

## Biliyer atrezi

Damla Hanalioğlu<sup>1,\*</sup>, Hasan Özen<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü. \*İletişim: dhanoglu@gmail.com

**SUMMARY:** Hanalioğlu D, Özen H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Biliary atresia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2017; 60: 156-167.

Biliary atresia, if left untreated, leads to chronic cholestasis, progressive liver failure and biliary cirrhosis and is the most frequently seen indication for liver transplantation in childhood. Idiopathic progressive fibrosis and obliteration in the bile ducts are typical for this rare disorder. Biliary atresia is also the major cause of neonatal cholestasis and in the presence of prolonged jaundice together with acholic stools and dark urine, biliary atresia is the most important diagnosis to consider. Current recommended treatment is surgery. Kasai hepatoportoenterostomy (HPE) when performed in the very first months of life, in order to minimize hepatocyte injury and to restore bile flow, can be life saving. In case of surgery failure and/or presence chronic complications liver transplantation is indicated. Throughout the last two decades, with increasing success rates of Kasai HPE and liver transplantation, prognoses of biliary atresia patients have improved.

*Key words:* biliary atresia, Kasai hepatoportoenterostomy.

**ÖZET:** Biliyer atrezi, tedavi edilmediği takdirde kronik kolestaz, ilerleyici karaciğer hastalığı ve biliyer siroz gelişimine yol açar; ayrıca çocukluk çağı karaciğer nakillerinin en sık nedenidir. Seyrek görülen bu hastalıkta, safra yollarının idiyopatik ilerleyici fibrozis sonucunda tam veya kısmi obliterasyonu tipiktir. Biliyer atrezi, yenidoğan kolestazının en sık nedeni olup, uzamış sarılık, akolik gayta ve idrar renginde koyulaşma şikayetleriyle getirilen hastalarda mutlaka akla getirilmesi gereken bir tanıdır. Biliyer atrezi olgularının tedavisi cerrahidir. Yaşamın ilk aylarında, safra akışını yeniden sağlamak ve karaciğer zedelenmesini en aza indirmek amacıyla uygulanan hepatoportoenterostomi ameliyatı hayat kurtarıcıdır. Ameliyatın başarısız olması, hastalığın biliyer siroza ilerlemesi ve/veya yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkması durumunda ise karaciğer nakli gündeme gelmektedir. Geçtiğimiz iki dekatta, hepatoportoenterostomi ve karaciğer nakli başarılarının artmasıyla birlikte hastalık prognozunda belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür. Ancak halen ülkemizde bu hastalığın tanı ve tedavisinde ciddi gecikmeler olduğu görülmektedir.

*Anahtar kelimeler:* biliyer atrezi, Kasai hepatoportoenterostomisi.

Biliyer atrezi, idiyopatik, ilerleyici enflamatuvar süreçler sonucunda karaciğer dışı ve/veya içi safra yollarında fibrozis ve tıkanıklıklar gelişimi ile karakterizedir.<sup>1</sup> Çok seyrek olsa da tüm dünyada görülür; neonatal kolestazın ve çocuklarda karaciğer nakillerinin en sık nedenidir.<sup>2-4</sup> Patogenezinde viral, genetik, toksik ve immünolojik etiyolojiler suçlansa da tam olarak anlaşılammıştır.<sup>5</sup> Tanı için klinik şüphe varlığında destekleyici laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tanıda altın standart intraoperatif kolanjiyografi ile

safra kanallarının devamlılığının olmadığına gösterilmesidir. Biliyer atrezi, tedavi edilmediği takdirde hayatın ilk yıllarında kronik kolestaz, biliyer siroz, karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilirken, erken tanınıp tedavi edilmesi halinde ise hastalar erişkin yaşlara ulaşabilmektedir.<sup>6-9</sup> Morio Kasai tarafından 1959 yılında hepatoportoenterostomi (HPE) ameliyatının tanımlanıp uygulanmaya başlanmasıyla birlikte yıllar içerisinde mortalite ve morbidite belirgin ölçüde azalmıştır<sup>10-11</sup> ve Kasai HPE halen BA tedavisinde yaygındır.

## Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez

Biliyer atrezi olguları tüm dünyada görülmektedir. Avrupa ülkelerinde insidansı 1:8,000-1:18,000 canlı doğum aralığında,<sup>12</sup> Uzak Doğu ülkelerinde ise 1:2,400 canlı doğum<sup>13</sup> olarak bildirilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 2017 yılında 1 milyon 310 bin canlı doğum olduğu dikkate alındığında,<sup>14</sup> her yıl yaklaşık 100 biliyer atrezili bebek doğduğu tahmin edilebilir.

Hastalığın yıpratıcı özelliğine ve yüksek tedavi maliyetine rağmen etiopatogenezine dair bilgiler sınırlıdır. Uygun bir hayvan modeli olmadığından ve hastalığın gidişini etkileyebilecek faktörlerin etkisi iyi bilinmediğinden biliyer atrezi patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Biliyer atrezinin tek bir hastalık olmaktan çok gelişmekte olan karaciğer dokusunda stereotipik bir enflamasyon, safra kanallarında proliferasyon, apoptoz ve fibrojeniz gibi karmaşık süreçlerle değişikliklere yol açan pek çok hastalığın ortak fenotipi olduğunu düşünülmektedir.<sup>15,16</sup>

Biliyer atrezi patogenezinde enfeksiyöz süreçlerin rolü pek çok çalışmada araştırılmıştır. *Human papillomavirus* (HPV),<sup>17</sup> *respiratuvar sinsityal virüs* (RSV),<sup>18</sup> *sitomegalovirus* (CMV)<sup>19</sup>, *reovirus* tip 3<sup>20</sup>, *rotavirus*<sup>21</sup> ve *Epstein-Barr virus* (EBV)<sup>22</sup> gibi hepatotropik virusların etiopatogenezde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Viral enfeksiyonun başlattığı safra kanal zedelenmesi ve buna ikincil T hücre aracılı otoimmün yanıtın safra kanal epiteli hasarına neden olabileceği düşünülmektedir. Viral ve immünolojik etiyolojilerin yanı sıra toksin maruziyeti ve genetik etiyolojiler de biliyer atrezi patogenezinde suçlanmaktadır.<sup>5</sup> Yakın zamanda Çin'de yapılan ve tek nükleotid polimorfizmi araştırılan bir çalışmada kromozom 10q24 üzerinde SNP rsl17095355 ile biliyer atrezi arasında güçlü ilişki olduğu tespit edilmiştir.<sup>23</sup> Bu bölgede yer alan iki genden biri biliyer epitelde bulunan ve enflamatuar mediyatörlerin metabolizmasında görev alan X-propil amino peptidaz P1 (*XPNPEP1*), diğeri ise eksikliği durumunda biliyer fibroza giden, aktin ve miyozin depolanmasıyla ilişkili adducin 3 (*ADD3*) genleridir.

## Klinik Özellikler ve Tanısal Yaklaşım

Biliyer atrezi olgularının en sık başvuru nedenleri sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli

idrara yakınmalarıdır. Yenidoğan döneminde sarılık, doğum sonrası ilk iki haftada bebeklerin yaklaşık %15'inde rastlanan oldukça sık bir bulgu olup, bu bebeklerin çoğunda indirekt hiperbilirübinemi vardır.<sup>24</sup> Yenidoğanın kolestatik hastalıkları ise hepatobiliyer bozukluk sonucu konjuge hiperbilirübinemi ile karakterizedir. Yaşamın ilk üç ayında bulgu verir. Yenidoğanın kolestatik hastalıkları her 2,500 canlı doğumda bir görülür.<sup>25</sup> Biliyer atreziler ise bu vakaların yaklaşık üçte birini oluşturur.<sup>26</sup> Uzamış sarılık, akolik dışkı ve idrar renginde koyulaşma yakınmalarıyla getirilen hastaların, başta biliyer atrezi olmak üzere, neonatal kolestaz nedenleri yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>27-29</sup>

Biliyer atrezi olguları üç farklı klinikte görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu (%70-85) *perinatal* veya *akkiz* şekil olup bu hastalarda diğer malformasyonların biliyer atreziye eşlik etmesi beklenmez. Bu bebekler, doğum sonrası 2-6 haftaya kadar belirti vermeyebilir, sonrasında uzamış sarılık, akolik dışkılama, idrar renginde koyulaşma ve hepatomegali gelişebilir. Portal hipertansiyona bağlı asit ve splenomegali geç bulgular (>3 ay) olup başlangıçta bulunmayabilir. İkinci bir grup hastada (%10) biliyer atrezi bir sendromun bileşeni olup bu hastalarda bir veya daha fazla lateralite defekti görülür. Bu defektler arasında aspleni veya polispleni (%100), situs inversus (%50), preduodenal portal ven (%60), retrohepatik inferior vena kava yokluğu (%40) veya kardiyak anomaliler (%50) yer alır. Daha seyrek olarak (%5-10) intestinal atrezi, imperfore anüs, böbrek anomalileri gibi malformasyonlar biliyer atrezi olgularına eşlik edebilmektedir.<sup>30-34</sup> Bu hastalar doğumdan itibaren sarı olup asemptomatik bir dönemleri yoktur.<sup>31</sup>

Biliyer atrezi olgularının laboratuvar incelemelerinde başvuru anında total ve konjuge bilirübin yüksekliği, hafif-orta düzeyde alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) yüksekliği (100-200 IU/L) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde ciddi yükseklikler saptanabilir. Total bilirübin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerindeyken konjuge bilirübinin totalin %15-20'sinden fazla olması veya total bilirübin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken konjuge bilirübinin 1 mg/dl'den fazla olması kolestaz olarak tanımlanır.<sup>35,36</sup> Biliyer

atrezi olgularında tanı anında konjuge bilirübin düzeyi genellikle <7 mg/dl ve total bilirübinin %50-80'idir. Henüz belirtilerin ortaya çıkmadığı erken dönemlerde yapılan incelemelerde de hafif konjuge bilirübin yüksekliği görülebilir. Sonradan biliyer atrezi oldukları anlaşılan 34 olgunun sunulduğu bir çalışmada, yaşamın ilk 24 ve 48. saatlerinde alınan tetkiklerde konjuge bilirübin düzeyinin sırasıyla >0.3 mg/dl ve >0.5 mg/dl düzeylerinde hafifçe yüksek oldukları bildirilmiştir. Bu olgularda total bilirübin düzeyi artmamış ve konjuge bilirübin düzeyinin total bilirübinin %20'sinden fazla olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma, erken dönemde konjuge bilirübin yüksekliği olan olguların biliyer atrezi olasılığı açısından izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.<sup>37</sup>

Ultrasonografi, biliyer atrezi şüphesi durumunda ilk yapılacak non-invaziv tetkiktir. İdeal olarak beslenmeden 8-12 saat sonra uygulanmalıdır. Ultrasonografik değerlendirmenin amacı koledok kisti gibi diğer anatomik kolestaz nedenlerini dışlamaktır. Biliyer atrezi olgularında safra kesesi çoğunlukla görülmez veya şekil itibarıyla düzensiz görünümündedir. Ayrıntılı bir ultrasonografik görüntülemeye açlığa rağmen safra kesesinin kontrakte görünümde olması, karaciğer hilusunun hiperekojenik - "üçgen kord" bulgusu - görünümde olması, safra kanallarında dilatasyon yokken karaciğer hilusunda kist olması veya ana safra kanalı yokluğu gibi bulgular biliyer atrezi tanısını destekler.<sup>38</sup> Sendromik biliyer atrezi olgularında ek olarak polispleni, preduodenal hepatik ven veya retro-hepatik vena cava yokluğu görülebilir. Olguların %20 kadarında safra kesesi normal görüntülenebilir.<sup>6</sup>

Ekstrahepatik safra kanallarının açıklığı hepatobiliyer sintigrafi ile değerlendirilebilir. Teknezyum işaretli iminodiasetik asit türevleri karaciğer parenkim fonksiyonlarını ve biliyer atılımı göstermek amacıyla kullanılmaktadır. Ekskresyonun olmaması (duodenumda radyoaktivite olmaması) biliyer atreziyi düşündürür ancak diğer ağır intrahepatik kolestaza neden olan hastalıkları dışlamaz. Tersine ekskresyonun gösterilmesi durumunda biliyer atrezi olma ihtimali çok düşüktür. Ancak altıncı haftadan önce yapılan ve ekskresyon görülmesine rağmen kolestazı devam eden olgularda bir-iki hafta sonra sintigrafinin tekrar edilmesi önerilmektedir.<sup>39</sup>

Günümüzde sintigrafik inceleme yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) majör safra yollarını görüntülemeye ve böylece biliyer atrezi tanısının dışlanmasında kullanılan, girişimsel olmayan bir yöntemdir. Kore'de yapılmış olan bir çalışmada, biliyer atrezi tanısı MRCP'de ekstra-hepatik safra kanallarının görüntülenememesine dayanarak konulmuş, safra kanalları görüntülenebilen olgular dışlanmıştır. Buna göre MRCP'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %96 olarak bildirilmiştir.<sup>40</sup> Ancak biliyer atrezi tanısında altın standart yöntem halen ameliyat sırasında uygulanan kolanjiografi'dir.

Yukarda söz edilen aşamalarla biliyer atrezi tanısından şüphelenilen hastalar laparotomi yapılarak kolanjiografi ile değerlendirilir.<sup>41</sup> Ameliyat sırasında alınan karaciğer biyopsisi histopatolojik incelemeye gönderilir. Histopatolojik ve kolanjiografik özellikler tüm biliyer atrezi tiplerinde ortaktır. Histopatolojik incelemede inflamasyon, portal fibrozis, kolestaz ve safra kanal proliferasyonu varlığı, kolanjiyografide ise ekstrahepatik safra kanallarının devamlılığının görülmemesi tipiktir.<sup>5</sup> Biliyer atrezi kesin tanısı için safra kanal açıklığını hem proksimalde karaciğer içine doğru hem de distalde bağırsaklara doğru incelemek gerekmektedir. İntra operatif kolanjiyogram safra kanal tıkanıklığına işaret ederse aynı seansta Kasai HPE uygulaması önerilmektedir.<sup>5</sup>

### Ayırıcı Tanı

Yenidoğanın kolestatik hastalığı nedeniyle araştırılan olgularda tıbbi tedavi ile izlenebilecek hastalıklar ile biliyer atrezi gibi erken dönemde cerrahi uygulanması gereken hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılması çok önemlidir. Yenidoğan kolestazı etiyojisi araştırılan olgular öncelikli olarak - tanı ve tedavi zamanlaması prognozda belirleyici olduğundan - biliyer atrezi yönünden araştırılmalıdır. Eş zamanlı olarak ayırıcı tanı için TORCH (*toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks virus*) serolojisi, metabolik tetkikler (alfa-1 antitripsin, idrarda redüktan madde, idrar ve kan amino asitleri), tiroid fonksiyon testleri, ter testi, idrar tahlili ve kültürü incelemeleri yapılabilir. Gerektiğinde ardışık kütle spektrometrisi (tandem MS), idrar ve kan organik asitleri ve

**Tablo I.** Yenidoğan döneminde kolestaz ayırıcı tanısı.<sup>42</sup>

Tanı	Kolestaz saptanan bebeklerin oranı
Biliyer atrezi	%25 (%2-55)
İdiyopatik neonatal hepatit	%25 (%4-45)
Enfeksiyöz hepatit	%11 (%3-38)
Parenteral beslenme ilişkili	%6 (%7-30)
Metabolik hastalıklar**	%4
Alfa-1-antitripsin eksikliği	%4
Alagille sendromu	%1
Progresif familial intrahepatik kolestaz	%1

\*Parentez içindekiler aralık değerleridir.

\*\*Yenidoğan ve bebeklik döneminde konjuge hiperbilirübinemiye neden olan metabolik hastalıkların önce gelen nedenleri: galaktozemi %35, glikojen depo hastalığı %9, tirozinemi 58, demir depo hastalığı %8, Nieman-Pick hastalığı %5

mitokondriyal sitopatiler açısından araştırmalar da yapılabilir. Ayırıcı tanıda başlıca düşünülmesi gereken hastalıklar arasında Alagille sendromu, progresif ailevi inrahepatik kolestaz tip 1-3, alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozis gelmektedir (Tablo I).<sup>42</sup> İlk adımda tedavisi olan hastalıklar dışlanmalıdır.

### Tedavi

Günümüzde biliyer atrezi olgularının tedavisi iki aşamalı olarak planlanmaktadır: (1) safra akımını sağlamak ve mümkün olduğunca karaciğer fonksiyonlarını korumak amacıyla erken dönemde Kasai HPE ve (2) Kasai HPE ameliyatına rağmen safra akımı sağlanamaz - sarılık düzelmez veya ileriki dönemde biliyer siroz ilişkili komplikasyonlar gelişirse karaciğer nakli yapılması.

Morio Kasai tarafından 1959'da hepato-porto-enterostomi ameliyatı tariflenene kadar biliyer atrezi için etkili bir cerrahi yöntem yoktu. Kasai HPE halen ilk tercih edilen tedavi şeklidir. Ancak, hastaların %80'inin önünde sonunda karaciğer nakline gideceği tahmin edilmektedir. Fransa'da yapılan 271 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, Kasai HPE ameliyatından 20 sene sonra bakıldığında hastaların %23'ünün karaciğer nakline ihtiyaç duymadan yaşamını sürdürdüğü bildirilmiştir.<sup>43</sup> Ameliyat ne kadar erken yaşta yapılırsa morbidite ve mortalite o kadar düşük olur.<sup>44</sup> Kasai HPE operasyonu dahil BA olgularının küratif bir tedavisi yoktur. Son yıllarda, karaciğer nakli ile ilgili deneyimler ve verici sayısı arttıkça, BA hastalarına HPE ameliyatı yapmadan doğrudan karaciğer nakli yapılmasını öneren gruplar da artmaktadır.

### Cerrahi tedavi

Biliyer atrezi tanısı doğrulandıktan sonra zaman kaybetmeden Kasai HPE yapılmalıdır. Bu ameliyatla karaciğerden bağırsağa doğru safra akışının yeniden sağlanması amaçlanır. Bu işlem için safra kanal kalıntıları ve portal fibrozis alanları çıkarıldıktan sonra bir "roux-en-Y loop" hazırlanıp jejunum doğrudan karaciğere anastomoz edilir. Uç-yan anastomoz ile jejunum-jejunostomi yapılarak işlem sonlandırılır.<sup>45</sup> Ameliyat başarılı olursa kalan safra kanalları doğrudan jejunuma drene olacak ve sarılık cerrahiden haftalar sonra düzelecektir. Ameliyat başarısız olursa safra akışı sağlanamaz ve sarılık düzelmez. Kasai HPE'den üç ay sonra hala sarılık devam ediyorsa hasta, karaciğer nakli açısından değerlendirilmek üzere deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Çalışmayan bir HPE'nin revize edilmesi genellikle önerilmemektedir çünkü orijinal HPE safra akışını sağlayamadıysa revizyonun başarılı olma ihtimali de düşük olacaktır. Ayrıca hem teknik güçlükler hem de yapışıklıkları artırması nedeniyle nakil işlemini zora sokacaktır.<sup>46</sup> Ancak ilk HPE işlemi başarılı olan hastalarda eğer hastanın sonradan sarılığı geliyor veya tekrarlayan kolanjit atakları oluyorsa ve kronik karaciğer yetmezliği gelişmemişse revizyon yapılması önerilir.<sup>47</sup>

Safra akışı sağlansa ve kolestaz düzelse bile Kasai HPE ameliyatına rağmen hastaların en az yarısında iki yaş itibarıyla ameliyatın yetersiz kalması ve/veya büyüme geriliği dolayısıyla karaciğer nakli ihtiyacı doğacaktır. Başlangıçta karaciğer nakli yapılması, cerrahinin daha ileri yaşlarda daha avantajlı olması ve ilerde

geliştirilebilecek yeni cerrahi tekniklerden de faydalanma şansı doğması bakımından önerilmemektedir. Ayrıca modern tekniklerle uygulanan karaciğer naklinin HPE ameliyatına üstünlüğü gösterilmemiştir. Bu yüzden çoğu merkezde önce HPE ameliyatı uygulanmaktadır.

### **Tıbbi tedavi**

Kolanjit gelişimini önlemek amacıyla profilaktik antibiyotik tedavisi<sup>48</sup>, safra akımının devamlılığını sağlamak için barbitüratlar, kolestimamin ve ursodeoksikolik asit<sup>49,50</sup> ve enflamasyonu baskılamak için steroidler<sup>51</sup> kullanılabilir. Glukokortikoidler, anti-enflamatuvar proteinlerin transkripsiyonlarını uyurarak etkilerini gösterirler.<sup>51</sup>

**Koleretikler:** Ursodeoksikolik asit (UDKA) biliyer atrezi olgularında ameliyat sonrasında sıklıkla kullanılmaktadır. UDKA, hidrofilik bir safra asididir. Membran stabilizasyonu sağladığı ve serbest radikal oluşumunu önlediği, böylece mitokondriyal hasarı önleyerek hücre koruyucu etkinliği olduğu düşünölmektedir. Ağız yoluyla alındığında, lipofilik, deterjan benzeri ve toksik özellikteki safra asitlerinin arasına karışarak ortamı dengeler. Biliyer atrezide kullanılması önerilen UDKA dozu 15-30 mg/kg/gün'dür. Total bilirübin düzeyi 15 mg/dl'yi aşarsa potansiyel toksisiteden kaçınmak için tedavi kesilmelidir. Biliyer atrezi olgularında UDKA kullanımına dair gözlemsel çalışmalarda UDKA tedavisi faydaları, kilo alımından kolanjit ataklarının sıklığında azalmaya kadar değişmektedir. Ancak randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>52,53</sup>

**Glukokortikoidler:** Biliyer atrezi tedavisinde rutin glukokortikoid kullanımı tavsiye edilmemektedir. Yüz kırk biliyer atrezi vakasının analiz edildiği randomize plasebo kontrollü bir çalışmada glukokortikoidlerin faydalı olmadığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> 2007'de yapılmış olan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmayla, Kasai HPE sonrasında uygulanan 2 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisinin özellikle cerrahi sırasında 70 günden küçük olan bebeklerde erken postoperatif dönemde daha hızlı bilirübin düşüşü ile ilişkili olduğu gösterilmiş, karaciğer nakli gereksinimine ise etkisi bulunmamıştır.<sup>55</sup> Ancak 2014'te yayımlanan, biliyer atrezi olgularında HPE ameliyatı sonrasında steroid kullanımını değerlendiren 10 farklı çalışmanın ve 1,229 vakanın sonuçlarının derlendiği bir meta-analizde steroid kullanımının sarıksız

dönemi uzatmada veya kolanjit sıklığını azaltmada belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>56</sup>

**Beslenme:** Normal büyüme, nütrisyonel, hormonal ve genetik faktörlerden etkilenen karmaşık süreçlerle kontrol edilir. Biliyer atrezi olgularında beslenme sorunları siktir ve daha önce de söz edildiği üzere prognoza belirgin etkisi vardır. Büyüme geriliği, en sık karaciğer nakli endikasyonları arasında yer almaktadır. Kolestaza ikincil yağ malabsorpsiyonu, organomegali, asit ya da portal hipertansiyona bağlı gastrik mukozada konjesyon nedeniyle ortaya çıkan iştahsızlık veya çocuğun besinlere ilgisini dağıtan ciddi kaşıntı gibi durumlar beslenme sorunlarına neden olmaktadır. Bu nedenle biliyer atrezi hastalarının beslenmesi özenle düzenlenmelidir.<sup>57</sup>

Metabolik denge değişimleri ve malabsorpsiyon nedeniyle biliyer atrezi olgularının günlük kalori gereksinimi, sağlıklı bebek ve çocukların günlük kalori ihtiyacının %150'si kadardır. Kayıpları karşılamak ve katabolizmayı kompanze etmek için tercihen 3-4 gr/kg/gün, en az 2-3 gr/kg/gün olacak şekilde protein desteği sağlanmalıdır.<sup>57</sup> Orta zincirli yağ asitleri, hem yüksek kalori (7.7 kcal/ml) sağlamaları hem de miçelde çözünmeleri gerekmediğinden kolay emilim avantajları nedeniyle tercih edilebilir. Ancak esansiyel yağ asidi eksikliğine neden olmamak için diyetteki yağ içindeki oranları %50'yi aşmamalıdır. Yüksek kalori ihtiyacını karşılamak amacıyla glukoz polimerleri (8 kcal/tatlı kaşığı) kullanılabilir.<sup>58,59</sup>

Kilo alımı yetersiz olan, beslenme güçlükleri nedeniyle ağızdan yeterli kalori alamayanların nazogastrik tüp aracılığıyla beslenmeleri tavsiye edilmektedir. Gastrostomi açılması ise, portal hipertansiyon gelişmesi halinde oluşabilecek gastrik varislere bağlı kanama riski nedeniyle önerilmemektedir.<sup>60</sup>

Total bilirübin düzeyi >2 mg/dl olan biliyer atrezili bebeklerde yağda çözünen vitamin eksikliği riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>61,62</sup> Sarılığı olan tüm biliyer atrezi hastalarına yağda eriyen vitamin desteği verilmelidir. Sarılık düzeldikten sonra standart multi-vitaminlere geçilebilir. HPE ile safra akımı sağlansa bile vitamin A, E, D eksiklikleri görülebileceğinden aralıklı olarak kandaki düzeylerinin izlenmesi önerilir. Uzamış sarılığı olan biliyer atrezi olgularında K vitamini

eksikliği de görülebilir. Hastaların oral K vitamini desteği almaları ve koagülopati açısından izlenmeleri önerilir. Ağır kolestaz ve emilim sorunları nedeniyle bazı olgularda parenteral K vitamini kullanılması gerekebilir.<sup>63</sup>

## Komplikasyonlar

### *Ameliyat öncesi komplikasyonlar*

Erken dönemde, iyi beslenen bir bebekte büyüme geriliği beklenmez; ancak tanıda gecikme olması durumunda kolestaz nedeniyle gelişen malabsorpsiyon sonucunda sıklıkla büyüme geriliği ortaya çıkar. İlerleyen olgularda, portal hipertansiyon ve buna ait komplikasyonlar (splenomegali ve asit), karaciğer sentez fonksiyonlarının bozulması sonucu intrakranial ve/veya portal hipertansiyon veya K vitamini eksikliğine bağlı gastrointestinal kanamalar görülebilir.

### *Ameliyat ilişkili komplikasyonlar*

Ameliyatla ilgili komplikasyonlar seyrek görülür. Abdominal cerrahi komplikasyonlarından adheziv ileus, yara açılması, anatomik intestinal kaçak, Roux-en-Y bölgesinde intusepsiyon veya internal herni görülebilir. Porta hepatisten kanama veya hilar anastomozdan safra kaçağı HPE'ye özgü komplikasyonlar değildir, seyrek görülür.<sup>64</sup>

### *Ameliyat sonrası komplikasyonlar*

**Kolanjit:** Kasai HPE ameliyatı sonrasında en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Hastaların %40-90'ında görülmektedir.<sup>65</sup> Anastomoz bölgesinde bakteriyel staz ve anormal anatomi nedeniyle kolanjit riski ortaya çıkmaktadır. Kolanjit yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon olup kısa ve uzun dönem sonuçlara belirgin etki göstermektedir.<sup>66</sup> Bu nedenle bazı merkezlerde ameliyat sonrası ilk bir yıl boyunca trimetoprim-sulfametoksazol (4-20 mg/kg/gün, günde ikiye bölünerek) veya neomisin (25 mg/kg/gün, günde dörde bölünerek) ile antibiyotik profilaksisi kullanılmaktadır. Klinik olarak sepsis, sarılık, akolik dışkı ve karın ağrısı görülebilir. Tedavide, iki-üç hafta boyunca intravenöz kombine antibiyotik tedavisi kullanılır.<sup>48</sup> Tekrarlayan kolanjit ilerleyici karaciğer yetmezliğine neden olabilir bu nedenle karaciğer nakli için bir endikasyondur.

**Portal hipertansiyon:** Biliyer atrezi olgularında görülen kronik hepatobiliyer enflamasyon,

ilerleyici biliyer siroz ile sonuçlanır. Biliyer siroz, portal hipertansiyona neden olur. Varis kanamaları ve asit gelişimine yol açar. Tekrarlayan varis kanamaları ve tedaviye dirençli asit de karaciğer nakli endikasyonları arasında yer almaktadır. Portal hipertansiyona bağlı varis kanamaları skleroterapi veya bant ligasyonu ile tedavi edilir. İlk kanama atağından hemen sonra varisi tam oblitere edecek şekilde uygun tedavi yöntemi seçilip uygulanmalıdır. Solunum sıkıntısına yol açan asit varlığında boşaltıcı parasentez ve buna ek olarak diüretikler, beta-blokerler, su ve tuz kısıtlaması uygulanmalıdır.<sup>67</sup>

**Hepatopulmoner sendrom ve pulmoner hipertansiyon:** Kronik karaciğer hastalığı gelişen hastalarda olduğu gibi, portal hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkan portosistemik şantlar nedeniyle intrapulmoner arteriovenöz şantlar oluşur ve bunun sonucunda hastalarda hipoksi, siyanoz ve dispne görülür. Benzer mekanizma sonucunda pulmoner arter yatağında vasküler direncin artmasına bağlı olarak ani ölümle sonuçlanabilen pulmoner hipertansiyon tablosu gelişebilir.<sup>68</sup>

**İntrahepatik biliyer kaviterler:** Kasai HPE başarılı olsa da hastaların %20'sinde intrahepatik biliyer kistler görülebilir. Kistler, rekürren kolanjite neden olabilir. Bu nedenle morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Tedavide perkütanöz transhepatik kolanjiyodrenaj kullanılabilir.<sup>69</sup>

**Maligniteler:** Biliyer atrezi olgularında, adolesan veya erişkin dönemde, sirotik karaciğer zemininde hepatoselüler karsinom<sup>70</sup>, hepatoblastom<sup>71</sup> ve kolanjiyokarsinom<sup>72</sup> gibi maligniteler görülebilir. Biliyer siroz gelişmiş olan biliyer atrezi hastalarında malignitelerin erken teşhis edilebilmesi amacıyla belirli aralıklarla alfa-fetoprotein takibi ve ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.

## Karaciğer nakli

Hastaların büyük bir kısmı (%60-80) için karaciğer nakli er ya da geç gerekmektedir. Bebek ve çocuklarda karaciğer naklinin en sık nedeni biliyer atrezidir.<sup>4</sup> Biliyer atrezi olgularında karaciğer nakli endikasyonları Tablo II'de görülmektedir.

İki yaş öncesinde karaciğer nakli yapılmış olan olgularda, en sık nakil endikasyonlarının persistan kolestaz (sıklıkla büyüme geriliğine yol açtığından) ve tekrarlayıcı veya dirençli

**Tablo II.** Biliyer atrezide karaciğer nakli endikasyonları.

---

Kasai HPE ameliyatı başarısızlığı
Cerrahiden üç ay sonra total bilirübin hâlâ >6 mg/dl ise karaciğer nakline zaman kaybetmeden yönlendirilmelidir
Cerrahi sonrasında total bilirübin düzeyi 2-6 mg/dl arasında sebat ediyorsa bu hastaların da nakle yönlendirilmesi gerekir
Büyüme geriliği düzelmiyorsa (kolestazi olan çocuklarda sık görülen bir sorundur
Portal hipertansiyon sorunları (diğer girişim kontrol edilemiyorsa)
Tekrarlayan varis kanaması
Solunum, boşaltım ve renal fonksiyonları etkileyen dirençli asit
Hepatopulmoner sendrom
Portopulmoner hipertansiyon
İlerleyici karaciğer yetmezliği
Önlenemez kaşıntı
Tedaviye yanıtız koagülopati

---

kolanjit olduğu bildirilmiştir. Biliyer atrezi olgularının büyük çoğunluğu önünde sonunda karaciğer nakline gereksinim duysa da karaciğer nakli daha büyük çocuklarda uygun kilo ve boyuta ulaştıklarında daha avantajlı olduğundan ilk etapta uygulanmamaktadır. Karaciğer nakli yapılan olguların prognozu genellikle iyidir. Uluslararası serilerde uzun dönem sağkalım 5-10 yaşlar için %70-80 düzeylerindedir.<sup>7</sup>

Kadavradan tam veya segmental veya canlı vericiden segmental karaciğer nakli uygulanabilir. Önceki girişimlere bağlı adhezyonlar nedeniyle nakil sırasında zorluklar yaşanabilir. Ameliyat sonrası prognoz, ek anomalilerle birliktelik gösteren biliyer atrezi olgularında, anatomik varyasyonlar nedeniyle karaciğer diseksiyonu ve vasküler rekonstrüksiyon zor olacağından daha kötüdür. Beslenme durumunun kötü olması hem nakil bekleme sürecinde hem de nakil sonrasında mortaliteyi artıran bir faktördür. Dolayısıyla uygun beslenme desteğinin sağlanması çok önemlidir.

### Uzun süreli izlem

Biliyer atrezi olgularının uzun dönem prognozları değişkendir. Tedavi edilmemiş biliyer atrezi olguları genellikle tanı sonrasında ilk iki yıl içerisinde karaciğer yetmezliği ve çeşitli komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir.<sup>6</sup> Kasai HPE ve karaciğer nakli uzun dönem sağkalımı olumlu yönde etkilemekte, günümüzde biliyer atrezi olgularının %90'ı erişkin yaşlara ulaşabilmektedir.<sup>7</sup>

### Nakil yapılmaksızın sağkalım

Batı ülkelerinde, Kasai HPE yapılan hastaların %50-60'ında kısa dönemde sarılığın düzeldiği

bildirilmektedir.<sup>73-76</sup> Ameliyat başarısı, nakil yapılmaksızın hastaların kendi karaciğerleri ile yaşadıkları süreyi doğrudan etkilemektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada dört yıllık nakilsiz sağkalım %48<sup>76</sup>, İngiltere'de %51<sup>73</sup>, İspanya'da beş yıllık nakilsiz sağkalım %49<sup>77</sup>, İsviçre'de ise %37<sup>78</sup> olarak bildirilmiştir. Biliyer atrezi olgularının neredeyse yarısının yaşamlarının ilk iki yılında karaciğer nakli ihtiyacı olmakta<sup>78</sup>, hastaların üçte biri kendi karaciğerleriyle ilk on yıllarını tamamlayabilmekte<sup>79,80</sup> ve dörtte biri yirmili yaşlara ulaşabilmektedir.<sup>8</sup> Hatta bazı biliyer atrezi olguları nakil yapılmaksızın kendi karaciğerleri ile erişkin yaşlara da ulaşabilmektedir.<sup>9</sup> Ancak süreç uzadıkça komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Biliyer atrezi nedeniyle izlenen 19 yaş ve üstü 184 hastanın derlendiği bir çalışmada karaciğer nakli yapılmamış hastaların %60.5'inde, er ya da geç, kolanjit, portal hipertansiyon, gastrointestinal kanamalar ve hepatoselüler karsinom gibi ağır komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

### Genel sağkalım

Biliyer atrezi olgularının genel sağkalımlarında, 1970'li yıllardan bu yana uygulanan karaciğer nakliyle birlikte dramatik bir iyileşme gözlenmiştir. Gerek cerrahi gerekse tıbbi tedavide meydana gelen ilerlemelerle birlikte biliyer atrezi olgularının prognozlarında da iyileşme bildirilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada 1986-1996 yılları arasında beş yıllık genel sağkalım oranı %70<sup>11</sup> iken bu oranın 1997-2002 yılları arasında %88'e yükseldiği<sup>76</sup>, İngiltere'de 1999-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada 148 hastanın

**Tablo III.** Kasai HPE sonrası prognoza etki eden faktörler.

Değiştirilemeyen faktörler
Biliyer kalıntılarının anatomisi - biliyer atrezi tipi
Hepato-porto-enterostomi ameliyatı zamanında karaciğer histolojisi
Hepato-porto-enterostomi ameliyatı sırasında portal basınç
Polispleni sendromu - biliyer atrezi birlikteliği
Geliştirilebilir faktörler
Merkezlerin deneyimi ve vaka yoğunluğu
Hepato-porto-enterostomi ameliyatı sırasında hastanın yaşı
Karaciğer nakli yapılabilirliği

%89'unun dört yıldan uzun yaşadığı<sup>73</sup>, ABD'de 1997-2000 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise iki yıllık sağkalımın %91.3 olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup>

#### **Prognostik faktörler**

Kasai HPE sonrası kısa dönemde prognoza etki eden pek çok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler değiştirilemeyen ve geliştirilebilir faktörler olmak üzere iki grupta incelenebilir (Tablo III).<sup>6,81</sup>

#### **Değiştirilemeyen faktörler**

Safra kesesinin açık olması ve/veya ekstra hepatik safra yollarının kistik dilatasyonu (Tip 2) veya biliyer atrezinin ana safra kanalı ile sınırlı olması (Tip 1) daha iyi gidişlidir.<sup>82</sup> Kasai HPE ameliyatı sırasında karaciğerde köprüleşme fibrozisi olması ise kötü prognozla ilişkilidir.<sup>83</sup> Ameliyat sırasında portal ven basıncı yüksek (>15 cmH<sub>2</sub>O) olan olguların ameliyat başarı şansı düşük olup ameliyat başarılı olsa da bu hastalarda portal hipertansiyon gelişme riski yüksektir.<sup>84</sup> Polispleni sendromu – biliyer atrezi birlikteliği de kötü prognozla ilişkilidir.<sup>82</sup> Ameliyat sonrası dönemde sarılığın düzelmesi Kasai HPE ameliyatı başarısının güçlü bir göstergesidir. Bu nedenle de karaciğer naklinin ne zaman gerekeceğini tahmin etmede yararlıdır.<sup>85</sup> Kolanjit ataklarının da Kasai HPE sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir ve bu yüzden her bir kolanjit atağının erken dönemde uygun şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>86</sup>

#### **Geliştirilebilir faktörler**

**Vaka yoğunluğu:** İngiltere'de 2002 yılından bu yana tüm biliyer atrezi olgularının tanı, tedavi ve izlemlerinin üç büyük merkezde (Birmingham, Leeds ve Londra) yapılmaktadır. Böylece izlenen yol standardize edilerek daha başarılı sonuçlara ulaşıldığı bildirilmektedir. Davenport ve arkadaşlarının<sup>73</sup> yayınladıkları bir çalışmayla merkezler birleştirilmeden

önce ameliyat başarısı %44 civarındayken merkezleşme sonrasında bu oranın %57'ye yükseldiği bildirilmiştir. Benzer iyileşmeler Fransa, Finlandiya, İsviçre'de de gözlenmiştir.<sup>6</sup>

**Ameliyat sırasında yaş:** Ameliyat yaşının nakilsiz sağkalıma etkisi pek çok çalışmayla gösterilmiştir; ne kadar erken yapılırsa sonuçlar o kadar iyi olmaktadır.<sup>3,76,78,85-89</sup> Fransa'da yapılan ve biliyer atrezi taramasının potansiyel avantajlarını araştıran bir çalışmada postnatal altı haftadan önce ameliyat edilen hastaların 15 yıllık nakilsiz sağkalım oranlarının altı haftadan sonra ameliyat edilenlerden %12.1 daha uzun olduğu (%34.9 ve %22.8) bildirilmiştir.<sup>90</sup> ABD'de yapılan bir diğer çalışmada ise ilk 70 günde cerrahi yapılan hastaların sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>62</sup> İsviçre Biliyer Atrezi Ulusal Çalışmasında da ameliyat sırasındaki yaşın sağkalımı belirleyen önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır.<sup>6</sup> Bu bulgularla ameliyat yaşı ve prognoz arasındaki ilişki açıkça görülmektedir.

#### **Tarama**

Ülkemizde biliyer atrezi olgularının erken teşhisi için ulusal bir tarama programı bulunmamaktadır. Ancak biliyer atrezi olgularının daha sık görüldüğü Uzak Doğu ülkelerinde bu olguların daha erken tanınabilmeleri amacıyla çeşitli tarama testleri geliştirilmiştir. Japonya'da yenidoğanlar ilk ayda rutin olarak kontrole çağırılmakta ve uzamış sarılığı olan hastalar biliyer atrezi alanında uzmanlaşmış pediatri merkezlerine yönlendirilmektedir. Bu amaçla çoğu merkezde "Tohoku Congenital Biliary Atresia Test Score System" isimli ölçek kullanılmaktadır.<sup>91</sup>

Erken dönemde serum total bilirübin ve konjuge bilirübin ölçümü<sup>92</sup>, serum Apo C-II ve III proteinleri ölçümü<sup>93</sup>, idrarda sülfatlanmış safra asitleri ölçümü<sup>94</sup>, fekal bilirübin ve yağ



ölçümleri<sup>95</sup> gibi laboratuvar ağırlıklı tarama testleri yanı sıra 1990'dan bu yana daha basit, daha pratik ve daha ucuz bir yöntem olan dışkı renk kartları da kullanıma girmiştir. Dışkı renk kartları ile neonatal kolestaz ve biliyer atrezi taraması ilk kez Japonya'da<sup>96,97</sup> uygulanmış ardından 2000'li yıllardan itibaren Tayvan'da<sup>98</sup> ve İsviçre'de<sup>99</sup> kullanıma girmiştir. Japonya'da yapılmış olan bir çalışmada normal dışkı ile akolik dışkının ebeveynler tarafından ayırt edilebilmesi amacıyla renk kartları kullanılmış ve bu kartlara web sayfalarından veya akıllı telefonlar için geliştirilmiş uygulamalar kullanılarak erişim sağlanmıştı. Japonya'dan yayınlanan ve 300,000 yenidoğanın anne-babaları tarafından doldurulan dışkı renk kartlarının incelendiği bu çalışmada, bu yöntemin biliyer atrezi tanısında duyarlılığı %76.5, özgüllüğü ise %99.9 olarak belirlenmiştir.<sup>100</sup> Tayvan'da beş yıllık uygulamanın sonuçlarına bakıldığında, yaşamın ilk 60 gününde uygulanan Kasai HPE ameliyatı oranının %49.4'ten %65.7'ye yükseldiği, ameliyat başarısının %34.8'den %60.8'e yükseldiği ve beş yıllık karaciğer nakli yapılmaksızın sağkalımın %27.3'ten %64.3'e yükseldiği görülmüştür.<sup>101</sup>

Bir diğer tarama yöntemi ise topuk kanı taraması sırasında elde edilen kuru kan örneklerinde glikokolik veya kenodeoksikolik asit düzeylerinin ölçülmesi ve böylece ilk iki hafta içerisinde biliyer atrezi olgularının tespit edilmesine dayanmaktadır.<sup>101,102</sup>

Erken tedavinin önemi göz önünde bulundurulduğunda, ülkemizde de anne-babaların bilgilendirilmesi amacıyla doğum öncesi rutin kontrollerde uzamış sarılık ve akolik dışkı açısından bilgilendirici broşürlerin dağıtılması, birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda görevli sağlık personelinin uyarıcı belirti ve bulgular yönünden meslek içi eğitimler aracılığı ile bilgilerinin güncel tutulması faydalı olabilir.

#### KAYNAKLAR

- Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 891-911.
- Gürakan F. Kolestaz. İçinde: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H (ed). *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2012: 221-236.
- Perlmutter DH, Shepherd RW. Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype? *Hepatology* 2002; 35: 1297-1304.
- Cox KL, Berquist WE, Castillo RO. Paediatric liver transplantation: Indications, timing and medical complications. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 Suppl: S61-S66.
- www.uptodate.com/Contents/biliary-atresia (Erişim tarihi 22.04.2018).
- Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first kasai. *ISRN Surg* 2012; 2012: 132089.
- Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr*; 2006; 148: 432-435.
- Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 892-897.
- Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: A collaborative multicentre clinic review. *Liver Int* 2012; 32: 510-518.
- Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, de Man RA. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: A systematic review. *Neth J Med* 2013; 71: 170-173.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French National Study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606-611.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol* 1999; 31: 1006-1013.
- Chen SM, Chang MH, Du JC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006; 117: 1147-1154.
- Doğum İstatistikleri, 2017. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27588> (Erişim tarihi: 22.04.2018)
- Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 128.
- Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, et al. Evidence from human and zebrafish that GPC1 is a biliary atresia susceptibility gene. *Gastroenterology*; 2013; 144: 1107-1115.
- Drut R, Drut RM, Gómez MA, Rúa EC, Lojo MM. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 530-535.
- Nadal D, Wunderli W, Meurmann O, Briner J, Hirsig J. Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 91-93.
- Fischler B, Casswall TH, Malmberg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 154-157.
- Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N*

- Engl J Med 1982; 307: 481-484.
21. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996;174: 8-15.
  22. Weaver LT, Nelson R, Bell TM. The association of extrahepatic bile duct atresia and neonatal Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatrica* 1984; 73: 155-157.
  23. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24. 2. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2917-2925.
  24. Batres LA, Maller ES. Laboratory assessments of liver function and injury in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. Lipincott, Philadelphia: Williams&Wilkins, 2001; 155-169.
  25. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *J Pediatr* 2011; 158: 562-565.
  26. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995; 310: 1172-1173.
  27. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; 1: 421-423.
  28. Emerick KM, Whittington PF. Neonatal liver disease. *Pediatr Ann* 2006; 35: 280-286.
  29. Bernard O. Plea for early diagnosis of biliary tract atresia. Twelve errors to avoid. *Arch Pediatr* 1995; 2: 937-939.
  30. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-474.
  31. Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, et al. Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: Results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology* 2013; 58: 1724-1731.
  32. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: An etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993; 113: 662-668.
  33. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: A 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006; 149: 393-400.
  34. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 2124-2127.
  35. Bhatia V, Bavdekar A, Matthai J, Waikar Y, Sibal A. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2014; 51: 203-210.
  36. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 388-396.
  37. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics* 2011; 128: e1428-e1433.
  38. Li SX, Zhang Y, Sun M, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3579-3582.
  39. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32: 1555-1559.
  40. Han SJ, Kim MJ, Han A, et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 599-604
  41. Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Arch Pediatr* 1998; 5: 1031-1035.
  42. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015; 15: 192.
  43. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: A study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; 41: 366-371.
  44. Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bensoussan AL, Di Lorenzo M. Past and future of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 717-720.
  45. Kasai M, Suzuki S. A new operation for "non-correctable" biliary atresia: Hepatic portoenterostomy. *Shujitsu* 1959; 13: 733-739.
  46. Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H. Surgery for biliary atresia - is there a European consensus? *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 180-183.
  47. Bondoc AJ, Taylor JA, Alonso MH, et al. The beneficial impact of revision of Kasai portoenterostomy for biliary atresia: An institutional study. *Ann Surg* 2012; 255: 570-576.
  48. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 590-593.
  49. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1132-1135.
  50. Vajro P, Couturier M, Lemonnier F, Odièvre M. Effects of postoperative cholestyramine and phenobarbital administration on bile flow restoration in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 362-365.
  51. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138-146.
  52. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-814.
  53. Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 406-411.
  54. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al; Childhood Liver Disease Research and Education Network (ChILDREN). Use of corticosteroids after hepatportoenterostomy for

- bile drainage in infants with biliary atresia: The START randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 31: 1750-1759.
55. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007; 46: 1821-1827.
  56. Zhang D, Yang HY, Jia J, Zhao G, Yue M, Wang JX. Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A meta-analysis. *Int J Surg* 2014; 12: 1203-1209.
  57. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 825-834.
  58. Pierro A, Koletzko B, Carnielli V, et al. Resting energy expenditure is increased in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Surg* 1989; 24: 534-538.
  59. Feranchak AP, Sokol R. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy FJ, Sokol R, Balistreri W, (eds). *Liver Disease in Children*. New York: Cambridge University Press, 2007: 190.
  60. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60: 362-398.
  61. Saron ML, Godoy HT, Hessel G. Nutritional status of patients with biliary atresia and autoimmune hepatitis related to serum levels of vitamins A, D and E. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 62-68.
  62. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. Biliary Atresia Research Consortium. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-474.
  63. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 279-284.
  64. Saeki M, Nakano M, Hagane K. Early complications after hepatic porto-jejunostomy in biliary atresia. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989; 90: 1353-1356.
  65. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008; 4: 14-19.
  66. Wu ET, Chen HL, Ni YH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 390-395.
  67. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. *Prog Pediatr Surg* 1974; 6: 5-52.
  68. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
  69. Watanabe M, Hori T, Kaneko M, et al. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1185-1189.
  70. Brunati A, Feruzi Z, Sokal E, et al. Early occurrence of hepatocellular carcinoma in biliary atresia treated by liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 117-119.
  71. Taat F, Bosman DK, Aronson DC. Hepatoblastoma in a girl with biliary atresia: coincidence or co-incidence. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 603-605.
  72. Kulkarni PB, Beatty E Jr. Cholangiocarcinoma associated with biliary cirrhosis due to congenital biliary atresia. *Am J Dis Child* 1977; 131: 442-444.
  73. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; 363: 1354-1357.
  74. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-1982. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons. *BMJ* 1985; 290: 345-347.
  75. Gauthier F, Luciani JL, Chardot C, et al. Determinants of life span after Kasai operation at the era of liver transplantation. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181: 97-107.
  76. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: Results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; 44: 75-84.
  77. López Santamaría M, Gámez M, Murcia J, et al. Kasai operation in the age of liver transplantation. Healing or merely palliative technique?. *Cir Pediatr* 2000; 13: 102-105.
  78. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 299-307.
  79. Howard ER, Davenport M. The treatment of biliary atresia in Europe 1969-1995. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181: 75-83.
  80. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg* 1996; 131: 493-496.
  81. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: Recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 720-729.
  82. Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 383-391.
  83. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: Pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 93-99.
  84. Duché M, Fabre M, Kretzschmar B, Serinet MO, Gauthier F, Chardot C. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 640-645.
  85. Subramaniam R, Doig CM, Bowen J, Bruce JJ. Initial response to portoenterostomy determines long-term outcome in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg*

- 2000; 35: 593-597.
86. Chittmittrapap S, Chandrakamol B, Poovorawan Y, Suwangool PJ. Factors influencing outcome after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: A logistic regression analysis. *Med Assoc Thai* 2005; 88: 1077-1082.
87. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 997-1000.
88. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; 1: 421-423.
89. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: Twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348-353.
90. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: A rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009; 123: 1280-1286.
91. Hays DM, Kimura K. Biliary atresia: The Japanese experience. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1980.
92. Song Z, Dong R, Fan Y, Zheng S. Identification of serum protein biomarkers in biliary atresia by mass spectrometry and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 370-375.
93. Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, et al. Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1996; 129: 306-308.
94. Akiyama T, Yamauchi Y. Use of near infrared reflectance spectroscopy in the screening for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 645-647.
95. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet* 1995; 345: 1181.
96. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47: 1233-1240.
97. Wildhaber BE. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card. *Hepatology* 2011; 54: 367-368.
98. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: A 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr* 2015; 166: 897-902.
99. Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology* 2011; 53: 202-208.
100. Masui A. Mass screening for neonatal cholestasis. In: Ohi R (ed). *Biliary Atresia*. Sendai, Japan: Professional Postgraduate Services, 1987.
101. Nittono H, Hayashi M, Tokita A, et al. Mass screening for biliary atresia using dried bloodspot. In: Ohi R (ed). *Biliary Atresia*. Sendai, Japan: Professional Postgraduate Services, 1987.