

Kliniğimizde izlenen neonatal kolestazlı olguların retrospektif değerlendirmesi

Retrospective analysis of children with neonatal cholestasis

İpek Ceyhan(*), Esen Bora Besli(*), Handan Yükselgüngör(*), Sevil Özçay(**)

Özet

Gastroenteroloji polikliniğimizden 1996-2000 yılları arasında izlediğimiz 53 neonatal kolestaz olgusunu retrospektif olarak değerlendirdik. Elli üç olgunun 33'ü erkek (%62.3), 20'si kız (%37.7) olup yaş ortalaması 7.9 aydır. Kırk yedi olguda (%88.7) intrahepatik, 6 olguda (%11.3) ekstrahepatik kolestaz tespit edilmiştir. Hastaların 23'ünde (%43.4) idiyopatik neonatal hepatit, 10'unda (%18.9) sitomegalovirüs hepatiti, 4'ünde (%7.5) Byler hastalığı, 2'sinde (%3.8) hipotiroidi, 2'sinde (%3.8) galaktozemi, 1'inde (%1.9) tirozinemi, 1'inde (%1.9) rubella hepatiti, 1'inde (%1.9) Alagille Sendromu, 1'inde (%1.9) nonsendromik safra yolları azlığı sendromu, 1'inde (%1.9) alfa 1 antitripsin eksikliği, 1'inde (%1.9) Niemann-Pick hastalığı, 6'sında (%11.3) safra yolları atrezisi saptanmıştır. Elli üç olgunun 14'ü (%26.4) karaciğer yetmezliği ile ek-situs olmuş, on altı olguda (%30.2) tam iyileşme gözlenmiştir. Yirmi üç olgu (%43.4) halen poliklinik takibindedir. Safra yolları atrezisi olan 6 olgudan 4'üne Kasai operasyonu yapılmış ve sağ kalım oranı %33.3 olarak tespit edilmiştir. Sarılgı 14 günden uzun süren yenidoğanlarda neonatal kolestazdan şüphe edilmeli, akolik dışkı varlığı sorgulanmalıdır. Erken tanı ve tedavi özellikle safra yolları atrezisi olan olgular için hayati önem taşır.

Anahtar kelimeler: sarılık, kolestaz, safra yolları atrezisi

Summary

We evaluated retrospectively 53 patients with neonatal cholestasis followed by the gastroenterology department between 1996-2000. Thirty three patients (62.3%) were males, 20 (37.7%) were females and the mean age of the whole group was 7.9 months. Intrahepatic cholestasis was found in 47 patients (88.7%) while 6 patients (11.3%) had extrahepatic cholestasis. The etiology of 53 patients was as follows: twenty three (43.4%) had idiopathic neonatal hepatitis, 10 (18.9%) had cytomegalovirus hepatitis, 4 (7.5%) had Byler disease, 2 (3.8%) had galactosemia, 1 (1.9%) had tyrosinemia, 1 (1.9%) had rubella hepatitis, 1 (1.9%) had Alagille Syndrome, 1 (1.9%) had nonsyndromic bile ducts paucity syndrome, 1 (1.9%) had alpha 1 antitrypsin deficiency, 1 (1.9%) had Niemann-Pick disease, 6 (11.3%) had extrahepatic biliary atresia. Fourteen of 53 patients (26.4%) died because of hepatic failure. Sixteen patients (30.2%) recovered completely. Twenty three patients (43.4%) are still being followed by the gastroenterology department. Four of six patients with extrahepatic biliary atresia underwent Kasai operation; the survival rate was 33.3%. Neonatal cholestasis should be considered in neonates with persisting hyperbilirubinemia longer than 14 days and the existence of acholic stools should be questioned carefully. Early diagnosis and therapy is essential especially for the survival of patients with biliary atresia.

Key words: jaundice, cholestasis, biliary atresia

Giriş

Neonatal kolestaz, yaşamın ilk 14 gününden sonra serum direkt bilirubin düzeyinin yüksek devam

etmesi (>2mg/dl) olarak tanımlanır (1). Kolestaz safra sentezinde, atılımında bir bozukluk veya safra yollarında tıkanıklık gibi değişik mekanizmalarla meydana gelebilmektedir. Neonatal kolestazlar

(*) SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Çocuk Kliniği, Uzman Dr.

(**) SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Çocuk Kliniği, Klinik Şefi

Yazışma adresi: Dr. Handan Yükselgüngör, Şemsettin Günaltay Cad. Forsa Sok. No: 4/13, 81090 Kozyatağı/İstanbul

genel olarak intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılmaktadır. Metabolik, enfeksiyöz, genetik nedenler, safra yolları hipoplazisi veya azlığı gibi durumlar intrahepatik kolestaza yol açabileceği gibi, etyolojisi saptanamayan ve idyopatik neonatal hepatit (INH) olarak tanımlanan olgular da mevcuttur ve bu olgular tüm kolestazların %35-45'ini oluşturmaktadır (2). Ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında yer alan safra yolları atrezisi (SYA) ise, neonatal kolestazların sık nedenlerinden biridir ve prognozu büyük oranda erken tanı konup cerrahi tedavi uygulanmasına bağlıdır (3,4). Çalışmamızda neonatal kolestaz tanısı alan 53 olgu etyoloji, tanı yöntemleri, tedavi ve prognozları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğinde 1996-2000 yılları arasında neonatal kolestaz tanısı alan 33'ü (%62.3) erkek, 20'si (%37.7) kız olan 53 olgu çalışmaya alınmıştır. Tanıya yönelik olarak tüm olgularda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı (PT), viral seroloji (hepatit A, hepatit B, rubella, sitomegalovirus (CMV), herpesvirus), alfa-1 antitripsin düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, doğumsal metabolik hastalık tarama testi, ter testi ve göz muayenesi yapılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinden abdominal ultrasonografi (USG), hepatobilyer sintigrafi ve manyetik rezonans (MR) kolanjiyografi kullanılmıştır. Olguların %92.5'ine karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştır. Olgular etyoloji, tanı yöntemleri, uygulanan tedavi ve uzun süreli izlem sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Elli üç olgunun ortalama başvuru yaşı 7.9 ay (3 gün-6 yaş 9 ay) olup, ilk başvuru sırasında 37'sinde (%69.8) sarılık, 21'inde (%39.6) kusma, ishal, batin distansiyonu gibi gastrointestinal semptomlar, 10'unda (%18.9) akolik dışkı, 9'unda (%17) gastrointestinal sistem, göbek ya da iğne giriş yerlerinden kanama, 4'ünde (%7.5) nörolojik semptomlar, 3'ünde (%5.7) idrar renginde koyulaşma ve 3'ünde (%5.7) büyüme geriliği tespit edilmiştir. Olguların 50'sinde (%94.3) hepatomegali, 31'in-

de (%58.5) splenomegali saptanmıştır (Tablo 1). Elli (%96.1) olguda alanin amino transferaz (ALT) düzeyi, 42 (%79.2) olguda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi, 45 (%86.4) olguda gama glutamil tranpeptidaz (GGT) düzeyi yüksek bulunmuş, protrombin zamanı ise 15 (%28.3) olguda uzamış olarak ölçülmüştür. Otuz iki (%60.4) olguda anemi, 6'sında (%11.3) trombositopeni, 6'sında (%11.3) hipoalbuminemi saptanmıştır (Tablo 2). Tüm olgulara abdominal USG, 15'ine (%28.3) hepatobilyer sintigrafi ve 5'ine (%9.4) MR kolanjiyografi incelemesi, 49 olguya (%92.5) karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştır. Ultrasonografi hastaların % 33.9'unda, sintigrafi % 66.6'sında, MR kolanjiyografi % 40'ında tanıyı desteklemiştir. Karaciğer biyopsisi ise % 95.9 oranında tanı koydurucu olmuştur. Olguların 47'si (%88.7) intrahepatik, 6'sı (%11.3) ekstrahepatik kolestaz olarak değerlendirilmiştir. On olguda (%18.9) CMV hepatiti, 6'sında (%11.3) SYA, 4'ünde (%7.5) Byler hastalığı, 2'sinde (%3.8) hipotiroidi, 2'sinde (%3.8) galaktozemi, 1'inde (%1.9) tirozinemi, 1'inde (%1.9) rubella hepatiti, 1'inde (%1.9) Alagille sendromu, 1'inde (%1.9) non-sendromik safra yolları azlığı

Tablo I: Olguların başvuru semptom ve bulguları

| Başvuru semptom ve bulgular | Olgu sayısı | (%) |
|----------------------------------|-------------|------|
| Hepatomegali | 50 | 94.3 |
| Sarılık | 37 | 69.8 |
| Splenomegali | 31 | 58.5 |
| Kusma, ishal, batin distansiyonu | 21 | 39.6 |
| Akolik dışkı | 10 | 18.9 |
| Kanama | 9 | 17.0 |
| Nörolojik semptomlar | 4 | 7.5 |
| İdrar renginde koyulaşma | 3 | 5.7 |
| Büyüme geriliği | 3 | 5.7 |

Tablo II: Olguların laboratuvar bulguları

| Laboratuvar bulgular | Olgu sayısı | (%) |
|---|-------------|------|
| Alanin amino transferaz yüksekliği | 50 | 96.1 |
| Gama glutamil tranferaz yüksekliği | 45 | 86.4 |
| Alkalen fosfataz yüksekliği | 42 | 79.2 |
| Anemi (Hb<11 gr/dl) | 32 | 60.4 |
| Protrombin Zamanı > 12" | 15 | 28.3 |
| Trombositopeni (trombosit<150.000 mm ³) | 6 | 11.3 |
| Hipoalbuminemi (albumin<3.5 gr/dl) | 6 | 11.3 |

sendromu, 1'inde (%1.9) Niemann-Pick hastalığı, 1'inde (%1.9) alfa-1 antitripsin eksikliği saptanmış, 23 olgu ise (%43.4) İNH olarak değerlendirilmiştir.

Olgularımızın beslenmesinde orta zincirli yağ asidi içeren formulalar, metabolik hastalık tespit edilenlere ise özel diyet uygulanmış, yağda eriyen vitaminler ve ursodeoksikolik asit tedavisi verilmiştir. Sitomegalovirus hepatiti saptanan 10 olgudan 6'sına gansiklovir tedavisi uygulanabilmiş, hipotiroidi saptanan 2 olguya hormon replasman tedavisi başlanmıştır. Safra yolları atrezisi olan 6 olgunun 4'üne Kasai operasyonu yapılmıştır.

Olgularımızın 14'ü (%26.4) karaciğer yetmezliği ile eksitus olurken, 16'sı (%30.2) tam iyileşme ile sonuçlanmıştır. İdyopatik neonatal hepatit tanısı alan grupta iyileşme oranı en yüksek olup %43.4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Neonatal kolestazın en sık rastlanan bulguları sarılık, akolik dışkı ve koyu renk idrar yapmadır. Ekstrahepatik kolestazlı olgularda akolik dışkı genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve süreklilik gösterir. On günden uzun süren akolik dışkılama ekstrahepatik nedenler lehine yorumlanır. İntrahepatik kolestazda ise ara sıra kolore dışkı gözlenebilmek-

tedir. Bu nedenle kolestazlı olguların izleminde dışkı renginin takibi son derece önemlidir. Hepatomegali, neonatal kolestazlı olguların büyük kısmında mevcut olup, ekstrahepatik kolestazda genellikle daha büyük ve serttir (2, 4, 5). Bizim olgularımızda hepatomegali (%94.3) ve sarılık (%69.8) en sık rastlanan bulgular olmuştur. Safra yolları atrezisi tanısı alan olgularımızın hepsinde süreklilik gösteren akolik dışkı mevcut olup, intrahepatik kolestazlı olguların sadece 4'ünde (%8.5) akolik dışkı tespit edilmiştir. Başvuru sırasında akolik dışkı ve sarılığı olmayan 16 olguda neonatal kolestaz varlığı hepatomegali, splenomegali, ALP ve GGT yüksekliği gibi diğer klinik ve biyokimyasal bulgulara dayanarak düşünülmüş, 6 olguda sarılık sonradan klinik tabloya eklenmiştir. Olguların tümünde tanı karaciğer biyopsisi ile doğrulanmıştır. On altı olgunun 7'si İNH, 3'ü CMV hepatiti, 1'i tirozinemi, 1'i galaktozemi, 1'i rubella hepatiti, 1'i Niemann-Pick hastalığı, 1'i Byler hastalığı, 1'i hipotiroidi tanısı almıştır.

Neonatal kolestaz etyolojisinde intrahepatik nedenlere daha sık rastlanmaktadır. Enfeksiyöz, metabolik, genetik, endokrin nedenler, safra yolları hipoplazisi veya azlığı intrahepatik kolestaza yol açan nedenler arasındadır. Ancak intrahepatik kolestazların önemli bir kısmında etyolojik bir faktör bulunamamakta ve bu olgular idyopatik neonatal

Tablo III. Olguların etyoloji ve prognoza göre dağılımı

| Tanı | Olgu sayısı (%) | Prognoz | | |
|---|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|
| | | İyileşen olgu Sayısı | Eksitus Sayısı | Takipteki Olgu Sayısı |
| İdyopatik neonatal hepatit | 23 (43.4) | 10 | 3 | 10 |
| CMV hepatiti | 10 (18.9) | 3 | 4 | 3 |
| Safra yolları atrezisi | 6 (11.3) | 1 | 4 | 1 |
| Byler hastalığı | 4 (7.5) | - | 1 | 3 |
| Hipotiroidi | 2 (3.8) | 2 | - | - |
| Galaktozemi | 2 (3.8) | - | - | 2 |
| Tirozinemi | 1 (1.9) | - | 1 | - |
| Niemann -Pick hastalığı | 1 (1.9) | - | - | 1 |
| Rubella hepatiti | 1 (1.9) | - | - | 1 |
| Alfa-1 antitripsin eksikliği | 1 (1.9) | - | - | 1 |
| Non-sendromik safra yolları azlığı sendromu | 1 (1.9) | - | 1 | - |
| Alagille sendromu | 1 (1.9) | - | - | 1 |
| Toplam (%) | 53 (100) | 16 (30.2) | 14 (26.4) | 23 (43.4) |

hepatit olarak tanımlanmaktadır. İdyopatik neonatal hepatitler, tüm kolestazların %35-45'ini oluşturmaktadır (2, 3). Bizim serimizde intrahepatik kolestaz oranı %88.6 olarak bulunmuş ve en sık İNH ve CMV hepatiti tespit edilmiştir. İdyopatik neonatal hepatit, familyal veya sporadik olabilmektedir. Familyal İNH'lerde mortalite ve morbidite oranının sporadik olgulara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bizim serimizde İNH'li olguların tamamı sporadik olarak değerlendirilmiş, hiçbirinde aile öyküsü bulunamamıştır.

Safra yolları atrezisi, neonatal kolestazların en sık nedenlerinden biri olup insidansı 1/8.000 – 1/ 10.000 arasındadır (4). Sebebi kesin bilinmemekle birlikte, antenatal veya postnatal erken dönemde safra yollarının oblitere olması ile karakterizedir. Yapılan bazı çalışmalarda SYA'lı olguların annelerinin ortalama yaşlarının daha büyük olduğu, daha yüksek oranda gestasyonel diyabetleri bulunduğu dikkati çekmiştir (6). Ayrıca SYA'lı olguların daha çok Aralık-Mart ayları arasında doğduğu, bu nedenle viral enfeksiyonların SYA patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu viral ajanlar arasında CMV, rotavirüs ve reovirüs tip 3 sayılmaktadır (4, 7, 8). Bizim serimizde de SYA'lı olguların %50'sinde CMV-IgM (+) bulunması dikkat çekici olmakla birlikte sadece 1 olguda serum CMV- DNA (+) saptanmıştır.

Safra yolları atrezisinin prognozu büyük oranda erken tanı konup hepatoportoenterostomi (Kasai operasyonu) uygulanmasına bağlıdır. Kasai operasyonunun başarı oranı %30-40 olarak bildirilmektedir ve 60 günden önce cerrahi uygulandığında başarı şansı artmaktadır. Üç aydan geç tanı alan ya da tanı anında siroz gelişmiş olan olgularda operasyon önerilmemekte, erken transplantasyon gerekmektedir (1, 4, 9-13). Bizim serimizdeki 6 SYA olgusundan 4'üne Kasai operasyonu uygulanırken bir olgu preoperatif siroz geliştiği için, bir olgu ise aile kabul etmediği için opere edilememiştir. Dört olgunun operasyona alınış zamanı ortalama 62 (30-82) gündür. İki olguda eşlik eden koledok kisti saptanmıştır. Literatürde de SYA'lı olgularda koledok kistlerinin bulunabileceği bildirilmektedir (4, 14). Safra yolları atrezisi olan olgularımızda sağ kalım oranı %33.3 olarak saptanmıştır. Yaşayan 2 olgunun birinde siroz gelişmiş olup transplantasyon adaydır. Diğeri ise en erken ope-

re edilen (30. gün) olgu olup karaciğer fonksiyonları normal olarak 5 yıldır izlenmektedir.

Neonatal kolestazların ayırıcı tanısı klinik, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile %90-95 oranında yapılabilir. Ultrasonografi, kolestazda duyarlılık ve özgünlüğü düşük bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen koledok kisti, inferior vena kava yokluğu, polispleni gibi olası anatomik anomalileri tespit etmek amacıyla başlangıç tetkiki olarak tüm olgulara uygulanır (1, 4, 15). Hepatobilyer sintigrafi ise iyi yorumlandığı takdirde intra ve ekstrahepatik kolestaz ayırımında önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Sintigrafik incelemede, SYA'lı olgularda barsaklara safra geçişi görülemez. Ancak bu bulgunun ağır intrahepatik kolestaz olgularında da saptanabileceği unutulmamalıdır (4, 16). Histopatolojik bulgular zaman zaman birbirine benzemekle birlikte periportal ve portal duktal proliferasyon, portal ve perilobuler fibrozis, yeni oluşan duktuslarda safra tıkaçları ekstrahepatik kolestaz lehinedir. Portal veya lobuler enflamasyon ve miyeloid metaplazi alanları ise intrahepatik kolestaz bulgularıdır (4,17,18). Bizim serimizde karaciğer biyopsi sonuçları ile %95.9 oranında intra ve ekstrahepatik kolestaz ayırımı yapılmıştır.

Günümüzde kronik kolestazın neden olduğu hepatoselüler hasar ve siroza gidişi önleyecek kesin bir tedavi yoktur. Nötral yağ alımı kısıtlanarak, malnütrisyonu önlemek amacıyla yüksek protein ve enerji verilmelidir. Vitamin ve mineral desteği çok önemlidir. Ursodeoksikolik asit, kolestaz ve kaşıntının tedavisinde son yıllarda giderek artan oranda kullanılmaktadır ve yalnız kaşıntıyı azaltmakla kalmayıp, biyokimyasal değerleri ve karaciğer histolojisini de iyileştirdiği belirtilmektedir (19, 20, 21). Bu nedenle olgularımıza orta zincirli yağ asidi içeren formulalar, yağda eriyen vitaminler, demir desteği ve ursodeoksikolik asit tedavisi verilmiştir. Hipotiroidi saptanan 2 olguya hormon replasman tedavisi başlanmış ve her iki olguda da kolestaz bulguları bir süre sonra düzelmiştir. Sitomegalovirus hepatiti saptanan 10 olgudan 6'sına gansiklovir tedavisi uygulanabilmiş ve 3 aylık tedavi sonunda sadece 1 olguda CMV-DNA negatifleşmiştir. On olgudan 4'ü eksitus olurken, 3'ü tam iyileşme göstermiştir. Diğer 3 olgu ise halen karaciğer fonksiyonları bozuk olarak izlenmektedir.

Olgularımızın 14'ü (%26.4) karaciğer yetmezliği ile eksitus olurken, 16'sı (%30.2) tam iyileşme ile sonuçlanmıştır. İdyopatik neonatal hepatit tanısı alan grupta iyileşme oranı en yüksek olup %43.4 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürde bildirilen %60'lık iyileşme oranından düşüktür. Geri kalan 23 olgu ise halen gastroenteroloji polikliniğimizde izlenmektedir.

Sarılığı 14 günden uzun süren her yenidoğanda neonatal kolestazdan şüphe edilmeli, akolik dışkı varlığı sorgulanmalıdır. Neonatal kolestazlı olgularda ayırıcı tanı klinik, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve histopatoloji birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz ayırımının hızla yapılması ve varsa hastalığa yönelik tedavinin başlanması hayat kurtarıcı, yaşam kalitesini yükseltici ya da hastalığın ilerlemesini durdurucu olabilir. Erken cerrahi tedavi özellikle SYA'lı olgular için hayati önem taşır.

Kaynaklar

- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th Ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1996: 1133-7.
- Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 146.
- Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Arch Pediatr 1998; 5: 1031-5.
- Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric Clinical Gastroenterology. 4th Ed. Missouri: Mosby, 1995: 642-65.
- Bernard O. Cholestasis in infants. Symptomatology. Soins Gynecol Obstetr Pueric Pediatr 1988; 85: 25-6.
- Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. Acta Paediatr 2001; 90: 88-92.
- Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, et al. 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.
- Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. Pediatrics 1997; 99: 376-82.
- Lang T, Kappler M, Dietz H, et al. Biliary atresia: which factors predict the success of a Kasai operation? An analysis of 36 patients. Eur J Med Res 2000; 27: 110-4.
- Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. J Pediatr Surg 1990; 25: 1076-80.
- Laurent J, Gauthier F, Bernard O, et al. Long-term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving for more than 10 years. Gastroenterology 1990; 99: 1793-7.
- Subramaniam R, Doing CM, Bowen J, et al. Initial response to portoenterostomy determines long-term outcome in patients with biliary atresia. J Pediatr Surg 2000; 35: 593-7.
- Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral centre. Acta Paediatr 2001; 90: 171-8.
- Poddar U, Thapa BR, Chhabra M, et al. Choledochal cysts in infants and children. Indian Pediatr 1998; 35: 613-8.
- Lin WY, Lin CC, Changlai SP, et al. 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.
- Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, et al. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J Nucl Med 1997; 38: 1279-82.
- Santos JL, Almeida H, Cerski CT, et al. Histopathological diagnosis of intra and extrahepatic neonatal cholestasis. Braz J Med Biol Res 1998; 31: 911-9.
- Prado ET, Araujo Md, Campos JV. Prolonged neonatal cholestasis: prospective study. Arch Gastroenterol 1999; 36: 185-94.
- Özen H. Kronik karaciğer hastalığı ve kolestaziste uzun süreli izlem. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20: 157-71.
- Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997; 25: 519-23.
- Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 3-14.