir^{1,6-8,11,12}.

Ayırıcı tanıdaki zorlukların önemli bir nedeni de ağır neonatal hepatitli vakalarda intrahepatik kolestaza bağlı hepatik itrah bozukluklarının bilier atreziyi taklit edebilmesidir^{11,13}. Bazı araştırmalarda problem yaratan bu ağır neonatal hepatitli vakalar ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir⁷. Ayrıca ekstrahepatik obstrüksiyonun ilk haftalarda kısmi olabileceği ve tam obstrüksiyonun zamanla gelişebileceği de belirtilmektedir². Bu nedenle neonatal kolestazlı vakalarda genellikle ilk değerlendirmeden sonra prognostik değerlendirme ile gerçek tanıya gidilmektedir⁷.

Literatürdeki en kapsamlı çalışmalardan birinde Lai ve arkadaşları⁷ 128 neonatal kolestazlı vakada bilier atrezi tanısını laparotomi veya kolanjiografi ile doğrularak, neonatal hepatitli

vakaları da serum bilirübin düzeyleri normale dönene kadar veya postmortem inceleme ile değerlendirmiştir. Bu çalışmada bilier atrezi ve neonatal hepatit ayırımında kullanılan değişik tanı yöntemlerinin karşılaştırılmasında da son tanıya göre değerlendirilme yapılmıştır⁷. Fischler ve arkadaşları¹⁴ bilier atrezi ve CMV enfeksiyonu arasında bağlantı araştırırken 59 ortalama vakayı 2.1 yaşına kadar izlemişlerdir. Aynı araştırmacıların başka bir yayınında da bilier atrezi tanısında intraoperatif kolanjiografinin önemi ve vakaların başlangıç bulguları ile uzun süreli izlemlerinde farklılıklar görülebileceği belirtilmektedir¹¹.

Ülkemizdeki neonatal kolestaza yönelik yayınlarda da ilk değerlendirmelerden sonra prognostik bilgiler bulunmaktadır^{4,15,16}. Bilier atrezi grubunda bazı ailelerin ameliyatı kabul etmediği, bazı vakaların tanı biyopsisinde sirotik olduğu, ameliyat edilenlerin çoğunlukla postoperatif yaşam süresinin uzun olmadığı ve genel olarak bu grubun yeterli izlenemediği gözlenmektedir^{4,15,16}. İntrahepatik kolestaz grubunda ise genel olarak izlem süresince düzelen vaka sayısının takipsiz veya eksitus olan vakalardan daha az olduğu, ağır neonatal hepatitli vakalardan belirtilmediği söylenebilir^{4,15,16}.

Bu çalışmada da neonatal kolestaz nedeniyle izlenen 45 vakanın geç dönemde değerlendirmesi amaçlandı. İlk değerlendirme ile bilier atrezi tanısı alan 19 vakanın birinde intraoperatif kolanjiografi ile, ikisinde de ailesinin ameliyatı kabul etmemesine rağmen bir yaşından önce kolestazın kaybolması ile bilier atrezi tanısından uzaklaşıldı. Bu nedenle bu üç vakanın (%15) bilier atreziyi taklit eden ağır neonatal hepatit olduğu düşünülebilir. Bu grupta ülkemizdeki diğer yayınlardaki gibi postoperatif yeterli safra drenajının sağlanamadığı ve yaşam süresinin uzun olmadığı, ameliyata izin vermeyen aileler ve siroz gelişecek kadar geciken bir vaka olduğu da dikkati çekmektedir.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin veya genetik geçişli hastalıkların sıklığının farklı olması nedeniyle neonatal kolestaz etiyolojisinde değişmektedir¹². Bu çalışmada ise metabolik nedenlere intrahepatik kolestazlı grupta ülkemizdeki diğer yayınlardaki gibi az rastlanmıştır^{4,5,16}. Diğer yayınlarda enfeksiyöz nedenler¹²⁻¹⁴, bu

çalışmada da idiopatik neonatal hepatit en önemli intrahepatik kolestaz nedeni olarak görülmektedir. Bu sonuçlar akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkemizde metabolik hastalıkların daha iyi araştırılmasının gerektiğini de düşündürmektedir.

Son yayınlarda İsveç’de, dünyanın diğer bölgelerinden sıkça bildirilen ve bu çalışmada klinik olarak bir vakada düşünülen ilerleyici ailevi intrahepatik kolestazis, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde neonatal dönem dışındaki vakalarda bildirilmiştir^{12,17}.

Bu çalışmada intrahepatik kolestaz grubunda olduğu düşünülen vakaların %70’inde kolestazın düzelmesi bu vakaların bilier atrezi olmadığını doğrulamaktadır. Kolestazi düzelen 17 vakanın direkt bilirübin düzeyinin ortalama 3.5 aylıkken, ALT/AST düzeylerinin de bu sürenin iki katında düzeldiği görüldü. Literatürde de geçici neonatal kolestazlı 91 vakanın ortalama iki yıl izlendiği bir çalışmada sarılığın ortalama 3.5 ayda, karaciğer enzimlerinin 10 ayda düzeldiği belirtilmektedir¹⁸. Bir başka çalışmada da neonatal asfiksi öyküsü olan 195 bebekten neonatal kolestaz tablosuna girenlerin idiopatik neonatal hepatite benzer benign seyirli bir tablodan sonra altı ayda direkt bilirübin düzeylerinin, bir yılda karaciğer testlerinin düzeldiği yayınlanmıştır¹⁹. Bizim çalışmamızda intrahepatik kolestaz nedeni prematürelilik ve asfiksi olduğu düşünülen tek vakanın da bu düzelen grupta olduğu görüldü.

Çalışmamızda değişik izlem süreleri ile son değerlendirme yapılabilen 11 bilier atrezili, 18 intrahepatik kolestazlı 29 vaka, bilier atrezi ve intrahepatik kolestaz ayırımında önemli kabul edilen parametreler yönünden karşılaştırıldı (Tablo III). Alkalen fosfataz düzeyinin, hepatobilier sintigrafinin ve karaciğer histopatolojisinin her iki grubun ayırımında önemli olabileceği görüldü. Ülkemizde daha önce yayınlanan çalışmalarda da prognostik değerlendirmeden söz edilmeden GGT düzeyinin⁴, akolik dışkılamanın¹⁵ ve erken başlayan sarılıkla, ultrasonografi ve sintigrafinin¹⁶ en faydalı yöntem olarak görülen karaciğer biyopsisinden sonra yol gösterici olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her vakada GGT bakılamadığından değerlendirme yapılamadı. Lai ve arkadaşları⁷ çalışmasında da prognostik değerlendirme sonrasında, karaciğer histolojisinin ardından

duodenal sıvının ve dışkının rengi ile abdominal USG en faydalı yöntemler olarak belirtilmektedir. Bir başka yayında da bilier atrezi grubunda bilirübin, GGT ve kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu izlenmektedir⁷.

Bütün bu yöntemler arasında doğum ağırlığı, sarılığın başlama zamanı ve akolik-hipokolik dışkılamanın aileden öğrenilen bilgiler olması, ultrasonografinin değerlendirmeye dayalı²⁰, sintigrafinin ise ağır neonatal hepatitli vakalarda yanılmalara neden olabileceği^{8,11,13,17} düşünüldüğünde, tüm yayınlarda da belirtildiği gibi^{4,8,15,16}, ülkemiz koşullarında karaciğer biyopsisi prognostik değerlendirme sonrasında da en faydalı yöntem olarak gözükmektedir. Ancak neonatal kolestazlı bebeklerde kistik fibrozisli vakaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bazı vakalarda duktal proliferasyon olabileceği ve ancak nekropsi ile bilier atreziden ayrılabilceği belirtilmektedir²¹.

Çalışmamızın en önemli eksikliği, izlem sırasında eksitus olan vakaların postmortem değerlendirilememesidir. Ülkemizdeki diğer yayınlarda da postmortem değerlendirmeden söz edilmemektedir^{4,15,16}. Genel olarak az saptadığımız metabolik hastalıkların tanınabilmesi ve prognostik son değerlendirilmesinin sağlıklı yapılabilmesi için ülkemizde de postmortem çalışmaların yaygın olarak yapılabilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, neonatal kolestazlı vakalarda geç dönem değerlendirme ile ağır neonatal hepatitli vakaların tanınabileceğini, ülkemiz koşullarında en faydalı yöntemin karaciğer biyopsisi olduğunu, metabolik hastalıkların daha iyi taranması gerektiğini ve postmortem çalışmaların eksikliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mushtaq I, Logan S, Morris M, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 1999; 519: 471-477.
2. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th ed). St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1995: 637-648.
3. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Ped Clin North Am* 1996; 43: 1-26.
4. Koçak N, Aksoy A, Özsoylu Ş. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazisin klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989; 31: 243-252.
5. Nemeth A. Liver transplantation in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S85-S88.

6. Kimura A, Suzuki M, Tohma M, et al. Increased urinary excretion of 3-Oxo- Δ 4 bile acids in Japanese patients with idiopathic neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 606-609.
7. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 121-127.
8. Dhawan AD. Liver biopsy for infantile cholestasis-necessary to perform. ESPGHAN, Post-Graduate Course, Geneva, Switzerland, May 9, 2001.
9. Karameedi S, Lim CT. Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. *Med J Malaysia* 1997; 52: 342-347.
10. Kim MJ, Park YN, Han SJ, et al. Biliary atresia in neonates and infants: triangular area of high signal intensity in the porta hepatis at T2-weighted MR cholangiography with US and histopathologic correlation. *Radiology* 2000; 215: 395-401.
11. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral centre. *Acta Paediatr* 2001; 90: 171-178.
12. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr* 2001; 90: 88-92.
13. Gilmour SM, Hershekop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997; 38: 1279-1282.
14. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Örvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 57-64.
15. Hatun Ş, Kahraman H, Tanrıseven K ve ark. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazisin etyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları. *Gastroenteroloji* 1991; 2: 344-348.
16. Çayır H, Altuntaş B, Ertan Ü. Neonatal kolestaz olgularında ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatosellüler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 olgunun prospektif analizi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1998; 7: 175-181.
17. Dinler G, Koçak N, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr Int* 1999; 41: 662-665.
18. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998; 133: 563-567.
19. Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997; 86: 895-898.
20. Hadchouel M. Indications for liver biopsy in neonatal cholestasis. ESPGHAN, Post-Graduate Course, Geneva, Switzerland, May 9, 2001.
21. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.