

ÇOCUKLUK ÇAĞI SİROZLARI

CIRRHOSIS OF THE LIVER IN CHILDREN

Dr.Mehmet Ali ACAR, Dr.Ruhan DÜŞÜNSEL, Dr.Enver HASANOĞLU*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 2 : 39-43, 1991

ÖZET : Bu çalışmada 1976 - 1987 yılları arasında tanı alan 32 siroz olgusu değerlendirildi. Sirozlarda cinsiyet farkının olmadığı (E/K : 1.13/1), sirozun 2.5 ay - 16 yaş arasında her yaşta görülebileceği belirlendi. Morfolojik olarak sirozların % 53.12'sini postnekrotik, % 25'ini kriptojenik, % 12.5'unu bilier, % 9.37'sini portal sirozlu olguların oluşturduğu saptandı. Etiyolojide, viral hepatitler % 34.37, kronik aktif hepatit % 28.12, bilier atreziler % 12.5, Wilson hastalığı % 6.25 oranında siroz nedeni olarak belirlendi. Sirozlarda en çok rastlanan klinik bulguların hepatomegali, splenomegali ve asit, laboratuvar bulgularından en sık görülenlerin ise protrombin zamanı uzaması, serum transaminaz ve bilirubin yüksekliği, albumin/globulin oranında ters dönme ve alkalen fosfataz yüksekliği olduğu belirlendi. Sirozda serum bilirubin ve albumini, hepatik ensefalopati ve asitin prognozla ilişkili değişkenler olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler : Siroz, Çocukluk Çağı.

SUMMARY : In this study, 32 cases diagnosed as hepatic cirrhosis between 1976 and 1987 were evaluated. The male/female ratio was 1.13/1 and their ages ranged from 2.5 months to 16 years. According to the morphological classification of the patients, 53.12 % had postnecrotic, 25 % kriptojenik, 12.5 % bilier and 9.37 % portal cirrhosis. While viral hepatitis was the most common etiologic cause (34.37 %), others were chronic active hepatitis (28.12 %), bilier atresia (12.5 %) and Wilson cirrhosis (6.25 %) respectively. Hepatomegaly, splenomegaly and ascites were the major clinical findings. Most patients had biochemical abnormalities such as prolonged prothrombin time, elevations of serum transaminase and alkaline phosphatase activities, increased serum bilirubin concentrations and hypoalbuminemia. Serum bilirubin and albumin levels, hepatic encephalopathy and ascites were the variables in cirrhotic patients related to the prognosis.

Key Words : Cirrhosis, Childhood.

Siroz, nodül oluşumu ve fibrozis sonucu normal hepatik yapının bozulması ile meydana gelir. Oluşumunda enfeksiyonların, özellikle viral hepatitlerin önemi bilinmektedir. Ülkemizde de önde gelen siroz nedenlerinden biri viral hepatitlerdir (Değertekin ve ark. 1986; Koçak, 1979). Giderek artan oranlarda görülen viral hepatitlerin, bunlara

bağlı olarak gelişen siroz olgularında da artışa neden olacağı açıktır. Siroz etyolojisinde kronik aktif hepatitler (KAH), bilier atreziler ve genetik - metabolik hastalıklar diğer nedenleri oluşturur. Siroz oluşumu, bunların bir kısmında önlenbilirken bazılarında da kaçınılmaz sonuçtur.

Çocukluk çağı hastalıkları arasında giderek önem kazanan sirozun ülkemizde de sık görüldüğü ve önemli bir sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir (Koçak, 1979). Bu nedenle bu çalışmada kliniğimizde tanımlanan ve izlenen sirozların görülme sıklığı, klinik ve laboratuvar bulguları, etyolojik nedenleri, prognozu belirleyen kriterleri değerlendirilerek ilgili literatür verileri gözden geçirilmiştir.

MATERYAL METOD

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 1976 - 1987 yılları arasında siroz tanısı alan 32 hasta incelendi.

Sirozların morfolojik sınıflaması Fakültemiz Patoloji Anabilim tarafından olguların karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesiyle yapıldı.

Etyolojik sınıflamada, geçirilmiş sarılık öyküsü viral hepatitler lehine alındı. KAH ve bilier siroz tanısı biyopsi ile, Wilson sirozlarının tanısı biyopsinin yanı sıra, gözde Kayser -Fleischer halkasının görülmesi, azalmış serum seruloplazmin ve artmış idrar bakır düzeyleri gibi klinik ve laboratuvar bulgularla kondu. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla etyolojisi aydınlatılmayan olgular, etyolojisi belirlenemeyen sirozlar olarak sınıflandırıldı.

Fizik incelemede hepatomegali, splenomegali ve asit araştırıldı. Hastaların boy ve ağırlıkları Türk

Çocukları için hazırlanan cetvellere göre değerlendirildi (Neyzi ve Uzel, 1983).

Laboratuvar bulgularından bilirubin, serum transaminazları, protrombin zamanı (PTZ), alkalen fosfataz, serum albumin, globulin düzeyleri ve HBsAg'i tayini yapıldı.

Sirozlu vakaların gruplar arası karşılaştırması ki kare (χ^2) testi ile yapıldı (Sümbüloğlu, 1978).

İzlenebilen 24 olguda modifiye Child-Turcotte kriterlerine (CTC) göre prognoz çalışması yapıldı (Rossi ve ark. 1986) (Tablo 1). Vakalar Tablo 1'e göre değerlendirildi. Örneğin, sınıf C'ye uyan üç bulgusu, sınıf B'ye uyan iki bulgusu olan bir olgunun skoru $(3 \times 3) + (2 \times 2) = 13$ olarak hesaplandı. Bundan sonra skoru 0-5 olanlar 1. grup, 6-10 olanlar 2. grup, 11 ve üstünde olanlar 3. grup olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 11 yıl içinde muayene ve tedavi amacı ile görülen 177151 hastanın 32'sinde (%0.018), otopsi yapılan 2463 olgunun sekizinde (%0.33) siroz saptandı.

Sirozlu olguların cins ve morfolojik yapıya göre dağılımı Tablo 2'de verildi. Hastaların % 53.1'i erkek, % 46.9'u kız olup cinsler arasında istatistiki yönden bir farklılık yoktu ($\chi^2 = 0.125$, $P > 0.05$).

Değişken	Sınıf A Skor 1	Sınıf B Skor 2	Sınıf C Skor 3
Total bilirubin (mg/dl)	2.0	2.0 - 3.0	3.0
Serum albumini (g/dl)	3.5	3.0 - 3.5	3.0
Asit	Yok	Orta	İleri
Hepatik ansefalopati	Yok	Hafif	Ağır
Nutrisyonel durum	İyi	Orta	Kötü

Tablo - 1 : Modifiye child - Turcotte kriterleri (CTC).

Morfolojik Yapı	Sirozlu hastalar		
	Erkek	Kız	Toplam
Postnekrotik	8	9	17
Kriptojenik	6	2	8
Bilier	1	3	4
Portal	2	1	3
Toplam ve %	17 (53.1)	15 (46.9)	32 (100.0)

Tablo - 2 : Olguların cinsine göre dağılımı.

Hastaların morfolojik sınıflamasına göre yaş dağılımı incelendiğinde bilier sirozların erken beklilik döneminde görüldüğü belirlendi (Tablo 3).

Morfolojik Yapı	Yaş (Yıl)	
	Dağılım	X ± SD
Postnekrotik	$\frac{15}{12}$ -13	8.44 ± 3.56
Kriptojenik	1.5 - 16	10.25 ± 5.60
Portal	9 - 12	11 ± 1.73
Bilier	$\frac{2,5}{12}$ - 2	$\frac{8,75}{12} \pm \frac{10.22}{12}$

Tablo - 3 : Morfolojik sınıflamaya göre sirozlu hastaların yaş dağılımı (χ^2 - SD : Ortalama ± Standart Sapma).

Sirozlu hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı incelendiğinde en sık nedenin % 34.37 ile viral hepatitler olduğu, bunu % 28.12 ile KAH'lerin izlediği görüldü (Tablo 4). Cinsiyet yönünden KAH'lerde belirgin bir farklılık olmamasına karşın

($\chi^2 = 1.24, P > 0.05$) viral hepatitlerin erkeklerde iki kat daha fazla olduğu belirlendi.

Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularından bazıları Tablo 5 ve 6'da özetlendi.

Etyolojik Nedenler	Sirozlu Olgular		Toplam n	%
	Erkek	Kız		
Viral hepatitler	7	4	11	34.37
Kronik aktif hepatitler	4	5	9	28.12
Bilier atreziler	1	3	4	12.50
Wilson hastalığı	1	1	2	6.25
Sebebi belirlenemeyenler	4	2	6	18.75
Toplam	17	15	32	100.00

Tablo - 4 : Cinsiyet ve etyolojilerine göre olguların dağılımı.

Klinik Semptom ve Bulgular	Viral Hepatit Sirozları		KAH Sirozları		Etyolojisi Bilinmeyen Sirozlar		Bilier Atrezilere Bağlı Sirozlar		Wilson Sirozları		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geçirilmiş sarılık	11	100.00	4	44.44	-	-	1	25.00	-	-	16	50.00
Uzamış sarılık	-	-	-	-	-	-	3	75.00	-	-	3	9.37
Tanıda sarılık	3	27.27	1	11.11	2	33.33	4	100.00	2	100.00	12	37.50
Tekrarlayan sarılık	-	-	1	11.11	-	-	-	-	-	-	1	3.12
Hepatomegali	8	72.72	9	100.00	5	83.33	4	100.00	1	50.00	27	84.37
Splenomegali	8	72.72	7	77.77	2	33.33	4	100.00	-	50.00	22	68.75
Hepatosplenomegali	4	36.36	7	77.77	2	33.33	4	100.00	-	-	17	53.12
Asit	5	45.45	5	55.55	3	50.00	3	75.00	2	100.00	18	56.25

Tablo - 5 : Etyolojiye göre sınıflandırılmış sirozların bazı klinik bulgu ve semptomları

Laboratuvar Bulguları	Viral Hepatit Sirozları		KAH Sirozları		Etyolojisi Bilinmeyen Sirozlar		Bilier Atrezilere Bağlı Sirozlar		Wilson Sirozları		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilirubin yüksekliği	4/10*	40.00	4/8	50.0	2/5	40.00	4	100.00	2	100.00	16/29	55.17
SGOT yüksekliği	4	36.36	6	66.66	4	66.66	4	100.00	2	100.00	20	62.50
SGPT yüksekliği	5	45.45	6	66.66	4	66.66	4	100.00	1	50.00	20	62.50
Alkalen fosfataz yüksekliği	1/10	10.00	3	33.33	2	33.33	3	75.00	-	-	9/31	29.03
PTZ uzaması	11	100.00	6/7	85.71	6	100.00	4	100.00	2	100.00	29/30	96.66
Albumin - Globulin oranında ters dönme	2/9	22.22	4	44.44	3	50.00	0/3	-	2	100.00	11/29	37.93
HBsAg'ni (+) liği	1/7	14.28	3/7	42.85	0/3	-	-	-	-	-	4/17	23.52

Tablo - 6 : Etyolojiye göre sınıflandırılmış sirozların bazı laboratuvar bulguları.

(* Patolojik bulgulu hasta sayısı / Tetkik yapılan hasta sayısı).

Wilson sirozlu her iki hastanın da serum seruloplazmin değerlerinin düşük, bakır düzeylerinin normal olduğu görüldü. İdrar bakır düzeyleri ise her iki hastada da yüksekti.

Hastaların sekizi (% 25) eksitus oldu. Bunların dördü (% 50) hepatik koma, üçü (% 37.5) gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, biri de (% 12.5) ileri derecedeki aside bağlı solunum yetmezliğinden kaybedildi.

CTC'ne göre değerlendirme yapıldığında skor 5'te bir yıllık yaşama olasılığı % 100, skor 6-10'da % 85, skor 11 ve üstünde % 0 olarak belirlendi. Skor 5'teki olguların prognozunun diğer iki gruptakinden iyi olduğu istatistiksel olarak saptandı ($\chi^2 = 12.66, P < 0.005$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada 11 yıllık süre içinde 32 hastanın siroz tanısı aldığı, muayene için hastanemize başvuran çocuklarda siroz görülme sıklığının 1.8/1000, çocukluk çağına ait otopsilerde 3.3/1000 olduğu görüldü.

Morfolojik sınıflamada postnekrotik sirozların % 53.12 ile en çok görülen tip olduğu, bunu % 25 ile kriptojenik sirozların izlediği belirlendi. Koçak'ın (1979) 209 olguluk serisinde ise bu oranlar sırasıyla % 45.45 ve % 44'tü.

Çalışmada E/K oranı 1.13/1 olarak saptanırken literatürde bir çalışmada (Koçak, 1979) erkeklerde ikibuçuk kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada sirozun 2.5 aylıktan itibaren her yaşta görülebileceği, belirli bir yaş grubunda kümelenme yapmadığı saptandı. Buna karşın Taneli ve Kültürsay (1987) çocukluk çağı sirozlarının % 40'ının üç yaş altında olduğunu bildirmiştir.

Etyolojiye yönelik çalışmada viral hepatitlere bağlı sirozların olguların % 34.37'sini oluşturduğu Hacettepe serisinde bu oranın % 31.10 olduğu görülmüştür (Koçak, 1979). Güneydoğu Anadolu bölgesinde erişkinlerde yapılan bir çalışmada da (Değertekin ve ark. 1986) 800 vakanın % 39'unda etyolojik nedenin viral hepatitler olduğu belirlenmiştir. Bütün bunlardan ülkemizdeki çocukluk çağı sirozlarının en önemli nedenlerinden biri olan viral hepatitlerin yaklaşık her üç sirozlu olgunun birinden sorumlu olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Etyolojide KAH'lerin de siroz oluşumunda önemli yerinin olduğu ve buna bağlı sirozların ikinci sıklıkta (% 28.12) görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada (Okten, 1981) bu oran % 33.42 olarak bildirilmiştir. Erken bebeklik döneminde görülen bilier atrezilere bağlı sirozlar % 12.5 oranında saptanmıştır. Tinaztepe'nin (1982) araştırmasında ise bu oran % 10.40'tır. Literatürde siroz etyolojisinde % 9.25 olarak bildirilen Wilson hastalığının çalışmadaki görülme oranı % 6.25 olarak belirlenmiştir (Özsoylu ve Koçak, 1982).

Etyolojiye göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde viral hepatitlerin literatürle uyumlu olarak erkeklerde yaklaşık iki, bilier atrezilere bağlı sirozların da üç kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (Özsoylu ve Koçak, 1986; Weber and Roy, 1972). Literatürde otoimmün KAH'lerin kızlarda üç kat daha fazla görüldüğü, hepatit - B virus enfeksiyonu sonucu oluşanların ise erkeklerde daha fazla ol-

duğu bildirilmiştir (Larcher, 1986). Buna karşın çalışmada KAH sirozlarında cinsiyet farkı gözlenmemiştir.

Viral hepatitlere bağlanan sirozlar geçirilmiş sarılık öyküsü ile tanı aldıklarından bunlarda geçirilmiş sarılık % 100 oranında belirlenen bir bulgu olmuştur. KAH sirozlarının % 44.44'ünde geçirilmiş, % 11.11'inde de tekrarlayan sarılık öyküsü saptanmıştır. Nitekim Larcher (1986) KAH'in vakaların % 65 - 85'inde akut hepatit gibi başladığını ve ancak bazı olgularda tekrarlayan sarılığın belirlenebildiğini bildirmektedir.

Çalışmada hepatomegali, splenomegali ve hepatosplenomegalinin etyoloji ne olursa olsun sirozlarda yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir.

Bilier atrezili ve Wilson'lularda saptanan daha yüksek bilirubin düzeylerinin bilier sirozlarda kronik kolestaza, Wilson olgularında da son dönemde oluşlarına bağlanmıştır. Sirozda serum transaminazları belirgin özellikler taşımaz, yüksek ya da normal olabilir. Transaminazlarda yükselme sirozun aktif olduğunu, yani karaciğer harabiyetinin devam ettiğini gösterir (Sherlock, 1975). Çalışmada SGOT ve SGPT yüksekliği % 62.50 oranında belirlenen bulgu olmuştur. Literatürde bunlara ait oranlar bir çalışmada % 61.72 ve % 46.41 olarak bildirilmiştir (Koçak, 1979). Serum transaminaz ve bilirubin yüksekliğinin yanısıra serum alkalen fosfataz düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum da sirozun aktif oluşuna ya da kolestazla seyrettiğine bağlanabilir. PTZ uzaması % 96.66 olarak saptanmış ve en yüksek oranda belirlenen laboratuvar bulgusu olmuştur. Bu oran değişik çalışmalarda % 77.03 ve % 69 olarak bildirilmiştir (Koçak, 1979; Gürgey ve ark. 1977). Globulin yüksekliği sirozlu olgularda sıklıkla saptanan bir bulgudur. Globulin yüksekliği ya da hipoalbuminemi sonucu albumin / globulin oranında ters dönme olur. Bu çalışmada da % 37.93 oranında albumin / globulin oranında ters dönme saptanmıştır. Orta Anadolu bölgesinde normal popülasyonda % 3.1 olan HBsAg pozitifliği, bu çalışmada % 23.52 oranında belirlenmiştir (Pınar ve Kanra, 1975). Koçak'ın (1979) çalışmasında sirozlu olgularda HBsAg'i pozitifliği oranı % 21.8'dir. Bu değerler ülkemizdeki çocukluk çağı sirozlarının önemli bir bölümünden hepatit - B virus enfeksiyonlarının sorumlu olduğunu göstermektedir. Kayser - Fleischer halkası çocukluk çağında Wilson hastalığı için patognomoniktir. Ancak Wilsonlu olguların tümünde görülmesi beklenmez. Werlin ve ark'ca (1978)

bakırın ekstrahepatik dokularda biriktiği dönem olan stage II'de Kayser - Fleischer halkasının mutlaka görülmesi gerektiği bildirilmiştir. Çalışmada da her iki Wilson olgusunda Kayser - Fleischer halkası görülmüştür. Wilson'lu hastalarda serum seruloplazminin düşük veya normal, serum bakır düzeyinin de yüksek, normal ya da düşük olabileceği bildirilmiştir (Nazer ve ark. 1983; Werlin ve ark. 1978). İdrarla atılan bakır miktarının serum bakırından daha fazla tanısal değerinin olduğu bilinir (Nazer ve ark. 1983 ; Werlin ve ark. 1978). Her iki olguda da serum bakır düzeyinin normal, idrarla atılan bakırın fazla olduğu belirlenmiştir.

Sirozlarda görülen başlıca ölüm nedenlerinin hepatik koma ve GİS kanaması olduğu bilinir (Koçak, 1979; Sherlock, 1975). Nitekim bu çalışmada da ölüm nedenleri arasında hepatik koma birinci, GİS kanaması ikinci sırada yer almıştır.

Modifiye CTC'ne göre skorlama ile prognoz belirlemesi yapıldığında sirozlu olguların skor 5'te bir yıllık yaşama olasılığının % 100, skor 6 - 10'da % 85, skor 11 ve üstünde % 0 olduğu görülmüştür. Olgular toplu olarak değerlendirildiğinde bir yıllık yaşama olasılığının % 63, skor 11 ve üstünde en uzun yaşama süresinin 83 gün olduğu saptanmıştır. Christensen ve ark. (1984) çalışmasında skor 12 ve üstünde en uzun yaşama süresinin üç aya kadar düştüğü, skor 5'te bir yıllık yaşama olasılığının % 90 olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak değişik çalışmalarda belirtildiği gibi serum bilirubin ve albumin düzeyleri, hepatik ensefalopati ve asitin prognostik değerinin olduğu, skorlama yönteminin klinikte kullanılarak yaklaşık ihtimali yaşam sürelerinin belirlenebileceği vurgulanmıştır (Christensen ve ark. 1984; Gineset ve ark. 1987; Milani ve ark. 1985).

Yazışma Adresi :

Dr.Mehmet Ali ACAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Anabilim Dalı
38039 KAYSERİ
ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 35 - 174 901

KAYNAKLAR

1. Christensen E, Schlichting P, Fauerhaldt L, Gluud C, Anderson PK, Juhi E, Poulsen H, Tygstrup N : Prognostic Value of Child - Turcotte Criteria in Medically Treated Cirrhosis. *Hepatology* 4 : 430-435, 1984
2. Değertekin H, Uzunalımoğlu Ö, Göral V : Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Karaciğer Sirozunun Özellikleri (800 vakanın analizi), II. Etiyolojik, Klinik ve İmmunolojik Özellikler, *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 49 : 61-69, 1986
3. Gines P, Uintera E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C: Compensated Cirrhosis : Natural History and Prognostic Factors. *Hepatology* 7 : 122-128, 1987
4. Gürgey A, Özsoylu Ş, Koçak N : Çocukluk Yaşı Karaciğer Hastalıklarında Pıhtılaşma Faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 20 : 157-163, 1977
5. Koçak N : Çocukluk Çağı Sirozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 22 : 20-29, 1979
6. Larcher V : Chronic Active Hepatitis and Related Disorders. *Clin Gastroenterol* 15 : 173-195, 1986
7. Milani A, Marra L, Siciliano M, Rossi L : Prognostic Significance of Clinical and Laboratory Parameters in Liver Cirrhosis. A Multivariate Statistical Approach. *Hepatogastroenterology* 32 : 270-272, 1985
8. Nazer H, Ede RJ, Mowat Ap, Williams R : Wilson's Disease in Childhood. *Clin Pediatr* 22 : 755-757, 1983
9. Neyzi O, Uzel N : Normal Değerler. *Pediatride Uygulamalar ve Acil Durumlar* (Bayda Yayını, İstanbul) 143-177, 1983
10. Okten T : Karaciğer Sirozlarının Etiyolojik Sınıflaması (Uzmanlık tezi) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü, İzmir 1981
11. Özsoylu Ş, Koçak N : Türk Çocuklarında Wilson Hastalığı. *Katkı* 3 : 294-299, 1982
12. Özsoylu Ş, Koçak N : Cirrhosis with Hepatitis - B İnfection (Editorial). *J Pediatr* 109 : 729-730, 1986
13. Pımar A, Kanra T : Türkiye'de Hepatit - Bs Antijeninin Sıklığı ve Dağılımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 18 : 230-232, 1975
14. Rossi L, Milani A, Marra L, Siciliano M : Grading Scores and Survivorship Functions in Liver Cirrhosis : A Comparative Statistical Analyses of Various Predictive Models. *Hepatogastroenterology* 33 : 240-243, 1986
15. Sherlock S : Hepatic Cirrhosis. *Disease of the Liver and Biliary System* (Blackwell Scientific Pub, Oxford and Edinburgh). 1975, pp. 395-436
16. Sümbüloğlu K : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik (Çağ Matb, Ankara) 1978
17. Taneli B, Kültürsay N : Ege Bölgesinde Çocukluk Çağı Hepatit Epidemiyolojisi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 26 : 541-545, 1987
18. Tinaztepe K : Çocukluk Çağında Bilier Siroz. *Katkı* 3 : 235-238, 1982
19. Weber A, Roy CC : The Malabsorption Associated Chronic Liver Disease in Children. *Pediatrics* 50 : 73-83, 1972
20. Werlin SL, Grand RJ, Perman JA, Watkins JB : Diagnostic Dilemmas of Wilson's Disease : Diagnosis and Treatment, *Pediatrics* 62 : 47-51, 1978