



Kolestasis Neonatal di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Bali

Virly Isella, Made Ratna Dewi

SMF Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Kolestasis neonatal terjadi akibat kelainan sistem hepatobilier, sering terlambat didiagnosis karena dianggap fisiologis. Identifikasi dini, menentukan etiologi hingga merujuk ke bagian gastroenterologi-hepatologi anak pada saat yang tepat adalah penting untuk keberhasilan terapi dan prognosis yang optimal. Kasus seorang bayi laki-laki usia 3 minggu dengan keluhan muntah, diare, tubuh kuning, dan tinja kuning pucat. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hiperbilirubinemia disertai peningkatan kadar bilirubin direk, gama glutamil transferase (GGT), peningkatan hitung leukosit dan trombosit; pemeriksaan tinja menunjukkan infeksi bakteri. Diagnosis kolestasis berdasarkan peningkatan bilirubin direk >20% kadar bilirubin total, mengarah pada tipe intrahepatal berdasarkan peningkatan GGT <10 kali lipat batas atas normal. Pasien mendapat terapi antibiotik, disertai terapi suportif stimulasi aliran empedu dan vitamin larut lemak.

Kata kunci: Kolestasis, neonatus

ABSTRACT

Neonatal cholestasis is caused by the abnormality of the hepatobiliary system, often unrecognized and late-diagnosed because of misinterpretation as physiological jaundice. Early identification of the underlying etiology and timely referral to pediatric gastroenterology and hepatology are important for successful treatment and optimal prognosis. We reported a male infant age 3 weeks with vomiting, diarrhea, icterus, and pale stool. Laboratory findings were hyperbilirubinemia with high direct bilirubin, gamma-glutamyl-transferase (GGT), elevated leukocyte and thrombocytes, and stool test indicated bacterial infection. Diagnosis of cholestasis is based on high direct bilirubin >20% total bilirubin, with intrahepatic type based on elevated GGT <10 times from the upper limit. The patient was treated with antibiotics and supportive treatment of bile flow stimulant and fat-soluble vitamin. **Virly Isella, Made Ratna Dewi. Neonatal Cholestasis in Wangaya Hospital, Bali, Indonesia**

Keywords: Cholestasis, neonatal

Pendahuluan

Kolestasis merupakan gangguan pembentukan atau aliran empedu akibat kelainan intrahepatik atau ekstrahepatik, menyebabkan retensi empedu dalam hepar yang secara normal diekskresikan ke dalam saluran pencernaan. Kolestasis ditandai dengan kadar bilirubin direk lebih dari 1 mg/dL bila kadar bilirubin total kurang dari 5 mg/dL atau lebih dari 20% bila kadar bilirubin total lebih dari 5 mg/dL.^{1,2}

Kolestasis terjadi pada kira-kira 1 dari 2.500 bayi aterm.^{1,2} Etiologi kolestasis dapat intrahepatik atau ekstrahepatik. Penyebab kolestasis neonatal antara lain atresia biliar, hepatitis neonatal idiopatik, kolestasis disebabkan sepsis dan infeksi saluran kemih, sindrom Alagille, *progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC), dan kolestasis akibat nutrisi

parenteral.^{2,3}

Peningkatan kadar bilirubin direk tidak pernah fisiologis, sehingga semua bayi dengan keluhan ikterus saat usia 2 sampai 3 minggu perlu dievaluasi untuk eksklusi kemungkinan kolestasis dan mencari etiologi agar dapat ditatalaksana segera. Tatalaksana dini serta optimalisasi nutrisi untuk mencegah komplikasi dapat bermanfaat dan memungkinkan prognosis yang optimal.^{1,2}

Kasus

Bayi laki-laki usia 3 minggu, datang ke unit gawat darurat (UGD) RSUD Wangaya dengan keluhan muntah sejak satu minggu terakhir, diare sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit, kuning yang baru diketahui saat usia 3 minggu, dan tinja kuning pucat. Pada riwayat antenatal, ibu rutin kontrol di poliklinik

kandungannya dan selama kehamilan tidak terdapat masalah. Perkawinan antar keluarga disangkal. Pemeriksaan laboratorium sifilis, hepatitis B, dan HIV saat kehamilan non-reaktif. Bayi ini anak kedua, lahir aterm di rumah sakit swasta secara seksio sesarea atas indikasi riwayat seksio kehamilan pertama. Bayi lahir segera menangis dengan berat badan 3.050 gram dan panjang badan 51 cm. Pada usia dua minggu berat badan pasien 3.200 gram. Bayi masih mendapat ASI sejak lahir. Tidak ada riwayat keluarga dengan keluhan serupa.

Pada pemeriksaan didapatkan laju nadi 142 kali per menit, laju napas 24 kali per menit, suhu 36,2°C, dan saturasi oksigen 97% di udara bebas. Berat badan 2.800 gram (-3 s/d -2 SD), panjang badan 51 cm (-2 s/d 0 SD), berat badan menurut panjang badan -3 s/d -2 SD, dan lingkar kepala 34 cm (-3 s/d -2 SD). Status

Alamat Korespondensi email: virlyisella28@gmail.com



LAPORAN KASUS



nutrisi: gizi kurang berdasarkan kurva standar WHO. Pada status generalis didapatkan sklera ikterik, kulit kuning gelap (Krammer III-IV). Tampak dehidrasi ringan-sedang dengan mata cekung, *capillary refill time* 3-4 detik, dan cubitan kulit perut lambat kembali. Tidak didapatkan tampilan wajah dismorfik. Tidak didapatkan hepatosplenomegali. Pada pemeriksaan tinja 3 porsi didapatkan tinja berwarna kuning pucat.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit 26.400/UI (neutrofil 60,3%, limfosit 21,9%), Hb 13,3 g/dL, trombosit 465.000, IT-rasio 0,22, *C-reactive protein* (CRP) 8 mg/dL. Gula darah sewaktu 41 mg/dL, Na 106 mmol/L, K 5,6 mmol/L, Cl 76 mmol/L. Bilirubin total 12,28 mg/dL, bilirubin direk 10,2 mg/dL. Kadar aspartat aminotransferase (AST) 315 U/L dan alanin aminotransferase (ALT) 369 U/L. Kadar alkali fosfatase 608 U/L dan gama glutamil transferase (GGT) 329 U/L. Kadar albumin 3,8 g/dL, fungsi koagulasi *prothrombin time* (PT) 10,6 detik, *internationalized normalized ratio* (INR) 1, *activated partial thromboplastin time* (aPTT) 26,1 detik, dan kolesterol 164 mg/dL. Hasil pemeriksaan tinja rutin: warna kuning, lendir positif, leukosit 10-15/lpb, dan lemak positif. Hasil urinalisis: warna urin kuning, bilirubin +1, urobilinogen normal. Kultur darah tidak mendapatkan pertumbuhan bakteri.

Pada ultrasonografi abdomen dua fase tidak didapatkan obstruksi saluran bilier intra atau ekstrahepar, kontraktilitas kantung empedu dalam batas normal.

Pasien ini didiagnosis kolestasis intrahepatik dengan diagnosis banding kolestasis ekstrahepatik. Diagnosis kolestasis berdasarkan peningkatan bilirubin direk >20% kadar bilirubin total, sedangkan kecurigaan terhadap tipe intrahepatik berdasarkan peningkatan kadar GGT <10 kali lipat kadar normal, kontraktilitas kantung empedu normal, dan tidak ada obstruksi duktus ekstrahepatik pada pemeriksaan USG. Selain itu, pada pasien terdapat infeksi saluran pencernaan yang mengarah pada etiologi bakteri, ditandai dengan temuan leukosit 10-15/lpb pada pemeriksaan tinja rutin, didukung oleh peningkatan leukosit dan trombosit darah.

Tatalaksana awal adalah rehidrasi cairan, mengatasi hipoglikemi, serta koreksi elektrolit.

Tatalaksana infeksi dengan seftriakson 2 x 75 mg dan metronidazol 3 x 20 mg intravena. Terapi suportif asam ursodeoksikolat 15 mg tiga kali sehari, vitamin larut lemak vitamin K 2 mg setiap tiga hari sekali, vitamin A 5.000 IU/hari, vitamin D 0,05-0,2 ug/kgBB/hari, dan vitamin E 15-25 IU/kgBB/hari. Setelah perawatan selama 16 hari, kondisi pasien stabil dan infeksi teratasi, pasien dipulangkan; selanjutnya pasien kontrol ke bagian gastroentero-hepatologi anak di rumah sakit pusat rujukan karena etiologi kolestasis belum dapat dipastikan, dan kemungkinan kolestasis ekstrahepatik belum dapat disingkirkan, sehingga diperlukan evaluasi menyeluruh untuk tatalaksana lanjutan.

Pembahasan

Ikterus merupakan temuan klinis yang sering dijumpai terutama saat usia 2 minggu pertama kehidupan dengan insidens 2,4-15%, ditandai dengan perubahan warna kulit, sklera, membran mukosa, dan cairan tubuh.^{1,2} Ikterus karena peningkatan bilirubin indirek sering terjadi pada anak usia 2 minggu yang mendapat ASI.² Ikterus karena peningkatan bilirubin direk tidak pernah bersifat fisiologis, sehingga setiap anak yang mengalami ikterus pada usia 2-3 minggu harus dievaluasi terhadap kemungkinan kolestasis dan harus dicari etiologinya.¹ Pada bayi yang mendapat ASI, evaluasi kolestasis dapat ditunda hingga usia 3 minggu jika tidak terdapat kelainan pada pemeriksaan fisik, tidak ada riwayat urin berwarna seperti teh dan tinja dempul. Pada bayi yang mendapat susu formula, evaluasi terhadap kecurigaan kolestasis dapat dilakukan saat usia 2 minggu.¹

Manifestasi klinis kolestasis antara lain ikterus, tinja dempul, dan urin berwarna kuning gelap menyerupai teh. Ikterus terjadi akibat akumulasi empedu dalam darah. Tinja dempul atau berwarna kuning pucat karena urobilin dan sterkobilin tinja menurun. Manifestasi urin seperti teh kadang tidak jelas pada bayi karena produksi urin yang lebih banyak.^{2,3}

Pada bayi dengan kecurigaan kolestasis perlu ditanyakan riwayat kehamilan ibu yang mungkin menjadi faktor risiko atau penyebab, seperti infeksi maternal [hepatitis B, TORCH (toksoplasmosis, rubela, sitomegalovirus, herpes simpleks) dan sifilis], perlemakan hati, batu atau kista duktus biliaris.^{1,3} Ditanyakan berat badan lahir dan usia kehamilan saat

bayi lahir, karena bayi prematur memiliki risiko hepatitis neonatal. Pada riwayat keluarga, perlu ditanyakan perkawinan antar saudara karena dapat meningkatkan risiko kelainan autosomal resesif, dan riwayat kolestasis pada orangtua atau saudara kandung.¹⁻³

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan hepatomegali. Pada bayi sirosis, hipertensi porta, atau gangguan hemolitik dapat ditemukan splenomegali. Dapat teraba massa yang di kuadran kanan atas pada kelainan kista koledokal. *Murmur* jantung dapat ditemukan pada atresia bilier atau sindrom Alagille. Pada sindrom Alagille, selain kelainan jantung, terdapat tampilan wajah dismorfik (wajah triangular, dahi lebar, mata yang dalam, dagu kecil dan lancip). Pemeriksaan tinja 3 porsi, jika didapatkan warna dempul terus menerus dapat mengarah ke diagnosis atresia bilier.^{2,3} Penentuan warna tinja seringkali subjektif, dapat digunakan *infant stool color card*.⁴

Pada kasus ini, dari anamnesis didapatkan keluhan kuning yang baru diketahui saat pasien usia 3 minggu disertai tinja kuning pucat, sehingga perlu evaluasi terhadap kemungkinan kolestasis. Bayi lahir aterm, segera menangis dengan berat badan lahir 3.050 gram. Pada riwayat prenatal tidak ditemui riwayat yang mungkin menjadi faktor risiko kolestasis. Pada pemeriksaan fisik ditemui sklera dan kulit ikterik, yang dapat ditemui pada setiap pasien hiperbilirubinemia. Evaluasi terhadap kolestasis dimulai dari pemeriksaan bilirubin total, direk, dan indirek. Pada kolestasis neonatal, didapatkan kadar bilirubin direk lebih dari 1 mg/dL jika kadar bilirubin total kurang dari 5 mg/dL atau lebih dari 20% jika kadar bilirubin total lebih dari 5 mg/dL.^{2,3} Penentuan tingkat keparahan keterlibatan hepar yaitu dengan memeriksa kadar ALT, AST, alkali fosfatase, dan GGT. Alanin aminotransferase (ALT) dan AST digunakan untuk deteksi nekrosis hepatosit, namun tidak spesifik. Ketiga enzim ini umumnya meningkat pada kolestasis neonatal dan tidak dapat digunakan untuk menentukan penyebab kolestasis.¹⁻³ Gama glutamil transferase (GGT) merupakan enzim epitel duktus biliaris dan sel hepatosit yang ditemukan juga di jaringan lain seperti pankreas, lien, dan ginjal. Pada umumnya kadar GGT akan meningkat pada kasus kolestasis, terutama pada kasus obstruksi ekstrahepatik atau yang melibatkan duktus biliaris intrahepatik seperti pada atresia bilier,



LAPORAN KASUS



PFIC tipe 3, dan sindrom Alagille.¹⁻³ Kadar GGT normal atau rendah dapat dijumpai pada kasus PFIC tipe 1 atau 2 dan panhipopituitarism.¹⁻³

Derajat disfungsi sintesis hepar dinilai dengan pemeriksaan kadar albumin, glukosa, PT, INR, dan kolesterol. Albumin merupakan protein yang disintesis dalam retikulum endoplasma hepatosit, sehingga kadar albumin dapat digunakan sebagai indikator kapasitas sintesis hepar.^{3,6} Kadar albumin rendah menandakan kegagalan fungsi sintesis hepar atau terdapat kehilangan protein dari ginjal atau saluran pencernaan. Hipoalbuminemia merupakan temuan akhir jika penyakit sudah kronik.^{1,2,6} Pada kolestasis intrahepatal, masa protrombin umumnya normal, namun dapat memanjang.⁶ Hipoglikemia dapat terjadi pada kolestasis yang disebabkan kelainan metabolik, endokrin, atau kelainan hati lanjut.⁶ Kolesterol disintesis dan dimetabolisme di hepar, sehingga kelainan hepar dapat menyebabkan abnormalitas kadar lipid.^{2,6}

Pada pasien ini, bilirubin total 12,28 mg/dL, kadar bilirubin direk 10,2 mg/dL, yang berarti 83% (>20%) kadar bilirubin total. Hasil ini sesuai dengan gambaran kolestasis. Pada pemeriksaan AST, ALT, alkali fosfatase didapatkan peningkatan yang juga dapat dijumpai pada kolestasis. Kadar GGT 329 U/L (batas normal pada usia ini 13-147 U/L), peningkatan dua kali lipat batas atas kadar normal usia ini. Penelitian Brandao, *et al*, terhadap 168 bayi mendapatkan bahwa peningkatan GGT > 429,5 UI/L atau peningkatan 10,8 kali lipat batas atas normal kadar GGT, memiliki tingkat spesifisitas 91,5% dan akurasi 76% dalam mendeteksi kolestasis ekstrahepatal.⁵ Peningkatan GGT pasien ini <10 kali lipat dari batas atas normal, mengarah ke diagnosis kolestasis intrahepatal. Namun, kemungkinan kolestasis ekstrahepatal belum dapat disingkirkan karena pemeriksaan AST, ALT, alkali fosfatase, dan GGT tidak spesifik. Pada pasien ini tidak terdapat disfungsi hepar, ditandai dari kadar albumin, kolesterol, PT, INR, dan aPTT dalam batas normal.

Langkah selanjutnya adalah mencari kelainan yang dapat ditatalaksana sesegera mungkin. Beberapa pemeriksaan untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi seperti kultur (darah, urin, atau cairan tubuh lainnya), hepatitis B, sifilis, dan TORCH. Pemeriksaan lain adalah skrining standar kelainan pada bayi baru

lahir yang mungkin dapat menyebabkan kolestasis, seperti hipotiroid (pemeriksaan *thyroid stimulating hormone*/TSH dan T4), galaktosemia (pemeriksaan substansi reduksi urin dan galaktosa-1 fosfat uridil transferase), fibrosis kistik (pemeriksaan tripsinogen), dan tirosinemia.^{1,7}

Pada kasus ini didapatkan trombositosis (537 10³/UI). Infeksi (infeksi saluran napas, saluran kemih, saluran pencernaan, dan tulang) merupakan salah satu penyebab tersering trombositosis pada anak karena peningkatan trombopoiesis sebagai reaksi terhadap kondisi infeksi.⁸ Pada pasien ini juga didapatkan peningkatan leukosit (26.400/UI). Peningkatan leukosit merupakan temuan yang umum didapatkan pada kondisi infeksi, terutama yang disebabkan oleh bakteri.⁹ Pada pemeriksaan tinja rutin didapatkan hasil warna tinja kuning, lendir positif, leukosit 10-15/lpb, lemak positif. Leukosit pada tinja umumnya ditemukan pada infeksi bakteri. Lemak dalam feses pada kasus kolestasis disebabkan karena penurunan ekskresi asam empedu akibat gangguan lipolisis intraluminal, solubilisasi, dan absorpsi trigliserid rantai panjang.^{6,10} Pada urinalisis ditemukan bilirubin. Bilirubin terkonjugasi bersifat larut dalam air dan dapat diekskresikan melalui ginjal, sehingga bilirubinuria dapat menjadi tanda dini kelainan hepatobilier.¹¹

Diperlukan ultrasonografi (USG) abdomen 2 fase untuk menyingkirkan kelainan yang dapat menyebabkan obstruksi duktus biliar ekstrahepatik, seperti kista atau batu, identifikasi asites, abnormalitas lien, pembuluh darah, atau tanda-tanda penyakit hepar berat.^{1,6} Sebelum pemeriksaan USG, pasien dipuasakan selama minimal 4 jam dan diulang setelah bayi minum. Pada kelainan kolestasis intrahepatik, kantung empedu terlihat saat puasa (terisi cairan empedu) dan mengecil setelah bayi minum akibat kontraksi.⁵ Gambaran sugestif atresia biliar antara lain *triangular cord sign*, morfologi kantung empedu abnormal (tidak tampak kantung empedu saat puasa), kurangnya kontraksi kantung empedu setelah pemberian minum, atau tidak tampak duktus biliaris komunis.^{1,2,6} Hasil ultrasonografi normal tidak menyingkirkan kemungkinan atresia biliar.^{2,6} Pada pasien ini pemeriksaan ultrasonografi abdomen dua fase tidak menunjukkan kelainan.

Pemeriksaan lebih lanjut dilakukan bersama ahli gastroenterologi-hepatologi anak, seperti pemeriksaan garam empedu serum, kortisol, tes PCR (*polymerase chain reaction*), genetik, kemungkinan penyakit metabolik lain (tripsinogen, *sweat chloride analysis*), pemeriksaan pencitraan (kolangiografi, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*/ERCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*/MRCP, ekokardiografi, biopsi hepar hingga konsultasi dengan ahli lain (oftalmolog, bedah anak, ahli gizi, kardiolog).^{1,6}

Biopsi hati merupakan pemeriksaan diagnostik penting; teknik biopsi perkutan dapat dilakukan dengan aman pada bayi kecil. Pemeriksaan ini memiliki tingkat akurasi 95%, bila sampel cukup (mengandung 5-7 daerah portal) dan diinterpretasikan oleh ahli patologi yang berpengalaman.³ Temuan biopsi tergantung etiologi. Pada kasus atresia biliaris, temuan histologi antara lain *bile plugs*, proliferasi duktus biliaris, fibrosis, dan edema traktus portal.^{2,3} Biopsi juga bermanfaat untuk menentukan penyebab kolestasis lain seperti defisiensi alfa-1 antitripsin (A1AT), sindrom Alagille, kolangitis sklerosis neonatal, infeksi virus, penyakit metabolik hepar, *progressive familial intrahepatic cholestasis*/PFIC, dan hepatitis neonatal idiopatik.^{2,3}

Tatalaksana kolestasis yaitu tatalaksana etiologi; sepsis atau infeksi lain perlu ditatalaksana dengan antibiotik yang sesuai. Jika disebabkan nutrisi parenteral, dapat diberi asupan nutrisi per oral.^{1,5} Pasien ini diberi antibiotik untuk mengatasi infeksi saluran cerna. Kolestasis akibat infeksi karena endotoksin bakteri (terutama gram negatif) menyebabkan disfungsi pengambilan dan ekskresi bilirubin, serta terjadi inhibisi aktivitas transporter dan ekspresi gen yang berfungsi transpor asam empedu oleh lipopolisakarida.¹²⁻¹⁴

Tatalaksana dukungan nutrisi bertujuan untuk mendukung pertumbuhan optimal, karena pada kolestasis neonatal sering terjadi gagal tumbuh akibat malabsorpsi lemak, gangguan metabolisme protein dan karbohidrat, serta peningkatan kebutuhan metabolik.² Jumlah kalori diberikan 120-150% kebutuhan bayi normal. Lemak yang dikonsumsi sebaiknya dalam bentuk *medium-chain triglycerides* (MCTs).^{6,14} Lemak bentuk MCTs dapat



LAPORAN KASUS



diabsorpsi langsung di usus halus tanpa bantuan garam empedu.⁶ Kebutuhan protein 2-3 g/kgBB/hari.^{6,14}

Malabsorpsi lemak menyebabkan bayi kolestasis berisiko defisiensi vitamin larut lemak. Suplementasi vitamin antara lain vitamin A 5.000-10.000 IU/hari, vitamin D3 (*calcitriol*) 1.200-5.000 IU/hari atau 500 U/kgBB/hari, vitamin E 50 U/kgBB/hari, dan vitamin K₁ 0,3 mg/kgBB/kali intramuskular setiap 3 minggu atau 2,5-5 mg/2-7 kali/minggu.^{6,14} Pemberian vitamin dilanjutkan selama paling tidak 3 bulan setelah resolusi ikterus. Pemeriksaan laboratorium darah dilakukan sekali setelah anak berhenti mengonsumsi vitamin.²

Terapi suportif lain adalah stimulasi aliran empedu menggunakan asam ursodeoksikolat

(10-20 mg/kgBB/hari).^{6,13} Selain stimulasi aliran empedu, obat ini berfungsi hepatoprotektor dan membantu absorpsi lemak.⁶ Obat lain yaitu kolestiramin (0,25-0,5 g/kgBB/hari), atau rifampisin (5-10 mg/kgBB/hari).^{6,14}

Pada pasien ini didapatkan kondisi status gizi kurang dan berat badan tidak bertambah sesuai saat usia 1 bulan meskipun kondisi dehidrasi telah teratasi, sehingga perlu diwaspadai risiko gagal tumbuh. Dukungan nutrisi perlu lebih diperhatikan karena kondisi kolestasis meningkatkan risiko gagal tumbuh akibat kondisi malabsorpsi.² Pasien diberi vitamin K 2 mg setiap tiga hari sekali dan suplementasi multivitamin A, D, dan E. Tatalaksana stimulasi aliran empedu dengan asam ursodeoksikolat 15 mg tiga kali per hari.

Prognosis kolestasis neonatal buruk bila

terdapat faktor seperti kuning berlangsung lebih dari 6 bulan, tinja dempul, adanya riwayat penyakit dalam keluarga, hepatomegali persisten, dan terdapat inflamasi hepat pada hasil biopsi hati.⁶

SIMPULAN

Kolestasis neonatal harus dievaluasi pada setiap anak usia 2-3 minggu dengan keluhan kuning. Identifikasi kolestasis dengan pemeriksaan bilirubin, fungsi hepar, dan evaluasi etiologi. Tatalaksana awal terhadap etiologi umum yang dapat segera diatasi dan terapi suportif. Rujukan ke bagian gastroenterologi-hepatologi anak sesegera mungkin untuk evaluasi menyeluruh etiologi kolestasis untuk tatalaksana efektif, yang merupakan kunci keberhasilan terapi dan prognosis yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN*. 2017;64(1):154-65.
2. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neo Reviews American Academy of Pediatrics*. 2014;14(2):63-71.
3. Oswari H. Pendekatan diagnosis kolestasis pada bayi. *Best Practices in Pediatrics Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan X*. IDAI; 2013.
4. Bhatia V, Bavdekar A, Matthal J, Waikar Y, Sibal A. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics*. 2014;51:203-10.
5. Bellomo-Brandao MA, Arnaut LT, De Tommaso AMA, Hessel G. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: Clinical and laboratory parameters. *J Pediatra*. 2010;86(1):40-4.
6. Bisanto J. Kolestasis intrahepatik pada bayi dan anak. *Buku Ajar Gastro-Enterologi Hepatologi*. Jilid 1. IDAI; 2009.
7. Gotze T, Blessing H, Grillhosl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal colestasis-differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3(43).
8. Chiarello P, Magnolia M, Rubino M, Liguori SA, Miniero. Trombocytosis in children. *Minerva Pediatr*. 2011;63(6):507-13.
9. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11.
10. Kasirga E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk Pediatr Ars*. 2019;54(3):141-8.
11. Hoilat GJ, John S. Bilirubinuria. *StatPearls*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557439/>.
12. Pereira NMD, Shah I. Neonatal cholestasis mimicking biliary atresia: Could it be urinary tract infection. *Sage Open Med Case Rep*. 2017;5:1-3.
13. Niazi R, Baharoon B, Neyas A, Alaifan M, Safdar O. Unusual case of an infant with urinary tract infection presenting as cholestatic jaundice. *Case reports in nephrology* [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 08]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crin/2018/9074245/>.
14. D'Amato M, Ruiz P, Aguirre K, Rojas SG. Cholestasis in pediatrics. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(4):404-11.