



Dr. Buket Dalgıç\*

Çocukluk çağında karaciğer hastalığının erken ve iyi tanımlanmasının etkin tedavi yöntemlerinin zamanında kullanılması açısından tartışmasız bir

Yenidoğan döneminde karaciğer hastalığı görülme sıklığı yaklaşık 1/2500'dir. Yenidoğan dönemi hastalıkların erken tanısı için özel bir önem taşır. Ancak, erken çocukluk ve yenidoğan döneminde farklı hastalıklar benzer bulgular oluşturabileceğinden tanı gecikmeleri yaşanmaktadır. Örneğin, sarılıklı bir yenidoğanda çoğunlukla fizyolojik sarılık akla gelmekte ve bu nedenle bilier atrezi tanısı gecikebilmektedir. Yaşamın ikinci ayından sonra tanı alan bilier atrezi olgularında ise Kasai operasyonunun başarısı hızla düşer. Ayrıca, erken tanı ile daha iyi bir beslenme desteği ve büyüme sağlanabilir. Büyümenin sağlanması önemlidir, çünkü, ortotopik karaciğer transplantasyonu sonuçları, 10 kg ve üstündeki çocuklarda daha başarılıdır. Karaciğer transplantasyonu, şiddetli, son evre karaciğer hastalıkları için etkin bir tedavi biçimidir. Ancak karaciğer hastalığının erken tanınması ve etyolojisinin aydınlatılması ile, pek çok karaciğer hastalığının transplantasyon dışı tedavi yöntemleri ile tedavi şansı olacaktır.

## Etyoloji

Çocukluk çağında karaciğer hastalığı nedenleri yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir (Tablo 1). Örneğin, biliyer atrezi ve neonatal hepatit yalnızca doğum ve doğumdan kısa bir süre sonra gözlenirken, Wilson hastalığı daha büyük çocukların hastalığıdır. Ancak, hastalık listeleri çok uzun olmasına karşın, hastalıkların bir kısmı oldukça ender görülür. Örneğin yenidoğan kolestazlarının %60'ından biliyer atrezi ve neonatal hepatitler sorumludur.

## Öykü ve Karaciğer Hastalığının

### Bulguları

### Yenidoğan Dönemi

Dikkatli bir öykü altta yatan karaciğer hastalığı hakkında iyi bilgi verecektir. Örneğin diyetdeki bir değişiklik sonrası ortaya çıkan kusma ve karaciğer hastalığı bulguları, galaktozemi, fruktozemi gibi doğuştan karbonhidrat metabolizması hastalıklarını düşündürürken, ailede Alagille sendromu gibi genetik bir hastalık öyküsü, araştırmaları bu noktaya yöneltmelidir.

Idiyopatik neonatal hepatit, çoğunlukla erkek çocuklarda ve özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür. Buna karşın, biliyer atrezi kızlarda sık olup, doğum ağırlıkları

Tablo 1. Çocukta sık görülen karaciğer hastalıkları

## Yenidoğan ve bebeklik çağı

Alagille sendromu	Byler hastalığı
Caroli hastalığı-sendromu	Tirosinemi
Koyulaşmış safra sendromu	Biliyer atrezi
Alfa-1-antitripsin eksikliği	Kolelitiyazis
Hipotroidi, hipopituitarizm	Koledok kisti
Peroksisomal hastalıklar	Kistik fibrosis
Neonatal demir depo hastalığı	
TORCH grubu enfeksiyonlar	
Toksik - farmakolojik nedenler	
Benign yineleyici intrahepatik kolestaz	
Parvovirus, EBV, adenovirus, enterovirus, tüberküloz, sifiliz	
Galaktozemi, fruktozemi, glikojen depo hast.	
Gaucher, Niemann-Pick, Wolman hastalığı	
Safra asit metabolizma bozuklukları	

## Büyük çocuk ve adolesanlar

Viral hepatitler	Budd-Chiari sendr.
Wilson hastalığı	Sklerozan kolanjit
Steatohepatit	Malignite
Otoimmün hepatit	Hipotansiyon
İskemi	Kalp yetmezliği
Toksik- farmakolojik hepatitler	

normaldir ve ailesel özellik yoktur. Biliyer atrezi, polispleni sendromu ile beraber olabilir. Akolik dışkı, ekstra ya da intrahepatik tıkanıklık bulgusu olup yenidoğan döneminde inatçı akolik dışkı biliyer atreziyi düşündürmelidir. Bazen, hücrelerin dökülmesi ile dışkıda biraz pigment görüle de, biliyer atrezili çocukların dışkısı normal çocuklara göre daima açık renktedir, dışkı parçalanınca orta kısmının akolik olduğu görülür.

Annede ateş ve enfeksiyonun diğer bulguları varsa, sarılığın nedeni sepsis olabilir. Gram (-) bakterilerle oluşan üriner enfeksiyonlar da yenidoğan döneminde kolestaz nedeni olabilir.

## Büyük Çocukluk Dönemi

Grip benzeri hastalık, hızla gelişen sarılık ve karaciğer fonksiyon testleri bozukluğunda; eğer hepatotoksik bir ajan yoksa yine enfeksiyöz hepatitler (bunlardan da A hepatiti) ilk olarak akla gelmelidir. Beş yaşın altındaki çocuklarda ise A hepatiti genellikle anikterik seyirlidir.

Yenidoğanlarda sık görülen sarılık nedenleri fizyolojik hiperbilürubine mi ya da anne sütü sarılığıdır. Ancak her yenidoğanda, 14. günden sonra da süren sarılıklarda bu iki nedenden uzaklaşılmalı ve karaciğer hastalığı üzerinde durulmalıdır.

Büyük çocuklarda, iştahsızlık, ateş, kusma, karın ağrısı ve idrar renginde koyulaşma ilk planda enfeksiyöz hepatiti ve bunların içinde de A hepatitini düşündürür.

Ailesinde hepatit B öyküsü olan, kan ve kan ürünleri alan ve geçirilmiş cerrahi gibi risk etmenleri bulunan olgularda, hepatit B ve hepatit C akla gelmelidir. CMV ve EBV de çocukluk çağında hepatit nedeni olabilir.

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda daima hepatotoksik olabilecek ilaçlara ilişkin öykü sorulmalıdır. Çeşitli antibiyotikler, izoniazid, nitrofurantoin, sulfonamidler, asetaminofen ve ibuprofen ile yüksek dozlarda ya da toksikasyon durumlarında karaciğer fonksiyon bozukluğu oluşur, konfüzyon hatta koma görülebilir.

Sarılık, halsizlik, artrit gibi bulgularla gelen adölesan kız hastalarda otoimmün hepatit akla gelmelidir. Otoimmün hepatit, erkek çocuklarda ve küçük çocuklarda daha ender görülür.

Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı yakınmaları olan büyük çocuklarda, safra kesesi hastalıkları da akla gelmelidir. Obesite, endokrin hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, kalp ve bağırsak hastalıklarında da sistemik hastalığa ikincil olarak karaciğer etkilenebilir. Serum aminotransferazları özellikle AST, kas hastalıklarında da yükselebilir, bu nedenle açıklanamayan ALT-AST yüksekliklerinde kas hastalıkları akla gelmelidir.

Karaciğer hastalığı olan büyük çocuk ve adölesanlar, iştahsızlık, halsizlik ya da sarılık bulgularını gösterebilirler. Kolestatik olgularda ise idrar renginde koyulaşma ve kaşıntı başlıca bulgulardır.

#### **Fizik Muayene**

Hepatomegali değerlendirilirken, mutlaka karaciğerin üst sınırı tayin edilmeli ve midklavikuler hatta perküsyonla belirlenen üst sınır ile, palpasyonla belirlenen karaciğer kenarı arası ölçülmelidir. Perküsyonla normal karaciğerin büyüklüğü; bir haftalık bebekte ortalama 4.5- 5 cm, erken adölesan dönemde ise, erkeklerde 7-8 cm, kızlarda 6-6.5 cm'dir. Yenidoğanlarda karaciğerin sağ kosta kenarını 3.5 cm'den fazla, daha büyük çocuklarda ise 2 cm'den fazla geçmesi hepatomegali olarak değerlendirilmelidir. Çocukluk çağında hepatomegaliye yol açan nedenler; depo hastalıkları, infiltratif hastalıklar, enfeksiyöz nedenler, kwashiorkor gibi beslenme sorunları, primer ve metastatik tümörler, vasküler konjesyon, biliyer obstrüksiyon, konjenital hepatik fibrozis gibi hastalıklardır. Normal bir karaciğer düzgün yüzeyli olup, kenarı yuvarlak ve yumuşaktır. Sert, ince bir kenar ve nodüler bir yüzey, fibrozis ve sirozu düşündürür. Siroz olgularında genellikle karaciğer küçülmüştür. Epigastriumda karaciğerin palpasyonu ise normal Riedel lobu olabileceği gibi, siroz olgularında da

Karaciğer hastalıklarında en sık görülen iki bulgu, hepatomegali ve sarılıktır.

saptanabilir. Ağrılı bir karaciğer, Glisson kapsülünün gerildiğini gösterir, akut viral hepatitler, akut Budd-Chiari sendromu ya da kalp yetmezliğinde karaciğer palpasyonda ağrılıdır.

Karaciğerin oskültasyonunda ses duyulması, karaciğerde artmış kan akımı ya da doğmalık ya da kazanılmış arteriovenoz malformasyonların göstergesidir. Asit ise, portal hipertansiyonun şiddetli ve karaciğer fonksiyonlarının önemli oranda bozulmuş olduğunu düşündürmelidir.

Karın palpasyonu ile splenomegali saptanırsa depo hastalıkları ve portal hipertansiyon akla gelmelidir. Masif hepatosplenomegali, depo hastalığını ya da maligniteyi düşündürmelidir.

Yenidoğan döneminde, mikrosefali, koryoretinit, purpura, düşük doğum ağırlığı, multiorgan yetmezliği, konjenital enfeksiyonları işaret ederken, dismorfik bulgular kromozomal hastalıkları akla getirmelidir. Yenidoğan döneminde saptanan katarakt, galaktozeminin bulgusu iken, karakteristik yüz görünümü, retinal pigmentasyon ve posterior embriyotokson, eşlik eden kalp ve iskelet anomalileri ile Alagille sendromu düşünülmelidir.

Nöromusküler bulgular ise, bebeklik çağında genellikle lipid depo hastalıklarının bir bulgusu olup, büyük çocuklarda Wilson hastalığını akla getirmelidir. Kayser- Fleicher halkası, Wilson hastalığı için karakteristiktir.

Hepatomegalisi olan bir olguda, böbrekler de büyükse, konjenital hepatik fibrozis ve polikistik böbrek hastalığı akla gelmelidir. Özellikle adölesan yaş grubunda, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında artrit görülebilir.

#### **Karaciğer Fonksiyon Testleri**

Karaciğer hastalıklarında görülen laboratuvar bozuklukları, karaciğer hastalığının klinik bulguları ortaya çıkmadan çok önce saptanabilir. Bu bozukluklar başlıca iki tip karaciğer hastalığının göstergesi olabilir. Bunlar, kolestatik (obstrüktif) ve karaciğer hücre hasarı (hepatosellüler) olarak sınıflanabilir. Alkalen fosfataz (AP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve direk bilirubin, özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında artış gösterir. Viral yada toksik hepatitler gibi karaciğer hücre hasarının birincil olduğu durumlarda aminotransferazlar (AST, ALT) yüksekliği ön plandadır. Ancak bu iki tip karaciğer hasarı arasında kesin ayırım her zaman olanaklı olmayabilir. Örneğin; uzun süren şiddetli bir kolestatik nedeni ile hepatosellüler bozukluk oluşabilir ve AP ve GGT yüksekliği yanı sıra, ALT ve AST yüksekliği de gelişebilir.

Bu testler için genel olarak "karaciğer fonksiyon testleri" terimi kullanılsa da, karaciğer işlevlerinin gerçek göstergesi, protrombin zamanı ve albümin olup, her ikisi de karaciğerin sentez işlevini gösterir. Diğer tüm testler karaciğer işlevlerinin dolaylı göstergesidir ve bunların bir kısmı karaciğer dışı hastalıklarda da bozuk bulunabilir. Örneğin AST yüksekliği; hemoliz, kas yıkımı ve pankreatik hastalıklarda da görülebilir.

#### **Total ve Direk Bilüribin**

Bilüribin fraksiyonlarının saptanması, özellikle iki haftadan uzun süren yenidoğan sarılıklarının değerlendirilmesinde önem taşır. Sarılıklı bir olguda eğer direk bilüribinemi saptanmış ise, hızla neonatal kolestaz nedenleri ve özellikle biliyer atrezi açısından araştırmalar yapılmalıdır. 1 mg/dl'yi aşan ya da total bilüribinin %15'inden fazlasını oluşturan direk hiperbilüribinemi patolojiktir ve nedenleri araştırılmalıdır. Direk bilüribin idrarla atılır ve klinik olarak sarılık belirginleşmeden önce bilüribinüri saptanır. Normal koşullarda direk bilüribin barsakta, bakteriler tarafından urobilinojene çevrilir ve idrarla atılır. Tıkanıklık durumlarında, idrarla atılan urobilinojen yok denecek kadar azalır.

İndirek bilüribin artışı ise fazla bilüribin yapımı (örneğin hemoliz) ya da karaciğerin bilüribini konjuge etme kapasitesinin aşıldığı durumlarda oluşur. Bilüribin metabolizmasının konjenital hastalıklarında (Criggler-Najjar) ve hipotroidi olgularında da indirek hiperbilüribinemi saptanır.

Bilüribinin bir diğer formu delta bilüribin olup, bu form albumine kovalan bağlarla bağlıdır. Delta fraksiyonunun düşük olması ya da kolestatik bir karaciğer hastalığında düşük bulunması, prognozun kötü olduğunu gösterir, çünkü delta bilüribin albümin düzeyinin dolaylı bir göstergesidir. Albümin düzeyinin düşük olması ise, karaciğerin sentez yeteneğinin azaldığını gösterir. Delta bilüribin, albumine sıkıca bağlı olduğu için idrarla atılmaz ve kolestaz gerilese bile albümin- bilüribin kompleksi parçalanana dek (albüminin yarı ömrü kadar) yüksek kalmaya devam eder.

#### **Aminotransferazlar**

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), hepatosit nekrozunu gösteren en duyarlı testlerdir. Hasarlanan karaciğer hücresinden salınırlar. Kolestatik hastalıklarda ise safra stazı nedeniyle oluşan hepatosit hasarına bağlı olarak hafif yükseklikler görülebilir. ALT, örneğin kas gibi diğer dokularda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, karaciğer hastalıklarına daha özeldir.

AST ise, kalp, iskelet kası, böbrek, pankreas ve eritrositlerde de yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Her iki enziminde koenzimi B6 olup, çok düşük AST ve ALT değerleri ile karşılaşıldığında B6 eksikliği düşünülmelidir.

Aminotransferazlar genellikle karaciğer hastalığının ayırıcı tanısına yardımcı olmaz. Ancak, çok yüksek aminotransferaz değerleri; ilaç entoksikasyonları, viral hepatit, hipoksi ve şok olgularında görülür. Aminotransferazların yükseklik derecesinin prognostik bir değeri olmamasına karşın, hastanın klinik gidişinin izlenmesinde yardımcı olabilir. Örneğin, viral hepatit olgularında, AST, ALT değerleri azalırken, klinik durum iyi ise karaciğer hastalığının iyileştiği düşünülür, tersine AST-ALT azalırken, karaciğer küçülüyor, PT, PTT uzuyor, sarılık derinleşiyor ve hastanın durumu kötüleşiyorsa karaciğer yetmezliği gelişmiştir ve artık nekroze olacak hepatosit kitlesi çok azalmıştır.

#### **Alkalin Fosfataz (AP)**

AP'nin karaciğerdeki temel yerleşim bölgesi, karaciğer hücresinin kanaliküler membranıdır. Bu nedenle AP yüksekliği genellikle obstruktif karaciğer hastalıklarında görülür. Öte yandan AP, kemik, böbrek, plasenta ve ince bağırsakta da bulunur. Özellikle adolesanda, hızlı büyüme döneminde AP değerinin yüksek bulunması normaldir. Raşitizm gibi kemik hastalıklarında da AP yüksektir. Bu olgularda GGT seviyesinin normal olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayırıcı tanıda zorluk yaşanan olgularda izoenzim tayini yapılabilir. AP enziminin koenzimi Çinko olup, AP'nin kronik olarak düşük bulunması durumunda çinko eksikliği akla gelmelidir.

#### **Gama-Glutamil Transferaz (GGT)**

GGT, küçük safra kanallarının epitelinde ve hepatosit içinde bulunur. Karaciğer dışında; pankreas, dalak, beyin, meme, ince bağırsak ve özellikle böbrekte bulunmaktadır. GGT düzeyleri, AP gibi yaşla değişiklik gösterdiğinden, yaşa uygun referans değerleri kullanılmalıdır. Örneğin yenidoğan döneminde erişkinlerden sekiz kat daha yüksek değerler saptanabilir. GGT değerleri antikonvülzan ilaçlar gibi çeşitli ilaçların kullanımı ile de artabileceğinden, GGT düzeyleri değerlendirilirken, ilaç kullanımı da araştırılmalıdır.

#### **Albümin**

Albümin düzeyinin azalması, hepatoselluler hastalık nedeni ile karaciğerde albümin yapımının bozulduğunu düşündürür. Ancak bu bulgu ilerlemiş karaciğer hastalıklarına özgüdür. Serum albümini düşük bulunduğu anda, hastalığın kronik olduğu düşünülmelidir.

Kolestazlı bir yenidoğan değerlendirilirken PT/PTT bilirlenmeli ve verilecek ilk tedavi vitamin K olmalıdır. Hipoprotrombinemi spontan kanamalara yol açabilir.

### Protrombin Zamanı

Pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X sentezi K vitaminine bağlıdır ve K vitamininin emiliminin bozulduğu kolestatik hastalıklarda, bu faktörlerin sentezi bozulur, PT zamanı uzar. PT zamanı hepatosellüler hastalıklarda da uzar, çünkü vitamin K karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin gama karboksilasyonunu katalize eder. Karaciğer işlevleri bozuk ise, K vitamini olsa bile gama karboksilasyon uygun olarak yapılamaz. PT değeri uzun olan bir hastaya, parenteral K vitamini verildiğinde, PT değeri düzelse, karaciğer fonksiyonları olasılıkla hala normal değerler içindedir ve eksiklik büyük olasılıkla obstruksiyona bağlıdır. Bir karaciğer hastasında PT değerinin uzaması ciddi bir bulgudur.

### Amonyak

Amonyak, bağırsakta diyet ile alınan proteinlerden oluşturulur ve temel olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Eğer karaciğer iyi fonksiyon görmüyorsa amonyak metabolize edilemez. Hiperammonemi ve ensefalopati karaciğer yetmezliğinin klasik bulgularıdır. Amonyak yüksekliği ile ensefalopati derecesi arasında değişken bir korelasyon vardır. Amonyak için alınan kan örneği, açlıkta alınmalı ve laboratuvara hızla gönderilmelidir.

### Serum ve İdrar Safra Asitleri

Serum safra asitleri, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, bilirubin değerleri yükselmeden önce yükselir, ancak karaciğer hastalığının tipi hakkında özel bir bilgi vermez. Safra asitlerinin öncüllerinin ya da metabolitlerinin belirlenmesi, spesifik safra asit metabolizma bozukluklarının tanısında yararlıdır. Hızlı atom bombardıman-mass spektrofotometri ile idrar analizi, bu tip hastalıkların tanısına önemli oranda yardımcıdır.

### Görüntüleme Yöntemleri

#### Direkt Filmler

Genellikle tanıya yardımcı olmamakla beraber, özellikle kalsifikasyonların görüntülenmesinde yarar sağlar. Karaciğerde görülen kalsifikasyonlar, safra kesesi taşları, portal ven trombozu, parazitler ya da maligniteyi düşündürür.

#### Abdominal Ultrasonografi

Karaciğer büyüklüğü, parankim yapısı, özellikle 1 cm'den büyük yer kaplayan lezyonlar, safra kesesi, safra yolları hakkında bilgi verir. Kullanımı kolay, invaziv olmayan ve ucuz bir tanı yöntemidir. Duplex doppler ultrasonografi ile damarsal yapılar, çapları, akım yönleri, hızları ve kolleteraller hakkında geniş bilgi edinilebilir.

#### Kolesintigrafi

Tc-99 ile işaretlenmiş iminodiasetat (IDA) preparatları, çocuklarda kolestatik hastalıkların

ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bu maddeler, IV yolla verildikten sonra safrada konsantrasyon olurlar ve safra akımı hakkında bilgi verirler. İşaretli maddenin 24 saat içinde bağırsakta görülmesi, biliyer atrezinin dışlanması sağlar. Maddenin bağırsakta görülmemesi, şiddetli intrahepatik kolestaz ya da biliyer atrezide görülebileceğinden çok değerli değildir. Safra akımını artırmak amacı ile, incelemeyen 3-5 gün önce 5 mg/kg/ gün fenobarbital başlanması gereklidir. Genellikle sintigrafik çalışmalarda yanlış pozitif ve negatif sonuçlara sık rastlanır ve yüksek bilirubin düzeyleri varsa sonuçlar etkileneceğinden, yenidoğan kolestazının değerlendirilmesi sırasında zaman kaybettirir.

### Bilgisayarlı Tomografi (CT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Bu iki yöntem çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında çok sık kullanılmaz. CT ve MRI özellikle küçük fokal lezyonların tanımlanmasında yararlıdır. CT, karaciğerde glikojen, demir ve lipid depolanmasını gösterebilir. Ancak CT hem pahalı hemde radyasyon açısından invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

MRI, dokudaki depolanmalar, tümör ve infiltrasyonların tanımlanmasında CT ile karşılaştırılabilir ve iyonize radyasyon gibi bir olumsuzluğu da yoktur. Ancak MRI, pahalı olması ve kalsiyum depolanmalarının görüntülenmesi açısından dezavantajlıdır. CT ve MRI; kolestazın, tıkanıklığa bağlı olan ve olmayan nedenlerinin ayırt edilmesi için de kullanılabilir.

### Kolanjiyografi

Karaciğer içi ve karaciğer dışı safra yollarının direkt olarak görüntülenmesini sağlar. Endoskopik kolanjiyografi, büyük çocuklarda rahatlıkla uygulanabilirken, yenidoğanlarda, biliyer atrezinin tanı aşamalarında intraoperatif kolanjiyografi yer almaktadır. MRI kolanjiyopankreatografi, biliyer sistemin görüntülenmesinde kullanılabilen, yeni ve invaziv olmayan bir yöntemdir.

### Karaciğer Biyopsisi ve Histopatoloji

Biyopsi, karaciğer hastalıklarının tanısı için, etkin, hızlı, güvenli bir yöntemdir ve her yaşta uygulanabilir. Bu yöntemle histolojik ve biyokimyasal incelemeler için yeterli doku örneği elde edilir. Karaciğer histolojisi; fibrozis derecesi ve siroz varlığı, glikojen, lipid, bakır, demir ve alfa 1 antitripsin depolanmalarını gösterir. Neonatal hepatit, biliyer atrezi, intrahepatik safra yolları azlığı ve konjenital hepatik fibrozis tanısının konulmasına, metabolik- genetik hastalıklar açısından enzimatik çalışmaların yapılmasına olanak sağlar

sted

- Kaynaklar  
1- Balisteri WF. Neonatal cholestasis- medical progres. J pediatr 1985; 106:171-184  
2- D'Agata ID, Balisteri WF. Evaluation of Liver Disease in Pediatric Patient. Pediatr Rew 1999; 20 (11):376-389.  
3- Mews C, Sinatra F. Chronic liver disease in children. Pediatr Rev 1993; 14: 215-228  
4- Mieli Vergani G, Portman B, Howard ER, et al. Late referral for biliary atresia- missed opportunities for effective surgery. Lancet 1989; 1:421-423.  
5- Hepatobiliary disorders in children. Semin Liver Dis 1998; 18(3):  
6- Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in Neonates and Children. Pediatr Rew 2000; 21(9):303-310