

Bayi Usia 10 Minggu dengan *Prolonged Jaundice*:

Kolestasis Ekstrahepatik *et causa* Tersangka Atresia Bilier

dr. Dian Yosie Monica

dr. Martinus M. Leman, DTMH, SpA.

RS Sentra Medika Cibinong, Jawa Barat

Pendahuluan

Kolestasis didefinisikan sebagai kondisi klinis yang disebabkan oleh terganggunya produksi empedu intrahepatik atau obstruksi aliran empedu yang mengakibatkan retensi empedu di dalam hepatosit atau duktus bilier. Kolestasis terbagi menjadi 2, yaitu kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik, tergantung pada letak obstruksi aliran empedu.

Kolestasis intrahepatik disebabkan oleh penyakit yang meliputi sel parenkim hati dan/atau saluran empedu intrahepatik. Kolestasis intrahepatik selanjutnya dapat dibedakan sebagai intralobular (penyakit yang menyerang sel parenkim hati dan molekul transport) dan extralobular (penyakit yang meliputi saluran empedu intrahepatik).

Kolestasis ekstrahepatik atau obstruktif disebabkan oleh karena terhambatnya aliran empedu di luar hati (saluran empedu ekstrahepatik).

Kolestasis neonatal terjadi pada 1:2.500 bayi. Pada bayi cukup bulan, ikterik yang menetap lebih dari 2 minggu harus dievaluasi. Pemeriksaan kadar bilirubin total dan bilirubin direk perlu dilakukan untuk menentukan apakah terdapat kolestasis.

Penyebab kolestasis neonatal banyak sekali dan beberapa kasus membutuhkan pemeriksaan diagnostik yang spesifik. Pada bayi cukup bulan, diagnosis hepatitis dan atresia bilier saja dapat mencakup 70-80% etiologi kolestasis. Salah satu

penyebab kolestasis neonatal yang harus dideteksi cepat adalah atresia bilier.

Atresia bilier (AB) adalah penyakit yang disebabkan oleh kerusakan progresif duktus bilier ekstrahepatik yang menyebabkan hambatan aliran empedu, akibatnya empedu tertahan di hati dan menyebabkan kerusakan dan fibrosis yang selanjutnya dalam 3 bulan dapat berakibat terjadinya sirosis hati dan kemudian menimbulkan hipertensi portal, gagal hati, dan kematian bila tidak segera ditangani.

Penyebab utama AB belum diketahui secara pasti, namun pernah dilaporkan adalah proses imunologis, infeksi virus terutama Reo virus tipe 3, asam empedu yang toksik, dan kelainan genetik. Atresia bilier ditemukan pada 1:10.000 - 15.000 kelahiran.

Diagnosis dini sangat penting untuk keberhasilan operasi Kasai. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, laboratorium, USG dan biopsi hepar yang sangat mendukung diagnosis AB.

Laporan kasus

Bayi A, usia 10 minggu dirawat dari tanggal 16 s/d 19 Juli 2020, rujukan dari RS lain dengan diagnosis suspek kolestasis. Keluhan utama waktu masuk RS adalah tampak kuning sejak usia 3 hari.

Alloanamnesis dari orangtua, pasien tampak kuning sejak usia 3 hari sampai dengan saat berobat ke IGD. Kuning awalnya hanya tampak

TABEL 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium bayi A

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Nilai Rujukan	Satuan
Masa Prothrombin (PT)			
PT (pasien)	12.3	9.7 – 13.1	detik
PT (kontrol)	11.5	8.3 – 13.1	detik
APTT			
PT (pasien)	38.6	25.5 – 42.1	detik
PT (kontrol)	36.6	26.3 – 41.6	detik
Albumin	4.5	3.8 – 5.4	g/dl
Ureum	10	11 – 36	mg/dL
Kreatinin	0.22	0.16 – 0.39	mg/dL
CRP kuantitatif	< 5	< 5	mg/L
HbsAg	Non reaktif	Non reaktif	
GGT	1736	5 - 131	U/L
Fosfatase alkali (ALP)	454	42 - 96	U/L
Rapid Covid-19 (Antibodi)			
Anti SARS-CoV-2-IgM	Non reaktif	Non reaktif	
Anti SARS-CoV-2-IgG	Non reaktif	Non reaktif	

di bagian mata kemudian mulai tampak di bagian tubuh sampai ke kaki. Menurut ibu, kuning tampak tidak bertambah atau berkurang. Buang air besar berwarna pucat (seperti dempul), dan tidak pernah berwarna kuning seperti kotoran bayi pada umumnya. Urin bayi kuning pekat, seperti teh.

Tidak ada riwayat demam, mual, dan muntah. Saat berusia 3 hari, pasien dibawa ke bidan untuk imunisasi Hepatitis B, dan dikatakan kalau tampak kuning (terutama di bagian mata). Oleh kedua orangtuanya, pasien dibawa pulang dan hanya dijemur saja. Saat usia 2 bulan, pasien masih tampak kuning dan akhirnya diperiksa oleh dokter lagi. Karena kadar bilirubin total (7 U/L), pasien diperbolehkan pulang dan diobservasi.

Setelah 2 minggu kemudian karena tidak ada perubahan, pasien kembali ke poliklinik anak di RS. Hasil laboratorium menunjukkan Hb 11,0 g/dl, Ht 33 %, leukosit 11.600/ μ , trombosit 458.000/ μ l, SGOT (222 U/L), SGPT (154 U/L), bilirubin total 17.3 mg/dl dan bilirubin direk 9.0 mg/dl. Pasien dirujuk ke RS Sentra

Medika Cibinong untuk penanganan lebih lanjut.

Selama hamil ibu mengaku sehat, riwayat sakit kuning selama kehamilan disangkal. Pasien adalah anak ketiga, dilahirkan cukup bulan secara SC atas indikasi pengapuran plasenta. Saat lahir bayi tampak aktif, langsung menangis kuat dengan berat badan lahir 3.400 gram dan panjang badan 49 cm. Riwayat imunisasi BCG diberikan pada umur 1 bulan, polio satu kali dan Hepatitis B satu kali. Riwayat pertumbuhan dan perkembangan normal. Pada usia 0-3 hari karena produksi ASI ibu masih sedikit, pasien sempat diberikan susu formula, setelah itu pasien hanya diberikan ASI eksklusif.

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan anak aktif dengan berat badan 5,2 kg. Tanda-tanda vital menunjukkan denyut nadi 130 x/menit, laju nafas 26 x/menit, dan suhu tubuh 36,6°C. Sklera kedua mata ikterik. Pada pemeriksaan thorax tidak ditemukan kelainan. Pada pemeriksaan abdomen, tidak tampak distensi, palpasi supel, timpani, tidak ditemukan hepatomegali atau splenomegali. Kulit bayi tampak ke-

Tabel 2. Diagnosis Banding Kolestasis

KOLESTASIS EKSTRAHEPATIK

- Koledokolitiasis atau *Biliary sludge*
- Kista duktus koledokus
- Atresia Bilier ekstrahepatik
- Striktur saluran empedu
- Primary atau *secondary sclerosing cholangitis*
- Cholangiocarcinoma
- Kanker pankreas
- Ampullary adenoma/ carcinoma
- *Mirizzi syndrome*
- Perforasi spontan duktus biliaris
- *Inspissated bile/mucous plug*

KOLESTASIS INTRAHEPATIK Penyebab Hepatoseluler/ penyakit genetik

- Hepatitis virus, CMV, Herpes, rubella, parvovirus B19, echovirus, adenovirus
- Neonatal hepatitis idiopatik
- Hepatitis alkoholik akut
- Nutrisi parenteral
- Atresia intrahepatik (*Infantile cholangiopathy*)
- *Zellweger syndrome*
- Sindrom Alagille

Perubahan membran kanalikular

- Obat-obatan (pil kontrasepsi, antibiotik, antitiroid, sulfonamide)
- Kolestasis pada kehamilan

Kelainan genetik pada bile transporters

- *Benign recurrent intrahepatic cholestasis* (BRIC)
- *Progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC)

Obstruksi kanalikular/duktular

- Kolestasis akibat *sickle cell disease*
- *Hereditary protoporphyria*
- Infeksi bakterial, sepsis
- Cystic fibrosis

Ductopenia

- Familial, *drug-induced*, penolakan kronis allograft, Hodgkin disease, sarkoidosis, primary sclerosing/biliary cholangitis

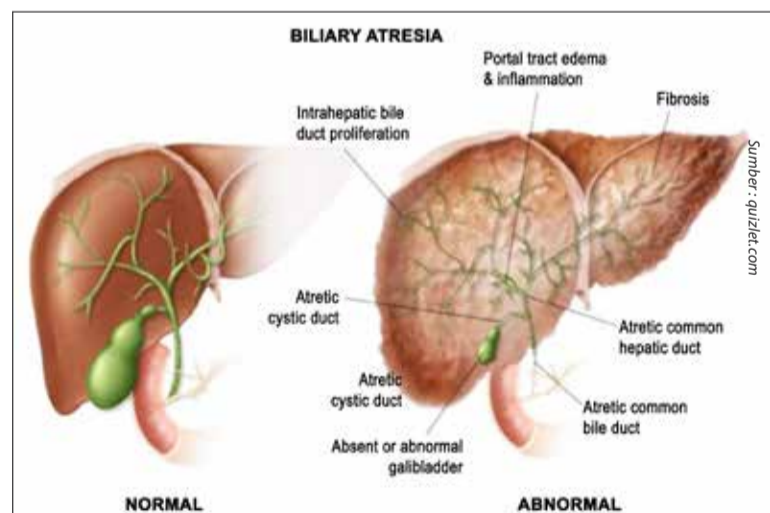
kuningan.

Pemeriksaan laboratorium tambahan dilakukan dengan hasil yang terlampir pada tabel 1.

Ibu pasien juga diminta untuk menampung feses bayi 3 porsi selama perawatan. Ketiga porsi feses bayi yang ditampung tampak berwarna pucat seperti dempul, konsistensi lunak, tidak berlendir atau berminyak.

Pemeriksaan rontgen thorax dilakukan dan tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan penunjang lainnya yang dilakukan adalah pemeriksaan USG abdomen 2 fase. Dari USG abdomen ditemukan ukuran dan struktur hepar dalam batas normal, namun tidak ditemukan gambaran kandung empedu, ditemukan adanya gambaran *triangular cord sign* (sebelum dan sesudah minum susu). Dari hasil USG tersebut menunjukkan sesuai dengan gambaran atresia bilier.

Diagnosis kerja dari temuan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yaitu kolestasis *et causa* tersangka atresia bilier. Pasien disarankan untuk dirujuk ke RS tipe A untuk penanganan lebih lanjut yaitu pemeriksaan lanjutan (*cholangiography* atau biopsi hati) dan tatalaksana lebih lanjut. Tatalaksana pada kasus AB yang perlu segera dilakukan adalah tindakan bedah portoenterostomi teknik Kasai.



Gambar 1. Ilustrasi Atresia Bilier



Gambar 2 dan 3. Bayi tampak sehat dengan status gizi baik, tidak tampak distensi abdomen, tampak ikterik pada kedua sklera dan kulit.



Gambar 4. Feses dempul (Acholic stool) yang ditampung 3 porsi setiap 8 jam



Gambar 5 dan 6. Pada pemeriksaan abdomen hepar, tidak ditemukan gambaran kandung empedu dan ditemukan gambaran triangular cord sign yang didapatkan pada kasus Atresia Bilier.



Tabel 3. Penyebab Feses Berwarna Dempul

- 1. Berkaitan dengan garam empedu**
 - Atresia bilier
 - Sirosis bilier
 - Striktur bilier
 - Sirosis hati
 - Tumor atau kanker hati, kandung empedu, dan pankreas
 - Batu empedu
 - Hepatitis
 - *Sclerosing cholangitis*
- 2. Penyebab lain**
 - Alumunium hidroksida (kandungan dalam Antasida)
 - Barium
- 3. Penyebab serius dan mengancam nyawa**
 - Kolesistitis akut
 - Hepatitis akut
 - Gagal hati
 - Pankreatitis

Diskusi Kasus

Ikterus adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kulit dan sklera berwarna kuning yang disebabkan akumulasi bilirubin pada kulit dan membran mukosa. Ikterik terlihat kasat mata apabila konsentrasi bilirubin dalam darah bayi atau anak > 5mg/dL. Ikterik terjadi pada 60% bayi cukup bulan dan 80% pada bayi kurang bulan pada minggu pertama kehidupan. Pada sebagian besar, kondisi ini merupakan suatu hal yang fisiologis. Namun bila ikterik menetap melebihi 2 minggu pada bayi cukup bulan dan 3 minggu pada bayi kurang bulan maka perlu mendapat perhatian khusus dan pemeriksaan lebih lanjut.

Sebagian dari bayi tersebut mengalami kolestasis. Kolestasis terjadi karena terganggunya aliran empedu dan/atau eksresinya. Kolestasis dapat disebabkan oleh kelainan pada intrahepatik atau ekstrahepatik.

Karakteristik utama pada kebanyakan kasus kolestasis neonatal adalah peningkatan bilirubin terkonjugasi (bilirubin direk). Seorang bayi dikatakan mengalami kolestasis bila kadar bilirubin terkonjugasi > 1,0 mg/dL jika kadar bilirubin total serum < 5,0 mg/dL, atau kadarnya >20% dari bilirubin total jika kadar bilirubin total > 5,0 mg/dL. Setiap ditemukan peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi (kolestasis) merupakan keadaan abnormal dan memerlukan evaluasi lebih lanjut.

Pada bayi A, ditemukan keluhan kuning yang menetap sejak usia 3 hari sampai dengan 10 minggu. Bayi tampak sehat dan aktif dengan pertumbuhan yang baik (berat badan

naik seiring bertambahnya usia). Keluhan tambahan yang menyertai adalah adanya feses dempul dan urin berwarna pekat seperti teh. Penyebab kolestasis sendiri banyak sekali, tetapi yang perlu dideteksi cepat adalah atresia bilier (AB).

Diagnosis klinis kolestasis neonatal merupakan suatu proses yang tidak mudah, karena penyebab kolestasis yang sangat banyak. Beberapa langkah yang sebaiknya dilakukan untuk evaluasi diagnostik kolestasis dapat dilakukan dengan anamnesis yang mengarah pada kolestasis neonatal, pemeriksaan fisis yang penting dilakukan dan pemeriksaan laboratorium atau pencitraan yang dapat mendukung penegakan diagnosis.

Dari pemeriksaan fisik, bayi A tampak sakit ringan dan cukup aktif. Ditemukan ikterik pada sklera dan kulit, tidak ditemukan adanya murmur jantung, dari pemeriksaan abdomen juga tidak ditemukan hepatomegali atau splenomegali. Selama perawatan, ibu pasien diminta untuk menampung feses 3 porsi dengan periode setiap 8 jam. Warna feses 3 porsi yang ditampung berwarna pucat atau seperti dempul (*acholic stool*). Feses yang berwarna dempul disebabkan obstruksi traktur bilier sehingga menyebabkan terganggunya aliran empedu yang memasuki usus.

Pemeriksaan laboratorium yang 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 µmol/L (1 mg/dL) atau lebih 15% dari nilai bilirubin total, maka seharusnya dipikirkan suatu keadaan yang tidak normal. Selain itu keadaan ini dapat disertai dengan peningkatan kadar GGT, rendahnya kadar albumin, peningkatan alkali fosfatase dan pemanjangan nilai PT dan APTT.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien bayi A yang didapatkan dari RS sebelumnya ditemukan hasil pemeriksaan pemanjangan nilai, albumin peningkatan SGOT (222 U/L), SGPT (154 U/L), bilirubin total 17,3 mg/dl dan bilirubin direk 9,0 mg/dl. Pemeriksaan laboratorium tambahan yang dilakukan selanjutnya adalah pemeriksaan PT APTT (tidak ditemukan pemanjangan nilai), albumin 4,5 g/dl, CRP <5, GGT (1.736 U/L) dan ALP (454 U/L). GGT dan ALP mengalami peningkatan yang menunjukkan adanya gangguan atau kerusakan pada hati atau kandung empedu.

Pemeriksaan USG abdomen di-

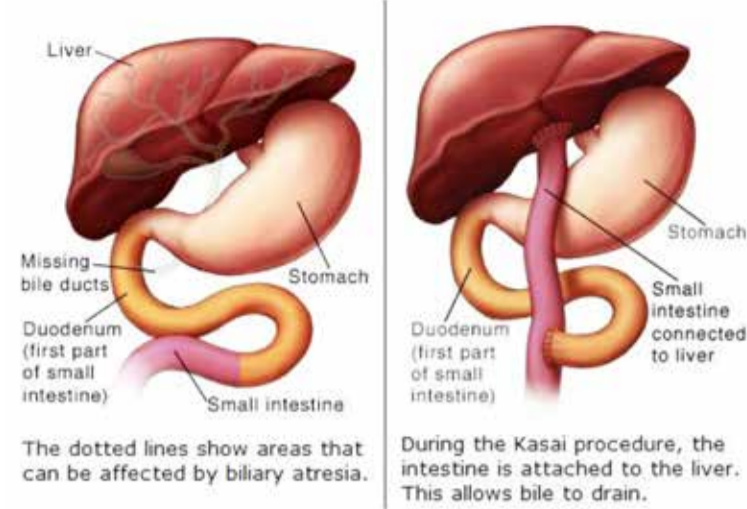
lakukan dan ditemukan hati dalam keadaan normal, namun tidak ditemukan gambaran kandung empedu pada saat sebelum dan sesudah minum susu dan ditemukan adanya gambaran *triangular cord sign*. *Triangular cord sign* adalah (gambaran masa fibrotik membentuk kerucut atau tubular pada bagian cranial dari bifurkasio vena porta) yang sangat membantu untuk mendiagnosis atresia biliaris. *Triangular cord sign* dengan ketebalan > 4 mm dengan memberikan kepastian diagnosa atresia biliaris dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 100%. Dari hasil kesan pemeriksaan USG abdomen gambaran sesuai dengan Atresia Biliar.

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pada pasien ini ditegakkan diagnosis kolestasis ec tersangka atresia bilier. 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. AB adalah kasus yang langka dimana terjadi inflamasi progresif dan menyebabkan fibrosis dan sirosis yang bila tidak ditangani segera akan menyebabkan gagal hati dalam waktu 2 tahun.

Etiologi dari AB masih belum diketahui secara pasti. Sebagian ahli menyatakan bahwa faktor genetik ikut berperan, yang dikaitkan dengan adanya kelainan kromosom trisomi 17, 18 dan 21; serta terdapatnya anomali organ pada 30% kasus AB. Namun sebagian besar penulis berpendapat bahwa atresia bilier diakibatkan oleh proses inflamasi yang merusak duktus bilier, bisa disebabkan oleh infeksi atau iskemi.

Pada umumnya, bayi dengan AB lahir dengan berat badan normal, cukup bulan dan pertumbuhan normal pada 3 bulan pertama kehidupan dengan status gizi baik. Bayi pada umumnya tidak menunjukkan gejala sampai dengan usia 2-6 minggu, bayi mulai tampak terlihat kuning karena telah terjadi peningkatan bilirubin direk. Selanjutnya bayi dapat mengalami hepatomegali dan splenomegali. Antara usia 2-3 bulan, kondisi bayi bisa semakin menurun karena terjadi hipertensi portal yang dapat berlanjut menjadi sirosis dan gagal hati.

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan adalah pemeriksaan bilirubin direk. Peningkatan kadar bilirubin direk disertai peningkatan GGT dan ALP mempu-



Gambar 8. Ilustrasi tindakan portoenterostomi teknik Kasai
Sumber : mountnitiary.org

nyai spesivitas 92,9% dalam menentukan AB. Pemeriksaan lain yang mudah dilakukan adalah menampung feses 3 porsi. Feses 3 porsi yang tetap berwarna pucat mempunyai sensitivitas 87,7% pada kasus AB.

Pemeriksaan USG hati dilakukan untuk melihat kondisi hati dan ada tidaknya kandung empedu. Pada atresia bilier dapat ditemukan panjang kandung empedu <1,5 cm, kolaps, tidak berlumen, atau bahkan kandung empedu tidak terlihat sama sekali. Selain itu, pada atresia biliaris didapatkan nilai kontraktilitas kandung empedu rendah atau tidak terdapat kontraktilitas sama sekali. Pemeriksaan ini dilakukan setelah penderita dipuasakan minimal 3-4 jam dan diulang kembali setelah bayi minum. Akurasi diagnostik pemeriksaan USG ini hanya 75-80%.

Hepatobiliary Scintigraphy adalah pemeriksaan nuklir diagnostik dengan menggunakan *radiotracers* untuk mengevaluasi sistem bilier dan juga hati yang membantu membedakan penyebab kolestasis obstruktif atau non-obstruktif. *Radiotracer* seharusnya diserap oleh hepatosit dan diekskresikan dalam empedu yang dialirkan ke usus dalam kurun waktu 24 jam, apabila tidak ditemukan ekskresi tersebut menandakan obstruksi bilier atau disfungsi hepatoseluler yang berat. Sensitivitas dari *scintigraphy* untuk mendiagnosis AB berkisar 83-100% dan spesivitas 33-80%. Kombinasi pemeriksaan sonografi hepatobiliar, *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.

Ketika dicurigai adanya AB, pendekatan bedah adalah satu-satunya jalan untuk menegakkan diagnosis definitif (*cholangiography intraoperatif*) dan sekaligus terapi bedah melalui tindakan portoenterostomi teknik Kasai yang dapat mengalirkan kembali aliran empedu hampir 80% jika dilakukan secepatnya. Operasi ini akan memberikan hasil yang baik jika didapatkan adanya duktus yang paten dengan diameter 150 µm, dan dilakukan sebelum usia delapan minggu. Bila operasi pada usia lebih dari 12 minggu maka angka keberhasilannya hanya 20% dan apabila tidak dilakukan operasi penderita hanya bisa bertahan hidup sampai 2 tahun. Apabila tindakan portoenterostomi Kasai ini gagal, maka perlu dilakukan transplantasi hati.

Kesimpulan

Memisahkan ikterik fisiologis dan patologis adalah langkah pertama dalam menentukan diagnosis, pada umumnya ikterik fisiologis akan menghilang dalam usia 2 minggu. Oleh karena itu bayi dengan kuning pada usia 2 minggu atau lebih perlu dievaluasi untuk memastikan apakah mengalami kolestasis atau tidak dengan melakukan pemeriksaan bilirubin total dan bilirubin direk. Penyebab kolestasis neonatal sangat banyak, namun yang perlu segera dideteksi adalah Atresia Biliar.

Atresia bilier (AB) adalah suatu penyakit yang disebabkan kerusakan progresif saluran empedu ekstrahepatik dan akhirnya juga intrahepatik yang dalam waktu 3 bulan telah dapat menyebabkan sirosis hati yang kemudian akan menimbulkan gagal hati, dan kematian bila tidak diterapi.

Bayi cukup bulan yang terlahir sehat dengan gejala kuning yang menetap pada usia 2 minggu atau lebih disertai urin berwarna pekat seperti teh dan feses pucat (dempul) merupakan gejala dan tanda dari atresia bilier. Hepatosplenomegali dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik.

Ketika dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang mengarah pada atresia bilier perlu segera dilakukan penanganan lebih lanjut. Untuk pemasangan diagnosis AB dilakukan kolangiografi intrahepatik intraoperatif. Kelainan ini dapat ditangani dengan metode operasi portoenterostomi teknik Kasai yang dapat mengalirkan kembali aliran empedu hampir 80% jika dilakukan secepatnya sebelum usia 8 minggu (atau 60 hari).

Keterlambatan diagnosis dan tata-laksana kolestasis terutama atresia bilier dapat berakibat terjadinya sirosis hati, hipertensi portal, dan gagal hati yang hanya dapat ditolong dengan transplantasi hati. **MD**

ANAMNESIS

- Riwayat infeksi perinatal /kongenital (riwayat kehamilan dan infeksi TORCH)
- *Consanguinity* (kawin antar saudara)
- Berat lahir bayi (rendah/normal)
- Warna urin seperti air teh
- Warna feses (warna dempul mengarah pada AB)
- Pertumbuhan bayi
- Pola defekasi (jarang/sering), muntah (metabolik/obstruksi), infeksi neonatal (ISK)
- Perdarahan atau kejang akibat perdarahan intrakranial (kelainan koagulopati)
- Riwayat anggota keluarga yang mengalami hal yang sama

PEMERIKSAAN FISIS

- Penilaian parameter pertumbuhan (BB, PB, LK)
- Keadaan umum (aktif/ lethargy)
- Murmur jantung (Sindrom Alagille atau AB)
- Pemeriksaan abdomen (tanda HT porta, asites, splenomegali, hepatomegali)
- Kebiruan (bruising) akibat kelainan koagulopati
- Periksa sendiri warna urin
- Feses 3 porsi (periode tiap 8 jam)

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

- Bilirubin Total & Direk
- SGOT & SGPT
- GGT & ALP
- PT, APTT
- Albumin
- Glukosa darah
- TSH, FT4

PEMERIKSAAN LANJUTAN

- USG Abdomen 2 fase (pre- & post drink milk)
- Cholangiography (ERCP, MRCP, Intraoperatif)
- Biopsi hepar

Gambar 7 . Evaluasi diagnostik penyebab kolestasis neonatal dilakukan secara bertahap dengan melakukan anamnesis yang mengarah, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan lanjutan untuk diagnosis yang spesifik
*AB : Atresia Biliar, GGT : Gamma-glutamyl transpeptidase, ALP : Alkaline Phosphatase

Daftar Pustaka

1. Oswari, H. 2013. *Best Practices in Pediatrics - Pendekatan Diagnosis Kolestasis pada Bayi*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta
2. Mandato, C et al. (2019, July 17). Cholestatic jaundice in infancy: struggling with many old and new phenotypes. Retrieved from <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0679-x>
3. Benchimol, E. (2009, December). Early Diagnosis of Neonatal Cholestatic Jaundice. Retrieved from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793221/>
4. Gunaydin, M et al. (2019, September 12). Cholestasis in the Baby and Infant. Retrieved from : <https://www.emjreviews.com/hepatology/article/cholestasis-in-the-baby-and-infant/>