

# Neonatal Kolestaz

## Neonatal Cholestasis: Review

Dr. Mustafa KUL,<sup>a</sup>  
Dr. Turan TUNÇ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi,  
İstanbul

<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Neonatoloji BD, GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 29.02.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Turan TUNÇ  
GATA,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Neonatoloji BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drturantunc@yahoo.com

**ÖZET** Sarılık şikayeti 14-21 günden daha uzun süren tüm yenidoğanlarda neonatal kolestaz olabileceği göz önünde bulundurularak, serum total ve direkt bilirubin düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Direk hiperbilirubinemi, koyu idrar ve akolik dışkı neonatal hepatit sendromları için tanısal klinik bulgular olup, acil olarak değerlendirilmelidir. Neonatal kolestazın çok sayıda nedeni olmasına rağmen en sık görülen nedenler, idiyopatik neonatal hepatit ve biliyer atrezidir. Ayırıcı tanıda en önemli hastalık biliyer atrezi olup, tanı konulan olgulara 60. günden önce Kasai portoenterostomi yapılmalıdır. Neonatal hepatit sendromlarının genetik nedenleri günümüzde artan bir şekilde ortaya konabilmekte ve spesifik tedavileri yapılabilmektedir. Kolestazın tıbbi tedavisi destekleyici olup, özellikle yağda eriyen vitaminlerle birlikte agresif nütrisyonel destek yapılmalıdır. Amaç, kolestazın kaşıntı, malabsorpsiyon ve portal hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlarının tedavisinin sağlanmasıdır. Ursodeoksikolik asit tedavisinin kaşıntının giderilmesinin yanında safra asitlerinden kaynaklanan fibrozisi de önlediği gösterilmiştir. Prognoz etiyojijye bağlı olarak değişir. İdiyopatik neonatal hepatite bağlı olguların %90'ından fazlası biyokimyasal ve klinik olarak tam düzelme gösterir. Bu derlemede neonatal kolestazın kliniği, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanısı ve tedavisi gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kolestaz; hepatit; yenidoğan

**ABSTRACT** Neonatal cholestasis must always be considered in a newborn who is jaundiced for more than 14-21 days and a measurement of the serum total and conjugated bilirubin in these infants is mandatory. Conjugated hyperbilirubinemia, pale stools and dark urine are the cardinal features of neonatal cholestasis. The differential diagnosis of cholestasis is extensive and a systematic approach is helpful to quickly establish the diagnosis. Biliary atresia and idiopathic neonatal hepatitis are common causes of neonatal cholestasis. The most important condition in the differential diagnosis is biliary atresia and affected infants require a Kasai portoenterostomy performed by an experienced surgeon, ideally before the infant is 60 days old. Genetic causes of the neonatal hepatitis syndrome are increasingly recognized and early diagnosis facilitates genetic counselling and, in some situations, specific treatment. Management of cholestasis is mostly supportive, consisting of medical management of complications of chronic cholestasis like pruritis, portal hypertension and nutritional support for malabsorption and fat-soluble vitamin deficiency. The use of ursodeoxycholic acid is associated with improvement in biochemical measures of cholestasis and may improve the natural history of cholestasis in some circumstances. Outcome is dependent on etiology. In idiopathic neonatal hepatitis more than 90% make a complete biochemical and clinical recovery. In this review we discussed clinical, laboratory findings, differential diagnosis and treatment of neonatal cholestasis.

**Key Words:** Cholestasis; hepatitis; infant, newborn

Sarılık doğumdan sonraki ilk 1-2 hafta içerisinde yenidoğanların en önemli klinik bulgularından biri olup, genellikle fizyolojik sınırlarda kalır ve kendiliğinden kaybolur. Uzamış sarılık ise gözle görülebilir sarılığın term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan daha uzun sürmesi durumu olarak tanımlanır. Anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanların %15-40'ında uzamış sarılık görülür.<sup>1</sup>

Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminde safra akımının azalmasına bağlı olarak normalde safra ile atılan bilirubin, safra asitleri ve kolesterol gibi maddelerin karaciğer, kan ve ekstrahepatik dokularda birikmesi olarak tanımlanır.<sup>2</sup> Kesin tanısı serum safra asitlerinin yüksekliği ile konmasına rağmen, genellikle klinik pratikte serum direkt bilirubin düzeyinin yüksek (>2 mg/dL) saptanması şeklinde karşımıza çıkmaktadır.<sup>2,3</sup>

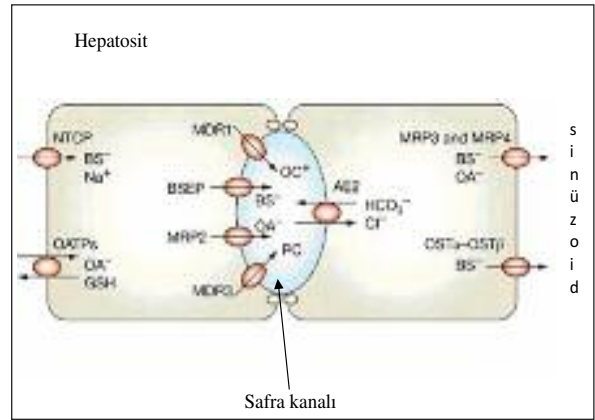
## İNSİDANS

Neonatal kolestazın insidansı 2500 canlı doğumda birdir.<sup>2</sup> En sık rastlanılan neonatal kolestaz nedenleri idiyopatik neonatal kolestaz, biliyer atrezi ve prematüre bebeklerin multifaktöriyel kolestazıdır.<sup>4</sup>

## PATOFİZYOLOJİ

Safra, karaciğerde safra kanaliküllerinde oluşan sarımsı yeşil renkte bir sıvıdır. Safra tuzlarının ve bilirubinin karaciğer hücresine alımı ve karaciğer hücresinden atılımı bazolateral (sinüzoidlerden hepatositlere alım) ve kanaliküler (safraya atılım) membrandaki bazı aktif taşıyıcılar tarafından yürütülür (Şekil 1).<sup>5,6</sup>

Bazolateral membranda safra tuzları ve organik anyonların hepatosite alımında iki önemli taşıyıcı sistem bulunmaktadır. Birincisi Na-taurokolat kotransport proteini (NTCP) tarafından gerçekleştirilen Na<sup>+</sup> bağımlı transpottur.<sup>5,6</sup> Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz'ın oluşturduğu elektrokimyasal gradient sayesinde ileumdan enterohepatik sirkülasyona katılan konjuge safra asitlerinin %80'i bu şekilde hücre içine alınır. İkinci sistem Na<sup>+</sup>'dan bağımsız çalışmaktadır ve organik anyon taşıyıcı polipeptid ailesi (OATP) ismiyle adlandırılmaktadır.<sup>5</sup> Bu taşıyıcı sis-



ŞEKİL 1: Bilirubin karaciğer hücresine alımı ve karaciğer hücresinden atılımı.

NTCP: Na-taurokolat kotransport proteini, OATP: Organik anyon taşıyıcı polipeptid ailesi, MDR: Multidrug rezistan protein, BSEP: Safra tuzu eksport pompası, BS: Safra tuzu.

tem konjuge olmayan safra asitleri, bilirubin, organik anyonlar, steroidler, tiroid hormonları ve bazı ilaçların taşınmasından sorumludur.

Fizyolojik koşullarda safra tuzları hepatosit içindeki sitozolik proteinlere bağlanmaktadır. Bazolateral ve kanaliküler membranlar arasındaki konsantrasyon farkından dolayı, safra tuzları kanaliküler membran boyunca yayılmaktadır. Safra tuzlarının kanaliküllere sekresyonunda görevli kanaliküler membranda 3 önemli taşıyıcı bulunmaktadır:<sup>5,6</sup>

1. Safra tuzu eksport pompası (BSEP),
2. Multidrug rezistan protein 2 (MRP2),
3. Multidrug rezistan protein 3 (MRP3),

Kanaliküler membranda safra sekresyonu safra tuzu eksport pompası (BSEP) ile sağlanmaktadır. Diğer bazı önemli kanaliküler taşıyıcılar, MRP2 (multidrug rezistan protein 2, kanaliküler multi-spesifik organik anyon transporter (cMOAT) olarak da bilinir) ve MRP3 (multidrug rezistan protein 3) olup, sırası ile konjuge bilirubin ve fosfolipidleri safraya taşırlar. MRP3 ayrıca, hepatositten portal kana safra tuzu akışını da sağlamakta olup, fizyolojik şartlarda bu durum ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, kolestatik durumlarda MRP3 ekspresyonu artar ve safra kanaliküllerine safra akışı kompanse edilmeye çalışılır.<sup>5,7</sup>

Safra tuzlarının ve bilirubinün karaciğer hücrelerine alımı ve hücrelerden safra kanallıklarına sekresyonunda görev alan bu taşıyıcı sistemlerdeki sorunlar, genetik eksiklikler ya da sepsis veya çeşitli karaciğer hastalıklarından kaynaklanabilir. Progresif familial intrahepatik kolestazda BSEP geninde mutasyon kolestaza neden olurken, sepsiste MRP2 ekspresyonunda azalma meydana gelmektedir.<sup>5,8</sup>

Kolestaz sonucunda safra asit retansiyonu ile birlikte safra üretiminde azalma olur. Safra asit retansiyonu kendini kaşıntı, hiperkolesterolemi ve sarılıkla belli eder. Aynı zamanda ince bağırsaklara safra akımında azalmaya bağlı olarak da diyetle alınan uzun zincirli yağ asitlerinin ve yağda eriyen vitaminlerin sindirim ve emilimi de bozulur.<sup>9</sup>

## SINIFLANDIRMA

Neonatal kolestaz birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir de genellikle intrahepatik ve ekstrahepatik olarak iki ana grupta toplanabilir.<sup>2</sup> Ekstrahepatik en sık nedenler biliyer atrezi ve koledok kisti; intrahepatik en sık nedenler ise neonatal hepatit, enfeksiyonlar,  $\alpha$ -1-antitripsin eksikliği ve metabolik hastalıklardır.<sup>2</sup> Neonatal kolestaz nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.<sup>2,5</sup>

## KLİNİK BULGULAR

Neonatal kolestazın en sık rastlanan bulguları uzamış sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli idrar yapmadır.<sup>1,9</sup> Ekstrahepatik kolestazlı olgularda akolik dışkı genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve süreklilik gösterir. On günden uzun süren akolik dışkılama ekstrahepatik nedenler lehine yorumlanmalıdır. İntrahepatik kolestazda ise ara sıra renkli dışkı gözlenebilmektedir. Bu nedenle kolestazlı olguların izleminde dışkı renginin takibi son derece önemlidir.<sup>5,9</sup>

Kolestazlı yenidoğanların bir kısmı K vitamini eksikliğine bağlı ekimoz ve intrakraniyal kanama gibi ciddi sorunlarla karşımıza gelebilir. Konvülsiyon D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemi sonucu ortaya çıkabileceği gibi, hipoglisemiye yol açan hipopituitarizm veya metabolik nedenlerden de kaynaklanabilir. Metabolik nedenli kolestazlarda

**TABLO 1:** Neonatal kolestaz nedenleri.

1. İdiyopatik neonatal hepatit
2. Enfeksiyonlar
Viral
- TORCH, Echo, Adeno, Coxsackie-virus
- Human herpes virus-6, Varicella-Zoster
- HIV, Hepatit B ve C
Bakteriyel
- Sepsis
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Tüberküloz
- Listeriyozis
3. Safra kanalı anomalleri
Biliyer atrezi
Koledok kisti
Caroli sendromu
Alagille sendromu
Nonsendromik safra kanalı eksikliği
Çamurlaşmış safra sendromu
Safra kanalı spontan perforasyonu
Neonatal sklerozan kolanjit
Safra taşı
4. Metabolik hastalıklar
$\alpha$ 1-antitripsin eksikliği
Galaktozemi
Zellweger sendromu
Wollman hastalığı
Dubin-Johnson sendromu
Rotor sendromu
Aagenes sendromu
Gaucher hastalığı
5. Endokrin bozukluklar
Hipopituitarizm
Hipotiroidizm
6. Kromozomal hastalıklar
Trizomi 21,13,18
Turner sendromu
7. Toksik nedenler
Total parenteral beslenme
İlaçlar
Fetal alkol sendromu
8. Vasküler nedenler
Budd-Chiari sendromu
Perinatal asfiksi
Konjestif kalp yetmezliği
Multipl hemanjiyomlar
9. Çeşitli
Neonatal lösemi
Nöroblastoma
Hepatoblastoma
Ailesel hemofagositik lenfositosis
Neonatal lupus eritematozus
ARC sendromu (artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon, kolestaz)

konvülsiyon dışında iritabilite, letarji, emmede bozulma gibi çok geniş yelpazede belirtiler ortaya çıkabilir.<sup>4,5</sup>

Fizik muayenede sarılık en önemli bulgudur. Hepatomegali olguların büyük kısmında karşımıza çıkar. İlerlemiş karaciğer hastalıklarına splenomegali de eşlik edebilir. Diğer fizik muayene bulguları arasında doğumsal enfeksiyona bağlı intrauterin gelişme geriliği ve sendromik nedenlere bağlı fasiyal dismorfizm bulguları sayılabilir.<sup>3,4</sup> Koledok kisti karın sağ üst kadranda ele gelen kitle şeklinde kendini gösterebilir.<sup>5</sup>

## TANI

İki haftayı geçen uzamış sarılıklı her yenidoğan acil olarak kolestaz açısından değerlendirilmelidir. Gebelik, doğum, doğum sonrası süreci ve aile öyküsünü içeren ayrıntılı bir öykü ile fizik muayene, ayırıcı tanda temel taşlardır. Anne sütü ile beslenen, öykü ve fizik muayenesinde herhangi bir pozitif bulgu saptanmayan yenidoğanlar üç haftalıkken tekrar değerlendirilmeli ve eğer sarılık devam ediyorsa serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmelidir.<sup>5,9,10</sup> Bu değerlendirmede direkt hiperbilirubinemi saptanan yenidoğanlar kolestaz nedeninin ayırıcı tanısı için ayrıntılı olarak incelenmelidir (Şekil 2).<sup>5</sup>

## LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Biyokimyasal incelemeler: Başlangıç testlerinin en önemlisi, hiperbilirubineminin direkt veya indirekt olduğunun ayırt edilmesidir. Direkt hiperbilirubinemi, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altında olduğunda direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olması veya total bilirubin 5 mg/dL'nin üzerinde olduğunda ise direkt bilirubin düzeyinin totalin %20'sinden fazla olması olarak tanımlanır.<sup>4,9</sup>

Transaminazlar [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)], hücre içi enzimler olup serum düzeylerinin artması hepatik inflamasyonun göstergesidir. Kolestazlı olgularda çok az tanısız veya prognostik değeri vardır. Alkalen fosfataz (ALP), karaciğer, kemik ve böbrekte bulunur. Yüksek düzeyleri biliyer obstrüksiyonu gösterir,

ancak persistan yüksek düzeyler sıklıkla metabolik kemik hastalıkları ile birlikte dir. Gama glutamil transpeptidaz (GGT), safra kanalikülleri epitelinde oldukça yüksek yoğunlukta bulunan bir enzimdir. Normal değerleri yaşla beraber değişir. Artmış GGT düzeyleri safra yollarında daralma veya inflamasyon için oldukça güvenilir bir göstergedir.<sup>2,5,11</sup> Direk hiperbilirubinemili olgularda GGT normale büyük olasılıkla biliyer atrezi dışlanır. Kolestaz varlığında GGT düzeyleri normal ise, genetik safra kanal transport anomalileri gibi safra kanal kanaliküler düzeyde atılımında bir yetersizlik olduğu ve deterjan özelliği olan safra asitlerinin biliyer epitel ile temasının olmadığı durumlar akla gelmelidir.<sup>4,5</sup> GGT düzeyleri biliyer atrezi, Alagille's sendromu, idiyopatik neonatal hepatit,  $\alpha$ -1-antitripsin eksikliği durumlarında yüksek olarak saptanabilir.<sup>11</sup>

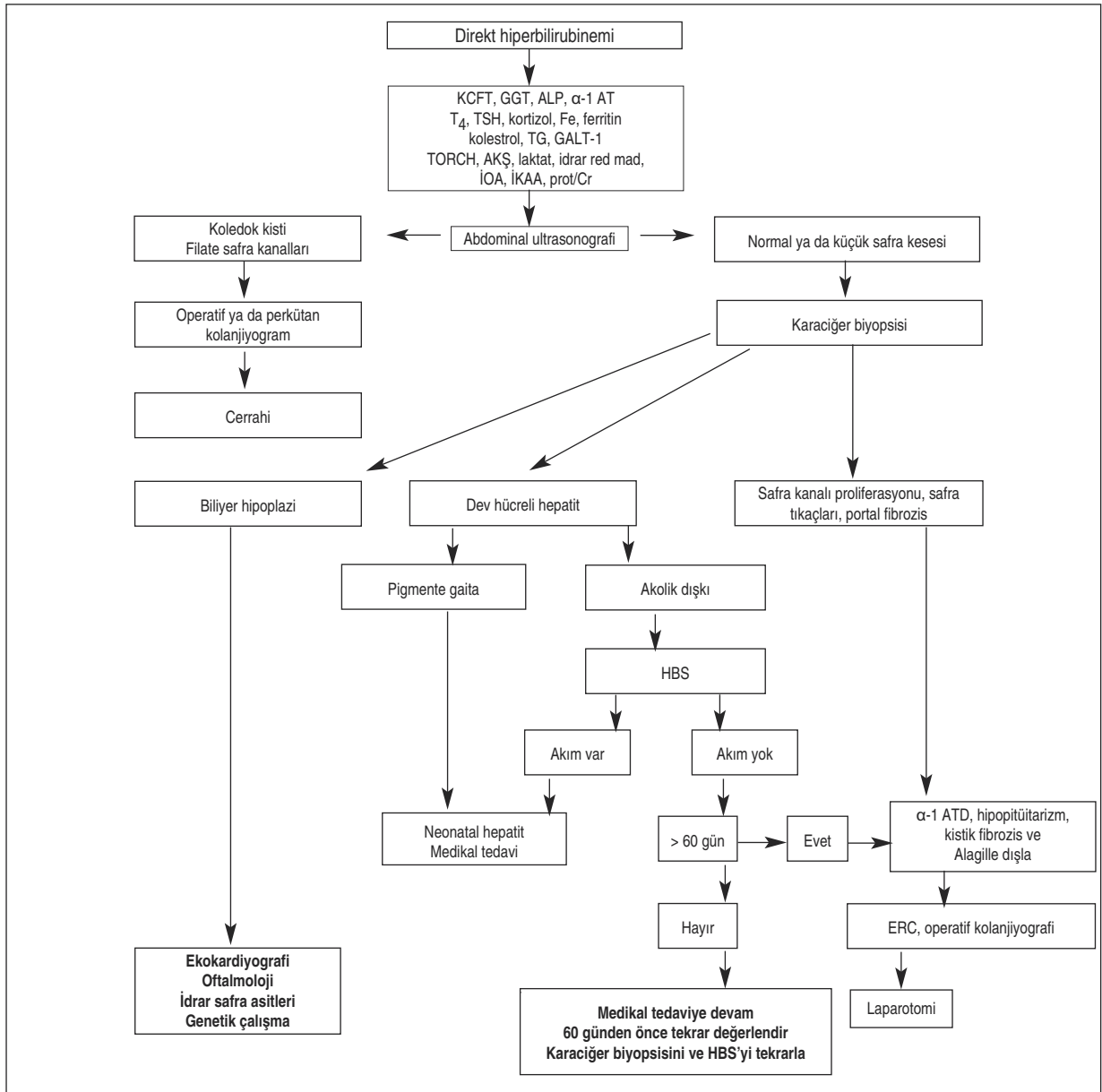
Birinci aşamada sepsis, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları gibi metabolik hastalıklar ve endokrinopatiler gibi acil müdahale gerektiren hastalıklar dışlanmalıdır. İkinci aşamada biliyer atrezi değerlendirilmelidir. Biliyer atrezi dışlandıktan sonra intrahepatik kolestaz nedenlerini ortaya çıkaracak ayrıntılı incelemeler yapılmalıdır (Tablo 2).<sup>2,5</sup>

Akış şeması ve Tablo 2'deki araştırmaların 1 haftadan daha uzun sürmemesi gerekir. Belirli bir etiolojik nedenin saptanamadığı hastalıklar ve bazı özel klinik durumlarda üçüncü aşama incelemeler yapılabilir (Tablo 3).

## RADYOLOJİK İNCELEMELER

Akciğer grafisi: Biliyer atrezi ile birlikte görülebilen kardiyovasküler ve situs anomalilerinin tanımlanabilmesinde gereklidir. Ayrıca Alagille's sendromundaki iskelet anomalilerinin saptanmasında faydalıdır.<sup>5</sup>

Abdominal ultrasonografik (USG) inceleme: Kolestazın tanısında en sık başvuru başlangıç tetkiklerinden biridir. USG karaciğer ve safra kesesinin büyüklük ve görünüşünü göstermesinin yanında safra taşları, koledok kisti ve çamurlaşma gibi bozuklukların varlığını da saptayabilir. Safra kesesinin yok olması veya küçük tespit edilmesi, özellikle kese duvarı düzensiz ise biliyer atreziyi



**ŞEKİL 2:** Term bebekler için neonatal kolestaz akış şeması.

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; α-1 AT: Alfa-1 antitripsin; T4: Tiroksin; TSH: Tiroid stimüle edici hormon; Fe: Demir; TG: Trigliserid; GALT-1: Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz; TORCH: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks serolojisi; AKŞ: Açlık kan şekeri; İOA: İdrar organik asit; İKAA: İdrar kan aminoasit kromatografisi; HBS: Hepatobiliyer sintigrafi; ERC: Endoskopik retrograd kolanjiyografi.

düşündürür. USG incelemesinde safra kesesi normal ise biliyer atrezi olası değildir. Ancak, bu bulgunun doğruluğu sınırlıdır ve biliyer atreziyi kesin olarak dışlamaz.<sup>12</sup> Safra kanallarında genişleme biliyer atrezinin bir özelliği değildir. Bazı merkezlerin “triangular cord sign” (porta hepatiste ekojenik alan) bulgusunun biliyer atrezi için spesifik olduğunu bildirmelerine rağmen, diğer bazı merkezler

**TABLO 2:** Uzamış sarılıktaki acil yapılacak tetkikler.

Kan sayımı
Kan ve idrar kültürü
Protrombin zamanı
Üre, elektrolitler ve glikoz
Direkt ve indirekt bilirubin
İdrarda redükten madde
Ani kötüleşme durumunda; amonyak, laktat, kan gazı, idrar pH, keton, akciğer grafisi.

**TABLO 3:** Neonatal hepatit sendromlarında üçüncü basamak testler.

Durum	Test
İdiyopatik neonatal hepatit	Transferin elektroforezi, idrar safra tuzları
Yüksek aminoasit	AFP, porfobilinojen sentaz, idrar süksinilaseton
Splenomegali	Kemik iliği incelemesi
Nörolojik anormallik	Plazma VLCFA, spesifik lökosit enzimleri
Dismorfik özellikler	Karyotip

AFP: Alfa fetoprotein; VLCFA: Çok uzun zincirli yağ asitleri.

de bu bulgunun biliyer atrezili olguların çok küçük bir bölümünde görüldüğünü ileri sürmüşlerdir.<sup>13,14</sup>

Hepatobiliyer sintigrafi: Teknisyum ile işaretli iminodiasetik asit derivelerinin kullanıldığı hepatobiliyer sintigrafi (HBS), biliyer atrezinin diğer kolestatik nedenlerinden ayırımında kullanılır. En iyi rezolüsyon, çekimden en az üç gün önce fenobarbitalin (5 mg/kg/gün) kullanılmasıyla elde edilir. Biliyer atrezili olguları saptama duyarlılığı %100 iken, spesifitesi ancak %60 civarındadır. Biliyer atrezide hepatik tutulum normalken, atılım gecikmiş veya yoktur. Neonatal hepatitte ise hepatosit içine alım gecikmiş, atılım normaldir. Sintigrafide bağırsaklara geçiş saptanırsa biliyer atrezi dışlanır.<sup>15</sup>

Manyetik rezonans kolanjiyografi: T-2 ağırlıklı turbo spin-eko sekanslarında safra yolları değerlendirilir. Ana safra kanallarının yokluğu ve safra kesesinin küçük izlenmesi biliyer atreziyi düşündürür. Ancak deneyimler sınırlıdır.<sup>16,17</sup>

Endoskopik retrograd kolanjiyografi: Teoride oldukça ilgi çekici ve spesifik özellik taşımasına rağmen uygulaması oldukça zor ve deneyimler sınırlıdır. Ancak, safra taşlarına bağlı kolestatik olgularda tedavi amacıyla da kullanılabilir.<sup>18</sup>

## KARACİĞER BİYOPSİSİ

Biyopsi neonatal kolestatik tanısında en tanımlayıcı testtir. Biliyer atrezide tipik bulgular safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçları, portal ödem ve fibrozistir. Deneyimli ellerde biliyer atrezi için tanısal doğruluk %90'ın üzerindedir.<sup>2,19</sup> Neonatal hepatitte lobüler düzensizlik, dev hücre proliferasyonu ve fokal hücre nekrozu görülür. Ka-

raciğer biyopsisinde saptanan mikroveziküler yağlanma gibi bazı nonspesifik bulgular bizi metabolik hastalıklara yönlendirebilir.<sup>2,20</sup>

## SPESİFİK HASTALIKLAR

### İDİOPATİK NEONATAL HEPATİT

İdiyopatik neonatal dev hücreli hepatit, kolestatik sarılığın nedeni bilinmeyen bir tipi olup, karaciğer biyopsi materyalindeki tipik bulgularla kendini gösterir. Neonatal intrahepatik kolestatiklerin %40'ını oluşturur. Sporadik ve familial olmak üzere iki tipi vardır. Kolestatik derecesi değişkendir ve %10 olguda ekstrahepatik nedenlerden ayırımı yapılamaz. Karaciğer biyopsisi genellikle 6-8 haftadan sonra tanısaldır ve 4. haftadan önce yapılsa tanısal yanılgılara yol açabilir. Beslenme bozukluğu, kusma, gelişme geriliği, kısmi veya aralıklı aklilik dışı, intrahepatik kolestatik tipik klinik bulgularıdır. Ayrıca intrauterin büyüme geriliği ve prematürelite de eşlik edebilmektedir. Hastaların çoğunluğu erkektir. Hepatomegali ve %50 oranında splenomegali beklenen klinik bulgularıdır. İdiyopatik neonatal hepatit tanısını koymadan önce safra yollarının bütünlüğü gösterilerek cerrahi bir durum olup olmadığı dışlanmalıdır.<sup>6,20</sup>

Tedavide koleretikler, orta zincirli trigliseridlerden oluşan özel formüller ve yağda çözünen vitaminlerin suya karıştırılabilen formları kullanılır. Direkt bilirubin 1 mg/dL'nin üzerinde olduğu sürece bu tedaviye devam edilmelidir. Hastaların %75'i önemli derecede hepatik fibrozis gelişmeden düzelir. Ancak, ailede neonatal hepatit öyküsü mevcut ise düzelleme oranı %25'lerden daha az olmaktadır. Uzun dönemde prognoz kolestatik süresi ile ilgilidir. Kolestatik 6-12 ay gibi bir sürede çözülmezse genellikle progresif karaciğer hastalığı ve siroz ile sonuçlanır. Sonuçta bilirubin değerleri yükselir, asit görülür ve karaciğer yetmezliği gelişir.<sup>6</sup> Karaciğer yetmezliği bulguları ortaya çıktığında karaciğer nakli yapılması gerekir.

### BİLİYER ATREZİ

Safra yollarının progresif, idiyopatik, nekroinflamatuvar bir süreç sonucu hasarlanmasına bağlı olarak gelişen, kronik kolestatik ve tedavi edilmez ise

biliyer sirozla sonuçlanan bir hastalıktır.<sup>21</sup> Neonatal kolestazın %30'luk bir kısmından sorumlu olup, karaciğer naklinin en sık nedenidir. İnsidansı 1/15.000'dir.<sup>22</sup> Etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak, kesin olarak ortaya konulmasa da reovirüs 3, rotavirüs C ve sitomegalovirüs (CMV) gibi viral enfeksiyonların hastalıkla ilişkili olabileceği bilinmektedir.<sup>21,23,24</sup> İki formu bulunmaktadır. En yaygın formu perinatal veya postnatal form olarak bilinen izole formudur. Fetal veya embriyonel form olarak bilinen daha nadir formunda (biliyer atrezi splenik malformasyon sendromu) polispleni ve situs inversus gibi ek anomaliler biliyer atreziye eşlik eder.<sup>5,22</sup>

Anatomik olarak tutulan yere bağlı olarak üç tipi vardır: Tip 1'de ana safra kanalları tutulur, proksimal kısım sağlamdır; tip 2'de proksimal kanallar sağlam, hepatik kanallar tutulmuştur; tip 3'te ise porta hepatisteki sağ ve sol hepatik safra kanalları tutulmuştur. Bebek genellikle normal bir gebelik sonrası doğar ve erken dönemde herhangi bir sorunla karşılaşmaz. Ancak sarılık doğumdan 1-2 hafta sonra belirginleşmeye başlar ve giderek ilerler. Dışkı sıklıkla akoliktir. Daha sonra büyüme geriliği, kaşıntı, hepatosplenomegali, portal hipertansiyon ve koagülopati gelişir.<sup>25</sup>

Biliyer atrezili bebeklerin tanısında anamnez, fizik muayene, GGT gibi bazı biyokimyasal testler, karaciğer ve safra yollarının USG incelemesi, HBS ve karaciğer biyopsisi yardımcıdır. Biyopsi altı haftadan önce çok fazla yarar sağlamayabilir. Ancak kesin tanısı intraoperatif kolanjiyografi ile konur.<sup>21</sup>

Tedavisi cerrahi olup, başarılı bir sonuç için iki aylıktan önce hepatoportoenterostomi (Kasai) yapılmalıdır. Cerrahi sonrası drenajın sağlanabilmesi için porta hepatiste intrahepatik biliyer ağaçla bağlantılı safra kanallarının bulunması gerekir. Asendan kolanjit, biliyer siroz, portal hipertansiyon, büyüme ve gelişme geriliği gibi bazı komplikasyonlar gelişebilir. Kasai operasyonu sonrasında siroz ve portal hipertansiyon gelişen son dönem olgulara karaciğer nakli yapılır.<sup>26</sup>

### İNTRALOBÜLER SAFRA KANALLARI AZLIĞI

Karaciğer biyopsilerinde portal bölgelerde intralobüler safra kanallarının azalması veya yokluğu ile

belirlenen bu anatomik bozukluk, kronik kolestazın daha nadir nedenlerinden biridir. Sendromik (Alagille sendromu) ve daha seyrek görülen non-sendromik tipleri vardır.

Alagille sendromu veya diğer adıyla arteriyohepatik displazi otozomal dominant olarak kalıtılan 20. kromozomun kısa kolundaki Jagged 1 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>27</sup> İnsidansı 1/100.000 canlı doğumdur. Kronik kolestaz, karakteristik yüz görünümü (çukuk alın, düz köprülü burun, hipertelorizm, derin gözler, ufak çene), kardiyovasküler anomaliler (periferik pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, ASD, VSD), vertebral kavis defektleri (kelebek vertebra) ve posterior embriyotoksin (korneanın irisle birleştiği yerde pigment birikimi) en sık karşılaşılan bulgulardır.<sup>28,29</sup> Ektopik böbrek, renal arter stenozu, mental motor retardasyon, büyüme geriliği ve pankreas yetmezliği daha nadir görülen bulgulardır.<sup>30</sup>

Kolestaz genellikle yenidoğan döneminde başlar. Karakteristik yüz görünümü daha ileri yaşlarda (3-5 yaş) ortaya çıkar. Biyopside safra kanallarında proliferasyon gözlemlendiğinden biliyer atrezi ile karışır. Tedavide nütrisyonel destek ve kaşıntının tedavisi esastır. Olguların yarısından fazlasında biliyer siroz ilerler ve yaklaşık 10 yaş civarında karaciğer nakline gereksinim gösterirler.<sup>27</sup>

Nonsendromik tipte klinik ve biyokimyasal özellikler sendromik tipe benzer. Yalnız seyir daha hızlı olup, daha erken karaciğer yetmezliği gelişir. Tedavi karaciğer naklidir.<sup>28,30</sup>

### PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ

İlerleyici neonatal kolestaza neden olan bir grup genetik hastalığı tanımlar.<sup>31</sup> Progresif familial intrahepatik kolestazın (PFIC) bütün tipleri otozomal resesif olarak geçer. Byler hastalığı olarak da bilinen birinci tipinde (PFIC-1) kanaliküler membrandaki FIC-1 geninde mutasyon söz konusudur.<sup>32</sup> İlk aylarda başlayabilen epizodik kolestaz, ishal, pankreatit ve yağda eriyen vitamin eksikliği görülür. Karaciğer biyopsisinde safra kanallarında azlık bulunur. Tedavisi destekleyici olup, siroz birinci dekadın sonuna doğru gelişir. İkinci dekadın ortalarında da genellikle karaciğer nakline gerek-

sinim duyulur.<sup>33,34</sup>

PFIC-2 kanaliküler taşıyıcı olan BSEP eksikliğine bağlı olarak gelişir. Klinik görünüm pankreatit dışında PFIC-1'e benzer. Tedavi destekleyici olup, ilk dekada karaciğer nakli gerekir.<sup>35</sup>

PFIC-3'te defekt kanaliküler membrandaki fosfolipid ve bilirubini taşıyan MDR3 taşıyıcısındadır. Klinik gidiş PFIC-1'e benzer. Ancak, genelde başlangıç erken çocukluk çağına kadar gecikebilir. GGT oldukça yüksektir. Karaciğer biyopsisi biliyer atreziye benzer olup, tedavisi destekleyicidir.<sup>36</sup>

### KOLEDOK KİSTİ

Neonatal kolestazın ikinci en yaygın cerrahi nedeni olup, kliniği biliyer atreziye benzer. Kolestaz ve kolanjit ani olarak başlar. Fizik muayenede abdominal karında kitle palpe edilebilir. Tanı abdominal USG ile konur.<sup>37</sup> Tedavide anormal safra kanallarının rezeksiyonu esastır. Uzun süreli izlem son derece iyi olup, koledokolitiazis ve pankreatit nadir komplikasyonlarıdır.<sup>5</sup>

### PREMATÜRELERDE MULTİFAKTÖRİYEL KOLESTAZ

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde kolestaz yaygın olup, safra atılımındaki immatürite abartılıdır. Ayrıca hipoksi, enteral beslenmenin kesilmesi, parenteral beslenme, sepsis ve ilaç toksisitesi gibi kolestaza katkıda bulunan durumlara maruziyet söz konusudur. Preterm bebeklerde biliyer atrezi riski çok düşük olup, kolestaz nedenine yönelik akış şeması term bebeğinkinden farklıdır (Şekil 3).<sup>5</sup> Başlangıçta metabolik hastalık ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Biliyer dilatasyon yoksa HBS ve karaciğer biyopsisi bebek term veya 2 kg'ın üstüne çıkana kadar ertelenmelidir. Karaciğer biyopsisi; akolik dışkı, sintigrafide safra akışının olmayışı ve düzeltilmiş 3. ayda kolestaz devam ediyorsa yapılmalıdır.<sup>5,38</sup>

Ursodeoksikolik asit (UDKA) olguların hepsinde, kolestazın daha hafif formlarında sarılık çözülmüncüye kadar kullanılmalıdır. Parenteral beslenen bebeklerde enteral trofik beslenme sağlanmalıdır. Bu şekilde bakteriyel translokasyon riski azaltılır ve safra akımı uyarılır. Parenteral

beslenme mümkün olan en kısa sürede kesilmeli ve büyüme için yeterli kalori desteği verilmelidir.<sup>39,40</sup> Kolestaza rağmen parenteral beslenme devam edecek ise aralıklı kolesistokinin denenebilir.<sup>41</sup>

### KOYULAŞMIŞ SAFRA SENDROMU VE KOLEDOKOLİTİYAZİS

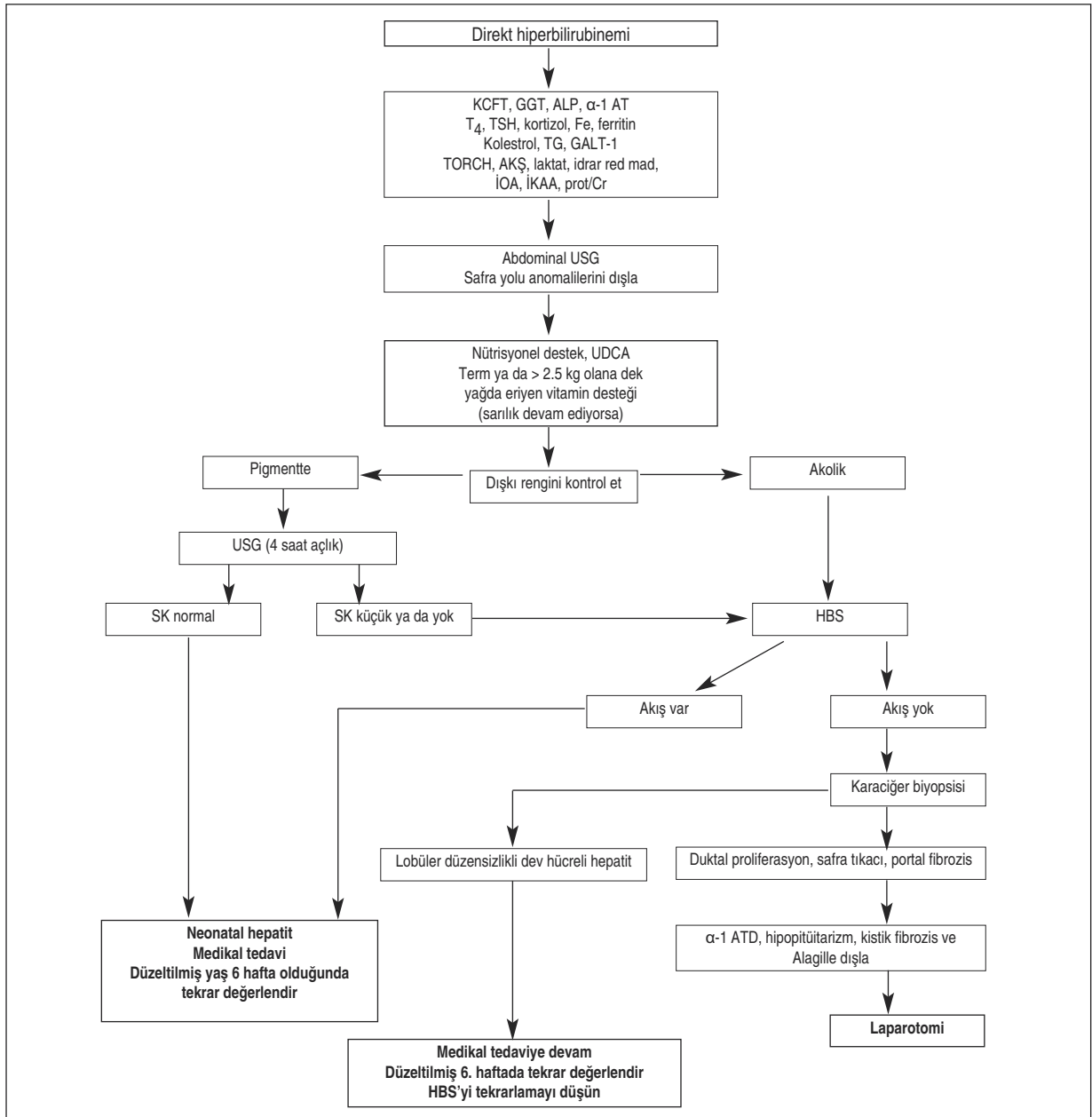
Multifaktöriyel kolestazdan ayırımı USG'de proksimal safra duktus dilatasyonu ile birlikte taş veya tıkaçların görülmesi ile yapılır. Akolik dışkı ve HBS'de safra akışı yoksa tam tıkanma söz konusudur. Tedavide UDKA kullanılır. Akolik dışkı ve biliyer obstrüksiyon devam ederse perkütan ya da cerrahi olarak biliyer lavaj yapılmalıdır. Nadiren tıkanıklığın nedeni taş ise endoskopik olarak çıkarılmalıdır.<sup>2,5</sup>

### $\alpha$ -1-ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Neonatal hepatitin en yaygın kalıtsal nedenidir. Dolaşımdaki majör proteinaz inhibitörü olup, dokuları proteinazların yıkıcı etkilerinden korur. Tüm taşıyıcılarda aynı mutasyon olmasına karşın ZZ mutasyonu olanların sadece %15'inde hastalık klinik olarak ortaya çıkar.<sup>42,43</sup> Mutasyon sonucu  $\alpha$ -1-antitripsinin moleküler yapısı değişir ve golgi cisimciğindeki pasajı engellenir. Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak bilinmese de, klinik bulgular mutant  $\alpha$ -1-antitripsinin karaciğerde birikmeye başlaması ile ortaya çıkar. Hastalığın kliniği biliyer atreziye çok benzer. Alfa-1-antitripsin eksikliği olan bebeklerde sıklıkla intrauterin büyüme geriliği ve K vitaminine cevap veren koagülopati birlikteliği görülür. Tanı plazmada  $\alpha$ -1-antitripsin eksikliğinin gösterilmesi ile konur.<sup>42</sup>

Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte agresif nütrisyonel destek ile büyüme sağlanır. Prognoz hastalığın derecesine bağlı olup 4 ayrı kategorisi vardır. Akolik dışkısı olan %5-10 hasta tedavi edilmiş biliyer atreziyi taklit eder. Bir yıl içerisinde karaciğer nakli yapılmadığı takdirde kaybedilirler. Olguların %20-30'unda kolestaz çözülür, siroz ve progresif karaciğer hastalığı gelişir. İlk 10 yılda nakil yapılmazsa kaybedilirler. Olguların yarısından fazlasında hastalık kompense olup, bunların yarısı klinik ve biyokimyasal olarak normaldir. Diğer yarısında persistan ve hafif karaciğer hastalığı bulgu-





**ŞEKİL 3:** Preterm bebekler için kolestaz akış şeması.

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; α-1 AT: Alfa-1 antitripsin; T4, tiroksin; TSH: Tiroid stimüle edici hormon; Fe: Demir; TG: Trigliserid; GALT-1: Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz; TORCH: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks serolojisi; AKŞ: Açlık kan şekeri; İOA: İdrar organik asit; İKAA: İdrar kan aminoasit kromatografisi; HBS: Hepatobiliyer sintigrafi, SK: Safra kesesi.

ları vardır. On yaş civarında hastaların %40'ı karaciğer nakline gereksinim duyar veya kaybedilirler. Çocukların %50'si klinik olarak normaldir. Hayatın ilk 20 yılında primer respiratuar hastalık oranlarında artış yoktur. Bu hastalarda sigara içilmemesi esastır.<sup>43,44</sup>

### SAFRA ASİT SENTEZ BOZUKLUKLARI

Safra asitleri karaciğerde kolesterolde sentezlenir. Primer safra asitleri olan kolik ve kenodeoksikolik asit negatif feedback mekanizması ile hız kısıtlayıcı basamaktır. Sentez basamaklarının birinde defekt söz konusu olursa negatif geri bildirim bozulur ve

bu durum 2 şekilde sonuçlanır; primer safra asitlerinin sentezi bozulur ve ara metabolitlerin birikimine bağlı karaciğer toksisitesi ortaya çıkar. Hastalık kolestatik PFIC tiplerine benzer, GGT düzeyleri düşük ve yağda eriyen vitaminlerin eksikliği vardır. İdrarda safra asit öncüllerinin atılımı artmıştır. Tedavide kolik asit yerine konur ve siroz gelişmeden tedavi yapılır ise prognozu iyidir.<sup>5,45</sup>

## TEDAVİ

Kolestazın tıbbi tedavisi destekleyici olup, hastalığın doğal seyrini değiştirmez. Amaç kolestatik kaşıntı, malabsorpsiyon ve portal hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlarının tedavisinin yapılmasıdır.

Kolestazlı olgularda kaşıntının nedeni tam olarak ortaya konulmasa da, kandaki safra asitlerinin düzeyi azaldığında kaşıntı şikâyetinin azaldığı gösterilmiştir. Bu amaçla farklı mekanizmalarla serum safra asit düzeyini düşüren çeşitli ilaçlar tedavide kullanılmaktadır.<sup>39,46</sup>

UDKA, hidrofilik safra asidi olup, etkisini safra havuzundaki hidrofobik safra asitlerinin yerini alarak gösterir. Son yıllardaki çalışmalar UDKA'nın kanaliküler ve bazolateral zarındaki BSEP ve MRP3 taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak işlev gördüğü yönündedir. UDKA biliyer atrezi ve total parenteral beslenmeye bağlı kolestatik olgularında kaşıntının tedavisinde kullanılan ilk basamak tedavi seçeneğidir.<sup>39,40</sup> UDKA hidrofobik safra asitlerinden kaynaklanan fibrozisi önlemede de etkilidir. UDKA'nın çeşitli kolestatik karaciğer hastalıklarında sitoprotektif, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etki göstererek aminotransferaz, alkalen fosfataz ve GGT düzeylerini düşürdüğü deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>46,47</sup> UDKA 10-20 mg/kg/gün olacak şekilde 2 dozda verilir. En sık yan etki olarak ishal gözlenir ve genellikle dozun azaltılmasıyla ortadan kalkar.

Rifampisin, safra asitlerinin hidroksilasyonunda görev alan CYP3A'nın ekspresyonunu uyararak hidrofobik safra asitlerinin hidroksilasyonunu sağlar ve oluşturacakları hücre hasarı önler.<sup>6,45</sup> Rifampisin ve UDKA farklı yolları etkileyerek sonuçta deoksikolik asit ve bilirübinin serum ve litokolik asit ve deoksikolik asitin safradaki düzeylerini azaltır. Rifampisin 10 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Hepatotoksiste en sık karşılaşılan yan etkisidir.

Fenobarbital, safra asitlerinden bağımsız safra akımını uyarır, safra asit sentezini artırır, hepatik mikrozomal enzimleri aktive eder ve sonuç olarak da dolaşımdaki safra asit düzeyleri azalır.<sup>2</sup> Fenobarbital 3-10 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve sedasyon en sık rastlanan yan etkisidir.

Kolestiramin, bir iyon değiştirici reçine olup barsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak enterohepatik dolaşımı engeller ve safra asitlerinin atılımını artırır. Aynı zamanda karaciğere olan negatif geri besleme döngüsünü de azaltarak kolereetik özellik taşıyan safra asitlerinin kolesterolden oluşumunu artırır. Kolestatik ve hiperkolesteroleminin uzun dönem tedavisinde kullanılır. Genellikle 0.25-0.5 mg/kg/gün dozunda uygulanır, metabolik asidoz ve steatore en sık görülen yan etkileridir.<sup>48</sup> İlaçlar ve dozları Tablo 4'te görülmektedir.

## NÜTRİSYONEL TEDAVİ

Nütrisyonel değerlendirme daha ilk muayenede başlamalı ve boy, ağırlık, boya göre ağırlık gibi büyüme parametreleri kaydedilip yakından takip edilmelidir. Kolestatik olgularda uzun zincirli yağ asitlerinin absorpsiyonu bozulacağından, yağ malabsorpsiyonu ve yağda eriyen vitaminlerde eksiklik ortaya çıkar. Orta zincirli trigliseridler safraya gerek duymadan daha kolayca emilebildiğinden, daha iyi bir kalori kaynağıdır. Bu nedenle orta zin-

**TABLO 4:** Neonatal kolestatik hastalıklarda kullanılan ilaçlar ve dozları.

İlaç	Doz	Yan etki
Ursodeoksikolik asit	10-20 mg/kg/gün	İshal, hepatotoksiste
Rifampisin	10 mg/kg/gün	Hepatotoksiste
Fenobarbital	3-10 mg/kg/gün	Sedasyon, davranış değişiklikleri
Kolestiramin	0.25-0.5 mg/kg/gün	Konstipasyon, steatore, hiperkloremik metabolik asidoz

cirli trigliseridleri içeren formül mamalarla bebek beslenmelidir. Steatore ve enerji ihtiyacının artmasına bağlı olarak kalori alımı ideal ağırlığına göre hesaplanan değerden %25 daha fazla planlanmalıdır.<sup>49</sup> Yağda eriyen vitaminlerin barsaktan absorpsiyonu için safra asitleri gereklidir. Bu nedenle yağda eriyen vitaminler günlük önerilen klasik dozlardan en az 2-4 kat fazla kullanılmalıdır (Tablo 5). Vitamin desteğine sarılığın ortadan kalkmasından sonra en az 3 ay daha devam edilmelidir (Tablo 5).<sup>48</sup>

**TABLO 5:** Neonatal kolestazda yağda eriyen vitaminler ve dozları.

K vitamini (Fitonadion)	2.5-5 mg gün aşırı
E vitamini	
Aquasol E	50-400 IU/gün
TPGS (d- $\alpha$ tokoferil polietilen glikol-1000 süksinat)	15-25 IU/kg/gün
A vitamini (Aquasol A)	5000-25000 IU/gün
D vitamini	
Kolekalsiferol	2500-5000 IU/gün
25-OH-kolekalsiferol	3-5 $\mu$ g/kg/gün

## KAYNAKLAR

- Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Curr Pediatr* 2005;15(2):85-91.
- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28(5):348-55.
- Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr* 2006;73(5):409-12.
- Roberts EA. The Jaundiced baby. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, 1st ed. Oxford: Blackwell; 1999. p.11-45.
- McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002;7(2):153-65.
- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006;10(1):27-53.
- Arrese M, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Pediatr Res* 1998;44(2):141-7.
- Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120(6):1448-58.
- Mishra R, Arora NK. Comprehensive approach to neonatal cholestasis. *Indian J Pediatr* 2007;74(7):695-6.
- Mention K, Dobbelaere D, Gottrand F. [Diagnostic approach and treatment of neonates and children cholestasis] *Arch Pediatr* 2007;14(6):569-72.
- Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25(11):388-96.
- Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Ultrasound features of the gall bladder in infants presenting with conjugated hyperbilirubinemia. *Br J Radiol* 2000;73(875):1154-8.
- Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karakasy HM, Abdel-Kahlil MK, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108(2):416-20.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32(11):1555-9.
- Lin EC, Kuni CC. Radionuclide imaging of hepatic and biliary disease. *Semin Liver Dis* 2001;21(2):179-94.
- Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 2002;222(3):687-91.
- Takaya J, Nakano S, Imai Y, Fujii Y, Kaneko K. Usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography in biliary structures in infants: a four-case report. *Eur J Pediatr* 2007;166(3):211-4.
- Wales PW, Brindle M, Sauer CJ, Patel S, de Silva N, Chait P. Percutaneous cholangiography for the treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates: preliminary experience. *J Pediatr Surg* 2007 42(11):1913-8.
- Zallen GS, Bliss DW, Curran TJ, Harrison MW, Silen ML. Biliary atresia. *Pediatr Rev* 2006;27(7):243-7.
- Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. *Eur J Pediatr* 2006;165(11):795-801.
- Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(3):891-911.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355(9197):25-9.
- Bezerra JA. Potential etiologies of biliary atresia. *Pediatr Transplant* 2005;9(5):646-51.
- Mack CL. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin Liver Dis* 2007;27(3):233-42.
- Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:28.
- Haber BA, Erlichman J, Thayu M, Flake AW, Rand EB. Successful revision of portoenterostomy in an infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006;41(7):e1-3.
- Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21(4):525-34.
- De Tommaso AM, Kawasaki AS, Hessel G. Paucity of intrahepatic bile ducts in infancy-experience of a tertiary center. *Arq Gastroenterol* 2004;41(3):190-2.
- Garcia MA, Ramonet M, Ciocca M, Cabrera H, Lapunzina P, Alvarez E, et al. Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children. *Pediatr Dermatol* 2005;22(1):11-4.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29(3):822-9.
- Cavestro GM, Frulloni L, Cerati E, Ribeiro LA, Corrente V, Sianesi M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Acta Biomed* 2002;73(3-4):53-6.
- Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1999;31(2):377-81.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis* 2000;4(4):753-63.
- Mirza R, Abbas Z, Luck NH, Azam SM, Aziz S, Hassan SM, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(10):673-5.
- Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999;117(6):1370-9.

36. Bull LN. Hereditary forms of intrahepatic cholestasis. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12(3): 336-42.
37. Chen HL. Sonographic diagnosis in infantile cholestasis. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47(4): 167-8.
38. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008;152(1): 59-62.
39. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J* 2006;47(2):147-51.
40. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004;145(3):317-21.
41. Teitelbaum DH, Tracy TF Jr, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Yu S, et al. Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics* 2005;115(5):1332-40.
42. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):217-25.
43. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000;32(6): 986-92.
44. Khanna R, Alam S, Sherwani R, Arora S, Arora NK, Malik A. Alpha-1 antitrypsin deficiency among Indian children with liver disorders. *Indian J Gastroenterol* 2006;25(4):191-3.
45. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis* 2007;27(3):282-94.
46. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(5):573-89.
47. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):387-94.
48. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28(5):348-55.
49. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, Baran M, Arikan C, Yagci RV, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci* 2008;53(3):803-8.