

KOLESTASIS EKTRAHEPATIK ET CAUSA ATRESIA BILIER PADA SEORANG BAYI

Merry Mawardi
Sarah M. Warouw
Praevilia M. Salendu

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: keaneyrie@yahoo.co.id

Abstract: Cholestasis in babies is an obstruction of the flow of bile and other materials excreted by liver, resulting in an increase of direct bilirubin and an accumulation of bile salts. This condition is found in 1:25,000 of live births. One of the causes of cholestasis is biliar atresia that can occur in every part of the extrahepatic bile ducts. In this condition, an inflammatory necrosis destroys the extrahepatic bile duct and ends with an obliteration of the duct. The main causes reported were an immunological process, viral infections (mostly retrovirus type 3), toxic bile acids, and genetic disorders. Biliar atresia is found in 1:15,000 births. Diagnosis of biliar atresia is based on abdominal ultrasonography (USG) to eliminate a choledochus cyst as the cause of obstruction. A liver biopsy has to be carried out to find out the possibility of intrahepatic cholestasis. If the diagnosis of biliar atresia is still difficult to be confirmed, a cholangiography has to be performed. Management of extrahepatic biliar atresia is a surgical intervention of the extrahepatic bile duct (Kasai portoenterostomy technique) and/or a liver transplant.

Keywords: cholestasis, biliar atresia, complications, management

Abstrak: Kolestasis pada bayi adalah hambatan aliran empedu dan bahan-bahan yang harus diekskresikan oleh hati, yang menghasilkan terjadinya peningkatan bilirubin direk dan penumpukan garam empedu. Kolestatis pada bayi terjadi pada 1:25.000 kelahiran hidup. Atresia bilier dapat terjadi pada semua bagian saluran empedu ekstrahepatik dan merupakan kelainan nekrosis inflamatorik yang menyebabkan kerusakan dan akhirnya obliterasi saluran empedu ekstrahepatik. Penyebab utama yang pernah dilaporkan adalah proses imunologis, infeksi virus terutama , Reo virus tipe 3, asam empedu yang toksik, kelainan genetik. Atresia bilier ditemukan pada 1 dari 15.000 kelahiran. Diagnosis dari atresia bilier ditegakkan berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen untuk menyingkirkan adanya kista koledokus sebagai penyebab obstruksi. Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang penting dilakukan untuk membedakan dengan intrahepatik kolestasis. Jika diagnosis dari atresia bilier tidak bisa ditegakkan dengan pemeriksaan biopsi hati maka pemeriksaan *cholangiography* sebaiknya dilakukan. Penanggulangan atresia bilier ekstrahepatik terutama dengan pembedahan saluran empedu ekstrahepatik yaitu portoenterostomi teknik Kasai, dan transplantasi hati.

Kata kunci: kolestasis, atresia bilier, komplikasi, penanganan.

Kolestasis pada bayi adalah hambatan aliran empedu dan bahan-bahan yang harus diekskresikan oleh hati, yang menyebabkan terjadinya peningkatan bilirubin direk dan

penumpukan garam empedu. Gangguan dapat terjadi mulai dari membrana basolateral dari hepatosit sampai tempat masuk saluran empedu ke dalam duodenum. Kolestasis

pada bayi biasanya terjadi pada usia tiga bulan pertama kehidupan.¹⁻³

Kolestasis pada bayi terjadi pada 1:25.000 kelahiran hidup, insidens hepatitis neonatal 1:5.000 kelahiran hidup, atresia bilier 1:10.000-13.000, defisiensi α -1 anti-tripsin 1:20.000. Atresia bilier ditemukan pada 1 dari 15.000 kelahiran. Rasio atresia bilier pada anak perempuan dan anak laki-laki 2:1, sedangkan pada hepatitis neonatal, rasionya terbalik.^{2,4} Dari 904 kasus atresia bilier yang terdaftar di lebih dari 100 institusi, atresia bilier ditemukan pada ras Kaukasia (62%), berkulit hitam (20%), Hispanik (11%), Asia (4,2%) dan Indian Amerika (1,5%).¹

Atresia bilier dapat terjadi pada semua bagian saluran empedu ekstra hepatic. Secara umum kelainan ini disebabkan oleh lesi kongenital atau didapat, dan merupakan kelainan nekrosis inflamatorik yang mengakibatkan kerusakan dan akhirnya obliterasi saluran empedu ekstrahepatik.^{1,2} Penyebab utama yang pernah dilaporkan adalah proses imunologik, infeksi virus, terutama Reo virus tipe 3, asam empedu yang toksik, dan kelainan genetik.²⁻⁴

Diagnosis atresia bilier ditegakkan berdasarkan pemeriksaan USG abdomen untuk menyingkirkan adanya kista kole-dokus sebagai penyebab obstruksi. Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang penting dilakukan untuk membedakan dengan kolestasis intrahepatik. Jika diagnosis atresia bilier tidak bisa ditegakkan dengan pemeriksaan tersebut maka sebaiknya dilakukan *cholangiography*.^{3,5}

Atresia bilier dapat berakibat terjadinya kolestasis hebat pada intrakanal, intraduktulus dan intraduktus, yang kemudian berkembang menjadi sirosis bilier. Pada sirosis bilier biasanya hati menjadi lebih besar dan berwarna kuning kehi-jauan.⁴

Penanggulangan atresia bilier ekstra-hepatik terutama dengan pembedahan saluran empedu ekstrahepatik yaitu porto-enterostomi teknik Kasai dan transplantasi hati. Bedah Kasai ini sebaiknya dilakukan sebelum bayi berumur dua bulan. Pada bayi yang berusia lebih dari tiga bulan sebaiknya dilakukan transplantasi hati. Saat

ini indikasi tersering dilakukannya transplantasi hati ialah usia bayi yang lebih dari tiga bulan disertai kelainan hati yang berat.⁶⁻⁷

LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki, JL, etnik Sangehe, umur tiga bulan, masuk rumah sakit pada tanggal 16 Agustus 2011 jam 20.00 wita dengan keluhan utama kuning di seluruh badan. Penderita lahir di klinik bersalin, cukup bulan, lahir secara spontan dengan letak belakang kepala, ditolong oleh dokter spesialis dengan berat badan lahir 3000 gr dan panjang badan lahir 49 cm. Selama hamil ibu penderita menjalani pemeriksaan antenatal sebanyak delapan kali di dokter spesialis, dan mendapat imunisasi tetanus toksoid sebanyak dua kali. Selama kehamilan ibu penderita sehat dan perkembangan kehamilan normal.

Diagnosis kolestasis ditegakkan melalui amannesis yang teliti, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis, penderita sering ikterus dengan tinja berwarna dempul dan urin berwarna gelap seperti air teh. Pada kasus ini dari anamnesis diketahui penderita kuning sejak lahir disertai dengan tinja warna dempul serta urin berwarna gelap. Pada pemeriksaan fisik ditemukan sklera dan kulit yang ikterus serta pembesaran hati (5-5 cm di bawah arkus kosta). Pemeriksaan laboratorium yang terpenting pada bayi dengan ikterus lebih dari dua minggu ialah bilirubin direk; jika bilirubin direk meningkat, maka harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Jika bilirubin direk lebih dari 17 μ mol/L (1 mg/dL) atau lebih dari 15% nilai bilirubin total, maka seharusnya dipikirkan suatu keadaan yang tidak normal.⁸ Selain itu disertai dengan peningkatan kadar γ glutamyl transferase (γ GT), rendahnya kadar albumin, peningkatan alkalin fosfatase dan pemanjangan nilai *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (APTT). Pada kasus ini ditemukan kadar bilirubin total 11,8 mg/dL, bilirubin direk 11,3mg/dl, γ GT 360U/L, alkalin fosfatase 738 U/L, *serum*

glutamyl pyruvic transaminase (SGPT) 183 U/L, dan *serum glutamyl oxaloacetic transaminase* (SGOT) 317 U/L. Pada pemeriksaan tinja tiga porsi didapatkan tinja warna dempul dan hasil USG abdomen ialah atresia bilier dengan parenkim hepar yang mulai mengarah ke sirosis hepatis.

Tatalaksana yang tepat diperlukan pada penderita kolestasis ialah untuk mencegah terjadinya kerusakan hati lebih lanjut, dan tumbuh kembang dapat dioptimalkan dengan memperbaiki aliran bahan-bahan yang dihasilkan hati ke dalam usus dan melindungi hati dari zat toksis. Pada penderita ini, selain dengan pemberian nutrisi yang baik juga diberikan vitamin yang larut dalam lemak, karena pada penderita dengan kolestasis terjadi defisiensi vitamin tersebut. Dosis per oral vitamin A yang dianjurkan 10.000-15.000 IU. Untuk dosis vitamin D₂ 3-5 µg/kgBB/hari, sedangkan vitamin D 50-400 IU/hari. Dosis oral vitamin E untuk kolestasis 50-400 IU/hari. Vitamin K dapat diberikan secara intravena atau bisa juga secara subkutan atau per oral dengan dosis 2,5-5 mg/hari. Tatalaksana lanjutan yaitu tindakan operatif yaitu portoenterostomi teknik Kasai. Operasi ini akan memberikan hasil yang baik jika didapatkan adanya duktus yang paten dengan diameter 150 µm, dan dilakukan sebelum usia delapan minggu.

BAHASAN

Secara klinis kolestasis didefinisikan sebagai akumulasi dari zat-zat yang diekskresi ke dalam empedu (antara lain bilirubin, asam empedu dan kolesterol) di dalam darah dan jaringan tubuh. Secara patologi anatomi, kolestasis adalah terdapatnya timbunan trombus empedu pada sel hati dan sistem bilier. Kolestasis pada bayi biasanya terjadi pada usia tiga bulan pertama kehidupan.²

Berdasarkan penyebab yang tersering kolestasis dibedakan atas:³

- Kolestasis ekstrahepatik: atresia bilier, kista duktus koledokus, *paucity* kandung empedu, *neonatal sclerosing cholang-*

itis, inspissated bile syndrome, batu kandung empedu, *cystic fibrosis*, dan *Caroli disease*

- Kolestasis intrahepatik: infeksi virus, gangguan metabolik, kelainan endokrin, bahan toksik, dan kelainan sistemik

Alagille mengemukakan empat kedalam klinis yang dapat menjadi patokan untuk membedakan kolestasis ekstrahepatik dan intrahepatik. Moyer menambah satu kriteria lagi yaitu gambaran histopatologi hati.²

Tujuan utama dari evaluasi bayi dengan kolestasis yaitu untuk membedakan kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik sedini mungkin. Diagnosis dini obstruksi bilier ekstrahepatik akan meningkatkan keberhasilan terapi. Kolestasis intrahepatik seperti sepsis, galaktosemia, atau endokrinopati dapat diatasi dengan medikamentosa.^{1,3}

Ikterus pada kolestasis sering disalahdiagnosis dengan hiperbilirubinemia yang disebabkan oleh proses laktasi. Walaupun sekitar 2% dari bayi yang menyusui bisa terjadi hiperbilirubinemia (indirek: 10-15 mg/dL) tetapi bayi tersebut tampak sehat, aktif dan terjadi penambahan berat badan. Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan kelainan apapun selain ikterus.³⁻⁴

Diagnosis kolestasis ditegakkan melalui amnnesis yang teliti, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis sering ditemukan penderita ikterus dengan tinja yang berwarna dempul dan urin yang berwarna gelap seperti air teh.^{1,3} Ikterus didefinisikan dengan menguningnya sklera, kulit atau jaringan lain akibat penimbunan bilirubin dalam tubuh. Ikterus pada bayi yang lebih dari dua minggu dapat normal atau bersifat patologi.^{5,7,9,10}

Tinja yang berwarna dempul disebabkan oleh adanya obstruksi traktus bilier sehingga menyebabkan terganggunya aliran empedu yang memasuki usus.³ Urin menjadi lebih gelap pada kolestasis. Bilirubin yang terkonjugasi diekskresikan ke urin dan menyebabkan bilirubinemia yang bisa timbul sebelum adanya ikterus.⁹

Tabel 1. Kriteria klinis untuk membedakan kolestasis ekstrahepatik dan intrahepatik⁹

Data klinis	Kolestasis ekstrahepatik	Kolestasis intrahepatik	Kemaknaan (P)
Warna tinja selama dirawat			
- pucat	79 %	26%	≤ 0,001
- kuning	21 %	79%	
Berat badan lahir (gr)	3226 ± 45*	2678 ± 55*	≤ 0,001
Usia tinja akolik (hari)	16 ± 15*	30 ± 2*	≤ 0,001
Gambaran klinis hati			
- Normal	13	47	
- Hepatomegali**			
- Konsistensi normal	12	35	≤ 0,001
- Konsistensi padat	63	47	
- Konsistensi keras	24	6	
Biopsi hati***			
- Fibrosis portal	94 %	47 %	
- Proliferasi duktuler	86 %	30 %	
- Trombus empedu intraportal	63 %	1 %	

*Mean + SD **jumlah pasien ***modifikasi Moyer

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya hepatomegali dengan derajat kerusakan fungsi hati dan nekrosis hepatoselular yang bervariasi. Sekitar 70-80 % bayi dengan kolestasis pada evaluasi lebih lanjut mengarah ke diagnosis hepatitis neonatal idiopatik atau atresia bilier ekstrahepatik.¹¹

Pada kasus ini dari anamnesis ditemukan penderita kuning sejak lahir disertai dengan tinja warna dempul serta urin berwarna gelap. Pada pemeriksaan fisis ditemukan sklera dan kulit yang ikterus serta adanya pembesaran hati (5-5 cm bawah arkus kosta/BAC).

Pada kolestasis terdapat akumulasi zat-zat yang tidak bisa diekskresikan karena oklusi atau obstruksi dari sistem bilier, yang ditandai dengan meningkatnya alkali fosfatase, γ GT dan bilirubin direk.^{1,3,9}

Pemeriksaan laboratorium yang paling penting pada bayi dengan ikterus yang lebih dari dua minggu ialah bilirubin direk. Jika bilirubin direk meningkat, maka harus dilakukan pemeriksaan yang lebih lanjut. Bilirubin direk yang melebihi 17 μ mol/L (1 mg/dL) atau lebih 15% dari nilai bilirubin total, maka seharusnya dipikirkan suatu keadaan yang tidak normal.⁸ Selain itu keadaan ini dapat disertai dengan peningkatan

kadar γ GT, rendahnya kadar albumin, peningkatan alkalin fosfatase dan pemanjangan nilai PT dan APTT.⁹

Pada kasus ini ditemukan kadar bilirubin total 11,8 mg/dl, bilirubin direk 11,3 mg/dL, γ GT 360 U/L, alkalin fosfatase 738 U/L, SGPT 183 U/L, SGOT 317 U/L serta pada pemeriksaan tinja tiga porsi didapatkan warna dempul.

Penyebab tersering dari kolestasis dibagi atas kolestasis ekstrahepatik (obstruktif) dan kolestasis intrahepatik. Penyebab tersering kolestasis ekstrahepatik ialah atresia bilier. Terjadinya atresia bilier diakibatkan oleh karena proses inflamasi berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan progresif pada duktus bilier ekstrahepatik sehingga terjadi hambatan aliran empedu. Jadi, atresia bilier adalah tertutupnya atau kecilnya lumen pada sebagian atau keseluruhan traktus bilier ekstrahepatik yang menyebabkan terjadinya hambatan aliran empedu. Akibatnya di dalam hati dan darah terjadi penumpukan garam empedu dan peningkatan bilirubin direk.^{1,5,10}

Etiologi atresia bilier masih belum diketahui dengan pasti. Sebagian ahli menyatakan bahwa faktor genetik ikut berperan, yang dikaitkan dengan adanya kelainan kromosom trisomi 17, 18 dan 21; serta ter-

dapatnya anomali organ pada 30% kasus atresia bilier. Namun sebagian besar penulis berpendapat bahwa atresia bilier diakibatkan oleh proses inflamasi yang merusak duktus bilier, bisa oleh karena infeksi atau iskemi.^{1,3,12-15}

Pada umumnya atresia bilier memberikan gejala pada saat *postnatal* yang disebabkan oleh obliterasi sistem bilier ekstrahepatik. Pada kasus tertentu dapat ditemukan anomali kongenital yang biasanya disertai dengan atresia duodenal, malrotasi, sistem vaskular yang abnormal, dan polisplenia. Bayi dengan atresia bilier tidak menunjukkan gejala pada saat lahir sampai usia 3-6 minggu, dimana telah terjadi peningkatan bilirubin direk.^{3,6}

Kombinasi pemeriksaan sonografi hepatobilier, *scintigraphy* dan biopsi hati dapat membedakan antara hepatitis neonatal dan atresia bilier ekstrahepatik sebanyak 90% kasus. Jika dengan ketiga pemeriksaan ini diagnosis belum dapat ditegakkan, maka tindakan operatif *cholangiography* perlu dilakukan untuk membedakan kedua kelainan tersebut.³⁻⁴ Dewasa ini telah dikembangkan pemeriksaan *MR cholangiogram* untuk membedakan kasus kolestasis.^{5,13,17,18}

Hasil USG abdomen penderita ini ialah atresia bilier dan parensim hepar yang mulai mengarah ke sirosis hepatis.

Tatalaksana yang tepat diperlukan pada penderita kolestasis yaitu untuk mencegah terjadinya kerusakan hati yang lebih lanjut. Tumbuh kembang dapat dioptimalisasikan dengan memperbaiki aliran bahan-bahan yang diekskresikan hati ke dalam usus dan melindungi hati dari zat toksis. Pada penderita ini selain pemberian nutrisi yang baik, juga diberikan vitamin yang larut dalam lemak, karena pada penderita kolestasis terjadi defisiensi vitamin tersebut. Dosis oral vitamin A 10.000-15.000 IU. Untuk dosis vitamin D₂ 3-5 µg/kgBB/hari sedangkan vitamin D 50-400 IU/hari. Dosis oral vitamin E untuk kolestasis yaitu 50-400 IU/hari. Vitamin K dapat diberikan secara intravena, subkutan atau per oral dengan dosis 2,5-5 mg/hari.^{1,3,18-21}

Tatalaksana lanjutan yaitu tindakan operatif portoenterostomi teknik Kasai. Operasi ini dapat memberikan hasil yang baik jika ditemukan adanya duktus yang paten dengan diameter 150 µm, dan dilakukan sebelum usia 8 minggu. Tetapi banyak ahli tetap menganjurkan untuk dilakukan prosedur ini walaupun didiagnosis sudah "*non-correctable*". Diharapkan tindakan ini dapat memperlambat perkembangan kerusakan hati sambil menunggu kesempatan untuk dilakukannya transplantasi hati. Komplikasi operasi ini yaitu kolangitis berulang yang ditemukan pada 30-60% kasus. Kolangitis umumnya mulai timbul 6-9 bulan setelah dibuat anastomosis. Dengan pengobatan, angka harapan hidup selama 5 tahun setelah operasi Kasai ialah 40%. Apabila usia bayi sudah lebih dari tiga bulan dan terdapat gangguan hati yang berat maka seharusnya dilakukan transplantasi hati. Walaupun demikian 80% dari penderita yang dioperasi memerlukan transplantasi hati dalam selang waktu 10 tahun setelah operasi dilakukan.^{1,3,21,22}

Pada kasus ini penderita sudah berusia tiga bulan tetapi orang tua belum bersedia untuk dilakukannya tindakan operasi.

Komplikasi dari kolestasis yaitu terjadinya proses fibrosis dan sirosis hati. Adanya pembesaran limpa menandakan terjadinya hipertensi portal. Pada keadaan lanjut dapat terjadi sirosis bilier dan terjadi gagal tumbuh serta defisiensi zat gizi. Sirosis akan menyebabkan hipertensi portal yang berakibat lanjut terjadinya perdarahan, hipersplenisme dan asites. Terjadinya asites pada kolestasis merupakan petanda prognosis yang kurang baik.^{3,9,22}

Perdarahan gastro-intestinal yang menyertai hipertensi portal terjadi bila tekanan vena porta di atas 12 mmHg. Semua perdarahan walaupun sedikit harus dirawat secara intensif dengan melakukan pemeriksaan dan diagnosis untuk mengetahui tingkat keparahan penyakit dan lokasi penyebab hipertensi portal. Langkah pertama ialah melakukan tindakan suportif untuk mempertahankan fungsi sirkulasi, perbaikan fungsi hemostasis dan pemberian farmakoterapi. Langkah selanjutnya ialah

terapi endoskopi, penggunaan balon *Sengstaken-Blakemore* dan terapi pembedahan.²³

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus kolestasis ekstrahepatik *et causa* atresia bilier pada seorang bayi berusia tiga bulan dengan ikterus seluruh tubuh. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang. Penanganan atresia bilier pada seorang bayi ialah tindakan operasi portoenterostomi dengan teknik Kasai dan transplantasi hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Hasan HA, Balistneri W.** Neonatal cholestasis. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi 18. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; p.1668-72.
2. **Arief S.** Deteksi dini kolestasis neonatal. Dalam: *Continuing education Ilmu Kesehatan Anak*. Surabaya: FK UNAIR –RSU DR Soetomo-IDAI Cabang Jawa Timur, Juni 1994; p.233-40.
3. **Mews C, Sinatra F.** Cholestasis in infancy. *Pediatr Rev.* 1994;15:233-40.
4. **Colon AR.** Biliary atresia. In Colon AR, editor. *Textbook of Pediatric Hepatology (Second Edition)*. Year Book Medical Publisher, Inc, 1990; p.182-95.
5. **Metremeli C, So N, Chu W, Lam W.** Magnetic resonance cholangiography in children. *Br J Radiol.* 2004;45:1059-63.
6. **Sokol RJ, Mack C.** Etiopathogenesis of biliar atresia. *Semin Liver Dis.* 2001;22:517-524.
7. **Davies Y, Wliam B.** Liver transplantation in the neonate and young infant. *Neo Review.* 2001;2:223-27.
8. **Robert M, Daniel A, Stephen P.** Hernia and varicocele. *Pediatr Surg Int.* 2000;9:75-8.
9. **Agata I, Balisteri W.** Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev.* 1999;20:376-85.
10. **Bisgaard LDA.** 10 week old infant who has jaundice. *Pediatr Rev.* 2001;22:408-12.
11. **Suchy FJ.** Neonatal Cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004;24:388-96.
12. **Tarr P, Haas JC.** Biliary atresia, Cytomegalovirus and age at referral. *Pediatrics.* 1996;97:828-31.
13. **Jaw TS, Kuo YT, Gin MR.** Cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Pediatr Radiol.* 1999;22:249-54.
14. **Weinberger E, Blumhagen J.** Gallbladder contraction in biliary atresia. *Am J Radiol.* 1987;23:401-2.
15. **Abramson O, Rosenthal P.** Current status of pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2000;4:533-52.
16. **Stehel EK, Sánchez PJ.** Cytomegalovirus infection in the fetus and neonate. *Neo Reviews.* 2005;4:38-45.
17. **Cox KL, Berquist WE, Castillo RO.** Pediatric liver transplantation: indication, timing and medical complication. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;41:61-6.
18. **Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A.** A etiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr.* 2001;90:88-92.
19. **Pratt A, Garcia M, Kerner J.** Nutritional management of neonatal and infant liver disease. *Neo Reviews.* 2001;2:215-22.
20. **Dinler G, Kocak N.** Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *Turk J Pediatr.* 1999;41:91-8.
21. **Poddar U, Bhattacharya A, Thapa B.** Ursodeoxycholic acid - augmented hepatobiliary scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1488-91.
22. **Deustch J, Smith AL, Dank DM.** Long-term prognosis for babies with neonatal liver disease. *Arch Dis Child.* 2008;60:447-51.
23. **Setyoboedi B, Arief S, Boerhan H.** Tatalaksana perdarahan hipertensi portal pada anak. Dalam: *Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXVI. Kapita Selektta Ilmu Kesehatan Anak VI.* Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RS. Dr Soetomo Surabaya, 2006.