

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz

Şahin Takcı^{1,*}, Ceren Günbey², Murat Yurdakök³, Ayşe Korkmaz³, Şule Yiğit³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi ³Pediyatri Profesörü

*İletişim: stakci@gmail.com

SUMMARY: Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Neonatal cholestasis in very low birth weight infants. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 175-180.

The prevalence, etiology and influences of demographic, clinical and laboratory parameters on the outcome of cholestasis were evaluated in very low birth weight (VLBW) infants admitted to the neonatal intensive care unit. Forty-one (6%) of 682 VLBW infants developed cholestasis. The mean gestational age was 29.9 ± 2.5 weeks and mean birth weight was 1089 ± 240 grams. Seventeen (41.4%) infants were small for gestational age. The etiology was multifactorial, and the most frequently identified etiological factors were parenteral nutrition and sepsis. Fourteen (34%) infants died during the follow-up. Apgar scores, serum total and direct bilirubin, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels were similar between surviving and deceased infants. Serum alkaline phosphatase (ALP) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) levels were higher in infants who survived ($p < 0.05$). Cholestasis appeared earlier in infants who died when compared with those who survived (median 5 days vs 23.5 days, $p < 0.05$). In conclusion, early development of neonatal cholestasis was associated with poor prognosis. Awareness of the prognostic factors associated with cholestasis in VLBW infants could lead to appropriate management and prevent unnecessary evaluation.

Key words: newborn, cholestasis, low birth weight infants.

ÖZET: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde kolestaz etiyolojisi, kısa dönem sonuçları ve etki eden demografik, klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirildi. Çalışmaya alınan 682 ÇDDA'lı bebeğin 41'inde (%6) yenidoğan döneminde kolestaz gelişmişti. Bebeklerin ortalama ağırlığı 1089 ± 240 gr ortalama gebelik yaşı 29.9 ± 2.5 hafta olarak saptandı. On yedi bebek (%41.4) gebelik haftasına göre küçüktü (SGA). Etiyolojik nedenler çeşitliydi ve en sık kolestaz nedeni olarak parenteral beslenme ve sepsis saptandı. On dört (%34) bebek izlemde eksitus oldu. Yaşayan ve ölen bebeklerde Apgar skorları, total ve direkt bilirübin düzeyleri, AST, ALT arasında fark yoktu. Sağlıklı bebeklerde ALP ve GGT düzeyi daha yüksekti ($p < 0.05$). Kaybedilen bebeklerde sağlıklılara göre kolestazın daha erken ortaya çıktığı (ortanca değeri 5 gün ve 23.5 gün, $p < 0.05$) ve kolestazın erken dönemde görülmesinin kötü prognoz göstergesi olduğu belirlendi. ÇDDA'lı bebeklerde kolestaza yol açan nedenlerin ve prognostik faktörlerin iyi bilinmesi, tedavi yaklaşımlarını etkileyecek ve gereksiz laboratuvar incelemelerinin önüne geçecektir.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, kolestaz, düşük doğum ağırlıklı bebek.

Yenidoğan kolestazı konjüge bilirübin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile karakterli bir klinik tablodur. Kanaliküler safra akışında bozulma sonucu kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirübin, safra asitleri ve kolesterol birikimi gerçekleşir. Seyrek olarak

konjüge bilirübin düzeyi normal olan bebeklerde tanı, serum safra asitleri düzeyindeki artış ile konulur. Yenidoğan kolestazı insidansı 2500 canlı doğumda bir olarak gözlenir. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimlerini karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya ulaşmadıklarından

safranın oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındırlar. Yenidoğan döneminde vakaların önemli bir kısmında kolestaz nedeni galaktozemi, tirozinemi, koledok kisti, biliyer atrezi gibi tıbbi ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir hastalıklardır. Buna karşın prematüre ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, <1500 gr) bebeklerde gelişen kolestaz parenteral beslenme (PB), sepsis, perinatal hipoksi ve ilaç toksisitesi gibi faktörlerin sık olması nedeniyle etiyoloji ve sonuçlar bakımından diğer yenidoğan kolestaz nedenlerinden farklılık gösterir.¹ Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde son altı yıl içinde izlenen ve kolestaz gelişmiş ÇDDA'lı bebekler etiyoloji ve kısa dönem sonuçlar açısından incelenmiştir.

Materyal ve Metot

Ünitemizde 2005-2011 yılları arasında kolestaz tanısı alan ÇDDA'lı bebekler retrospektif olarak incelendi. Vakaların doğum ağırlığı, gebelik haftası, kolestaz başlama zamanı, total ve direkt bilirübin değerleri, kolestaz tanısı konulduğunda saptanan serum AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri ve kolestaz etiyolojisi yönünden incelendi. Ayrıca doğumda Apgar skorları, PB süreleri ve neonatal sepsis varlığı da incelendi. Konjüge serum bilirübin düzeyinin 2 mg/dl olması kolestaz olarak tanımlandı.² İki haftadan uzun süre PB verilen ve kolestaz etiyolojisini açıklayacak başka bir nedenin gösterilemediği bebeklerde tanı parenteral beslenmeyle ilişkili kolestaz olarak değerlendirildi. Neonatal sepsis klinik bulgularına ek olarak kan kültüründe bakteri izole edilen vakalar yenidoğan sepsisi olarak değerlendirildi. Kolestaza yol açan diğer etiyolojik nedenler kaydedildi.

Sık görülen kolestaz nedenlerinin araştırılması sırasında bir algoritma kapsamında perinatal enfeksiyonlar açısından toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs (TORCH) serolojileri ve bazı vakalarda hepatit B, hepatit C, parvovirüs ve sifiliz araştırıldı. Bunların yanında tanısız açıdan gerekli olduğu düşünülen hastalarda tiroid fonksiyon testleri, bakteriyel kültürler, I-antitripsin düzeyi, serum demir ve ferritin düzeyi, idrar ve kan amino asitleri, idrarda redüktan madde, idrar organik asitleri incelendi. Dismorfik bulguları olan bebekler pediatrik genetik ünitesi tarafından değerlendirildi ve özellikli vakalarda karyotiplendirme ve diğer genetik testler yapıldı. Radyolojik inceleme

yöntemi olarak abdominal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme alındı. Karaciğer biyopsisi yapılmışsa sonuçları kaydedildi.

Etiyolojik faktörlerin ve diğer değişkenlerin (gebelik haftası, doğum ağırlığı, Apgar skoru, serum bilirübin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, kolestaz tanısının konulduğu gün) mortaliteyle olan ilişkisi belirlendi; uzun dönem izlemleri olan hastalarda kolestazın düzelme zamanı kaydedildi. Bebeklerin hastaneden taburcu olması ve kolestazın altı ay içinde düzelmesi iyi prognoz, eksitus olmaları ya da kolestazın altı aydan uzun sürmesi kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, Apgar skorları, PB süresi, laboratuvar parametreleri ortanca (dağılım) ya da ortalama \pm standart sapma değerleri ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student t-testi, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U-testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 682 ÇDDA'lı bebeğin 26'sı (%63) erkek olmak üzere 41'inde (%6) yenidoğan döneminde kolestaz gelişmişti. Kolestaz tanısı konulan bebeklerin ortanca total bilirübin değeri 8.2 (2.9-29) mg/dl ve direkt bilirübin değeri 4.2 (2-17) mg/dl idi. Bebeklerin ortalama ağırlığı 1089 \pm 240 gr, ortalama gebelik yaşı 29.9 \pm 2.5 hafta olarak saptandı. On yedi bebek (%41.4) gebelik haftasına göre küçüktü (SGA). Kolestazın ortanca başlama zamanı 15.5 (1-84) gün olarak saptandı.

Kırk bir bebeğin tümü iki ile 53 günler arasında değişen sürelerde PB aldı. Vakaların üçü dışında hepsinde bir etiyolojik neden belirlendi. Etiyolojik nedenlerin önemli bir kısmı multifaktöriyeldi. Onüç vakada kolestaz nedeni sepsis olarak değerlendirildi. Üreyen mikroorganizmalar Escherichia coli (n=4), Klebsiella pneumoniae (n=3), Staphylococcus aureus (n=2), Acinetobacter baumannii (n=2), Stafilokokoccus spp (n=3), Candida albicans (n=1) olarak kaydedildi. İki bebekte iki ayrı sepsis atağı vardı. Bebeklerin hiçbirinde serolojik olarak viral hepatit ya da TORCH grubu enfeksiyonlar saptanmadı.

On yedi bebekte kolestaz etiyolojisi olarak yalnızca PB bulundu. Diğer etiyolojik nedenler

üç bebekte Rh-hemolitik hastalığı, iki bebekte konjenital kalp hastalığına ikincil çoklu organ yetmezliği, bir bebekte perinatal hipoksi, bir bebekte non-immün hidrops ve bir bebekte biliyer atrezi olarak sıralandı. Kolestaz gelişmiş ÇDDA'lı bebeklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

On dört (%34) bebek izlemde eksitus oldu. Yaşayan ve eksitus olan bebekler arasında doğum ağırlığı, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, serum total ve direkt bilirübin düzeyi, serum AST, ALT düzeyleri arasında fark yoktu. Eksitus olan bebeklerin tanıları respiratuar distres sendromu (n=6), nekrotizan enterokolit (n=3), patent duktus arteriosus (n=3), neonatal sepsis (n=4), intraventriküler kanama (n=2), perinatal hipoksik iskemik zedelenme (1), aort koarktasyonu (n=1), hipoplastik sol kalp (n=1) olarak saptandı. Bazı bebeklerin birden

çok tanısı vardı. ALP ve GGT düzeyi yaşayan bebeklerde daha yüksekti ($p<0.05$). Eksitus olan bebeklerde sağlıklılara göre kolestazın çok daha erken ortaya çıktığı görüldü (ortanca 5 gün, ve 23.5 gün, $p=0.02$). Yaşayan ve eksitus olan kolestazlı ÇDDA'lı bebeklerin demografik ve klinik bulguları Tablo II'de verilmiştir.

Tartışma

Kolestaz, immatür karaciğer birçok faktöre karşı duyarlı olduğundan yenidoğan döneminde, çocukluk çağına göre daha sık görülür.³ Safra asit havuzunun az olması, yetersiz safra asiti sentezi ve hepatobiliyer transport sisteminin iyi gelişmemiş olması bu faktörlerin en önemlilerindedir.⁴ ÇDDA'lı bebeklerde kolestaz görülme sıklığı prematüritenin derecesi ve PB alma süresine göre değişkenlik gösterir. Uzun süre PB alan ve enteral beslenmesi geciken

Tablo I. Kolestaz gelişen ÇDDA'lı bebeklerde demografik ve klinik özellikler (n=41).

Gebelik yaşı (hafta)*	29.9 ± 2.5
Doğum ağırlığı (gr)	1089 ± 240
1. dakika Apgar skoru	5 ± 2.4
5. dakika Apgar skoru	6.2 ± 2
Total bilirübin (mg/dl)**	8.2 (2.9-29)
Direkt bilirübin (mg/dl)	4.2 (2-17)
AST (IU/l)	83 (16-634)
ALT (IU/l)	26 (6-492)
GGT (IU/l)	132 (15-1216)
ALP (IU/l)	497 ± 270
Kolestaz tanısı konulma zamanı (gün)	15.5 (1-84)
<i>Kolestaz etiyojisi n (%)</i>	
PB ile ilişkili	17 (41.5)
Kanıtlanmış sepsis	13 (31.7)
Rh-hemolitik hastalık	3 (7.3)
Konjenital kalp hastalığı, multiorgan yetmezliği	2 (4.8)
Perinatal hipoksi	1 (2.4)
Non-immün hidrops	1 (2.4)
Biliyer atrezi	1 (2.4)
Nedeni bilinmeyen	3 (7.3)
<i>Kolestaza eşlik eden diğer morbiditeler, n (%)</i>	
Respiratuar distres sendromu	19 (46.3)
Pnömoni	10 (24.4)
Nekrotizan enterokolit	7 (17)
Patent duktus arteriosus	13 (31.7)
Bronkopulmoner displazi	7 (17)
İntraventriküler kanama (evre 3-4)	5 (12.2)
Prematüre retinopatisi	10 (24.4)

*ortalama ± SD (dağılım), **ortanca (dağılım), AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, ALP: alkalin fosfataz.

Tablo II. Yaşayan ve ölen neonatal kolestazlı ÇDDA'lı bebeklerin demografik ve klinik karşılaştırılması.

	Yaşayan bebekler (n=27)	Eksitus olan bebekler (n=14)
Gebelik yaşı (hafta)*	29.7 ± 2.4	30.2 ± 2.8
Doğum ağırlığı (gr)	1120 ± 203	1039 ± 289
1. dakika Apgar skoru	4.9 ± 2.7	5 ± 1.8
5. dakika Apgar skoru	6.4 ± 2.2	5.9 ± 1.9
Total bilirubin (mg/dl)**	7.6 (2.9-29)	12.1 (3.1-28.8)
Direkt bilirubin (mg/dl)	4.5 (2-17)	3.7 (2.1-15)
AST (IU/l)	83 (18-634)	88.5 (16-388)
ALT (IU/l)	26 (7-492)	26.5 (6-91)
GGT (IU/l)	165 (40-1216)	96 (15-518) ^a
ALP (IU/l)	607 ± 246	267 ± 148 ^b
Kolestaz tanısı konulma zamanı, gün	23.5 (1-84)	5 (2-48) ^c
<i>Kolestaz etiyojisi, n (%)</i>		
PB ile ilişkili	12 (29.3)	5 (12.1)
Kanıtlanmış sepsis	9 (21.9)	4 (9.8)
Rh-hemolitik hastalık	2 (4.9)	1 (2.4)
Konjenital kalp hastalığı, multiorgan yetmezliği	0 (0)	2 (4.9)
Perinatal hipoksi	0 (0)	1 (2.4)
Non-immün hidrops	1 (2.4)	0 (0)
Biliyer atrezi	1 (2.4)	0 (0)
Nedeni bilinmeyen	3 (7.3)	0 (0)

*ortalama ± SD (dağılım), **ortanca (dağılım), AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz.

Istatistiksel karşılaştırmalarda ^a0.035, ^b0.000, ^c0.02, diğerleri >0.05.

immatür bebeklerde kolestaz sıklığının %85'lere kadar çıkabileceği bildirilmiştir.⁵ Çalışmamızda ise kolestaz ÇDDA'lı bebeklerde %6 oranında gözlenmiştir.

Acil cerrahi ve tıbbi tedavi seçenekleri gündeme geleceğinden tanı yenidoğan döneminde olabildiğince erken konulmalıdır.⁶ Yenidoğan kolestazı ile ilgili çalışmalarda, etiyojik faktörler açısından büyük değişkenlikler vardır. Doğum haftası gözetmeksizin yapılan ve 146 kolestazlı yenidoğan bebeği içeren bir çalışmada en sık görülen nedenler biliyer atrezi ve idiopatik neonatal hepatit olarak saptanmıştır.⁷ Buna karşın ortalama gebelik haftaları 37 olan 42 yenidoğan bebeğin yer aldığı bir başka çalışmada en sık görülen nedenler sepsis ve perinatal hipoksi olurken, biliyer atrezi ve neonatal hepatit daha seyrek olarak gözlenmiştir.⁸ Vakaların %80'ini ÇDDA'lı bebeklerin oluşturduğu bir başka çalışmada kolestaz nedenleri arasında prematürite, PB, sepsis ve perinatal hipoksi gibi birden çok faktörün ortaklaşa yer aldığı görülmüştür.⁹ Çalışmamızda etiyojisi multifaktöriyel olmakla

beraber, en sık kolestazın PB ile ilişkili geliştiği gözlemlendi.

ÇDDA'lı bebeklerde gelişen kolestaz konusunda literatürde az sayıda yayın olsa da, prematüritenin kolestaz gelişimi için başlı başına bir risk olduğu bilinmektedir.^{5,6} Bunun yanında PB, sepsis ve perinatal hipoksi diğer risk faktörleridir.^{6,10,11} Yoğun bakımda izlenen bebeklerde kolestaz gelişiminde PB'nin önemli rolü vardır ve genellikle PB'nin ikinci haftasında görülür. Etiyojisi multifaktöriyeldir, ancak temelde yenidoğan karaciğerinin immatüritesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Kolestaz ile ilgili hayvan çalışmalarında ve yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda amino asit infüzyonunun hepatosit kanaliküler membranı üzerine doğrudan etkisi olduğu ileri sürülmüştür.¹² PB'nin içeriğinin yanı sıra süresi ve eşlik eden sepsis gibi morbiditelerin varlığı da PB-ilişkili kolestaz gelişiminde yer alır.¹³

Doğum haftasına göre küçük doğan prematüre bebeklerin PB ile ilişkili kolestaz gelişimi yönünden riskli oldukları bildirilmiştir. Robinson ve Ehrenkranz'ın¹⁴ yapmış oldukları

bir çalışmada 34. gebelik haftasından küçük SGA bebeklerin %58'inde PB-ilişkili kolestaz saptanmış ve düşük doğum ağırlığı kolestaz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Buna karşın yakın zamanda yapılmış bir çalışmada doğum haftasına göre küçük doğmanın PB-ilişkili kolestaz gelişimi için bir risk olmadığı belirtilmiş, kolestazı belirleyen ana etkenin enteral beslenme eksikliği olduğu vurgulanmıştır.¹⁵ Çalışmamızda kolestaz gelişen SGA'lı bebeklerin oranı %41 gibi yüksek bir değer olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda sepsis etkenleri arasında E. coli en sık izole edilen bakteriydi. Sepsiste hepatik enfeksiyon ve belirgin transaminaz yüksekliği olmadan safra akımında azalma olduğu bilinmektedir. Hepatik dolaşımdaki bu değişikliğin bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin yol açtığı mediatörler ile geliştiği düşünülmektedir. Tiker ve arkadaşları⁸ en sık kolestaz nedeni olarak sepsisi saptamışlar ve ortalama onuncu günde gelişen kolestaz bulgularını erken başlangıçlı olarak nitelendirmişlerdir. Çalışmamızdakine benzer şekilde sepsis etkeni olarak en sık izole edilen bakteri E. coli olarak bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında E. coli endotoksininin safra salgı fonksiyonunu bozduğu ve staza neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Sepsise bağlı salınan sitokinlere hepatosit yanıtı olarak kolestaz geliştiği, fizyolojik düzeyde gerçekleşen kolestazın sitokinlerce şiddetlendirilebileceği ayrıca mikroorganizmaya bağlı gelişen hemolizin de bilirübin yükünü artırabileceği düşünülmektedir.¹⁶

Üç vakada kolestaz nedeni Rh izoimmünizasyonuna bağlı hemolizdi. Hemoliz sonucu indirekt bilirübin yüksekliği beklense de vakaların %3-13'ünde direkt bilirübin artışı görülmektedir.^{17,18} Artmış bilirübin yüküne bağlı koyulaşmış safra sendromu ve daha az sıklıkta kalp yetmezliğine veya anemiye bağlı karaciğer zedelenmesi sonucunda da kolestaz gelişir. Bulguların 1-3 ay içinde kendiliğinden düzeldiği bildirilmektedir.¹⁹ Vakalarımızda kolestaz iki ay içinde normale dönmüştür.

Çalışmamızda diğer kolestaz nedenleri çoklu organ yetmezliği, perinatal hipoksi olarak saptandı. Perinatal hipoksi ve çoklu organ yetmezliği sonucu hepatositlerde enerji yetersizliği gelişerek safra akışı azalır. Hepatosit ve safra kanaliküllerinde zedelenme de enerji yetersizliğinden bağımsız olarak kolestaza neden olur. Kolestaz genellikle geçidir.⁶ Çalışmamızda bir vakada biliyer atrezi saptandı. Zamanında doğmuş bebeklerde gelişen kolestazın üçte birinden biliyer atrezi sorumludur. Çalışma grubumuzun prematüre bebeklerden oluşması nedeniyle biliyer atrezi daha az sıklıkta tespit edilmiştir. Üç vakada etiyolojik neden tespit edilememiş, bu vakalarda PB'nin henüz ikinci veya üçüncü günlerinde biyokimyasal olarak kolestaz bulguları açığa çıkmış, ve bir hafta içinde kendiliğinden düzelmiştir.

Kolestaz gelişen bebeklerin prognozlarının kolestaz gelişmeyenlere göre kötü olduğu bilinmektedir.^{7,13} Literatürde prognozda etkili olan faktörleri içeren az sayıda çalışma vardır. Tufano ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında kolestaz tanısı konulma zamanı, serum total, direkt bilirübin düzeyi ve ALT prognozda etkili olan faktörler arasında gösterilmiştir. Çalışmamızda bebeklerin %34'ü eksitus oldu. Kaybedilen hastalarda kolestaz daha erken dönemde görüldü. Total ve direkt bilirübin düzeylerinin Tufano ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak prognoz üzerine etkisi gösterilemedi. Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ile ALT ve AST değerlerinin prognozda etkisi gözlenmezken, ALP ve GGT düzeyleri sağlıklı bebeklerde daha yüksek olarak bulundu.

Sonuç olarak, ÇDDA'lı bebeklerde etiyolojik nedenler büyük oranda prematürite, PB ve sepsis ile ilişkilidir. Kolestazın erken dönemde görülmesi kötü prognoz göstergesidir. ÇDDA'lı bebeklerde kolestaza yol açan nedenlerin ve prognostik faktörlerin bilinmesi, tedavi yaklaşımlarını etkileyecek ve gereksiz laboratuvar incelemelerinin önüne geçecektir.

KAYNAKLAR

1. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-184.
2. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 586-589.
3. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 279-284.
4. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. *Clin Perinatol* 2002; 29: 159-180.
5. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 348-355.
6. 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: 115-128.
7. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J* 2010; 51: 434-439.
8. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 409-412.
9. Tufano M, Nicastrò E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1756-1761.
10. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol* 2007; 27: 284-290.
11. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 574-585.
12. Black DD, Suttle EA, Whittington PF, Whittington GL, Korones SD. The effect of short-term total parenteral nutrition on hepatic function in the human neonate: a prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981; 99: 445-459.
13. Çelik HT, Yiğit Ş. Yenidoğan ve prematüre bebeklerde parenteral beslenmede yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40: 176-189.
14. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008; 152: 59-62.
15. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2010; 156: 575-579.
16. Moseley RH, Wang W, Takeda H, et al. Effect of endotoxin on bile acid transport in rat liver: a potential model for sepsis-associated cholestasis. *Am J Physiol* 1996; 271: 137-146.
17. Sivan Y, Merlob P, Nutman J, Reisner SH. Direct hyperbilirubinemia complicating ABO hemolytic disease of the newborn. *Clin Pediatr (Phila)* 1983; 22: 537-538.
18. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Lindenburg IT, et al. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome. *Neonatology* 2012; 101: 306-310.
19. Allgood C, Bolisetty S. Severe conjugated hyperbilirubinaemia and neonatal haemolysis. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1513-1514.