
Kolestasis pada Sepsis Neonatorum di RSUP Sanglah, Denpasar

I Putu Gede Karyana, I GN Sanjaya Putra, Ni Putu Veny Kartika Yanti

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Kolestasis neonatal masih merupakan permasalahan dibidang ilmu kesehatan anak. Angka kejadian kolestasis intrahepatal yang disebabkan oleh sepsis sebesar 65,9% dengan angka kematian pada neonatus 52,8%.

Tujuan. Mengetahui prevalensi dan luaran, faktor berhubungan dengan kejadian kolestasis pada sepsis neonatorum.

Metode. Desain potong lintang analitik pada neonatus terbukti sepsis, pengambilan data rekam medik dari Januari 2008 sampai dengan September 2010.

Hasil. Prevalensi kolestasis 38,9% dengan penyebab terbanyak bakteri Gram negatif yaitu *Serratia Marcescens* (19,2%). Lama rawat ≥ 15 hari kolestasis dengan RR 1,57 (IK 95% 0,029-0,116), rerata lama puasa 8,8 hari $\pm 6,81$, $p=0,001$, rerata lama pemberian nutrisi parenteral 14,2 hari (SD=8,26), $p=0,001$ merupakan faktor yang signifikan untuk terjadi kolestasis. Kadar rerata CRP 97,51 (74,94), kadar IT ratio 0,07 (0,05), kadar trombosit 60.250 (60,950) bermakna berhubungan dengan kolestasis. Mortalitas pada sepsis neonatorum dengan kolestasis 23,3%.

Kesimpulan. Prevalensi kolestasis pada sepsis neonatorum di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan 38,9%. Faktor lama rawat ≥ 15 hari, lama puasa serta pemberian nutrisi parenteral dan rerata kadar CRP, IT ratio, serta kadar trombosit bermakna untuk terjadi kolestasis, dan angka kematian sepsis neonatorum dengan kolestasis 9%. **Sari Pediatri** 2012;14(4):211-7.

Kata kunci: prevalensi, sepsis neonatorum, kolestasis, faktor risiko

Kolestasis neonatal masih merupakan permasalahan dan deteksi dini sangat penting untuk mencari etiologi. Kolestasis merupakan suatu gejala dengan etiologi

yang bermacam-macam dan salah satu penyebabnya, yakni infeksi virus, bakteri, dan parasit.¹⁻⁶ Kolestasis pada neonatus terjadi pada $\pm 1:2.500$ kelahiran hidup.⁶ Di Instalasi Rawat Inap Anak RSU Dr. Sutomo Surabaya antara tahun 1999-2004 terdapat 19.270 pasien rawat inap, di antaranya 96 pasien dengan neonatal kolestasis. Pada periode Januari sampai dengan Desember 2003 di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM tercatat 99 pasien dengan kolestasis, 68 di antaranya dengan kolestasis

Alamat korespondensi:

Dr. I Putu Gede Karyana, Sp.A. Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar. Jl. Pulau Nias Denpasar Bali. Telepon/Fax: (0361) 244038. E-mail: kyn_karyana@yahoo.co.id

intrahepatik.⁷ Prevalensi kolestasis yang disebabkan oleh sepsis berkisar 3%-8%.³ Penelitian Bachtiar⁸ di Jakarta, menemukan 65,9% angka kejadian kolestasis pada sepsis neonatorum. Mortalitas sepsis neonatorum cukup tinggi berkisar 13%-25% dan angka mortalitas tersebut meningkat pada bayi kurang bulan dan bayi dengan sakit berat pada saat awal. Sepsis sendiri dapat menyebabkan kolestasis intrahepatik serta berperan dalam meningkatkan angka kematian 52,8% pada neonatus akibat kolestasis sepsis.

Sepsis sebagai penyebab kolestasis umumnya disebabkan oleh bakteri Gram negatif.^{7,9,10} Penelitian Bachtiar⁸ menunjukkan berbagai faktor risiko seperti nilai laboratorium (leukosit, *C-reactive protein/CRP*, *imature total ratio/IT ratio*) serta gejala klinis sepsis neonatorum tidak bermakna secara statistik dengan kejadian kolestasis, sedangkan lama rawat ≥ 15 hari 2,45 kali berisiko untuk terjadi kolestasis. Penelitian Wrigth dkk¹¹ menunjukkan berat badan, durasi pemberian nutrisi parenteral, dan penggunaan nutrisi parenteral bermakna untuk terjadi kolestasis.

Dari latar belakang tersebut, maka deteksi dini terjadinya kolestasis pada sepsis neonatorum sangat penting. Penelitian kami bertujuan mengetahui prevalensi kolestasis, faktor risiko kolestasis, serta mengetahui luaran kolestasis pada sepsis neonatorum yang dirawat di ruang bayi RSUP Sanglah, Denpasar.

Metode

Penelitian potong lintang, dilaksanakan bulan Januari 2010 sampai dengan September 2010 di ruang rawat inap bangsal neonatologi dan *neonatal intensive care unit (NICU)* Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UNUD/RSUP Sanglah-Denpasar. Subyek penelitian adalah neonatus yang terbukti sepsis neonatorum dengan mengeksklusi data rekam medik yang tidak lengkap. Data dikumpulkan berupa nama, nomer rekam medis, jenis kelamin, berat badan lahir, umur kehamilan, hasil kultur darah, awitan sepsis, kuman penyebab sepsis, data kolestasis, kelainan bedah, lama puasa, pemberian nutrisi parenteral, nilai laboratorium seperti jumlah leukosit, trombosit, CRP, dan IT ratio.

Definisi operasional variabel

- Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis yang ditandai dengan infeksi *systemic inflammatory*

response syndrome/SIRS yang dipicu oleh infeksi berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris disertai dengan bukti ditemukannya kuman penyebab dari hasil kultur darah.

- Kolestasis adalah jika didapatkan keadaan bilirubin direk > 1 mg/dL pada bilirubin total < 5 mg/dL atau bilirubin direk $> 20\%$ dari bilirubin total pada kadar bilirubin total > 5 mg/dL.
- Usia kolestasis adalah usia pasien saat didiagnosis sebagai kolestasis
- Durasi nutrisi parenteral adalah lama pasien diberikan cairan yang terdiri dari minimal dekstrosa, asam amino dan atau lipid melalui intravena selama perawatan sebelum
- Lama rawat adalah waktu yang digunakan pasien untuk mendapat perawatan di ruang perawatan bayi yang dinilai dari tanggal keluar rumah sakit dikurangi tanggal masuk rumah sakit, dibagi menjadi < 15 hari dan ≥ 15 hari
- Luaran adalah keadaan bayi saat keluar rumah sakit setelah dirawat di ruang perawatan bayi, dibagi menjadi meninggal dan hidup
- Kadar leukosit, trombosit, IT ratio diambil dari data pemeriksaan darah lengkap saat didiagnosis kolestasis dengan pemeriksaan standar
- Kadar CRP diambil dari data laboratorium yang diperiksa bersamaan dengan evaluasi darah lengkap saat terdiagnosis kolestasis dengan pemeriksaan standar

Data dianalisis dengan menggunakan komputer dan dikomparasi dengan uji kwi kuadrat atau uji Fisher atau uji *Kolmogorov-Smirnov*, uji *student T* berdasarkan jenis variabel serta uji multivariabel. Batas kemaknaan yang dipergunakan adalah alfa 5% untuk interpretasi data.

Hasil

Data sampel diambil dari data rekam medik Januari 2008-September 2010. Terdapat 787 bayi dengan kecurigaan sepsis dan didapatkan 355 pasien dengan hasil kultur darah positif, 265 dengan kultur darah negatif serta 167 data tidak didapatkan di rekam medik. Data karakteristik sampel tertera pada Tabel 1.

Dari 355 pasien yang terbukti sepsis neonatorum, didapatkan 138 pasien (38,9%) dengan kolestasis. Rerata awitan kolestasis 12,8 hari (SB=4,946) dan rerata 12 hari. Rerata kadar bilirubin total dan direk

pada pasien kolestasis 13,2±9,4 dan 7,9±7.

Kami mendapatkan sebagian besar kasus terinfeksi bakteri Gram negatif yaitu 193 (54,4%). Mikroorganisme tersering adalah *Serratia marcescens* 68 kasus (19,2%). Jenis bakteri penyebab sepsis

Tabel 1. Karakteristik sepsis neonatorum (n=355)

Karakteristik	Jumlah (%)	
Jenis kelamin		
Laki-laki	209	(58,9)
Perempuan	146	(41,1)
Keadaan saat lahir		
Vigorous baby	164	(46,2)
Asfiksia sedang	97	(27,3)
Asfiksia berat	94	(26,5)
Umur kehamilan		
Prematur	147	(41,4)
Aterm	208	(58,6)
Berat badan lahir (gram)		
<1000	5	(1,4)
1000-1499	24	(6,8)
1500-2499	136	(38,3)
2500-3999	184	(51,8)
>4000	6	(1,7)
Awitan sepsis		
SNAD	293	(82,5)
SNAL	62	(17,5)
Jenis bakteri penyebab		
Gram positif	152	(42,8)
Gram negatif	193	(54,4)
Candida	10	(2,8)
Kolestasis		
Ya	138	(38,9)
Tidak	217	(61,1)
Lama rawat (hari)		
<15	135	(38)
≥15	220	(62)

neonatorum dengan kolestasis tertera pada Tabel 2. Hasil hubungan bakteri *Serratia marcescens* dan bakteri lain dengan terjadinya kolestasis didapatkan nilai $p=0,34$; $RR=0,9$ (IK 95% 0,906-1,03),

Faktor sampel penelitian yang berhubungan dengan terjadinya kolestasis tertera pada Tabel 3 dan 4. Analisis multivariabel terhadap faktor risiko dari sampel serta faktor risiko laboratorium tertera pada Tabel 5.

Jumlah kasus kematian sepsis neonatorum 100 (28,2%) sedangkan 32 (9%) angka kematian dengan kolestasis dan 68 (19,2%) meninggal pada pasien tanpa kolestasis dengan nilai $p=0,97$, $RP=1,23$ (95%CI= 0,963-1,571).

Pembahasan

Sepsis merupakan spektrum klinis sebagai akibat dari kelanjutan proses inflamasi (SIRS), melalui respon imun, dengan karakteristik terdapatnya inflamasi sistemik dan faktor koagulasi.² Kolestasis terjadi akibat gangguan sintesis dan atau sekresi asam empedu.^{14,15} Berbagai penelitian menyimpulkan bahwa pada keadaan infeksi dapat terjadi pelepasan sitokin yang menghambat ekspresi gen protein transporter NTCP, OATP, MRP-2, dan BSEP yang merupakan patogenesis kolestasis pada sepsis.¹⁶⁻²¹

Endotoksin mengganggu enzim $Na^+/K^+-ATPase$ yang bertugas untuk menjaga intrasel menjadi lebih negatif, mengganggu *tight junction* pada hepatosit serta jalur transduksi sinyal antara lain kalsium dan yang dalam keadaan normal menyebabkan kontraksi kanalikulus bilier.^{16,22,23}

Pada penelitian kami karakteristik sampel didapatkan sebagian besar bayi yang mengalami

Tabel 2. Mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum dengan kolestasis

Jenis kuman	Kolestasis (n)	Bukan kolestasis (n)
<i>Serratia marcescent</i>	30	38
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	24
<i>Staphylococcus coagulase negatif</i>	13	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	13
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10	19
<i>Staphylococcus coagulase positif</i>	6	23
<i>Enterobacter sp</i>	9	11
<i>Flavimonas (pseudo) aryzihabitans</i>	9	10
<i>candida</i>	6	4

Tabel 3. Faktor risiko sampel dengan kejadian kolestasis

Karakteristik	Kolestasis (n=138)	Tidak kolestasis (n=217)	p	RP	IK 95%
Jenis kelamin, n (%)					
Laki-laki	85 (61,6)	124 (57,1)	0,406	1,2	0,778-1,86
Perempuan	53 (38,4)	93 (42,9)			
Keadaan saat lahir, n (%)					
Vigorous baby	66 (47,8)	98 (45,2)	0,91	-	-
Asfiksia sedang	35 (25,4)	62 (28,6)			
Asfiksia berat	37 (26,8)	57 (26,3)			
Umur kehamilan, n (%)					
Bayi kurang bulan	62 (44,9)	85 (39,2)	0,28	1,26	0,822-1,952
Bayi cukup bulan	76 (55,1)	132 (60,8)			
Berat badan lahir (gram), n(%)					
<1000	3 (2,2)	2 (0,9)	0,633	-	-
1000-1499	7 (5,1)	17 (7,8)			
1500-2499	61 (44,2)	75 (34,6)			
2500-3999	65 (47,1)	119 (54,8)			
>4000	2 (1,4)	4 (1,8)			
Jenis awitan sepsis, n (%)					
SNAD	109 (78,9)	184 (84,8)	0,161	0,67	0,388-1,17
SNAL	29 (21,1)	33 (15,2)			
Jenis bakteri penyebab, n (%)					
Gram positif	48 (34,8)	104 (47,9)	0,24	0,599	0,384-0,934
Gram negatif	84 (60,8)	109 (50,2)			
Candida	6 (4,4)	4 (1,9)			
Lama rawat (hari)					
<15	10 (7,2)	125 (57,6)	0,001	0,058	0,029-0,116
≥15	128 (92,8)	92 (42,2)			
Lama puasa rerata (SB)*	8,87 (6,81)	3,44 (2,40)	0,001	5,43**	4,436-6,425
Lama nutrisi parenteral, rerata (SB)*	14,12 (8,26)	6,3 (3,17)	0,001	7,82**	6,594-9,046

*SB: simpangan baku; RP: rasio prevalen; ** mean difference

Tabel 4. Faktor risiko nilai laboratorium indikator sepsis neonatorum dengan kejadian kolestasis

Faktor Risiko	Kolestasis n=138	Tidak kolestasis n=217	p	Mean difference	IK 95%
Leukosit, rerata (SD)	20,400 (22192,6)	17,600 (7877,9)	0,094	2768,2	472,9-6009,5
CRP, rerata (SD)	97,51 (74,94)	23,27 (36,58)	0,001	74,24	62,51-85,97
IT ratio, rerata (SD)	0,07 (0,05)	0,03 (0,03)	0,001	0,03	0,026-0,045
Trombosit, rerata (SD)	60,250 (60,950)	158,830 (79,460)	0,001	-98,570	-114,172-(-82,975)

Tabel 5. Analisis multivariabel

Faktor risiko	RP	p	IK 95%
Lama rawat	0,184	0,008	0,712-0,950
Lama puasa	0,892	0,001	0,725-0,913
Lama nutrisi parenteral	0,810	0,001	0,056-0,302
CRP	0,981	0,001	0,000-0,999
IT ratio	0,041	0,001	1,011-1,023
Trombosit	1,017	0,001	1,011-1,023

sepsis 184 (51,8%) neonatus memiliki berat badan lahir normal 2500-3999 gram. Hasil tersebut tidak sesuai dengan faktor risiko untuk terjadinya sepsis yaitu neonatus dengan berat badan lahir kurang. Penelitian Shamir dkk²⁴ menunjukkan berat badan lahir <2500 gram sebagai populasi tertinggi yang mengalami sepsis dengan Gram negatif. Perbedaan disebabkan kemungkinan karena 208 (58,6%) kasus didapatkan umur kehamilan atau usia gestasi ibu berkisar 37-42 minggu.

Pada penelitian kami angka kejadian atau prevalensi kolestasis pada sepsis neonatorum 38,9%. Sedikit berbeda dengan penelitian Oswari dkk²⁵ yang menemukan secara retrospektif angka kejadian kolestasis pada sepsis neonatorum dari 47 bayi di NICU dan di ruang rawat neonatologi 74,5% berdasarkan *proven* sepsis. Penelitian Bachtiar⁸ menunjukkan angka kejadian kolestasis pada sepsis 65,9% dengan jumlah sampel 138 sampel dengan *proven* atau *clinical* sepsis.

Spektrum mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum pada setiap rumah sakit berbeda. Penyebab sepsis neonatorum pada penelitian kami sebagian besar merupakan bakteri Gram negatif (54,4%), dengan mikroorganisme tersering adalah *Serratia marcescens* (19,2%), diikuti oleh *Acinetobacter baumannii* (9,6%) dan *Staphylococcus coagulase negatif* (8,7%). Hal tersebut sesuai dengan berbagai kepustakaan yang menyebutkan bahwa sebagian besar penyebab sepsis neonatorum berasal dari bakteri Gram negatif.²⁶

Dari 138 kasus kolestasis yang terjadi pada sepsis neonatorum, kadar bilirubin direk meningkat 59,8% dari bilirubin total. Bachtiar⁸ mendapatkan peningkatan kadar bilirubin direk terhadap bilirubin total yang hampir sama yaitu sekitar 55,3%. Sedangkan Tiker dkk²⁷ mendapatkan kadar bilirubin direk yang meningkat 44,1% dari bilirubin total, (rerata bilirubin direk 12,9 mg/dL, dari rerata bilirubin total 29,2 mg/dL). Tingkat kenaikan bilirubin direk yang lebih tinggi kemungkinan karena sepsis yang terinfeksi jenis bakteri Gram negatif yang berbeda atau karena lama puasa yang berbeda sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut. Dari kepustakaan dikatakan sepsis yang terinfeksi bakteri Gram negatif akan lebih meningkat pada puasa lama yaitu 7,3±6,3 hari, apabila dibandingkan dengan bayi yang terinfeksi Gram negatif dengan puasa yang lebih singkat selama 4,0±4,3 hari.²⁴ Kami mendapatkan rerata puasa pada pasien kolestasis 8,8±6,8 hari.

Terdapat perbedaan bermakna antara rerata lama rawat kasus sepsis neonatorum dengan kolestasis (29,7 hari) dan tidak kolestasis (12,5 hari). Hasil tersebut serupa dengan penelitian Bachtiar,⁸ yang menunjukkan rerata lama rawat kasus kolestasis-sepsis 27,8 hari sedangkan tidak kolestasis 17,6 hari. Temuan kolestasis dalam penelitian kami ternyata dapat mempengaruhi lama rawat pasien di rumah sakit.

Hubungan faktor risiko berdasarkan hasil laboratorium indikator sepsis pada saat terdiagnosis kolestasis yaitu kadar CRP, trombosit, dan IT ratio bermakna terjadinya kolestasis sedangkan untuk kadar leukosit tidak bermakna dalam menentukan terjadinya kolestasis. Hasil tersebut sedikit berbeda dengan penelitian Bachtiar⁸ yang menemukan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar leukosit, CRP, dan IT ratio. Kemungkinan disebabkan oleh pemeriksaan tersebut dilakukan pada saat awal terdiagnosis sepsis neonatorum sedangkan pada penelitian kami pengambilan data laboratorium saat terdiagnosis kolestasis sehingga memberikan hasil yang berbeda.

Sebagian besar kasus yaitu 128 kasus (92%) dengan kolestasis pada sepsis neonatorum menjalani perawatan selama lebih atau sama dengan 15 hari terdapat hubungan bermakna untuk terjadinya kolestasis. Didukung penelitian Bachtiar⁸ yang menunjukkan 56,6% kolestasis sepsis menjalani perawatan ≥15 hari. Hal tersebut belum dapat dijelaskan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut, apakah lama rawat berpengaruh dengan lama puasa dan lama pemberian nutrisi parenteral.

Pemberian nutrisi parenteral dapat menimbulkan masalah yaitu menimbulkan kerusakan pada hepar serta membawa bakteri masuk ke aliran darah. Pada PNAC, pemberian glukosa yang berlebihan akan menyebabkan peningkatan sintesis asam lemak di hepar dalam bentuk lipoprotein yang berakibat timbulnya inflamasi dan fibrosis serta sirosis. Pemberian asam amino dapat menyebabkan peningkatan garam empedu di empedu sehingga dapat menimbulkan kolestasis.²⁸

Jumlah kematian sepsis neonatorum pada penelitian kami 100 (28,2%) kasus sedangkan kematian sepsis neonatorum dengan kolestasis 32 (9%) kasus, dan terdapat 68 (19,2%) kasus meninggal pada pasien tanpa kolestasis. Hasil tersebut berbeda pada penelitian Bachtiar⁸ yang menunjukkan risiko relatif neonatus yang meninggal akibat kolestasis

adalah 2,25 (1,30-3,92) yang dapat menjadi faktor prognostik. Namun hasil berbeda ini belum terdapat penelitian-penelitian yang membahasnya secara spesifik.

Kesimpulan

Angka kejadian (prevalensi) kolestasis pada sepsis neonatorum di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan 38,9% dengan penyebab terbanyak bakteri Gram negatif yaitu *Serratia marcescens* (19,2%). Lama rawat ≥ 15 hari, lama puasa, serta pemberian nutrisi parenteral, kadar CRP, IT ratio, dan trombosit bermakna untuk terjadi kolestasis. Angka kematian sepsis neonatorum dengan kolestasis sebesar 9% tidak berbeda bermakna dengan tanpa kolestasis.

Daftar pustaka

1. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: management, procedures, On-call problems, disease and drugs. Edisi keenam. USA: Mc.Graw Hill; 2009.
2. Oswari H. Kolestasis: Atresia bilier dan sindrom hepatitis neonatal. PKB IKA LIII; Jakarta, Indonesia; 12-13 November 2007.
3. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of neonatal cholestasis. *Ann Nestlé [Engl]* 2008; 66:109–20.
4. Kamath BM. Neonatal cholestasis: excerpt from the 5-minute pediatric consult. Didapat dari <http://www.wrongdiagnosis.com>.
5. NASPGHAN. 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; 39:115-28.
6. Kadim M, Salakede SB, Hartantyo I, Athiyah AF, Rosalina I. Modul B: kolestasis pada bayi. Dalam: Juffrie M, Mulyani NS, penyunting. Modul pelatihan kolestasis. Edisi pertama. Jakarta: UKK Gastro-Hepatologi IDAI; 2009.
7. Oswari H, Harijadi, Bisanto J, Purnamawati SP. Infeksi saluran kemih sebagai penyebab kolestasis intrahepatik. *Sari Pediatri* 2005; 6:166-71.
8. Bachtiar KS. Angka kejadian kolestasis intrahepatik pada sepsis neonatorum dan faktor risiko kolestasis sepsis (tesis). Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
9. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis (abstract). *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:946-59.
10. Tanasescu C. Correlation between cholestasis and infection. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13:23-7.
11. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasi with aminosyn pf compared to trophamine. *J Perinatol* 2003;23:444–50.
12. Rodrigo I. Changing patterns of neonatal sepsis. *Sri Lanka J Child Health* 2002;31:3-8.
13. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonatal. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:939-59.
14. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of choletasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
15. Boyer JL. Bile secretion models, mechanisms and malfunctions: a perspective on the development of modern cellular and molecular concepts of bile secretion and cholestasis. *J Gastroenterol* 1996;31:475-81.
16. Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL. Cholestasis of sepsis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:357-67.
17. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis (abstract). *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:945-59.
18. Whiting JF, Green RM, Rosenbluth AB, Gollan JL. Tumor necrosis factor-alpha decrease hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. *J Hepatol* 1995; 22:1273-8.
19. Vos TA, Hooiveld GJEJ, Koning H, Childs S, Meijer DKF, Moshage H, dkk. Up regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr 1b and down regulation of the organic anion transporter, Mrp 2 and the bile salt transporter, spgp in endotoxemic rat liver. *J Hepatol* 1998; 28:1637-44.
20. Geier A, Dietrich CG, Voight S, Kim SK, Gerloff T, Kullak-Ublick GA, dkk. Effect of proinflammatory cytokines on rat organic anion transporters during toxic liver injury and cholestasis. *J Hepatol* 2003; 38:345-54.
21. Tanases C. Correlation between cholestasis and infection. *Rom J Gastroenterol* 2004;13:23-7.
22. Szabo G, Romics L, Frendi G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002;6:1045-66.
23. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:574-85.

24. Shamir R, Metzger AM, Bujanover Y, Ashkenasi S, Dinari G, Sirota L. Liver enzyme abnormalities in gram negatif bacteremia of premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:495-8.
25. Oswari H, Siagian M, Bisanto J. Neonatal liver disease in Cipto Mangunkusumo Hospital. Abstract KONIKA XIII; Bandung, Indonesia 4-7 Juli 2005
26. Junianingsih A, Aminullah A, Firmansyah A. profil mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2008;10:60-5.
27. Tiker F, Tarcan A, Kilicdag H, Gurakan B. Early onset conjugated hyperbilirubinemia in newborn infants. *Indian J Pediatr* 2006;73:409-12.
28. Jeejeebhoy KN. Management of PN-induced cholestasis. *Pract Gastroenterol* 2005;24:61-5.
29. Blau J, Shidhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31:487-90.