

Neonatal Kolestaz Tanısıyla İzlenen Vakaların Değerlendirilmesi

Ali DEMİRHAN**¹, Zerrin ÖNAL**², Mahir GÜLCAN**³

Neonatal Kolestaz Tanısıyla İzlenen Vakaların Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmanın amacı, neonatal kolestaz nedeniyle takip edilen çocuk hastaların etiyoloji, tanı yöntemleri, laboratuvar bulguları, tedavi şekilleri ve uzun dönem prognozları açısından geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yaşamın ilk üç ayında kolestazı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar ekstrahepatik kolestaz ve intrahepatik kolestaz olarak gruplandırılmıştır. Ekstrahepatik kolestaz grubu içerisinde biliyer atrezi, koyulaşmış safra sendromu ve kole-dok kisti dâhil edilmiştir. Bunların dışında kalan hastalar intrahepatik kolestaz grubu içerisinde değerlendirilmiştir. Hastaların tanıları, yakınmaları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtı incelenerek geriye dönük olarak prognozları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubu kolestaz tanısı alan hastalar 43'ü kız (%41), 62'si erkek (%59) cinsiyete sahip olmak üzere toplam 105 hastadan oluştu. Vakaların 46'sı (%43.8) prematüre doğmuştu. Otuz altı hasta (%34.3) 30-37 haftalar arasında; 10 hasta (%9.5) 30 haftanın altında olup, 39'unda ise (%37.1) düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Hastaların %81'inde intrahepatik, %19'unda ekstrahepatik nedenlere bağlı kolestaz geliştiği saptandı. Akolik dışkı ekstrahepatik kolestaz vakaların %90'unda (18 vaka), intrahepatik vakaların %15.3'ünde (13 vaka) olmak üzere toplam 31 vakada görülmüştür. İntrahepatik kolestaz vakalarında doğum ağırlığının ekstrahepatik kolestaz vakalarına göre daha düşük olduğu saptandı. Klinik seyirlerinde intrahepatik kolestaz hastası 38 vaka (%44.7), ekstrahepatik kolestaz hastası 7 vaka (%35) düzeldi.

Sonuç: Çalışmamızda, hastaların literatür oranlarından daha geç tanı aldığı görülmüştür. Bu gecikme özellikle biliyer atrezi vakalarının erken cerrahi müdahale şansını azaltmaktadır. Ultrasonografik görüntüleme "triangular cord sign" belirtisinin literatürden farklı olarak hiç görülmemesi bu konuda eğitim ve tecrübe eksikliğinin olduğunu düşündürmüştür. Bunun dışında, GGT yüksekliği, splenomegali, doğum ağırlığı, akolik dışkılama gibi karaciğer hastalığı için anlamlı olacak bulguların gözden kaçması, tanı için hızlı davranılmaması çocuk hekimlerinin farkındalığını artırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Neonatal kolestaz, neonatal hepatit, biliyer atrezi

Çocuk Dergisi 2018;18(2):59-68

Evaluation of Cases with Neonatal Cholestasis

Objection: The aim of the present is to retrospectively analyze children with the diagnosis of neonatal cholestasis in terms of etiology, diagnostic methods, laboratory findings as well as treatment modalities and long-term results.

Material and Method: Patients who had cholestasis in first three months of life were included in this study. Patients were grouped as intrahepatic and extrahepatic cholestasis. Biliary atresia, inspissated bile syndrome and choledochal cysts were investigated in the intrahepatic cholestasis group. Patients were evaluated retrospectively in terms of their diagnosis, complaints, clinical courses, laboratory findings, responses to treatment and prognosis.

Results: Study group of 105 patients consisted of 43 female (41%), 62 male (59%) patients. Forty-six (43%) patients had a history of premature delivery (n=46: 43%) including those who were born between 30th-37th (n=36: 34.3%) or before 30th (n=10: 9.3%) gestational week while 39 patients were low birth-weight infants. Intrahepatic, and extrahepatic cholestasis were detected in 81%, and 19% of the patients. Among a total of 31 patients, acholic stools were detected in 18 (90%) patients with extrahepatic, and in 13 (15.3%) patients with intrahepatic cholestasis. Birth weights were lower in patients with intrahepatic cholestasis relative to those with extrahepatic cholestasis. During the follow-up period, 38 (44.7%) patients with intrahepatic and 7 (35%) patients with extrahepatic cholestasis had recovered.

Conclusion: Results of the present study have indicated a significant delay in the diagnosis of neonatal cholestasis. This delay can cause a decrease in the chance of early surgery in cases of biliary atresia. Differently from the literature, ultrasonographic examination showed no triangular cord sign in any patients which suggested dearth of education and experience on this topic. Furthermore, overlooking an increase in gamma glutamil transferaz (GGT), the presence of splenomegaly, birth weight, and acholic stools which may be significant findings for hepatic disease indicates the necessity to increase awareness of pediatric physicians.

Keywords: Neonatal cholestasis, neonatal hepatitis, biliary atresia

J Child 2018;18(2):59-68

Alındığı tarih: 20.05.2018

Kabul tarihi: 07.12.2018

*İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul

**İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Zerrin Önal, Abdurrahman Nafiz Gürman Mah., Kınalıtepe Sok., Simitaş 7. Blok, No: 61, Güngören / İstanbul
e-posta: onalzerrin@gmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

A. D. 0000-0003-3107-4873, Z. Ö. 0000-0002-7627-7423, M. G. 0000-0001-9883-3438

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde kolestaz, karaciğer içi ve dışı safra yollarında tıkanma ve hepatosellüler hastalıklar nedeniyle oluşabilir. Sıklığı 1:2500-1:5000 olarak bildirilmiştir. Özgün ilaç ya da cerrahi tedavi olanağı, erken dönemde beslenme desteği gereksinimi nedeniyle yenidoğan kolestaz nedeninin hızla açıklığa kavuşturulması gerekir. Kolestatik sarılığın erken dönemde fark edilmesi ve doğru tanı konulması tedavi başarısı ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır⁽¹⁾.

Yenidoğan döneminde kolestazın çok sayıda nedeni olması, klinik ve patolojik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle bu hastalıklara tanı konulmasını güçleştirmektedir. Son zamanlarda hepatobiliyer sistemin moleküler mekanizmalarının daha net anlaşılmasıyla ayırıcı tanıda gelişmeler kaydedilmiştir. Kolestatik hastalıklar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların önemli bir kısmında karaciğer nakli gerekmekte olup, çocukluk çağındaki karaciğer nakillerinin yarısından fazlasını kolestatik karaciğer hastalıkları, sıklıkla da biliyer atrezi (BA) oluşturmaktadır⁽¹⁾.

Bu çalışmada, 1998-2013 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş olan hastaların demografik, antropometrik, etiyolojik, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulgularının tanısal olarak incelenmesi, klinik seyir, tedavi ve prognoza etki edebilecek faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1998-2013 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'nde neonatal kolestaz nedeniyle izlenmiş olan 62 erkek, 43 kız toplam 105 hasta dâhil edilmiştir. Yaşamın ilk üç ayında kolestazı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanıları, yakınmaları, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları incelemek geriyeye dönük olarak prognozları değerlendiril-

miştir. Hastaların bilgilerine ulaşılırken Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi hasta kayıt dosyaları kullanılmıştır. Çalışma için gerekli etik onay (No. 6-2013, tarih: 2013) Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları (özellikle sarılık, akolik dışkı, kaşıntı, kusma, vb.), yakınmalarının başlangıç zamanı, tanı alma zamanı, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, cinsiyet ve doğum ağırlığı kaydedildi. Başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularından sarılık, hepatomegali, splenomegali, hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, asit, kalpte üfürüm, atipik yüz bulguları (Ağaç sendromu gibi), ekstremitte bulguları (artrogripozis gibi) ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Hastalarda tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, TB, DB kolesterol, trigliserid, total protein, albümin, PT, INR, APTT, TSH, sT4 düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemler ile çalışıldı. GGT yüksekliği >100 U/L, INR >1.2 yüksek olarak kabul edildi. Batın ve hepatobiliyer sistem ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Etiyoloji açısından ter testi, kan aminoasit analizi, idrar organik asit, alfa-1 antitripsin (A1AT) düzeyi, alfa fetoprotein (AFP), idrarda redükta madde, TORCH serolojisi, göz muayenesi ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Klinik bulgularına göre bazı hastalarda kemik iliği aspirasyonu, serum safra asit düzeyleri, ardışık kütle spektrometresi veya spesifik hastalığa yönelik enzim analizi ve genetik tetkikler gibi ileri değerlendirmeler yapıldı.

Karaciğer biyopsisi 14 numaralı tru-cut biyopsi iğnesi ile veya laparotomi yapılan hastalarda operasyon sırasında karaciğer "wedge" biyopsisi olarak alındı. Karaciğer dokusundan elde edilen materyal, hematoksilin-eozin, trikrom, gümüşleme, demir, rodamin ve PAS boyaları ile hazırlanan preparatlar ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibrozis, iltihabi hücre infiltrasyonu, dev hücre formasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, safra kanalı proliferasyonu, nodül oluşumu, ekstramedüller hematopoez, safra kanalı

hipoplazisi, yağlanma varlığı ve siroz kaydedildi.

Kolestaz nedeni klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulgulara göre ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz (İHK) olarak gruplandırıldı. Ekstrahepatik kolestaz (EHK) grubu içerisine BA ve koledok kisti dâhil edildi. Bunların dışında kalan hastalar İHK grubu içerisinde değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulgular her iki grupta karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, istatistiksel analizler Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 105 vakanın 43'ü kız (%41) 62'si erkek (%59), K/E oranı 0.69 idi. Vakaların 46'sı (%43.8) prematüre doğmuştu. Otuz altı hasta (%34.3) 30-37 haftalar arasında; 10 hasta (%9.5) 30 haftanın altında olup, 39 vakada (%37.1) düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Kolestaz aile öyküsü 11 vakada (%10.4) vardı; 4 hastada (%36.6) ilk bir yıl içinde kolestaz nedeniyle kaybedilen kardeş öyküsü mevcuttu. On yedi vakada (%16.1) anne babası arasında akrabalık vardı ve bunların 12'si (%70.5) 1. dereceden kuzen evliliği idi.

En sık başvuru yakınması olarak sarılık 100 hastada (%95.2) görülürken, diğer yakınmalar Tablo 1'de görülmektedir. Öyküsünde de kanama 18 hastada (%17.1), göbük kanaması (8 hasta %44.4), girişim yerlerinden kanama (6 hasta, %33.3), intrakraniyal kanama (3 hasta, %16.6) ve eklem içine kanama (1 hastada %5,5) görüldü.

Fizik muayenede, sarılık 100'ünde (%95.2) ve hepatomegali 83'ünde (%79) en sık görülen bulgular idi.

Büyüme değerlendirildiğinde 3. persentilin altında ağırlık 16 hastada (%15.2) ve 3. persentilin altında boy 13 hastada (%12.4) saptandı (Tablo 1).

Laboratuvar bulgusu olarak 95 hastada (%90.4) ALT yüksekliği, 101 hastada (%96.1) AST yüksekliği ve 66 hastada (%62.8) GGT yüksekliği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunda yer alan hastaların başlangıç bulguları.

	n	%
N	105	100
Cinsiyet		
Kız	43	41
Erkek	62	59
Gestasyon haftası		
<30. hafta	10	9.5
30-37. hafta	36	34.3
>37. hafta	59	56.2
Başvuru yakınmaları		
Sarılık	100	95.2
Kanama öyküsü	18	17.1
Kaşıntı	10	9.5
İshal	9	8.5
Karnın şişkinliği	7	6.6
		4.7
Fizik muayane		
Sarılık	100	95.2
Hepatomegali	83	79
Splenomegali	38	36.2
Asit	7	6.7
Ödem	2	1.9
Laboratuvar bulguları		
AST	101	96.1
ALT	95	90.4
GGT	66	62.8
INR yüksekliği	31	29.5
Anemi	43	40.9
Trombositopeni	10	9.5

Hastalar EHK ve İHK olarak gruplandırıldı. Ekstrahepatik kolestaz grubunda 20 (%19), İHK'da 85 (%81) vaka mevcuttu. Takipleri sırasında eksitus olan üç vaka; safra asit sentez bozukluğu, tirozinemi ve Artrogripozis distal renal fonksiyon bozukluğu kolestaz (ARC) sendromu tanılarıyla izlenmekteydi.

Ekstrahepatik Kolestaz ve İntrahepatik Kolestaz Grubunun Karşılaştırılması

Ekstrahepatik kolestaz 20 (%19) vakada saptandı. Bu

Tablo 2. Ekstrahepatik/intrahepatik kolestaz klinik ve fizik muayene bulguları.

	Ekstrahepatik kolestaz	İntrahepatik kolestaz	p
N	20	80	
Cinsiyet			0.156
Kız	11 (%55.0)	32 (%37.0)	
Erkek	9 (%45.0)	53 (%62.4)	
Doğum ağırlığı (g)	2929±135.44	2381.06±95.44	0.01*
Akraba evliliği	2 (%10.0)	15 (%17.6)	0.404
Pozitif aile öyküsü	3 (%15.0)	8 (%9.4)	0.463
Başvuru yakınmaları			
Sarılık	20 (%100)	80 (%94.1)	0.266
Kusma	1 (%5.0)	4 (%4.7)	0.956
Akolik dışkı	18 (%90)	13 (%15.3)	0.0001*
Kaşıntı	2 (%10.0)	8 (%9.4)	0.936
Fizik muayene bulguları			
Sarılık	20 (%100)	80 (%94.1)	0.266
Hepatomegali	17 (%85.0)	66 (%77.6)	0.467
Splenomegali	13 (%65)	25 (%29.4)	0.003*

*: $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı)

hastaların ortalama tanı zamanı 67.15 ± 6.89 gündü. Kız/erkek oranı 1.22 idi. Bu grupta 18 hastada (%90) BA, 2 hastada (%10) koledok kisti mevcuttu. İntrahepatik kolestaz %81 (n=85)'ini oluşturdu. Bunların ortalama tanı zamanı 135.63 ± 24.92 gündü. Bu grupta kız/erkek oranı 0.60 olarak gözlemlendi. İntrahepatik kolestaz grubunda; 29 hastada idiyopatik neonatal hepatit (%27.6), 12 hastada progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) (%11.43), beş hastada metabolik hastalık (%4.76) (galaktozemi n:4, tirozinemi n:1), yedi hastada safra kanal hipoplazisi (%6.6), (Alagille sendromu n:1, non sendromik safra kanal azlığı n:6) 12 hastada enfeksiyöz (%11.43) (konjenital CMV n:10, HSV n:1, konjenital sifiliz n:1), 12 hastada prematüre- total parenteral nutrition (TPN) ve sepsis ilişkili kolestaz (%11.43) mevcuttu. Sınıflandırma içinde diğer hastalıklara 8 hasta (%7.6) (bir hasta neonatal hemakromatozis, bir hasta kistik fibrozis, bir hasta ARC, bir hasta trikoheptoenterik sendrom (THC), bir hasta konjenital hepatik fibroz, iki hasta AIAT eksikliği, bir hasta safra asit sentez bozukluğu) yer aldı. Ekstrahepatik kolestaz ile İHK grubunun klinik ve fizik muayene verileri ile laboratuvar verileri karşılaştırıldı (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 3. Ekstrahepatik/intrahepatik kolestaz laboratuvar bulguları.

Test	Ekstrahepatik Kolestaz Ortalama \pm SD (dağılım)	İntrahepatik Kolestaz Ortalama \pm SD (dağılım)	p
Hemoglobin (gr/dL)	10.34±0.27	10.49±0.28	0.808
Beyaz küre (/mm ³)	11963.5±780.59	11200.47±531.23	0.512
Trombosit (/mm ³)	334850±25835.54	321858.82±16095.16	0.715
ALT (U/L)	149.95±20.07	147.55±16.03	0.945
AST (U/L)	190.85±23.35	247.45±25.04	0.288
GGT (U/L)	646.6±154.03	187.95±19.38	0.001*
ALP (U/L)	1275.75±130.36	1160.41±103.91	0.607
Total bilirubin (mg/dL)	10.2±1.32	9.05±0.62	0.423
Konjuge bilirubin (mg/dL)	5.88±0.9	5.74±0.44	0.892
Total protein (gr/dL)	6.13±0.21	5.62±0.09	0.016*
Albumin (gr/dL)	3.83±0.1	3.73±0.05	0.416
Kolesterol	188.45±17.38	140.95±9.27	0.025*
Trigliserit	137.45±16.4	149.48±13.2	0.672
PT (Sn)	14.5±1.01	19.67±2.1	0.239
INR	1.2±0.07	1.68±0.2	0.238

Ekstrahepatik kolestaz hastalarında sarılığın başlangıcı ortalama 12 ± 2.81 gündü. İntrahepatik kolestaz grubunda ise ortalama 12.55 ± 1.84 gün olup, iki grup arasında sarılığın başlangıcı süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.890$), EHK'lı vakaların %90'ında akolik dışkı görülürken, İHK'lı vakalarla kıyaslandığında akolik dışkı görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.0001$).

Akolik dışkının başlangıç zamanı ortalaması EHK'da 21.28 ± 3.5 gün, İHK'da 37.31 ± 6.72 gündü. İntrahepatik kolestazda akolik dışkı başlangıç zaman ortalaması anlamlı derecede geç idi ($p=0.03$). Gebelik haftası 38 GH üzerinde olan vaka sayısı EHK grubunda 17 (%85) iken, İHK grubunda 42 (%49.4) idi.

Tablo 4. Ekstrahepatik / intrahepatik kolestaz biyopsi bulgularının karşılaştırılması.

	Ekstrahepatik Kolestaz	İntrahepatik Kolestaz	p
Fibrozis	14 (%77.80)	30 (%49.20)	0.032*
Safra stazı	17 (%94.40)	52 (%85.20)	0.302
İltihabi hücre infiltrasyonu	11 (%61.10)	34 (%55.70)	0.686
Dev hücre formasyonu	5 (%27.80)	34 (%55.70)	0.037*
Parankim dejenerasyon	12 (%66.70)	27 (%44.30)	0.095
Safra kanalı proliferasyonu	16 (%88.90)	16 (%26.20)	0.0001*
Nodül formasyonu	0 (%0.00)	1 (%1.60)	0.585
Ekstramedüller transformasyon	1 (%5.60)	11 (%18.00)	0.195
Safra kanalı hipoplazisi	1 (%5.60)	16 (%26.20)	0.061
Yağlanma	1 (%5.60)	2 (%3.30)	0.657
Siroz gelişimi	9 (%50.00)	1 (%1.60)	0.0001*

*: $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı)

Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.013$).

Her iki grup arasında tartı ve boy persentil dağılımları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Ekstrahepatik kolestaz ve İHK hastalarının laboratuvar bulguları incelendiğinde (Tablo 3), ekstrahepatik kolestaz hastalarının 19'unda (%95), intrahepatik kolestaz hastalarının ise 47'sinde (%55.3) GGT yüksekliği saptandı. İntrahepatik kolestazda GGT, EHK grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.001$).

Ultrasonografik bulguların EHK ve İHK hastalarını ayırt etmede duyarlılığı %70 özgülüğü %84.7 olarak bulundu.

Klinik ve laboratuvar bulguları özel bir hastalık grubuna uymayan ve kolestaz etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde herhangi bir neden saptanamayan hastalar idiyopatik neonatal hepatit olarak değerlendirildi, bu hastaların en çok başvuru yakınması sarıktı (%100). Galaktozemi tanısı alan dört hastada galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) aktivitesi

ölçülerek tanı kesinleştirildi. Bu hastaların birinde katarakt saptandı. Progresif familial intrahepatik kolestaz tanısı alan (2'si Tip 1, 8'i Tip 2, 2'si tip 3) 12 hastanın (%11.43) GGT düzeyleri düşük saptanmış olup, en sık başvuru yakınması sarılık ve kaşıntı idi. Safra yolu azlığı tanısı alan yedi vakanın karaciğer biyopsisinde safra kanalı azlığı gösterildi. Bunlardan bir vaka (%14.2) fenotipik, kardiyolojik ve iskelet sistemi bulgularıyla Alagille sendromu tanısı aldı. Diğer vakalar nonsendromik safra kanal azlığı idi. Alagille sendromlu hastanın karakteristik yüz fenotipi, periferik pulmoner stenozu vardı, kelebek vertebra deformitesi görülmedi.

Enfeksiyöz grupta 12 hasta (%11.43) mevcuttu. Bu hastaların 10'unda (%83) CMV IgM pozitifliği ve serumda PCR ile CMV virus DNA'sı gösterilerek klinik bulgularıyla birlikte CMV enfeksiyonu tanısı kondu. Altı hastanın karaciğer biyopsisi yapıldı ancak biyopside CMV inklüzyonu saptanmadı. Konjenital sifilizli vakanın radyolojik bulgusunda kılıç kını tibia mevcuttu.

Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi 77 vakaya (%73.3) yapıldı. Karaciğer biyopsisiyle BA ve neonatal hepatit ayrımı yapılamayan bir hastaya abdominal eksplorasyon yapılarak BA tanısı dışlandı. Biyopsi bulgularında safra stazı iki grupta da sık görüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.302$). İntrahepatik kolestaz grubunda fibrozis %50.8, EHK grubuna göre (%77.8) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.032$). Gruplar arasında iltihabi hücre infiltrasyonu ve parankim dejenerasyonu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=>0.5$). Dev hücre formasyonu İHK'de yüksek bulundu ($p=0.037$). Safra kanalı proliferasyonu EHK'da (%88.9) İHK'dan (%26.2) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.0001$). Her iki grubun arasında nodül formasyonu, ekstramedüller transformasyon, safra kanalı hipoplazisi ve yağlanma varlığı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=>0.5$). Ekstrahepatik kolestaz vakalarında fibrozis ve siroz gelişimi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.032$, $p=0.0001$) (Tablo 4).

İzlem

Ekstrahepatik kolestaz hastaları ortalama 25.7±6.84 ay, İHK grubu ortalama 20.86±2.84 ay izlendi. Biliyer atrezi vakalarının biri hariç Kasai portoenterostomisi uygulandı. İki aydan sonra başvuran hastaya izlemde karaciğer transplantasyonu yapıldı. Koledok kistli 2 hastaya koledok kisti eksizyon u+hepatikojejunostomi+Roux-en-Y jejunojejunostomi uygulandı. Kaşıntı tedavisinde ursodeoksikolik asit tedavisi (15-20 mg/kg/gün), kolestiramin (250-500 mg/kg/gün), rifampisin (5-10 mg/kg/gün) kullanıldı. Kaşıntısı medikal tedaviye yanıt-sız bir PFIC 2 vakasına karaciğer nakli yapıldı. Galaktozemi ve tirozinemi saptanan vakalara uygun diyet tedavisi başlandı. Tirozinemi tanımlı vakalarda “2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3cyclo-hexanedione”(NTBC) tedavisi kullanıldı. Viral infeksiyon ilişkili kolestazlı vakalarda gan-siklovir veya asiklovir tedavisi verildi. Tüm hastalara yağda eriyen vitamin ve beslenme desteği sağlandı. Portal hipertansiyon anlamlı olarak İHK’de daha az görüldü (p=0.0001). Klinik seyirde intrahepatik kolestaz grubunda iyileşme EHK grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.0001). Kasai operasyonu uygulanan 2 hastaya izlemde karaciğer nakli yapıldı. İzlemde üç BA ve bir PFIC hastası olmak üzere toplam dört hastaya karaciğer transplantasyonu yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Ekstrahepatik / intrahepatik kolestaz klinik seyirleri.

	Ekstrahepatik kolestaz hasta sayısı (%)	İntrahepatik kolestaz hasta sayısı (%)	Toplam
İyileşme	3 (%15)	42 (%49.4)	45 (%42.8)
Düzelme	7 (%35)	38 (%44.7)	45 (%42.8)
Yetmezlik	8 (%40)	1 (%1.2)	9 (%8.6)
Eksitus	0 (%0)	2 (%2.4)	2 (%1.9)
Karaciğer Transplantasyonu	2 (%10)	2 (%2.4)	4 (%3.8)
Toplam	20 (%100)	85 (%100)	105 (%100)

TARTIŞMA

Karaciğerin yapısı ve biliyer sistemin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla son yıllarda neonatal kolestazın tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak halen neonatal kolestazın etiyojisinin aydınlatılması klinik olarak güç olabilmektedir⁽²⁾. Çoğunlukla tanıda kullanılan verilerin hiçbirisi tek başına yeterli özgüllük ve duyarlılığa ulaşmamaktadır⁽³⁾. Tanı yaklaşımında, fizyopatolojisi ve tedavisi ile birbirinden farklılık gösteren ekstrahepatik nedenler ile intrahepatik nedenlerin ayrımı ilk basamağı oluşturmaktadır⁽⁴⁾. Hızal ve ark.⁽⁵⁾ çalışmalarında, kolestazlı hastaların başvuru yaşlarını ortalama 85.1 gün, sarılığın başlangıç zamanını da 20.1 gün bulunmuştur. Çalışmamızda, sarılığın başlangıç zamanı ortalama 12. gün olmakla beraber başvuru yaş ortalamaları 101.3 gün olarak saptamıştır. Bu durum hastaların yakınmalarının ortaya çıkması ile hastaneye başvuru zamanı arasında önemli bir gecikme olduğunu göstermektedir. BA’li vakalarda, cerrahi tedavi için kritik zaman hayatın ilk 2 ayda yapılması gereken erken cerrahi tedavinin gecikebildiği belirtilmektedir⁽⁶⁾.

Yenidoğan kolestazlı 1.086 hastayı içeren İngiltere’de yapılmış bir çalışmada, ilk sırada BA (%34.7) yer alırken, bunu neonatal hepatit (%30.5), A1AT eksikliği (%17.5) ve diğer nedenler izlemektedir⁽⁷⁾. Yenidoğan kolestazı vakalarının incelendiği Lai ve ark.’nın⁽⁸⁾ çalışmasında, %33 vakada BA, %66’sında ise İHK belirlemişlerdir. İHK grubunda ise büyük çoğunluğun CMV infeksiyonu ve yenidoğan hepatiti vakalarına bağlı olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan 39 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %61’inde hepatosellüler hastalık, %23’ünde BA, %10’unda safra kanal azlığı, %5’inde ise CMV infeksiyonu saptanmıştır⁽⁹⁾. Hızal’ın⁽⁴⁾ çalışmasında, BA %33.6, idiyopatik neonatal hepatit %16.8, PFIC %13.7 infeksiyona bağlı kolestatik hepatit ise %6.1 sıklığında bildirilmiştir. Çayır ve ark.⁽¹⁰⁾’nın çalışmasında, hastaların %56’sında hepatosellüler hastalık, %35’inde BA, %8’inde ise safra kanal azlığı saptanmıştır. Doğancı ve ark.⁽¹¹⁾ 19 hastada BA, 14 hastada neonatal hepatit, dört hastada ise safra kanal azlığı, iki hastada CMV infeksiyonu, iki hastada TPN ve

sepsis, birer hastada galaktozemi, sepsis ve prematürelife bağlı kolestaz saptamışlardır. Çoban ve ark. (12) PFIC'li 40 hastayı inceledikleri çalışmada, 12 hastada sarılığın yenidoğan döneminde başladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, idiyopatik neonatal hepatit %27.6, BA %17,1, PFIC %11.4, prematüre TPN ve sepsis ilişkili kolestaz %11.4, metabolik hastalık %11.4 safra yolu azlığı %6.6 oranında görülmüş olup, literatürdeki bilgiler ile benzer özellik göstermiştir.

Çalışmamızda, BA hastalarının ortalama tanı yaşı 67 gündür. Yenidoğan kolestazının önemli bir nedeni olan BA erken tanısı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki vardır. Biliyer atrezi hastalarında cerrahi girişim sekiz haftadan önce yapıldığında safra akışı %80 oranında düzeldiği hâlde, 12 haftadan sonra yapıldığında bu oran %20'ye düşmektedir (13). Fransa'da 10 yıllık süre içerisinde üç aydan önce Kasai operasyonu yapılan 380 hasta ile üç aydan sonra yapılan 60 hasta incelendiğinde, gruplar arasında 5 ve 10 yıllık sağ kalım bakımından önemli bir fark gösterilmiştir. Üç aydan önce opere edilenlerde 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %35 ve %30 iken, 3 aydan sonra opere edilenlerde bu oranlar %25 ve %22 olarak bulunmuştur (14). Bir diğer çalışmada da, 70 günden sonra yapılan cerrahi işlemin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (15).

İsviçre ulusal çalışmasında da operasyon sırasındaki yaşın sağ kalımı belirleyen önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (16). Yaşın yanısıra operasyonun başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi de cerrahi işlemi yapan merkezin deneyimi olduğu belirtilmektedir (17,18). İntrahepatik kolestazi EHK'dan ayıran önemli bulguların; doğum ağırlığı, akolik dışkılamanın başlama yaşı ve sürekliliği, karaciğer kıvamı ve büyüklüğünün olduğu belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda, BA'li hastalarda sarılık başlangıcının İHK'lı vakalara göre daha erken dönemde olduğu belirtilmiştir (16-19). Movvat ve ark.'nın (20) 32 BA'li hasta ile 103 neonatal hepatitli hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, BA'li hastaların %83'ünde sarılığın ilk iki hafta içinde başladığı ve neonatal hepatitli vakalara göre daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Biliyer atrezili hastalarımızda görülen en sık bulgu sarılıktı ve sarılığın başlangıç zamanı orta-

lama postnatal 12. gün olarak saptandı. Çalışmamızda sarılığın hayatın ilk iki haftasında ortaya çıkması literatür ile benzerdir. Biliyer atrezi ve İHK'lı hastaların sarılık başlangıç süreleri benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hastaların sarılık başlangıç zamanına göre EHK ile İHK ayırıcı tanısı yapılamayacağı düşüncesindeyiz. Süreklilik gösteren akolik dışkılamanın BA için duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %86 olduğu bildirilmiştir (21). Akolik dışkılamanın karaciğer hücresi düzeyinde ciddi safra atılım yetmezliğine bağlı olarak İHK'da da görülebileceği unutulmamalıdır. Akolik dışkılama yalnızca BA hastalarında değil daha az oranda İHK da bildirilmiştir (19,20). Sert, keskin kenarlı karaciğer büyüklüğünün kolestazi olan bir bebekte BA lehine olduğu bildirilmiştir (22). Karaciğer büyüklüğü görülme sıklığı açısından İHK'lı ve EHK'lı vakalarda farklılık olmamasına rağmen, dalak büyüklüğü EHK'lı vakalarda daha sık görülmektedir. Ekstrahepatik kolestazi olanların doğum ağırlığı genellikle normal iken İHK olanlarda düşük doğum ağırlığı sık görülür. Kuloğlu ve ark.'nın (23) çalışmasında, İHK'lı olan hastaların doğum tartılarının daha düşük olduğu, akolik dışkılamanın EHK olanlarda daha erken görüldüğü ve splenomegalinin EHK'da daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Hızal (5) İHK hastalarında doğum ağırlığının daha düşük olduğu, renksiz dışkılamanın EHK'da daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda, İHK'da doğum ağırlığının daha düşük olduğu, akolik dışkılamanın EHK'da daha sık olduğu ve dalak büyüklüğünün EHK olanlarda daha sık olduğu görüldü. Literatürde BA'nin kız cinsiyette daha fazla olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da, BA kız cinsiyette daha fazla idi. Literatürde akrabalık İHK hastalarında daha sık görülmekle birlikte, çalışmamızda EHK ile İHK hastaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (20-24).

Ekstrahepatik kolestazın laboratuvar bulguları incelendiğinde, başvuru sırasında GGT, ALP değerlerinin EHK hastalarında diğer hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fung ve ark.'nın (25) BA ve İHK ayırıcı tanısında GGT'in en önemli biyokimyasal parametre olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada, BA ve İHK ayırımında GGT'nin yanı sıra ALP ve TB'nin de yararlı olabileceği gösterilmiştir (26).

Kuloğlu ve ark. ⁽²³⁾ çalışmalarında EHK'da GGT'nin yüksek olduğunu bildirirse de North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) tarafından yayınlanan kolestatik sarılıklı bebeklerin değerlendirme kılavuzunda GGT yüksekliğinin kolestaz etiyojisini belirlemede yararlı olmadığı belirtmiştir ^(27,28). Fung ve ark. ⁽²⁶⁾ ALP'nin BA'de diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmesine rağmen, birçok çalışmada ALP düzeylerinin BA ve diğer kolestatik hastalıklar arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir ^(19,20,29). Hızal ⁽⁵⁾ çalışmasında GGT, ALP ve TB değerlerinin BA hastalarında diğer İHK hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Sarı ve ark. ⁽³⁰⁾ 190 kolestaz hastasının değerlendirildiği çalışmalarında GGT'nin BA hastalarında yüksek olduğunu ancak ALP açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, EHK hastalarının ALT, ALP ve AST düzeyleri İHK hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığını, GGT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç, literatürdeki bir kısım çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Görüntüleme yöntemleri EHK tanısında önemli yere sahiptir. Ultrasonografi yenidoğan kolestazı ayırıcı tanısında kolay uygulanabilen, önemli ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Özellikle koledok kistleri gibi anatomik anomaliler ultrasonografi ile fark edilebilmektedir. Hızal ve ark.'nın ⁽⁵⁾ çalışmasında ultrasonografinin duyarlılığının %78, özgüllüğünün %82.7 olduğu bildirilmiştir. Lin ve ark. ⁽³¹⁾ çalışmasında, ultrasonografinin BA'yı diğer neonatal hepatit nedenlerinden ayırmada duyarlılığının %86.7, özgüllüğünün %77.1 olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, safra kesesinin olup olmaması, şekli, duvar yapısı gibi bulgular ultrasonografide incelendiğinde BA için duyarlılık %90, özgüllük %92.4 olarak saptanmıştır ⁽³²⁾. Çalışmamızda, ultrasonografinin duyarlılığı %70, özgüllüğü %84.7 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür ile benzerdir. Bir başka çalışmada da, ultrasonografide "triangular cord sign" görülmesinin BA için duyarlılığı %62, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiş olup, doppler ultrasonografi ile hepatik subkapsüler akımın görülmesinin duyarlılığı ve özgüllüğü

arttırdığı belirtilmiştir ⁽³³⁾. Hastalarımızın hiçbirinde ultrasonografi ile "triangular cord sign" görülmezken, 13 hastanın (%65) safra kesesi kontrakte görülmüş veya hiç izlenmemiştir.

Perkütan karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olmasına karşın önemli bir tanı yöntemidir. Biliyer atreziyi diğer kolestaz nedenlerinden ayırmada en güvenilir test olduğu gösterilmiştir ⁽²⁹⁾. Bir çalışmada, BA tanısını koymada duyarlılığının %100, özgüllüğünün ise %76 olduğu gösterilmiştir ⁽²⁹⁾. Sarı ve ark. ⁽³⁰⁾ tarafından BA tanısında biyopsinin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur. Lai ve ark. ⁽⁸⁾ çalışmalarında, karaciğer biyopsisini BA tanısına götüren en doğru işlem olarak bildirilmiştir. Rastogi ve ark.'nın ⁽³²⁾ çalışmasında, safra kanalı proliferasyonu, kanaliküler safra tıkaçları ve portal fibrozisi BA'lı hastalarda diğer kolestatik hastalara göre daha sık görülmüştür. Hızal ve ark.'nın ⁽⁵⁾ çalışmasında, BA'lı hastalarda safra kanalı proliferasyonunun ve portoportal köprüleşmelerin diğer kolestaz nedenlerine göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Rastogi ve ark. ⁽³²⁾ çalışmasında da, dev hücre görünümü BA olmayan kolestatik hastalıklarda da sık görülmüştür. Hızal ve ark. ⁽⁴⁾ çalışmasında, histopatolojide safra kanalı proliferasyonu olmasının BA için duyarlılığının %100 ve özgüllüğünün %89 olduğunu bildirmişlerdir.

Safra kanalı proliferasyonunun tek başına değerlendirilmemesi gerektiği, bu bulgunun neonatal hepatitte de görülebileceği bildirilmektedir. Genel olarak biyopsinin BA için duyarlılığı %89-99, özgüllüğü ise %82,5-98 olarak belirtilmektedir ⁽³³⁾. Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi yapılan 77 (%73) hastanın bulguları değerlendirildi. Ekstrahepatik kolestaz hastalarında safra kanalı proliferasyonu, fibrozis ve siroz gelişimi İHK nedenlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Dev hücre oluşumu İHK hastalarında EHK hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. Çalışmamızdaki karaciğer biyopsi bulguları literatür ile benzerdi.

Neonatal kolestaza yol açan nedenlerin sayısı oldukça fazla olduğundan her bir hastalığın gidişinde kendi içinde değerlendirilmesi daha doğrudur. Genel olarak

neonatal hepatininin gidişi BA ya da herhangi bir diyet tedavisi olmayan metabolik hastalıklara göre daha iyidir. Düzeltme sporadik vakalarda %80-90 oranında görülürken, ailevi vakalarda %20-40 civarındadır⁽³⁴⁾. Çalışmamızda, klinik seyirde düzeltme İHK hastalarında EHK hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızdaki hastaların genel olarak geç tanı aldığı görülmüştür. Bu gecikme özellikle BA vakalarının erken cerrahi müdahale şansını azaltmaktadır. Ultrasonografik görüntüleme “triangular cord sign” belirtisinin literatürden farklı olarak hiç görülmemesi bu konuda eğitim ve tecrübe eksikliğinin olduğunu düşündürmüştür. Bunun dışında, GGT yüksekliği, splenomegali, doğum ağırlığı, akolik dışkılama gibi karaciğer hastalığı için anlamlı olacak bulguların gözden kaçması, tanı için hızlı davranılmaması çocuk hekimlerinin farkındalığını artırılması gerektiğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Suchy JF. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy JF, Sokol JR, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:188-94.
2. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, (eds). Pediatric gastrointestinal disease. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2004: 1079-93.
3. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: test at 2 weeks. Can Fam Physician 2009;55(12):1184-92.
4. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds) Liver diseases in children. 3rd ed. Cambridge University Press: New York, 2007: 179-190.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511547409.011>
5. Fidan Hızal G. Neonatal kolestaz tanısıyla izlenen 131 vakanın etiyolojisi, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.
6. Fisher B, Padogiannakis S, Nemeth A. Etiological factors in neonatal cholestasis. Acta Pediatr 2001;90:763-70.
7. Mieli Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. Gut 1991;8(Suppl): 123-8.
<https://doi.org/10.1136/gut.32.Suppl.S123>
8. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:121-7.
<https://doi.org/10.1097/00005176-199402000-00001>
9. Hatun Ş, Kahraman H, Tanrıseven K, Sarıbaş S, Akstüyek Ç, Teziç T. Erken süt çocukluğu döneminde kolestazın etiyolojisi, laboratuvar bulgular. Gastroenteroloji 1991;2:344-8.
10. Cayır H, Altuntaş B, Ertan U. Neonatal kolestaz vakalarında ekstrahepatik bilier hastalık ve hepatoseluler hastalıkların ayırıcı tanısı: 37 vakanın prospektif analizi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1998;7(4):175-81.
11. Doğancı T, Acun C, Yaşar Z, Mısırlıoğlu E. Neonatal kolestazlı vakaların geç dönemde değerlendirmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002;45:216-21.
12. Çoban B, Gürakan F, Yüce A, et al. Progresif ailevi intrahepatik kolestazlı 40 vakanın klinik, laboratuvar bulguları ve seyirleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;46:10-16.
13. Davenport M. Biliary atresia. Semin Pediatr Surg. 2005;14:42-8.
<https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.024>
14. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? J Pediatr 2001;138:224-8.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111276>
15. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. Ann Surg 1997;226:348-53; discussion 353-345.
16. VVildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:299-307.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181633562>
17. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. Lancet 2000;355:25-9.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03492-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03492-3)
18. Petersen C, Harder D, Abola Z, et al. European biliary atresia registries: summary of a symposium. Eur J Pediatr Surg. 2008;18:111-6.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1038479>
19. Poddar U, Thapa BR, Das A, et al. Neonatal cholestasis: Differentiation of biliary atresia from neonatal

- hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr* 2009;98:1260-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01338.x>
20. Mowat AP, Psacharopoulos HT, VVilliams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child*. 1976;51:763-70.
<https://doi.org/10.1136/adc.51.10.763>
 21. Brown SC, Househam KC. Visual stool examination: a screening test for infants with prolonged neonatal cholestasis. *South Afr Med J*. 1990;77:358-9.
 22. Haber BA, Lake AM. Cholestatic jaundice in the newborn. *Clin Perinatol*. 1990;17:483-506.
[https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30580-3](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30580-3)
 23. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. Yenidoğan kolestatik olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;3:140-6.
 24. Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44:75-84.
<https://doi.org/10.1002/hep.21219>
 25. Fung KP, Lau SP. Gamma-glutamyl transpeptidase activity and its serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985;4:208-13.
<https://doi.org/10.1097/00005176-198504000-00009>
 26. Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26:132-5.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1990.tb02409.x>
 27. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:115-28.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200408000-00001>
 28. Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004;8:41-54.
[https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00136-3](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00136-3)
 29. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *World J Gastroenterol* 2006;12:5893-6.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i36.5893>
 30. Sarı S, Eğritaş Ö, Barış Z, Ünlüsoy A, Bükülmez A, Dalgıç B. Bebeklik çağı kolestatik karaciğer hastalıkları: 190 vakanın geriye dönük değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş*. 2012;47:167-73.
<https://doi.org/10.4274/tpa.701>
 31. Lin WY, Lin CC, Changlai SP, Shen YY, Wang SJ. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Pediatr Surg Int* 1997;12:30-3.
<https://doi.org/10.1007/BF01194798>
 32. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:97-102.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05737.x>
 33. Yeh MM. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: Is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:936-38.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05852.x>
 34. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:115-28.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200408000-00001>