

# Safra yolları atrezisi (Bilier Atrezi)

Orkan ERGÜN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

## Öz

Bilier atrezi (BA) yenidoğanın kolestatik sarılıklarının en önemli nedeni olup, uzamış sarılığın ayırıcı tanısında en başta yer alması gereken önemli bir hastalıktır. Dünya üzerinde coğrafi bölgelere göre insidansı farklılıklar sergilemekle birlikte, 1:5000-18000 arasında değişmektedir (13,15,20,21). En yüksek insidans Asya’da görülmekte olup, bunu Kuzey Amerika ve Avrupa izlemektedir. Türkiye için ne yazık ki pek çok hastalıkta olduğu gibi sağlıklı bir istatistik veri söz konusu olmayıp, tahminen Avrupa ile Asya arasında bir sıklığa sahip olması gerektiği speküle edilmektedir. Ancak, ülkemizde günümüzde dahi tanınan sorunlar halen ciddi bir sorun olarak önümüzde durmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** bilier atrezi, neonatal kolestaz, safra yolları atrezisi, bilier siroz

## Abstract

### Biliary atresia

Biliary atresia (BA) is the most important cause of cholestatic jaundice in infants, and deserves to be the first to be excluded in the differential diagnosis. Although the incidence of BA varies according to geographic destinations worldwide, it is estimated to be 1 in 5000-18000 live births, being most common in Asia followed by North America and Europe. Our country lacks information about the true incidence of the condition; however, it is speculated that it shall be somewhere between Europe and Asia. BA continues to be a serious diagnostic and therapeutic challenge in our country.

**Keywords:** biliary atresia, neonatal cholestasis, biliary chirosis

“Bilier atreziye 30 yıllık deneyimim ışığında baktığım zaman, cerrahi bir yöntemle teorik olarak düzeltilen tüm cerrahi sorunlar ele alındığında, ekstrahepatik safra yollarının oluşmadığı sarılıklı bir bebeğin, bir cerrah için en moral bozucu hasta olduğunu tam bir kesinlikle söyleyebilirim.”

C. Everett Koop, MD (1976)

“Safra yollarının konjenital atrezisi çocuk cerrahisindeki kitap bölümlerinin en karanlık olanıdır.”

Potts (1959)

## Giriş

Bilindiği gibi, “atrezi” lümenli yapıların gelişim kusuru olup, konjenital bir sorundur. Oysa, “Bilier atrezi” ismi terminolojik olarak tam doğru olmayıp, etyopatogenetik olarak hastalık sürecini tanımlamakta kusurlu bir sözdür. Burada bilier sistemin tam yokluğundan çok “progresif, inflamatuvar, destrüktif, obliteratif bir

kolanjiopati” söz konusudur. Başka bir deyişle, bilier sistemde henüz tam olarak etiyolojisi bilinmeyen bir nedenle ortaya çıkan ilerleyici bir inflamasyon kısa süre içerisinde safra yollarının ilerleyici olarak hasarlanmasına ve safra ağacının ortadan kalkması ile bilier siroz ile sonuçlanan bir sürecin gelişmesine neden olur. Çoğunlukla “ekstrahepatik bilier atrezi” diye isimlendirilen bu süreç aslında panhepatik bir süreç olup, bilier sistemin ekstra ve intrahepatik dallarını bir bütün olarak etkiler.

Bilier atrezili olguların çoğunda normal bir gebelik süreci söz konusu olup, genellikle antenatal bir öykü söz konusu değildir. Normal bir gestasyonel yaş ve ağırlık ile doğarlar ve perinatal dönemde iyi durumdadırlar. Doğduklarında normal mekonyumlarını çıkartmaları aslında intrauterin yaşamda bir süre safraanın bağırsağa aktığını gösterir. Bu hastalar için en erken bulgu yenidoğan döneminde uzamış sarılıktır. On dört günü aşan her sarılık uzamış sarılık olarak değerlendirilir. Genel pediatri pratiğinde yapılan en önemli hatalardan birisi uzamış sarılığın total bilirubin değerleri ile izlenmesidir. Terminde doğan ve normal doğum ağırlığına sahip bu hastalarda total bilirubin değerleri hemen hiçbir zaman fototerapi ya da kan değişimi transfüzyonu (exchange transfusion) değerlerine ulaşmadığından genellikle tanı gecik-

Alındığı tarih: 04.01.2017

Kabul tarihi: 08.02.2017

Yazışma adresi: Dr. Orkan Ergün, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir  
e-mail: orkan.ergun@gmail.com

melere yol açar ve tanı ve tedavide çok değerli olan zaman yitirilmiş olur. Bilier atrezide akolik dışkılama ve yenidoğanın uzamış sarılığı postnatal 2-3 haftadan önce dikkati çekmediğinden ötürü Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 14 günü aşan uzamış sarılıklı yenidoğanda direkt bilirubin ölçümü yapılmasını önermektedir (19).

Zamanında tanınmayıp uygun tedavisi yapılmayan olgularda ilerleyici inflamatuvar sklerotik süreç ekstrahepatik bilier kanallarda tam obstrüksiyona yol açar; bu obstrüksiyon intrahepatik safra yollarına kadar da uzanabilir. Uygun tedavisi yapılmayan ve/veya ihmal edilmiş olgularda süreç yaşamın 6.-8. aylarında son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerler. Tedavi edilmeyen hastalarda hastalık ortalama 8-12 ay civarında ölümle sonuçlanır.

### Bilier Atrezide klinikopatolojik formlar

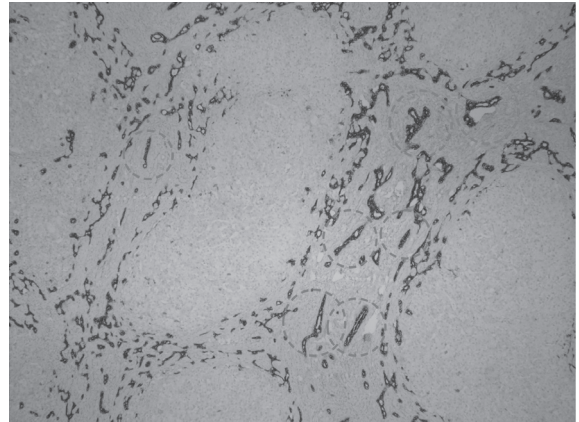
Bilier atrezinin iki formu mevcuttur. Klinik olarak en sık karşılaşılan formu “perinatal veya kazanılmış” form olup, hastaların %65-95’inde görülür. Bu form izole BA olup, diğer konjenital anomalilerin eşlik etmesi pek beklenmez. Bu hastalar bir süre normal dışkı çıkardıktan sonra yaşamın 2.-4. haftalarında uzamış sarılık ve dışkı renginin beyazlaması (akolik dışkı çıkarma) yakınması ile başvururlar.

Hastaların %10-35’inde ise “fetal veya embriyoner” form görülür ve bu formda diğer konjenital anomaliler eşlik eder. Bu anomaliler arasında başlıca dalak, kardiyak veya intraabdominal anomaliler sayılabilir. Bazı hastalar polispleni sendromu (polispleni, karaciğerin orta hatta olması, vena kava inferior yokluğu, hepatik venlerin azygos sistemi ile devamlılığı, situs inversus, preduodenal portal ven, malrotasyon), özofagus atrezisi ve daha ender olarak da anorektal ve ürogenital malformasyonlarla da başvurabilir (2,29). Bu anomalilerin intrauterin dönemde organ gelişimini etkileyen perinatal bir olaydan ya da bilier kanalların, torasik ve abdominal organların gelişimini düzenleyen genlerin anormal ekspresyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda elde edilen bulgular bilier atrezinin fetal formunun kromatin bütünlüğü ve fonksiyonunu düzenleyen genlerin (Smarca-1, Rybp ve Hdac3) ve imprint genlerin aşırı ekspresyonunun (Igf2, Peg3, Peg10, Meg3 ve IPV) birlikte bulunması sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu genetik belir-

teçler aynı zamanda bilier atrezinin perinatal ve fetal formlarının ayırımında da önemlidir. Klinik olarak, bilier atrezinin fetal formunda sarılık ve akolik dışkı daha erken dönemde ortaya çıkar ve genellikle sarıksız bir dönem görülmez (25).

### Etiyoloji

Normal koşullarda hepatik prekürsör hücreler önce tek katlı daha sonra çift katlı hücre sıraları haline döner ve dağılırlar. Bu hücre sıraları daha sonra bir lümen oluşturacak şekilde tekrar organize olarak portal trakt safra yollarını oluştururlar. Bu hücrelerin anormal organizasyonu ve remodelasyonu sırasında değişik büyüme faktörleri ve reseptörlerin etkisiyle BA’de gözlenen lezyonların oluşumuna yol açabilir. BA’nin fetal formunun etiyojisinde perinatal formdan farklı olarak safra yolları sisteminin anormal gelişiminin rol oynadığı düşünülmektedir. BA’li hastaların portal traktüslerinde embriyonik safra yolu kalıntılarının aşırı miktarda gözlenmesi nedeni ile “duktal plak malformasyonu” üzerinde durulmaktadır (Resim 1).



Resim 1. Bilier atrezide duktüler proliferasyon ve duktal plak malformasyonları (sitokeratin 7 boyası ile).

Bilier atrezinin etyolojisi henüz iyi bilinmemekle birlikte, beş ana teori mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. Bilier atrezinin etyolojisi.

İnfeksiyon
İmmun ve otoimmün bozukluk
Defektif morfogenezis
Toksinler
Vasküler hata

Viral infeksiyonlar bilier atrezinin etyolojisi açısından

dan üzerinde en çok durulan teoridir. Özellikle sitomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virusu (EBV), Hepatit C virusu, reovirus, rotavirus, retrovirus ve human papilloma virus (HPV) en çok suçlanan etiyolojik ajanlardır.

**Tablo 2. Bilier atrezide ayırıcı tanı.**

1. Ekstra-hepatik Nedenler
• Bilier atrezi
• Koledok kisti
• Ortak safra kanalı (koledok) perforasyonu
• Koledokolitiazis
• Sklerozan kolanjit
• Dıştan bası-Tümör, kitle gibi
2. Intra-hepatik Nedenler
• Toksin/ilaçlar-antibiyotikler, total parenteral beslenme, endotoksemi, kloral hidrat
• Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) - MDR3 yetmezliği, Byler sendromu, FIC1 yetmezliği, BSEP yetmezliği
• Genetik sendromlar-Turner, Alagille, Down, Aagenaes, Zellweger, Rotor, Dubin-Johnson MRP2 cMOAT yetmezliği
• Depo hastalıkları-Niemann-Pick tip C, Gaucher, Wolman's hastalığı, glikojen depo tip 4, demir depo hastalığı
• Metabolik hastalıklar-Tiroziemi, galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı, $\alpha$ -1-antitripsin yetmezliği, kistik fibrozis, hipopituitarizm, safra asit sentez defektleri, sitrin yetmezliği, hipotiroidi
• Konjenital infeksiyonlar-viral, bakteriel, protozoa, spiroket, sepsis
• Idiopatik hastalıklar-idiopatik neonatal hepatit,
• Diğer-neonatal lupus, iskemi-reperfüzyon incinmesi, Caroli hastalığı, Histiositosis X, safra tıkaç sendromu, konjenital hepatik fibrozis, "graft versus host"

Bilier atrezili infantlarda CMV infeksiyonu saptanmış olup, aynı zamanda BA'li infantların annelerinde de anti-CMV antikoru belirlenmiştir (6,9). Ancak, son zamanlarda yapılan bir çalışmada, BA'li 12 infantın safra kanalları remnantlarında CMV gösterilememiştir (12).

Reovirus 3 ile infekte farelerin safra yollarında BA benzeri lezyonların ortaya konması ile Reovirus enfeksiyonları viral etiyolojide suçlanan faktörlerden birisi olmuştur (16-18). BA'li hastaların doku örneklerinde Reoviral RNA araştırılmış, ancak, gerçek zaman PCR (RT-PCR) teknikleri ile de tutarlı sonuçlar elde edilememiştir.

Rotavirus A'nın da yenidoğan farelerde IFN- $\gamma$ 'ya bağımlı şekilde BA benzeri değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir (22,23,26). Ancak insanlarda Rotavirusun üç serotipinin de (A,B,C) rolünün gösterilmesi olası olmamıştır.

Drut ve ark. (7) BA'li hastaların doku örneklerinde ve annelerinin servikal sürüntülerinde HPV varlığını göstermişlerdir. Reovirus ve Rotavirusların bilier atrezi gelişimi ile ilişkisi en yakın viral ajanlar olduğu yönünde bir kanı mevcuttur (13).

Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz ve otoimmün hepatit gibi bazı hepatik patolojiler spesifik insan lenfosit antijenleri (HLA) ile düzenlenen etiyolojiye sahiptir. HLA antijenlerinin aberan ekspresyonu bu dokuları sitotoksik hücre saldırısına daha duyarlı yapar. Bu nedenle bazı araştırmacılar BA'de anormal HLA ekspresyonu üzerine odaklanmışlardır. BA'de bazı HLA alt gruplarının eksprese edildiği gösterilmiştir; bunlar HLA-B12, HLACw4/7, HLA-B8, DR3, DR6, A33, B44 ve A9-B5, A28-B35 haplotipidir (1,10,28,29). Class II MHC (HLA-DR) antijenlerinin bilier traktüs epitelinden aşırı salınımı hücrelerin antijen prezente edici hücrelere dönüşmesini ve dolayısı ile T-hücre aktivasyonunu tetikleyebilir. T-hücreleri, natural killer hücreler ve Kupffer hücrelerinin BA'li hastalarda aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, intraselüler adezyon molekülü olan ICAM-1'in BA'li hastalarda regülasyonunun arttığı gösterilmiştir. Tüm bu veriler, safra kanalı epitelini üzerindeki antijenlerdeki değişikliklerin immun bir yanıtı tetikleyebileceği ve IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile safra yolu hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir (25).

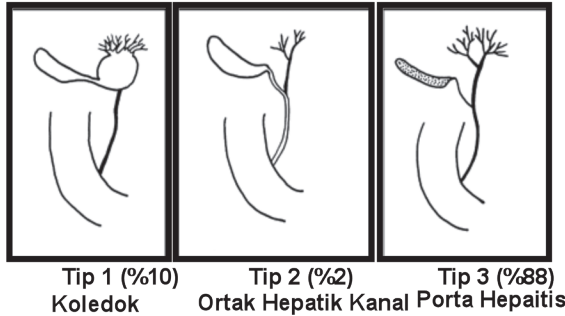
BA gelişiminde diğer etiyolojik nedenler arasında toksinler ve vasküler defektler suçlanmaktadır. BA gelişiminde rol oynadığı belirlenmiş olan bir toksin henüz gösterilememiştir. Hayvan modellerinde de gösterilmiş olduğu gibi safra yollarına kan akımının kesilmesi safra yollarında hasarlanmaya yol açacaktır. BA'li hastaların ekstrahepatik safra yollarını sulayan hepatik arter dallarında arteriopati varlığına işaret eden bir yayın mevcuttur (11). Ancak BA'li hastalarda görülen bu vaskülopatinin primer mi yoksa sekonder mi olduğu aydınlığa kavuşmuş değildir.

Günümüzde hiçbir teori primer etiyolojik bir faktör olarak kabul edilmemektedir. BA'nin perinatal formunda başlangıçta viral veya toksik bir olayın safra yollarındaki epitel hücrelerinde bazı antijenik yapıların anormal ekspresyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Bu antijenler T lenfositleri tarafından tanınmakta ve safra yollarında immun, inflamatuvar ve obliteratif fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Histokompati-

bilite antijenleri yoluyla genetik bir yatkınlık da söz konusu olabilir.

### Bilier Atrezide Anatomi ve Patoloji

Safra yolları anatomik varyasyonların çok sık görüldüğü bir alandır. Benzer şekilde, BA'de safra yollarının etkilenimi açısından da çok fazla varyasyon vardır, hatta deneyim arttıkça hiçbir olgunun bir diğerine benzemediği fark edilir. Hasarlayıcı inflamatuvar süreç karaciğer içerisinden porta hepatis ve Oddi sfinkterine kadar olan tüm safra yollarını herhangi bir seviye ve mesafede etkileyebilir. Birkaç sınıflama önerilmiş olmakla birlikte en sık kullanılan sınıflama Şekil 1'de verimiştir.



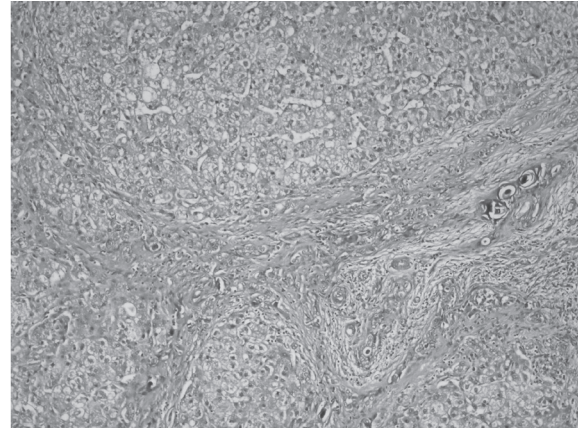
- Tip 1: Ortak safra kanalı atrezisi (koledokal atrezi) (10%)
- Tip 2: Hepatik safra kanalı atrezisi (2%)
- Tip 3: Sağ ve sol hepatis safra kanalı veya porta hepatis atrezisi (88%)

#### Şekil 1. Bilier atrezi tipleri.

Geleneksel olarak, Tip 1 düzeltilebilir lezyon olarak tanımlanırken Tip 2 ve 3 düzeltilemez lezyonlar olarak tanımlanmış olmakla birlikte, bunlar anatomopatolojik tanımlamalardır. Günümüzde, Kasai portoenterostomi sonrasında sağlanan safra drenajı açısından elde edilen sonuçlara bakıldığında bu anatomik sınıflamanın uzun dönem sonuçlar açısından fazla bir belirleyiciliği bulunmamaktadır.

Ekstrahepatik safra yollarının histolojik incelemesinde porta hepatis düzeyinde aktif inflamasyon mevcuttur. Safra kesesi genellikle yoktur, ancak var olduğu durumlarda da duvarında fibrozis ve inflamasyon mevcuttur. Karaciğerin histolojik incelemesi tanının preoperatif olarak konmasında önemlidir. Safra kanalı lümenini tıkayan safra tıkaçlarının yanısıra portal traktüste proliferen olmakta olan safra yollarının varlığı dikkati çeker<sup>(30)</sup> (Resim 2). Portal traktüste nötrofil

infiltrasyonu ile giden inflamatuvar süreç ve ödem mevcuttur. Hastalık ilerledikçe portal ve periportal alanlarda fibrozis ve hepatositlerde dejenerasyon ortaya çıkar. Bu kolestaza ve safra göllenmelerine yol açar. Tedavi edilmediği takdirde persistan obstrüksiyon yineleyen kolanjite, primer inflamasyonun ilerleyerek intrahepatik safra kanallarının kaybına ve bir yaşından önce tümüyle yok olmasına yol açar. Diğer bulgular arasında parankimde kolestaz, dev hücre formasyonu sayılabilir ki bu bulgular neonatal hepatit ile karıştırılabilir. Ancak neonatal hepatitte safra yolları mevcuttur.



**Resim 2. Bilier atrezili bir hastada karaciğer biyopsisinde köpürleşme fibrozisi ve kanaliküler kolestaz varlığı dikkati çekmektedir.**

Perkütan karaciğer biyopsilerinin histolojik incelemesinde BA tanısının konması gerçekten çok zor olabilir çünkü klasik bulgular olguların yalnızca 2/3'sinde bulunmaktadır. Geri kalan erken ve ağır bilier atrezilerde ekstrahepatik safra yollarının yokluğu ve intrahepatik safra yollarının intrinsek malformasyonu söz konusudur. Portal traktüste interlobular safra yolları yoktur; embriyonik duktal plak kalıntıları gözlenir (duktal plak malformasyonu; Resim 1) Dahası, portal traktüs içinde hepatik arteriyel elemanların hipertrofisi ve yoğun portal traktüs fibrozisi mevcuttur. BA'deli safra yollarında ve proliferen olmakta olan kanacıklarda eksprese edildiğinden ötürü CD 56 immun boyaması BA tanısında yardımcı olabilir.

Bilier atrezideki parankim değişikliklerinin neonatal kolestazın diğer nedenlerinden ayırt edilmesi her zaman olası olmayabilir. Koledok kisti, safra kanal darlığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, total parenteral beslenme kolestazi, kistik fibrozis, progresif famili-

al intrahepatik kolestaz, Alagille Sendromu gibi kolestatik hastalıkların karaciğer biyopsilerinde benzer obstrüktif bir patern varlığı söz konusu olup, ayırıcı tanı klinik ve laboratuvar verilerin ışığında değerlendirilmeyi zorunlu kılar<sup>(30)</sup>.

## Tanı ve ayırıcı tanı

### Tarama testleri

Bilier atrezili hastalar için yenidoğan döneminde uygulanan standart bir tarama testi henüz yoktur. Her yenidoğanda kan örneği alarak serum safra asitlerinin ve konjuge bilirubin değerlerinin ölçümü hem pratik değildir hem de yapılan çalışmalar istenilen sonucu vermemiştir.

En önemli tarama çalışmalarından birisi olan “dışkı rengi kartları” Japonya’da başlatılmıştır. Şu anda ise Japonya’nın yanı sıra İngiltere, Galler, İspanya, Arjantin ve Tayvan gibi ülkelerde kullanılmaktadır. Dışkı renklerini örnekleyen 7 karttan oluşan bu tarama yönteminde annelere verilen bu kartlara bakarak 1. ay kontrolünden hemen önce çocuğunun dışkısına uyan rengin numarasını belirleyerek bir forma doldurması istenir. Dışkı rengi hekimi tarafından doğrulandıktan sonra kartlar ve form kitlesel tarama merkezine gönderilir. Bu yolla BA hastalarının erken tanınması ve tedavisi olası olmaktadır.

BA’nin tanısı ve ayırıcı tanısı son derece zor olabilir, ancak “erken” ayırıcı tanı neonatal kolestatik hastanın uygun tedavisinin başlanabilmesinde çok önemlidir. Daha önce de vurgulandığı gibi AAP uzamış sarılığı olan bir yenidoğan bebekte 2. haftadan sonra direkt bilirubin ölçümünü önermektedir<sup>(19)</sup>. Direkt bilirubin değeri total bilirubin değerinin %20’sinden daha fazla ise kolestaz olarak kabul edilir. “Konjuge hiperbilirubinemi”si olan 14 günden daha büyük tüm yenidoğanlarda BA araştırılmalı ve ekarte edilmelidir. BA’nin erken tedavisi klinik sonucu etkilemektedir. BA’li hastalarda bulgular çoğu kez sarılık, renksiz dışkı, koyu renkli idrar çıkarma olup, bebek genellikle sağlıklı görünümde ve doğum yaşı ile uyumlu ağırlığa sahiptir.

BA ve neonatal kolestazın diğer nedenleri arasında klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik açıdan pek çok ortak nokta olmasından dolayı tanıda karışık-

lıklar yaşanabilmektedir. Günümüzde hiçbir test tam anlamıyla tanısal değildir.

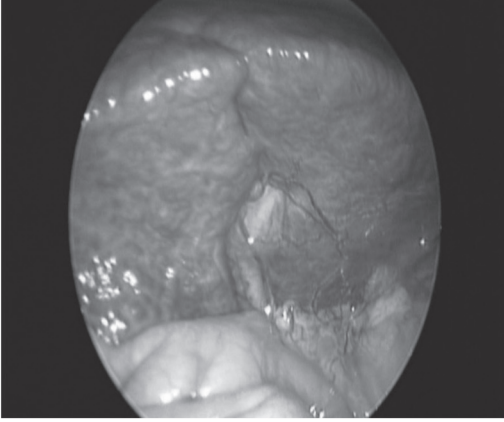
Neonatal kolestazın diğer nedenlerini ekarte etmek amacıyla fizik muayene önemlidir (Alagille sendromunda kalpte üfürüm ve dismorfik özellikler, Zellweger sendromunda hipotoni ve geniş alın gibi). Laboratuvar çalışmalarında total ve konjuge bilirubin değerleri yüksek bulunur. İdiopatik neonatal hepatitte konjuge bilirubin düzeyleri BA’ye göre çok daha yüksektir. Hepatoselüler (AST, ALT), kanaliküler (ALP, GGT) belirteçler de yükselmiştir. Ancak, bu testlerin hiçbirisi öznel değildir.

Tanı ve ayırıcı tanıda, koledok kisti, safra tıkaç sendromu gibi sarılığın diğer cerrahi nedenlerini ortaya koymak amacıyla hepatobilier ayrıntılı ultrasonografi invaziv olmayan ve kolay erişilebilir tanısal bir yöntemdir. Ancak, deneyimli bir uygulayıcı gerektirir. BA’de intrahepatik safra kanalları inflamatuvar değişikliklerden etkilendiğinden genellikle dilate değildir. Koledok görülememesi ya da safra kesesinin varlığı ise BA’yi ekarte ettirmez. Portal ven bifurkasyonunun kranialinde üçgen ya da tübüler yapıda ekojenik bir dansitenin varlığı “triangüler kord bulgusu” olarak adlandırılır ve triangüler kordun 4 mm’den kalın olması BA tanısında %80 duyarlılık, %98 öznel ve %94 pozitif prediktif değere sahiptir.

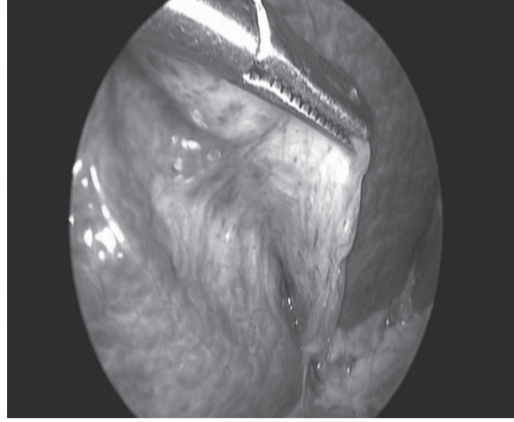
İnvaziv olmayan diğer testler arasında Tc 99m iminodiasetik asit hepatobilier sintigrafi (HIDA), MRCP (Kolanjiopankreatik MR), Kolanjiyo-BT sayılabilir. Ursodeoksikolik asit kullanımı ile HIDA’nın duyarlılığı artırılabilir. HIDA’nın duyarlılığı %95, özneliği %50-75’tir. UDCA kullanımı ile özneliği %88 düzeyine çıkmıştır. MRCP’nin %100 kesin sonuç verdiği söylenmekle birlikte, deneyimler henüz sınırlıdır. Özellikle yenidoğan bebekte derin sedasyon gerektirmesi, solunum artefaktlarının fazla olması yorum yapılmasını güçleştirmekte ve tanı ve ayırıcı tanıda pek yararı olmamaktadır. Bu nedenle kliniğimiz protokolünden şimdilik çikartılmıştır.

Karaciğer biyopsisi invaziv tanısal araçlar arasında sık başvurulan bir yöntemdir. Ancak, yenidoğanın kolestatik hastalıklarının karaciğer bulguları son derece benzer olduğundan deneyimli bir hepatopatolog gerektirmektedir. Özellikle BA’yi neonatal hepatitten ayırt etmek çoğu zaman zor olabilmektedir. Patoloji

(a)



(b)



Resim 3. (a) ve (b) Laparoskopik kolanjiyografide fibrotik safra kesesi ve karaciğerin kolestatik, granüler görünümü.

bölümünde de ele alındığı gibi BA'de klasik olarak duktuler proliferasyon, kanaliküler ve selüler safra stazı, portal ve periportal inflamasyon ve fibrozis, portal trakt safra kanallarında safra tıkaçları görülür. Bunun yanında idiopatik neonatal hepatitte biyopsi örneklerinde lobüler düzensizlik, değişken düzeylerde inflamatuvar infiltrasyon, dev hücre transformasyonu, apoptoz ve nekroz, safra tıkaçları olmaksızın minimal safra kanalı proliferasyonu dikkati çeker. Safra asit sentez bozukluğu, PFIC gibi durumlarda da histolojik bulgular neonatal hepatit ile hemen hemen aynıdır.

Laparoskopik kolanjiyografi safra kesesinin ve karaciğerin makroskopik görünümünün doğrudan gözlenmesine olanak tanımaktadır (Resim 3a ve b). Safra kesesinin duvar kalınlığı, kateterize edilebilir bir lümeninin olup olmadığı, lümen var ise kese içeriğinin özellikleri laparoskopi sırasında değerlendirilir. Safra kesesi içerisinde safra pigmenti içermeyen mukoid içerik "beyaz safra" olarak isimlendirilir ve BA için tipiktir. Kateterize edilebilir bir lümen belirlendiği takdirde ½ oranında sulandırılmış suda çözünür bir radyokontrast maddenin verilmesi ile de kolanjiyografi çekilerek intra- ve ekstrahepatik safra yollarının durumu ve duodenuma geçiş değerlendirilir. Eğer, safra kesesi, ekstrahepatik safra yollarının görünümü ve/veya kolanjiyografi BA ile uyumlu ise aynı seansta KASAİ prosedürü ile operasyona devam edilir. Bu aşamada Alagille sendromu (hipoplastik safra yolları) kesinlikle ayırt edilmelidir, çünkü bu hastalar portoenterostomiden yarar görmezler. Laparoskopik kolanjiyografi BA ile uyumlu değilse o zaman karaciğer

biyopsisi alınarak operasyon sonlandırılır.

Neonatal Endoskopik Retrograd Kolanjiopankretikografi (ERCP) yine benzer şekilde invaziv tanısal tetkikler arasında çok önemli ve diagnostik değeri yüksek "altın standart" bir yöntemdir. Yurt dışında, özellikle dedike merkezlerde uygulanmakta olan bu yöntem de yine Oddi sfinkterinin görülmesi, safra drenajının varlığının gözlenmesi, kanalın kateterize edilerek kolanjiyografi çekilmesi esasına dayanmaktadır. Ancak ve halen dahi günümüzde, ülkemizde pediatrik ERCP'nin dahi sınırlı merkezde yapılabiliyor olması gerçeği neonatal ERCP'nin tanısal yöntemler arasında uygulanabilirliği açısından büyük bir eksiklik teşkil etmektedir.

Laparoskopik kolanjiyografi dışında diğer tetkiklerin BA tanısında kesin sonuç vermediği görülmektedir. Dolayısı ile laparoskopik kolanjiyografi tanıda (en azından ülkemiz koşullarında) altın standart olarak yerini almaktadır. BA şüphesi olan hastalar olası olan en hızlı şekilde tüm tetkikleri tamamlanarak değerlendirilmeli ve tanısı kesinleştirilmelidir. Ülkemizde olduğu gibi dünyada pek çok gelişmiş ülkede de uzamış sarılığın tanınması ve değerlendirilmesinde yaşanan gecikmeler sonucunda bu hastaların cerrahi kliniklere yönlendirilmesinde anlamlı gecikmeler yaşanmaktadır. Sözcüğü, kiniğimize BA şüphesi ile yönlendirilen hastaların ortalama başvuru süre 75±25 gündür. Yukarıda belirtilen tanısal yöntemlerin tümünün uygulanmaya çalışılması etkin bir cerrahi tedavi için çok değerli olan zamanın yitirilmesine neden olacaktır. Bu nedenle, kliniğimizde gereğinde tüm söz edilen tanısal yöntemleri

atlayarak tanıya gidebilmek ve zaman kaybının önüne geçebilmek amacı ile hastalara doğrudan laparoskopik kolanjiografi ve gereğinde radikal operasyon ile devam etmek (ortalama 78±26 gün) yaklaşımı benimsenmiştir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, laparoskopik kolanjiografinin BA tanısında pozitif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur.

### Tedavi ve sonuçları

Bu hastalıkta cerrahi tedavi tek seçenek olup, iki aşamayı içermektedir. Birinci aşama Kasai operasyonu olup, yenidoğan döneminde bilier drenajın sağlanması amacıyla palyatif hepatic portoenterostomi (HPE) uygulanır. Bu operasyon ile bilier drenajın istenilen düzeyde elde edilemediği ve/veya son dönem karaciğer yetmezliği geliştiği durumlarda karaciğer transplantasyonu uygulanır. Çocuklarda karaciğer transplantasyonunun en önemli nedeni bilier atrezi olup erken tanı ve deneyimli merkezlerde yürütülen kapsamlı tedavi ile yaşam süreci ve kalitesi artırılabilir.

Cerrahi girişim kararı verildiğinde ilk yapılacak işlem operatif kolanjiogram olup, safra yollarının açık olduğunun gösterilmesi halinde karaciğerden "wedge" biyopsi alınarak işlem sonlandırılır. Ancak tanı BA geldiği takdirde ilk basamak tedavi seçeneği olarak portoenterostomi uygulanmaktadır.

Son yıllarda elde edilen verilerle bu tedavide hastaların belli merkezlerde toplanması gerektiği savunulmaktadır. Bu tip merkezlerin özelliği pediatrik cerrahi, pediatrik gastroenteroloji ve transplantasyon uzmanlarının bulunması olup, böyle merkezlerde izlem ve tedavisi yürütülen olguların 10 yıllık yaşam oranlarının %77,8 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir. Yılda birkaç olgunun tedavi edildiği merkezlerde ise bu oran %60'lar civarında kalmaktadır.

### Kasai (portoenterostomi) prosedürü

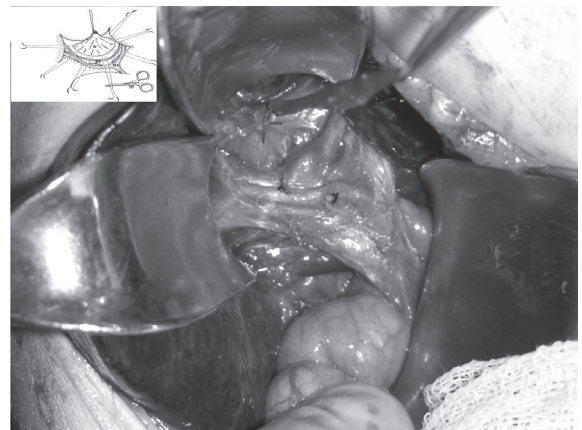
Kliniğimizin ilk Kasai prosedürü Prof. Dr. İhsan Numanoğlu tarafından gerçekleştirilmiş olup, Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği günümüzde Türkiye'deki en geniş seri ve deneyimlerden birisine sahip düzeye erişmiş bulunmaktadır.

Preoperatif dönemde 1 mg/kg K Vit. uygulaması, bar-

sak temizliği uygulanmaktadır. Bazı cerrahlar erken dönemde asendan enfeksiyonların önlenmesi amacıyla oral aminoglikozit verseler de bu rutin bir uygulama değildir. Oral beslenme cerrahiden 12-24 saat önce kesilir.

Hasta sırtüstü yatar pozisyonda hazırlanır, sırt altına destek yerleştirilerek portal bölgenin daha iyi ortaya konması sağlanır. Laparoskopik ekipmanın varlığı halinde laparoskopik kolanjiografi için hazırlık yapılır ve operasyona laparoskopik kolanjiografi ile başlanır (Ancak, eğer bu olası değilse, karına sağ subkostal insizyonla girilir.). Genel gözlemden sonra safra kesesi kateterize edilerek intraoperatif kolanjiogram çekilir. Safra yollarının açık olduğunun görüntülenmesi halinde cerrahi işlem sonlandırılır. Eğer safra yolları atrezisi saptanırsa cerrahiye devam edilir. Safra kesesi karaciğer yatagından serbestleştirilir ve sistik kanal ve koledok boyunca diseksiyona devam edilir. Hepatoduodenal ligaman ortaya konur ve açılarak fibröz, atretik safra kanalları boyunca karaciğer hilusuna doğru diseksiyon derinleştirilir.

Tip I BA için cerrahi seçenek Roux-en-Y hepatojejunostomidir. Bu hastalarda derin portal diseksiyon gerekmez. Tip II ve III BA için ise porta hepatis içinde safra kanalları izlenerek karaciğer içerisine doğru derin diseksiyon uygulanarak atretik ekstrahepatik safra kanalları çıkartılır. Porta hepatis düzeyinde konik safra kanalları olabildiğince derin diseksiyon uygulanarak ortaya konmalıdır. Bu diseksiyon patent safra yollarına ulaşılan kadar devam eder. Yalnızca orta yapıların ortaya konacak şekilde diseksiyon yeterli safra akışkanlığının sağlanması için yeterli



Resim 4. Genişletilmiş Kasai prosedüründe diseksiyon tamamlandıktan sonra porta hepatisin görünümü.

değildir. Son yıllarda Japon cerrahlar bu kanalların olabildiğince lateral diseksiyonla ortaya konmasını önermektedirler (Extended-Genişletilmiş Kasai Prosedürü). Genişletilmiş diseksiyonun temelinde portal plate'in normal anatomisi yatmaktadır: Sağ hepatic kanal sağ hepatic arterin bifurkasyonu seviyesinde karaciğere girerken sol hepatic kanal ise sol portal ven ile umbilikal ven bileşkesinin medialinden karaciğere girer<sup>(24)</sup>. Tüm bu yol boyunca küçük safra yolcuklarının bulunması olasıdır ve bu nedenle de tüm bu alan hepatikojejunostomiye dahil edilmelidir (Resim 4). En az 50 cm uzunluğunda bir jejunal Roux-en-Y segmenti porta hepatis'e getirilerek 5/0 emilebilir separe sütürlerle anastomoz edilir (Resim 3).

Erken komplikasyonlar arasında kolanjit önem taşımakta olup, ateş, akolik dışkı, KCFT yükselmesi, daha büyük çocuklarda karın ağrısı, kaşıntısı ve bazen omuz ağrısı ile kendini gösterir. Çoğu kez neden safra akışkanlığının azalması olup, oral alımın azaldığı viral infeksiyonların ardından gelişebilir. Üçüncü generasyon sefalosporin veya imipenem gibi geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması tedavide ilk seçenektir. Yirmi dört-kırk sekiz saat içinde karaciğer fonksiyon testleri düzelmezse 5 günlük pulse kortikosteroid tedavisi başlanır. Rekürren kolanjit halinde drenajın bir şekilde engellenip engellenmediğinin cerrahi olarak değerlendirilmesi ve gereğinde düzeltilmesi gerekir.

Geç komplikasyonlar arasında BA'li hastalarda portoenterostomiden sonra gelişen portal hipertansiyon sayılabilir. Varis kanamaları bu süreçte önemli bir sorun olup, hemodinamik stabilizasyon ve endoskopik yöntemlerle tedavi edilir. Portal hipertansiyonun diğer komplikasyonları arasında assit, ansefalopati ve hipersplenizm sayılabilir. Karaciğer kökenli portal hipertansiyonun en son tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur.

Portoenterostomi sonrasında hastaların beslenme durumuna çok dikkat etmek gerekir. Yağ malabsorpsiyonu orta zincirli yağ asitleri ve esansiyel yağ asitlerinin verilmesiyle düzeltilebilir. Günlük kalori gereksinimi 150 Kkal/kg/gün kadar yüksek olabilir. Aynı zamanda A, D, E, K vitaminlerinin suplementasyonu gerekebilir.

## Portoenterostomi sonuçları

Portoenterostominin başarısı kendi karaciğeri ile yaşam (native liver survival) ve genel yaşam oranları olarak değerlendirilir ve geleneksel olarak hastanın kendi karaciğeri ile 10 yıllık yaşam oranı olarak değerlendirilmektedir.

Uzun dönem yaşam şansını etkileyen faktörler arasında portoenterostomi zamanındaki yaş, kolanjit ataklarının sayısı, portal plak'daki safra kanalı sayısı ve çapı, biyopside köprüleşme fibrozisinin varlığı (siroz), atrezinin proksimal ya da distal tip oluşu, postoperatif 6. aydaki bilirubin düzeylerindeki değişiklik ve merkezin hasta sayısı sayılabilir.

Hepatic portoenterostomi (HPE) yaşı ile HPE'nin başarısı arasında doğrudan bağlantı vardır. Literatürde kendi karaciğeri ile 2, 5 ve 10 yıllık yaşam oranları merkezden merkeze değişiklik gösterse de genel kabul gören eğilim HPE'nin 60-90 günden önce yapılması halinde başarının arttığı yönündedir<sup>(30)</sup>. Yaşamın ilk 1 ayı içinde yapılan HPE'den yarar görme şansı %52-77 civarındayken, 90 günden sonra yapılan HPE'de başarı şansı %21'e düşmektedir<sup>(30)</sup>. Her ne kadar ortalama operasyon yaşı merkezden merkeze değişiklik gösterse de genelde seriler ortalama 50-60 gün arasında yoğunlaşmaktadır. Bazı araştırmacılar bir dönem 100 günden sonra doğrudan primer karaciğer naklini önermişlerse de günümüzde geç uygulanan HPE sonrası da başarı oranı azımsanmayacak düzeydedir. Davenport ve ark. 100 günden sonra portoenterostomi uygulanan hastaların 5 ve 10 yıllık yaşam oranlarının %40-45 olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle günümüzde belirgin siroz varlığı dışında Kasai portoenterostominin ilk seçenek olması gerektiği yönünde bir görüş vardır. Bu durumda Kasai HPE için belirleyici olan zaman değil karaciğerin durumudur.

Postoperatif 3. ayın sonunda "sarılığın düzelmesi" serum total bilirubin düzeylerinin 2 mg/dl veya daha düşük olması olarak tanımlanır ve portoenterostomi sonrası başarının iyi bir göstergesidir. Hepatic portoenterostomi sonrası 60 günden daha kısa sürede sarılığın düzelmesi kendi karaciğeri ile uzun dönem yaşam süresini etkileyen en önemli faktörlerden birisidir<sup>(14)</sup>. Ayrıca, postoperatif 7. günde serum total bilirubin değerlerinin preoperatif değerlerin %20'sinden daha fazla düzelme göstermesi iyi bir sonuç göstergesi ola-



rak kabul edilmekte ve kendi karaciğeri ile 5 yıllık yaşam oranlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir<sup>(4)</sup>. Ancak, sarılığı düzelse de, portoenterostomi izleyen ilk 3 ay içinde geçirilen kolanjit(ler), AST ve GGT değerlerinin yüksek seyretmesi gelecekte karaciğer transplantasyonu gereksinimi olacağını destekleyen bulgular arasında yer almaktadır<sup>(14)</sup>.

Kasai operasyonu sonrası uygun safra drenajına rağmen, ilk yılda kolanjit ataklarının sayısı fazla olup, hastaların %40-70'inde görülür. Çoğu kez bir enfeksiyonun ardından ateş, karın ağrısı, sarılık ve dışkıının akolik renge dönmesi, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, kaşıntı veya omuz ağrısı ile kendinin gösterir. Son veriler portoenterostominin başarısız olmasının nedeninin (transplantasyon gereksinimi veya ölüm) kolanjit ataklarının sayısı olduğu ileri sürülmektedir.

Yakın zamana kadar porta ve anastomoz hattındaki kanal çapının portoenterostominin başarısını belirleyici önemli faktörlerden birisi olduğu düşünülmekteydi. Portal plaktaki safra kanal çapı 150-200 mikrondan daha büyük olan hastalarda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmekteydi<sup>(3)</sup>. Ancak Tan ve Davenport'un yapmış olduğu çalışmada, bunun doğru olmadığı, porta hepatisteki kanal çapları ile cerrahinin başarısı arasında doğrudan bir ilişkinin olmadığı ortaya kondu<sup>(31)</sup>.

Kasai HPE'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi de merkezlerin BA'li hasta yüküdür. Uzamış sarılığı olan hastaların gerek değerlendirilmelerinin gerekse cerrahi tedavilerin zamanında etkin bir şekilde yapılabilmesi amacıyla bazı ülkeler BA'li hastalar açısından protokollerini değiştirmişler ve bu hastaların belli merkezler tarafından tedavi edilmelerini sağlamışlardır. Böylece deneyimli merkezlerin oluşturulması ve dolayısı ile de hastaların daha iyi tedavi edilebilmelerine olanak sağlanmış ve hastaların kendi karaciğerleri ile yaşam oranlarında anlamlı bir iyileşme elde edilmiştir. Sözelimi, İngiltere ve Galler'de BA tedavisi 1999'dan itibaren merkezleştirilmiş ve şu anda yalnızca 3 merkezde (King's College - Londra, St James - Leeds ve Birmingham'da) yürütülmektedir. Bu yaklaşımla 1999'dan sonra 4 yıllık nativ karaciğer ile yaşam oranları %30'dan %51'lere yükseltilebilmiştir. Ülkemiz için de BA'nin de içinde olduğu ender görülen bazı hastalıklar için merkezleştirme politikalarına gereksinim olduğu açıktır.

## Karaciğer Transplantasyonu

Çocukluk çağı karaciğer transplantasyonlarının %50'sinden fazlası BA nedeni ile gerçekleştirilmektedir. Portoenterostomi hastaların çoğunda safra akımını restore etse de hastaların %50'si 2 yaşına, %70-80'i de erişkin yaşa kadar karaciğer transplantasyonu gerektirmektedir<sup>(5,8,27)</sup>. Yineleyen kolanjit atakları, portal hipertansiyon, gelişme geriliği, kötü yaşam kalitesi, kronik kaşıntı ve hepatopulmoner sendrom gibi komplikasyonlar ileride karaciğer transplantasyonunu zorunlu kılmaktadır. Transplantasyon bu komplikasyonları engellemektedir. Portoenterostomi çoğu zaman başarısız oluyor gibi görünmesine rağmen, transplantasyona kadar geçen süre için önemli bir köprü görevi görmekte olup, başarısız Kasai operasyonunun da transplantın başarısını azalttığına dair bir veri yoktur. Ayrıca öncelikli portoenterostominin primer karaciğer transplantasyonuna göre daha avantajlı olduğu bildirilmektedir.

## Kaynaklar

1. A-Kader HH, El-Ayyouti M, Hawas S, et al. HLA in Egyptian children with biliary atresia. *J Pediatr* 2002;141:432-434. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127506>
2. Carmi R, Magee CA, Neill CA, et al. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am J Med Genet* 1993;45:683-693. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450606>
3. Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: a histopathological study with clinicopathologic correlation. *J Pediatr* 1978;3:196-200. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80495-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80495-8)
4. Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, et al. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016;32(10):927-31. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3951-9>
5. Davenport M, Kerker N, Mieli-Vergani G, et al. Biliary atresia, the King's College experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997;32:479-485. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90611-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90611-4)
6. Domiati-Saad R, Dawson DB, Margraf LR, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:367-373. <https://doi.org/10.1007/s100240010045>
7. Drut R, Drut RM, Gómez MA, et al. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(5):530-5. <https://doi.org/10.1097/00005176-199811000-00007>
8. Ergün O, Sözbilen M. Çocuklarda karaciğer nakli. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2012;26(1-2):4-19.

9. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, et al. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:57-64.  
<https://doi.org/10.1097/00005176-199807000-00010>
10. Gunasekaran TS, Hassall EG, Steinbrecher UP, et al. Recurrence of extrahepatic biliary atresia in two half sibs. *Am J Med Genet* 1992;43:592-594.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430317>
11. Ho C-W, Shioda K, Shirasaki K, et al. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:53-60.  
<https://doi.org/10.1097/00005176-199301000-00010>
12. Jevon GP, Dimmick JE. Biliary atresia and cytomegalovirus infection: a DNA study. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:11-14.  
<https://doi.org/10.1007/s100249900083>
13. Kahn E. Biliary atresia revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:109-124.  
<https://doi.org/10.1007/s10024-003-0307-y>
14. Koga H1, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in postportoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2368-72.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.08.007>
15. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005;57:R87-R94.  
<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000159569.57354.47>
16. Matsui A, Sasaki N, Tanaka, et al. Reovirus type 3 and biliary atresia (Abstract). *Hepatology* 1992;16:192A.
17. Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med* 1982;307:481-484.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198208193070806>
18. Morecki R, Glaser JH, Johnson AB, et al. Detection of reovirus type 3 in the porta hepatis of an infant with extrahepatic biliary atresia: ultrastructural and immunocytochemical study. *Hepatology* 1984;4:1137-1142.  
<https://doi.org/10.1002/hep.1840040608>
19. Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance using a benchmarking model. *Pediatrics* 2004;114:902.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2004-0610>
20. Perlmutter DH, Shepherd RW. Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype? *Hepatology* 2002;35:1297-1304.  
<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34170>
21. Petersen C, Bruns E, Kuske M, et al. Treatment of extrahepatic biliary atresia with interferon-alpha in a murine infectious model. *Pediatr Res* 1997;42:623-628.  
<https://doi.org/10.1203/00006450-199711000-00013>
22. Petersen C, Grasshoff S, Luciano L. Diverse morphology of biliary atresia in an animal model. *J Hepatol* 1998;28:603-607.  
[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80283-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80283-3)
23. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 2006;10:73-88, vi.  
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2005.10.001>
24. Priya Ramachandran, Mohamed Safwan, Sankaranarayanan Srinivas, et al. The extended Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A preliminary report. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2016;21(2):66-71.  
<https://doi.org/10.4103/0971-9261.176941>
25. Qureshi F, Ergün O, Ford HR. "Biliary Atresia" in Mastery of Surgery, 5<sup>th</sup> edition - Volume 1, Chapter 106., ed. Joseph E. Fisher, Lippincot Williams&Wilkins, 2007; pp:1187.
26. 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.  
<https://doi.org/10.1093/infdis/174.1.8>
27. Schneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006;148:467-474.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.054>
28. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:1114-1117.  
<https://doi.org/10.1097/00005176-199302000-00002>
29. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenetic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paed Scand* 1991;80:1192-1199.  
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11808.x>
30. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, et al. Screening and Outcomes in Biliary Atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007; 46;2:566-581.  
<https://doi.org/10.1002/hep.21790>
31. Tan CEL, Davenport M, Driver M, et al. Does morphology of extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg* 1994;29:1459-1464.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90144-9)