

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KASAI YÖNTEMİYLE PORTOENTEROSTOMİ YAPILAN  
BİLİYER ATREZİ OLGULARINDA SAĞKALIMI  
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. İlker Zeki ARUSOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2014

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KASAI YÖNTEMİYLE PORTOENTEROSTOMİ YAPILAN

BİLİYER ATREZİ OLGULARINDA SAĞKALIMI

ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. İlker Zeki ARUSOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim KARNAK

ANKARA

2014

## TEŞEKKÜR

Prof. Dr. Nebil BÜYÜKPAMUKÇU'ya bizleri yetiştiren hocalarımızı bizlere kazandırdığı için,

Prof. Dr. İbrahim KARNAK'a tez çalışmasındaki yardımları ve gösterdiği sabır için,

Teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Arusoğlu İ. Z. Kasai yöntemiyle portoenterostomi yapılan biliyer atrezi olgularında sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Tezi, Ankara 2014.

Biliyer atrezi, yenidoğanda iç ve dış safra yollarının inflamasyon ve ilerleyici fibrozisi ile seyreden bir hastalıdır ve tedavi edilmeyen olgular ilk 2 yıl içinde kaybedilirler. Tedavide ilk basamak safra drenajını sağlamaya yönelik cerrahi işlemlerdir. Ameliyat sonrası izlemde, sağkalım oranları tedavi etkinliğini değerlendirmede önem kazanmaktadır. Hangi etkenlerin sağkalımı öngörmeye etkili olduğunun belirlenmesiyle, olguların tedavi planları ve uzun dönem sağkalımlarının öngörülmesi mümkün olacaktır.

Çalışmamızda 2000 ile 2012 yılları arasında BA tanısı alan ve Kasai yöntemiyle portoenterostomi yapılan 63 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Sağkalım bilgilerine ulaşılan 35 olgunun cinsiyet, doğum, hastanemize başvuru, ameliyat ve ölüm zamanları; başvuru anında, taburculuk öncesinde ve 3 ay sonraki kontrollerindeki karaciğer işlev incelemeleri (ALT, AST, GGT, ALP, TBL, DBL), APTT, INR düzeyleri, viral tarama sonuçları (TORCH paneli ve hepatotrop virüsler); US ve karaciğer sintigrafisi sonuçları, ameliyat notları, patoloji raporları ve izlemleri sırasında gelişen komplikasyonları not edilmiştir. Kaybedilen veya karaciğer nakli gerektirenler kötü prognoz grubu, kendi karaciğeri ile takip edilenler ve karaciğer nakli gerektirmeyenler iyi prognoz grubu olarak belirlenmiştir.

İyi ve kötü prognoz gruplarında; başvuru yaşı sırasıyla  $52,43 \pm 34,59$  ve  $70,52 \pm 42,95$  gün, ameliyat yaşı  $69,21 \pm 41,59$  ve  $86,05 \pm 37,17$  gündür ve aralarında fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,145$ ,  $p=0,145$ ). Ameliyat yaşı 60 günden küçük ve büyük olgular incelendiğinde sırasıyla İPG'na ait 7 (%70) ve 7 (%28) olgu mevcuttur ve erken ameliyat edilen grubun sağkalım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,029$ ).

Ameliyat sonrasında (taburculuk öncesinde) her iki grubun KCFT değerleri incelendiğinde, TBL ve DBL değerlerinin kötü prognoz grubunda sırasıyla  $12,52 \pm 4,79$  mg/dL ve  $9,31 \pm 3,44$  mg/dL iken; İPG'da  $8,16 \pm 2,81$  ve  $5,81 \pm 2,09$  mg/dL olduğu tespit edilmiştir. İyi prognoz grubunda ameliyat sonrasında TBL ve DBL'in KPG'na göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ). Toplam bilirubin için  $8,84$  mg/dl sınır değer seçildiğinde, duyarlılığı %75, özgüllüğü %62; DBL için  $7,21$  mg/dl sınır değer seçildiğinde duyarlılığı %78,6 ve özgüllüğü %65 bulunmuştur. Kötü prognoz grubunda duktal plak malformasyonu hiç görülmezken, İPG'nda 4 (% 33) olguda duktal plak malformasyonu görülmüştür ( $p=0,047$ ). İyi ve kötü prognoz gruplarında kolanjit sıklıkları (%14 ve %33) açısından fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Biliyer atrezi tanısında yaklaşım, US, HIDA sintigrafisi ve en kısa zamanda cerrahi inceleme olmalı, karaciğer iğne biyopsisi yalnızca şüpheli ve seçilmiş olgularda ayırıcı tanıda kullanılmalıdır. Küçük ameliyat yaşı ve merkezin deneyimi prognozu iyi yönde etkilemektedir. Ameliyat sonrası erken dönemde toplam ve direkt bilirubin düzeylerindeki düşme ve histopatolojik olarak duktal plak malformasyonunun varlığı iyi prognoza işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Biliyer atrezi, prognoz, ameliyat yaşı, duktal plak malformasyonu, Kasai ameliyatı, direkt bilirubin, toplam bilirubin

## ABSTRACT

Arusoğlu İ. Z. Determining the factors that effects the outcome of biliary atresia patients undergone Kasai operation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Pediatric Surgery. Ankara 2014.

Biliary atresia is a disease of intra and extra hepatic biliary ducts with inflammation and progressive destruction leading to death in two years if not treated. Surgical operation for biliary drainage is regarded as first-line treatment. High rates of event-free survival are accepted as a treatment success. Survival could be predicted when the prognostic factors are determined in biliary atresia cases.

Sixty three biliary atresia cases underwent Kasai hepatoportoenterostomy between 2000 and 2012. Medical records of thirty five, of which up to date survival information obtained were reviewed retrospectively. Sex, birth date, age at hospitalisation and operation; laboratory test results; ALT, AST, GGT, ALP, TBL, DBL, APTT, INR, viral serology, ultrasonography, liver scintigraphy scan reports, operation notes and other medical records were noted and analyzed retrospectively. Cases needed liver transplantation or died defined as poor prognosis group; and the cases with event-free survival defined as good prognosis group.

In good and poor prognosis groups, age at hospitalization was  $52.43 \pm 34.59$  and  $70.52 \pm 42.95$ , age at operation was  $69.21 \pm 41.59$  and  $86.05 \pm 37.17$  days respectively and there was no significance ( $p=0.145$ ,  $p=0.145$ ). When defined according to age at the time of operation (younger and older than 60 days), there was 7 (70%) and 7 (28%) cases from the good prognosis group respectively and showed significance ( $p= 0.029$ ).

Serum levels of TBL and DBL after Kasai operation and just before discharging were  $12.52 \pm 4.79$  mg/dL and  $9.31 \pm 3.44$  mg/dL for poor prognosis group, and  $8.16 \pm 2.81$  ve  $5.81 \pm 2.09$  mg/dL for good prognosis group respectively. The good prognosis group had significantly lower levels of TBL and DBL ( $p=0.004$ ,  $p=0.003$ ). When a cut of value of 8.84 mg/dl for TBL was selected, the sensitivity and specificity rates were 75% and 62%; if the cut of value of 7.21 mg/dL for DBL was selected, sensitivity and specificity were 78.6% and 65% respectively. Ductal plate malformation was detected histopathologically in 4 (33%) cases in good prognosis group which was found significant higher since none of the cases in poor prognosis group showed this finding ( $p=0.047$ ). There were no significant difference between the good and poor prognosis groups for incidences of cholangitis (14% and 33%,  $p>0.05$ ).

When evaluating BA, US, HIDA scintigraphy and operative examination should be performed as soon as possible. Preoperative liver needle biopsy should be used in suspicious and challenging cases for differential diagnosis. Early age at operation, decrease in DBL and TBL in the postoperative period and the presence of ductal plate malformation in histopathological examination are good prognostic factors for long term outcome.

Key words: biliary atresia, prognosis, age at operation, ductal plate malformation, Kasai, total bilirubine, direct bilirubine

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	ii
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	v
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	viii
Şekiller	xi
Tablolar	xii
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	24
Bulgular	26
Tartışma	43
Sonuçlar	59
Kaynaklar	60



## KISALTMALAR

A1AT	Alfa-1 antitripsin
AFP	Alfafetoprotein
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ark.	Arkadaşları
ASD	Artrial septal defekt
AST	Aspartat aminotransferaz
BA	Biliyer atrezi
BASM	Biliyer atrezi splenik malformasyon sendromu
CFC1	Cryptic family 1 geni
CMV	Sitomegalovirüs
DBL	Direkt bilirubin
DISIDA	Diizopropiliminodiasetik asit
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
HAV	Hepatit A virüsü
HBV	Hepatit B virüsü

HCV	Hepatit C virüsü
HHV	İnsan herpes virüsü
HIDA	Hidroksiiminodiasetik asit
HLA	İnsan lökosit antijeni
HPV	İnsan papilloma virüsü
ICAM	Hücreler arası yapışma molekülü
INR	Uluslararası düzeltme oranı
İPG	İyi prognoz grubu
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KPG	Kötü prognoz grubu
PFO	Foramen ovale açıklığı
TBL	Toplam bilirubin
TDP	Taze donmuş plazma
T <sub>H</sub>	Yardımcı T hücresi
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü-alfa
TPN	Total parenteral beslenme
US	Ultrasonografi
VEGF	Damar endoteli büyüme faktörü

VSD

Ventriküler septal defekt

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1- Duktal plak oluşumu ve safhaları.....	4
2- Karaciğer lobülünün yapısı.....	6
3- Dış safra yollarının anatomik yapısı .....	7
4- Biliyer atrezi tipleri.....	10
5- Bilirubin düzeyleri.....	16
6- Biliyer atrezi kliniği.....	17
7- Kasai yöntemi ile portoenterostomi.....	21
8- Toplam bilirubin dağılımları ve alıcı işletim karakteristiği eğrisi.....	35
9- Direkt bilirubin dağılımları ve alıcı işletim karakteristiği eğrisi .....	36

## TABLULAR

Tablo	Sayfa
1-Patogenezde etkili faktörler.....	8
2-BASMS'na eşlik edebilen anomaliler.....	11
3-Olgularda görülen ek anomaliler.....	26
4-Gruplarda olguların cinsiyet dağılımları .....	27
5-Gruplarda olguların başvuru yaşları.....	27
6-Olguların portoenterostomi yapıldığı andaki yaşları.....	28
7-Olguların başvurudan portoenterostomi yapılana kadar geçen süreleri.....	29
8-Gruplara olguların ameliyat öncesi KCFT değerleri.....	30
9-Viral seroloji sonuçları.....	31
10-Ameliyat sırasındaki kolanjiyografi bilgileri.....	32
11- Grupların ameliyat sonrası taburculuk öncesi KCFT değerleri.....	34
12- Kötü prognoz grubunda ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerleri.....	37
13-İyi prognoz grubunda ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerleri.....	38

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
14- İyi prognoz grubunda ameliyat sonrası 3. ay KCFT kontrol değerleri.....	39
15- Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırılması .....	40
16-Kaynaklardaki çalışmalarda olguların ameliyat yaşları.....	46

## GİRİŞ

Biliyer atrezi, yenidoğanın iç ve dış safra yollarının inflamasyon ve ilerleyici fibrozisi ile seyreden bir hastalıdır. İnflamasyon ve kolanjiyopati sonucunda safra yollarında meydana gelen hasar, iç veya dış safra yollarının herhangi bir bölgesinde tıkanıklığa yol açar. Biliyer sistemdeki hasarın ve tıkanıklığın ilerlemesi sonucunda karaciğerden duodenuma safra akımı bozulur. İlerleyici karaciğer hasarı gelişen ve tedavi edilmeyen olgular ilk 2 yıl içinde karaciğer yetmezliği veya portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar ile kaybedilirler.<sup>1</sup>

## TARİHÇE

Biliyer atrezi olgularına ait ilk bilgiler 1817'de Prof. Dr. John Burns<sup>2</sup> ve Dr. Charles West'e ait kişisel kayıtlarda görülmüştür. 1891'de Dr. John Thomson, safra kanallarının doğumsal tıkanıklığı adlı tezinde incelediği 49 olguda dış safra yollarındaki patolojiden bahsetmiş ve otopsi bulgularını sunmuştur.<sup>3</sup> 1916 yılında Johns Hopkins Üniversitesi'nde patoloji ve çocuk hastalıkları konularında çalışan Holmes, kendi olgularını kaynaklardaki olgularla birleştirerek yaptığı çalışmada, hastaların en az %16'sında atretik safra kanallarının cerrahi olarak düzeltilebileceği sonucuna varmıştır.<sup>4</sup>

Safra kesesinin veya ortak hepatik safra kanalının karaciğer ile bağlantılı olduğu olgularda ilk başarılı düzeltme ameliyatı Ladd tarafından gerçekleştirilmiştir. Tıkayıcı sarılık düşünülen 11 olgunun incelemesinde 8 olgunun cerrahi olarak düzeltilebilir olduğunu görmüş, cerrahi incelemenin

4. aydan önce yapılması gerektiği kanısına varmış ve safra yolları ile enterik sistem bağlantısı üzerinde önemle durmuştur.<sup>5-7</sup> Bu bilgiler ışığında safra akımını sağlamak için birçok değişik cerrahi girişim denenmiş ancak bu uygulamalar başarılı olmamıştır.<sup>8-10</sup>

1950'lerde Dr. Morio Kasai ve arkadaşları, BA olgularındaki iç ve dış safra yollarının patolojisi üzerine çalışmışlardır. Doğum sonrasında 2 ile 12 aylar arasında portal kanallar arasında az oranda psödoduktal proliferasyon geliştiğini ve intralobüler safra yollarında ilerleyici hasar oluştuğunu ortaya koymuşlardır.<sup>11,12</sup> Portal alanda bulunan atretik biliyer yapılara ait fibröz doku içerisinde mikroskobik safra kanalları olduğunu, duktal alan ile bu kanallar arasında hala bağlantı varken portal alanda bulunan bu fibröz dokunun atretik dış safra kanalları artıklarıyla beraber çıkarılarak yapılan portoenterostomi ile BA'nin ilerleyişinin önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>13,14</sup> Kasai yönteminin başarısı için en önemli belirleyici erken tanıdır. Uzamış sarılık, koyu renkli idrar, beyaz renkte dışkı erken belirtilerdendir. Tanı için klinik bulgular, kan testleri, görüntüleme yöntemleri, sintigrafiler ve patolojik inceleme yapılabilir, ancak hiçbirisi tek başına yeterli değildir. Kesin tanı cerrahi esnasında konur. Biliyer atrezi, Kasai yöntemi ile portoenteostomi yapılan olguların %70'inde ilerleme gösterse de, olguların %80'i kendi karaciğeri ile 10 yıldan fazla yaşarlar.<sup>15</sup>



## GENEL BİLGİLER

### TANIM

Biliyer atrezi yenidoğanın iç ve dış safra yollarının inflamasyon ve ilerleyici fibrozisi ile seyreden bir hastalıdır. Bilinmeyen bir sebepten dolayı inflamasyon ve kolanjiyopati gelişmesiyle iç veya dış safra yollarının herhangi bir bölgesinde fibrozis ve buna bağlı tıkanıklık oluşur. Tedavi edilmeyen olgular 2 yaş civarında karaciğer yetmezliği ve siroz gelişimi sonucu kaybedilirler.

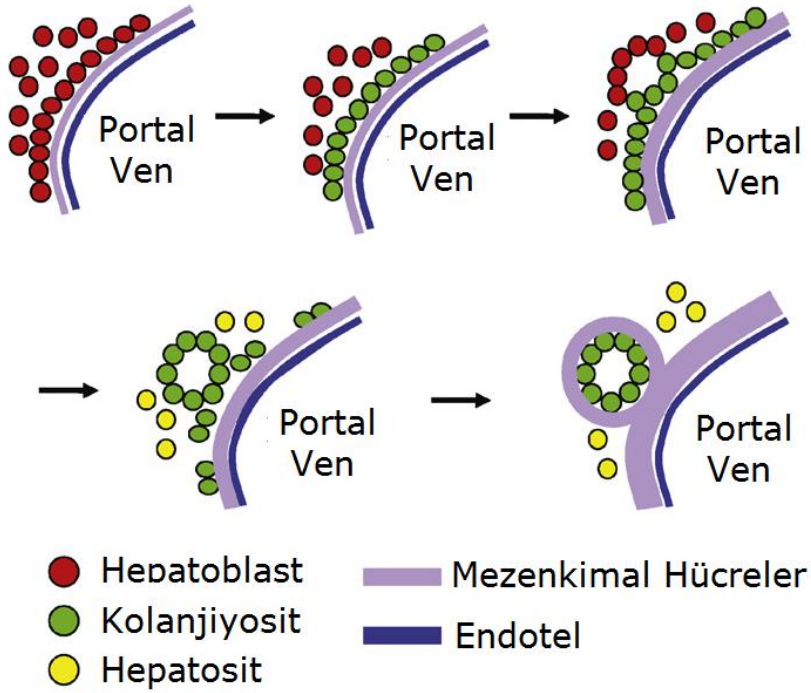
### SIKLIK

Biliyer atrezi ender görülen bir hastalıktır. En sık doğu Asya ülkelerinde görülür. Tayvan'da 1/5000<sup>16</sup>, Avrupa ve Birleşik Devletler'inde 5-6/100.000, Japonya'da 10,6/100.000 ve Fransız Polinezyası'nda 32/100.000 sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir.<sup>17,18</sup> Tek yumurta ikizlerinde beraber görülmesi beklenen bir durum değildir.<sup>19</sup> Kızlarda görülme sıklığının erkeklerden biraz daha fazla olduğu (1,4-1,7/1) bildirilmiştir. Hastalığın görülme sıklığında mevsimsel farklılıklar olduğu ileri sürülmüşse de,<sup>20-22</sup> kapsamlı çalışmalarda bu yönde anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.<sup>23-26</sup>

### SAFRA YOLLARININ EMBRİYOLOJİSİ

Karaciğer, ilkel ön barsağın ventral tarafındaki endodermden oluşan tomurcuktan gelişir. Kranial kısımdan karaciğer içi safra yolları gelişirken, kaudal kısmından karaciğer dışındaki safra yolları oluşur.<sup>27-29</sup> Karaciğer

içindeki safra yollarının oluşumunda yer alan hücreler 8. gebelik haftasında karaciğer hilusundan perifere doğru portal ven dalları ile birlikte şekillenirler ve gelişimlerini yaşamın ilk birkaç yılında tamamlarlar.<sup>30-32</sup> Periportal alanda bulunan hepatoblastlar, portal ven dalını saran mezenkimal hücreler ile temas ettiklerinde tek sıralı geniş hücrelere dönüşürler. Bu yapı duktal plakları oluşturur. İki sıra haline



Şekil 1: Duktal plak oluşumu ve safhaları<sup>33</sup>

gelen bu hücrelerin ortasında zamanla ortaya çıkan genişleme ile ilk safra kanalları oluşmaktadır. Mezenkim içine doğru ilerleyen bu yapılar (göç safhası) gelişerek yeni safra kanallarına dönüşürler (Şekil 1). Karaciğer içi

safraya kanalları aynı zamanda arteriyel gelişimi de sağlar. Safra yollarının gelişmediği veya anormal olduğu durumlarda arteriyel yapının da etkilendiği görülür.<sup>27,34</sup> Karaciğer dışı safra yollarının oluşumu, karaciğer içi safra yollarından daha önce tamamlanır. Her iki bölüm karaciğer hilusunda birleşirler.

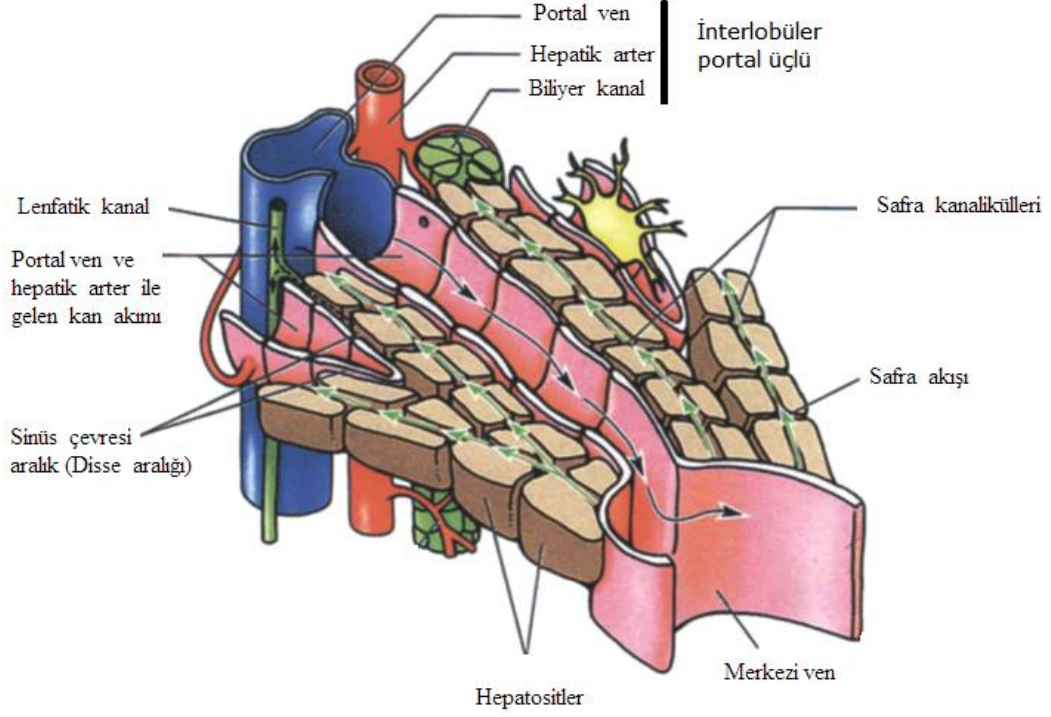
Farelerde yapılan çalışmalarda transkripsiyon faktörleri olan Foxa1 veya Foxa2'nin bozukluğunun iç; Pdx-1, HNF6, HNF1b veya Hes1'in bozukluğunun ise dış safra yollarında anormalliklere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>35-38</sup>

## **SAFRA YOLLARININ ANATOMİSİ**

Karaciğer içi safra yolları giderek genişleyen bir toplayıcı sistem şeklindedir. Safra kanalı portal venin ve hepatik arterin dalları ile birlikte interlobüler portal üçlü içinde bulunur. Ven ve arterin kan akımı merkezdeki vene doğrudur. Safra akımı ise tersine hepatositler arasından (merkezi venden) safra kanalına doğrudur (Şekil 2).

Safra kanaliküllerinin duvarı safra kanalına kadar hepatositler tarafından yapılmıştır. Safra kanalikülleri birleşerek intrahepatik duktülleri (Hering kanalları) oluştururlar. Bu kanalların duvarında kök hücreler de bulunmaktadır. İntrahepatik duktüller daha sonra sırasıyla, interlobuler safra kanalları, toplayıcı safra kanalları ve segmental safra kanalları şeklinde devam eder. Sağ ve sol karaciğer loblarına ait segmental safra kanalları birleşerek sağ ve sol hepatik safra kanallarını oluştururlar. Safra

kanalı duvarı, kanal çapı arttıkça önce yoğunlaşmış bağ dokusu, ardından da kas dokusu ile desteklenir. Karaciğer hilusundan çıkan sağ ve sol safra

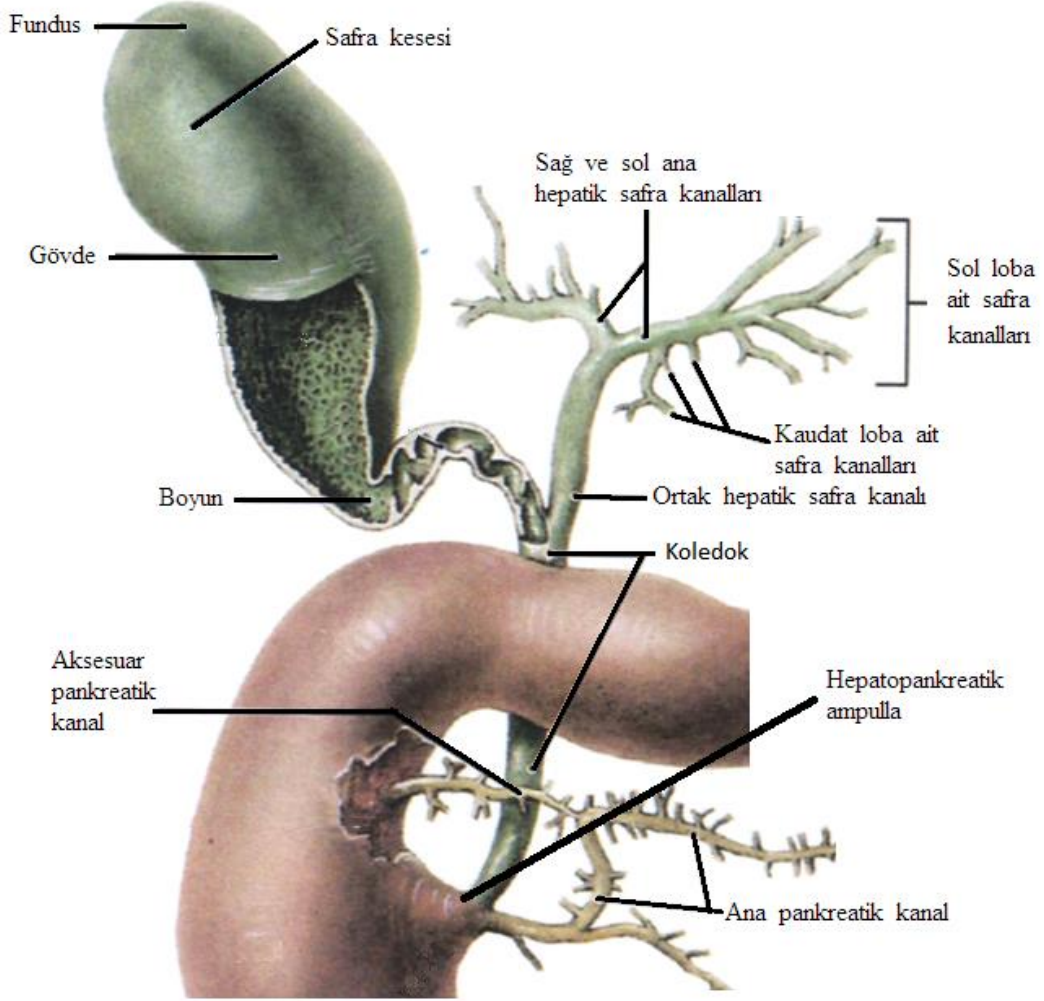


**Şekil 2: Karaciğer lobülünün yapısı (Moore, Dalley 2006)**

kanalları birleşerek ortak safra kanalını, ortak safra kanalı safra kesesinden gelen sistik kanal ile birleşerek koledoku oluşturur. Koledok pankreas kanalı ile birleşir ve duodenum mediyal duvarından mide-barsak kanalına açılır. Safra yollarının bu yapısı hücresel düzeyde üretilen safranın tüm karaciğer dokusundan toplanarak duodenuma akışını sağlar (Şekil 3).

Safra kesesi, sistik kanal ve hepatik safra kanalları kan dolaşımını genellikle sağ hepatik arterden köken alan sistik arterden sağlar. Sistik arter %25 sıklıkla hepatik arterin başka bir bölümünden köken alabilir.

Venöz dönüşü, küçük venlerin birleşerek oluşturduğu sistik vene olur. Sistik ven sistik artere eşlik ederek portal vene dökülür.



Şekil 3: Karaciğer dışı safra yollarının anatomisi

## PATOFİZYOLOJİ

Biliyer atrezi nedeni henüz anlaşılamamıştır, ancak safra yollarının tıkkayıcı kolanjiyopatisi ile sonuçlanan bir tablo görülür. Biliyer atrezi fetal formunun safra yollarının gelişim anomalisinden, karaciğer dışı safra

yollarının tutulduğu tipin ise gelişimini tamamlamış safra yollarının yaşamın ilk 3 ayında oluşan inflamasyona bağlı olarak hasar görmesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.<sup>39,40</sup> Gelişen bu olaylarda birçok etkenin rol aldığı kabul edilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1: Biliyer atrezinin patogenezinde rol alan faktörler**

---

**Genetik faktörler**

ICAM G241R polimorfizmi  
CFC1 mutasyonu  
VEGF A polimorfizmi  
NFkappaB/c mutasyonu  
Trizomi 21, 18, 17, 10q  
İnversiyon geni mutasyonu

**İmmünolojik faktörler**

ICAM artışı  
HLA I ve II yapımında artış  
Anneye bağlı mikrokimerizm  
Artmış Th1 ve Th2 yanıtı

**Annenin ve yenidoğanın infeksiyonları**

HBV, CMV, HPV  
Rotavirüs  
Reovirüs (Tip-3)

**Metabolik hastalıklar**

A1AT eksikliği  
Anormal safra asitleri  
L-prolin eksikliği

**Doğumsal anomaliler**

BASM  
Koledokopankreatik kanal  
birleşim anomalisi  
Duktal plake malformasyonları  
Karaciğerin arteriyel anomalileri

**Anneye bağlı diğer etkenler**

Amfetaminler  
Alkol  
Fitotoksinler, mikotoksinler  
Gebeliğe bağlı diyabet  
Anne yaşı  
Otoimmün hastalıklar

---

Patoloji örneklerinde portal alanlarda görülen lenfosit infiltrasyonu, safra yollarındaki tıkanıklığın öncelikle inflamatuvar bir süreç sonrası geliştiğinin düşünülmesine yol açmıştır. Safra kanalı hasarı oluşumunun mekanizması ise tam açıklanamamıştır.<sup>41,42</sup>

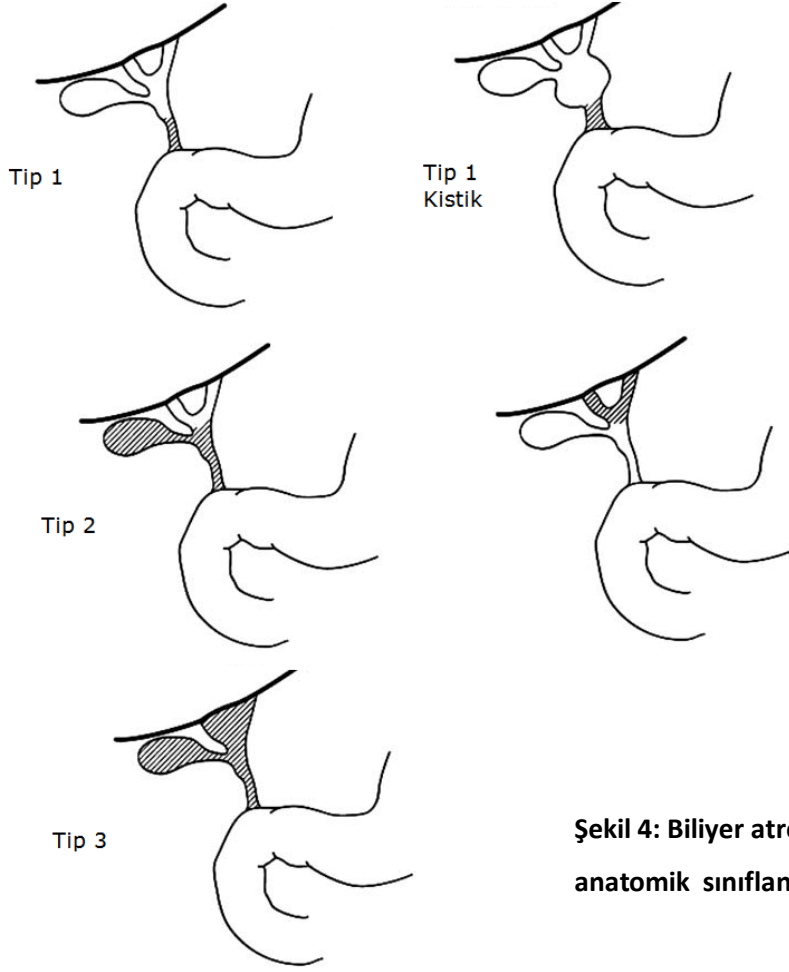
## **SINIFLANDIRMA**

Biliyer atrezi, embriyonik (fetal, sendromik) ve perinatal (postnatal, geç, sendromik olmayan) tip olmak üzere iki ana sınıfta incelenir. Fetal tip %10-20 oranında görülür ve beraberinde eşlik eden anormaliler görülebilmektedir. Geç tip ise sıklıkla tek başına görülür ve BA'lerin %80-90'ı bu tiptir. Fetal tip BA olgularında biliyer kalıntılarda % 10 sıklıkta kistik genişleme görülebilmekte ve bu tip olgular kistik BA olarak adlandırılmaktadır.

Bir diğer sınıflandırma da karaciğer dışı safra yollarındaki tıkanık bölgenin yerleşimine göre yapılmaktadır. Japon Çocuk Cerrahisi Birliğinin sınıflandırmasına göre BA 3 tipe ayrılmaktadır.

Tip 1'de karaciğer içi safra yolları safra kesesi ile bağlantılıdır ancak koledok atretik yapıdadır, bu tip tüm BA olgularının %5'inde görülmektedir. Proksimal koledokta kistik genişleme varsa kistik BA olarak adlandırılırlar. Koledok, safra kesesi, ortak hepatik safra kanalının atretik olması veya sağ ve sol hepatik safra kanallarının atretik olup safra kesesi, sistik kanal ve koledokun açık olması Tip 2 olarak adlandırılır. Biliyer atrezi tipleri içinde en ender görülen tiptir (%2). En sık görülen BA Tip 3'dür. Tüm olguların %90'ından fazlasını oluşturur. Tip 3'de, Tip 2'ye ek olarak

proksimal ortak hepatik safra kanalı ile sağ ve sol hepatik safra kanalları da atretiktir ve porta hepatiste fibrotik dokular bulunur. Bu fibrotik dokular içinde mikroskobik düzeyde safra kanalları bulunabilmektedir.



**Şekil 4: Biliyer atrezinin anatomik sınıflandırması**

## **GELİŞİM BOZUKLUĞU, GENETİK ETKENLER**

Fetal formun, safra yollarının morfogenez aşamasındaki bir bozukluğundan geliştiği inanılmaktadır. Bu olgularda %10-20 sıklıkta ek anomaliler bulunmaktadır. Dalak anomalileri (aspleni, polispleni), situs



inversus, karaciğer yerleşim anomalileri, malrotasyon, inferior vena kava yokluğu, preduodenal portal ven eşlik edebilmektedir. Embriyogenez aşamasındaki bir anormallikten kaynaklandığı düşünülen bu alt grup Biliyer Atrezi Splenik Malformasyon (BASM) sendromu olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2).<sup>43</sup>

**Tablo 2 : Biliyer atrezi splenik malformasyon sendromuna eşlik edebilen anomalilerin sıklıkları**

Dalak anomalileri	% 100
İnferior vena kava yokluğu	% 70
Malrotasyon	% 60
Kalp anomalileri	% 45
Preduodenal portal ven	% 40
Situs inversus	% 37
Pankreas anomalileri	% 11

Fare ve sıçanlarda yapılan deneylerde inversiyon geninde oluşturulan mutasyonların, hepatobiliyer sistemde gelişim anormallikleri ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Ancak insanlarda BASM sendromu da dahil olmak üzere yapılan olgu incelemelerinde inversiyon geniyle ilişki gösterilememiştir.<sup>44-46</sup> İncelenen bir başka gen de JAGGED1 olmuştur. Bu gen duktal plak epitelinin gelişiminde yeralan notch sinyal yolunda kullanılan bir proteini şifrelemektedir ve bu gen Alagille sendromu'ndan sorumludur. Kohsaka ve ark. inceledikleri 102 BA olgusunun 9'unda JAGGED1 geninde nükleotid mutasyonu tespit etmişlerdir.<sup>47</sup>

Campbell ve ark.'nın çalışmalarında, BA olgularında A1AT geninde heterozigotluk oranı yüksek bulunmuştur.<sup>48</sup> Bu durumun erken karaciğer nakli gereksinimi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Tan ve ark. 11. ile 13. gestasyon haftaları arasında duktal plak gelişimindeki bir anormallik sonucu oluşan kanal hasarı ile safranin kanal dışına sızdığını ve bunun da BA'ye neden olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>49</sup>

Mikrokimerizm (özellikle anneye ait hücre veya DNA yapısının fetüste bulunması) de etkili olduğu ileri sürülen etmenlerden biridir. Anneye ait hücrelerin, BA olgularındaki immünolojik hasarın başlamasından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Hayashida ve ark., erkek BA olgularında 3 kat fazla XX geni taşıyan hücreler olduğunu göstermişlerdir.<sup>50</sup> Kobayashi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada erkek BA olgularında yüksek oranda mikrokimerizm saptanmış ayrıca kız BA olgularında anneye ait HLA taşıyan hücreler gösterilmiştir.<sup>51</sup>

## **İMMÜNOLOJİK HASAR**

Olgulardan alınan karaciğer örneklerinde görülen mononükleer hücre infiltrasyonu, safra kanalı hasarının immün mekanizmalar tarafından oluşturulduğunu akla getirmektedir. İlk çalışmalarda lenfosit infiltrasyonu porta hepatide gösterilmiş ve safra kanalı hücrelerindeki nekroz ile mononükleer hücre infiltrasyonunun ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>52-54</sup> Viral veya toksik bir uyarının safra kanalı epitelinde yeni bir antijenik yapının hücre duvarında sunulmasına yol açtığı veya var olan bir antijenin yapısını bozarak, APC aracılığıyla veya safra kanal epitelinde HLA molekülleri

oluşturarak, T-lenfositlere sunduğunu, bunun da immün yanıtı başlattığı ileri sürülmüştür.<sup>55</sup> Biliyer atrezi olgularında antijen sunan hücrelerin karaciğer dokusunda artışı,<sup>56</sup> oligoklonal CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin hem karaciğer içinde, hem de karaciğer dışı safra yollarında gösterilmesi,<sup>57</sup> safra epitel hücrelerinde HLA artışı saptanması<sup>39,58,59</sup> bu teoriyi desteklemektedir.

## İNFEKSİYONLAR

Mevsimsel olgu sayılarında farklılıkların gösterildiği çalışmalar ve viral infeksiyonlara ait bulguların olması, BA'nin viral infeksiyon sonrası gelişen immün yanıtı bağıli geliştiğinin düşünülmesine yolaçmıştır.<sup>60-63</sup> Hepatit B virüsü, CMV, HHV, HPV, Reovirus, Rotavirüs grup C hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmuşlardır. Kaynaklarda BA ile hepatit A, B ve C virüsleri arasında ilişki gösterilememiştir.<sup>64-69</sup> Biliyer atrezi olgularında CMV infeksiyonu gösterilmiş ancak sıklığının idiyopatik yenidoğan hepatitli olgulardan ve sağlam bireylerde görülenden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.<sup>70</sup> Reovirüs ve Rotavirüsün en çok etkili olduğu düşünülen viral etkenlerden olmalarının sebebi, farelerde yapılan çalışmalarda BA olgularındakilere benzer karaciğer ve safra kanalı hasarı oluşturmalarıdır.<sup>71</sup> Bu çalışmalarda, virüs veya viral antijenlerin kaybolmasından sonra da hasarın devam ettiği gösterilmiştir.

Yenidoğan farelerin ilk 24 saatte Rotavirüs ile infekte edilmesi sonrasında ilk haftada akolik dışkı ve sarılık ortaya çıkmış ve 2. haftada karaciğer dışı safra yollarında tıkanma ve darlık görülmüştür. Bu

inflamasyona T<sub>H</sub>1'in interferon gama, makrofajların ise TNF- $\alpha$  ile katıldığı gösterilmiştir.<sup>72-76</sup> Mack ve ark. Rotavirüs kullanılarak BA geliştirilen farelerden aldıkları T hücrelerini sağlam farelere verdiklerinde safra kanallarında hasar oluştuğunu göstermişlerdir.<sup>77</sup> Rauschenfels ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında BA olgularından alınan karaciğer örneklerini (n=74) hepatotropik virüsler ve Mx proteini yönünden taradıklarında; olguların yarısından azında virüs saptanırken %92'sinde hepatositlerde ve safra kanalı epitelinde viral infeksiyon belirteci olan Mx proteininin sentezlediğini göstermişlerdir.<sup>78</sup> Viral infeksiyonun tanıdan önce sonlandığı ve bu nedenle mi saptanamadığı, yoksa inflamasyona teknik olarak saptanamayan bir virüsün mü yol açtığı tartışmalıdır.

Yapılan birçok çalışma olmasına rağmen BA olgularında viral infeksiyonun rolü tam açıklanamamıştır. İnceleme yapılan olgularda viral etkenler rol oynamışsa bile tanı anına kadar dokudan kaybolduğu için gösterilemiyor olması mümkün gibi gözükmektedir.

## **DAMAR ANOMALİLERİ**

Safra yolları hepatik arterden beslenmektedir. Karaciğer nakli sonrası hepatik arter trombozu ile beraber görülen safra kanalı darlıkları ve tıkanıklıkları, BA'nin kanlanma bozukluğu sonrasında gelişebileceğini düşündürmektedir. Koyun fetüslerinde hepatik arterin bağlanması sonrasında safra kanalı darlığı gösterilmiştir.<sup>79</sup> Biliyer atrezi olgularında yapılan çalışmada hepatik arter dallarında arteriopati gösterilmiştir.<sup>80</sup> Hayvan deneylerinde gelişmekte olan duktal plak ve safra kanallarında

Üretilen HNF6 (transkripsiyon faktörü) eksikliğinde, hepatik arterlerde değişiklikler ve duktal plak malformasyonları oluştuğu gösterilmiştir.<sup>37</sup>

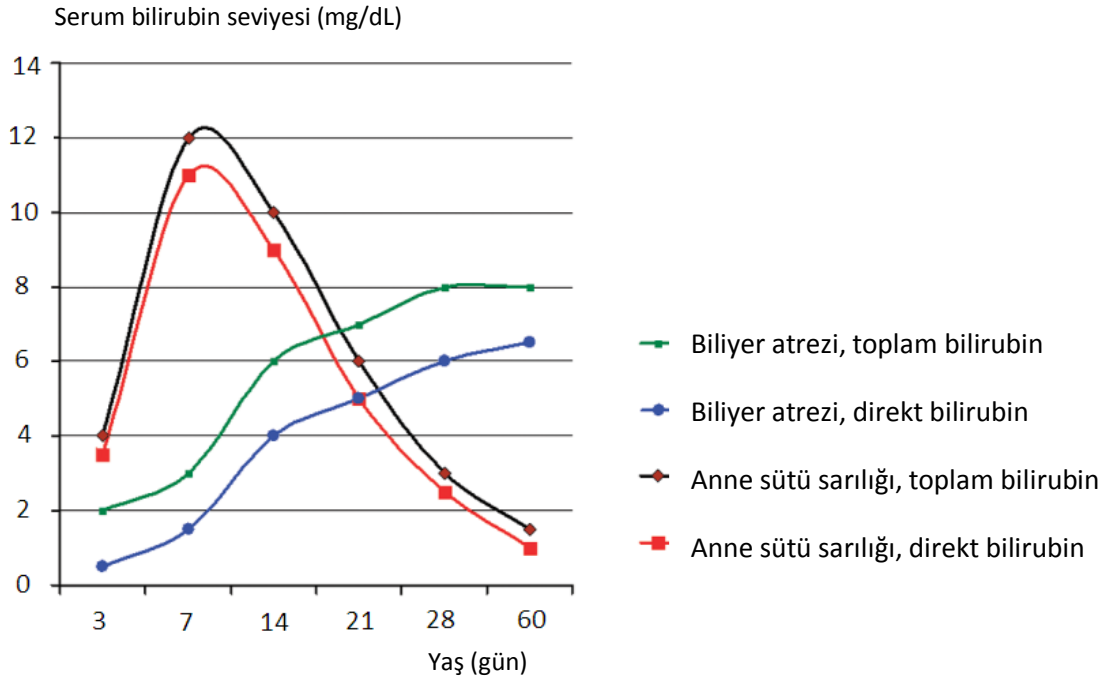
## **KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Doğumdan kısa bir süre sonra sarılık, safrasız beyaz renkli dışkı, idrar renginde koyulaşma ortaya çıkmaktadır. Olguların yarısında doğum sonrası ilk haftalarda normal renkte dışkı görülebilir. Özellikle uzamış sarılık ve direkt bilribin artışı karaciğer hastalıkları yönünden araştırmayı gerektirir. BASM sendromu olgularında ek anomalilere rastlanabilir.

Bu olgular BA yönünden araştırılmaladırlar, ancak kesin tanı koyduracak ve diğer olası hastalıkları dışlayabilecek tek bir yöntem bulunmamaktadır.

Laboratuvar incelemelerinde TBL, DBL, GGT, AST, ALT, ALP, APTT, INR düzeylerine bakılmalıdır. Biliyer atrezi olgularında GGT değerleri genellikle yüksektir, normal değerler diğer karaciğer patolojilerini (ailesel intrahepatik kolestaz, safra asidi sentez bozuklukları) düşündürmelidir.

Fizyolojik sarılık, anne sütü sarılığı, galaktozemi, viral hepatitler, hipotiroidizm, koledok kisti, A1AT eksikliği ve diğer metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda dşnlmeli ve incelemeler ile dışlanmalıdır (şekil 5).

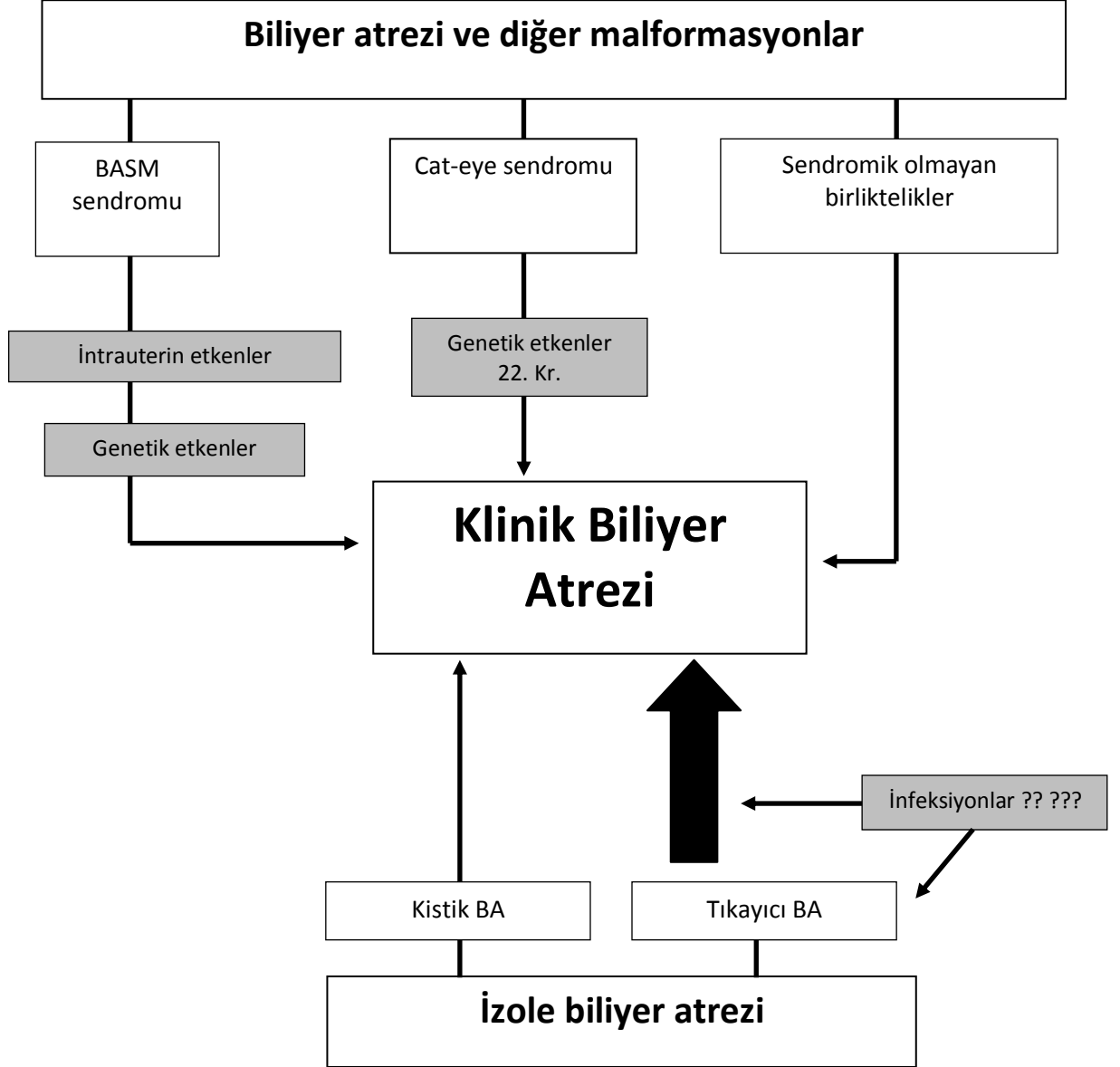


**Şekil 5: Anne sütü sarılığı ve biliyer atrezi olgularında bilirubin seviyelerinin yaşla ilişkisi.<sup>81</sup>**

Ultrasonografi basit ve kolay ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olarak safra kesesi, safra yolları ve karaciğer hakkında değerli bilgiler vermektedir. Biliyer atrezi olgularında safra kesesi atrezisi, hipoplazisi görülebilmekteyse de normal safra kesesi görülmesi BA'yi dışlamaz. Ultrasonografi eşlik eden anomalilerin saptanması ve ayırıcı tanı için de değerlidir.

Sintigrafik çalışmalar Teknesyum 99-m kullanılarak yapılır. Hidroksiiminodiasetik asit ve daha sıklıkla da DISIDA kullanılmaktadır. Sintigrafide 5 gün süreyle fenobarbital kullanılması gerekmektedir. Sintigrafik çalışmada 24 saatlik takipte maddenin barsaklara geçişinin

gösterilmesi BA tanısından uzaklaştırır. Karaciğer yetmezliği gelişen olgularda barsaklara geçiş süresinin uzayabileceği akılda tutulmalıdır.



Şekil 6: Biliyer atrezinin klinik yelpazesi

Karaciğer iğne örneklemeleri, cerrahi öncesinde en kesin verileri sağlamada önemli yer tutar. Büyük serilerde %93-94 kesinlikle tanı koyulmasını sağladığı belirtilmiştir.<sup>82,83</sup> Duktüler çoğalma (portal alanda kendi aralarında anastomoz yapan çoğalmış safra kanalcıkları), portal alanda fibrozis bulunması ve sinüslerde fibrozis olmaması özellikle BA lehine değerlendirilen bulgulardır. Doğum sonrasında ilk 4-6 haftada yapılan karaciğer örneklemelerinde bu bulgular henüz yerleşmemiş durumda olabilmektedir.<sup>84-86</sup> Kötü prognoz ile ilişkilendirilen karaciğer içindeki küçük safra kanallarının hasarı, hastalığın ilerleyen dönemlerinde geliştiğinden<sup>87</sup> bazı çalışmalarda, tekrarlanan karaciğer örnekleri alınarak BA'nin ayırıcı tanıda dışlanması önerilmektedir.<sup>84</sup> Dev hücre görülmesi sıkıtır ancak sadece BA'ye özgü bir bulgu değildir. Yalnızca TPN verilen olgularda ve A1AT eksikliğinde de benzer patolojik bulguların görülebilmesi nedeniyle, ayırıcı tanıda öykü ve laboratuvar incelemeleri ile bu etkenlerin dışlanması gerekmektedir.

## **TEDAVİ**

Biliyer atrezi ön tanısı alan olgulara ön hazırlıklardan sonra laparotomi planlanmalıdır. Ön hazırlıklar; olgularda pıhtılaşma testi sonuçlarına göre TDP verilmesi ve K vitamini, sıvı ve elektrolit desteği ve ek anomaliler varsa bunlara yönelik tedavileri kapsar. Barsak temizliği gerekli değildir. Profilaktik olarak karaciğerde yeterli düzeye erişebilen ve geniş etki yelpazesine sahip antibiyotikler verilmelidir.



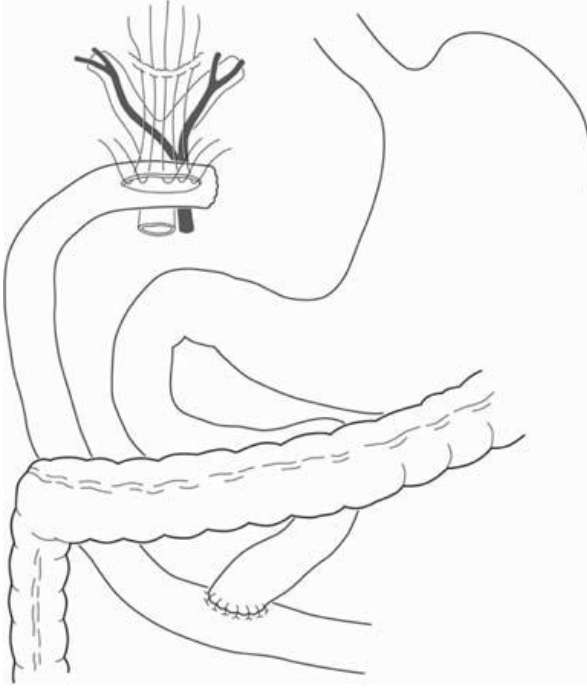
Biliyer atrezinin tedavisi cerrahidir. Cerrahi %11 olguda tam iyileşme sağlamaktadır. Kasai yöntemi ile yapılan portoenterostomi standart haline gelmiştir. Ameliyatın amacı atretik safra yollarının çıkarılarak biliyoenterik safra akımını sağlayacak düzenlemelerin yapılmasıdır.

Hasta sırt üstü yatar durumda hazırlandıktan sonra karın sağ üst bölgesine eğik kesi yapılır. İlk incelemede dalağın görülememesi veya çok sayıda dalak görülmesi eşlik eden anomaliler açısından uyarıcı olmalıdır. Sonrasında karaciğer hilusu ve karaciğer dışı safra yolları incelenir. Safra kesesinin atretik olduğunun görülmesi ve lümeninin olmaması veya kateterize edildiğinde berrak sıvı gelmesi BA tanısı koydurur ve kolanjiyografi çekilmeden karaciğer hilusunun diseke edilmesine geçilebilir. Safra gelmesi halinde ise suda çözünür radyopak maddeyle kolanjiyografi çekilir. Opak maddeyle karaciğer içi safra yollarının görüntülenmesi yapılırken, koledok distali yapısına hasar vermeyecek uygun bir aletle kapatılmalıdır (çoğunlukla bullgog klemp kullanılır). Kolanjiyogramda barsaklara ve karaciğer içi safra yollarına opak madde geçtiği görülürse BA tanısı dışlanmış olur ve karaciğerden örnek alınarak ameliyat sonlandırılır. Karaciğer içi safra yollarına opak madde geçişi görülmez ise koledok açık bile olsa BA tanısı koyularak porta diseksiyonuna geçilir.

Hepatoduodenal ligaman üzerindeki periton açılır. Karaciğer dışı safra yollarına ait fibrotik dokular çoğunlukla hepatoduodenal ligamanın ön-dış tarafında bulunurlar. Fibrotik dokular, hepatic arter dalları korunarak karaciğer hilusuna kadar takip edilip safra kesesiyle beraber çıkarılırlar. Ameliyat sırasında karaciğer hilusundaki fibrotik dokuların

çıkarılarak anastomoz bölgesinin hazırlanması portoenterostominin temel noktalarındandır. Portal venin sağ ve sol dallarını verdiği seviyede (diseksiyonun yeterliliği için bu sınır önemlidir) safra yollarına ait koni şeklindeki fibrotik yapı görülür. Portal ven dalları ile bu yapı arasındaki damarlar tek tek dönülüp bağlanıp kesildikten sonra bu fibrotik yapı keskin diseksiyonla (makas veya bistüri ile) çıkarılarak patolojik inceleme için ayrılır. Karaciğer hilusundaki kanamaların elektrokoter ile kontrolünden, fibrozisi arttırabileceği için kaçınılmalıdır.

Treitz ligamanının 40 cm distalinden jejunuma kesi yapılarak jejunum ayrılır. Distal uç çift sıra kapatıldıktan sonra kalın barsak mezosundan geçirilerek karaciğer hilusuna getirilir. Antimezenterik yüze uzunlamasına kesi yapılır ve oluşan açıklık karaciğer hilusunda hazırlanan bölgeye tek sıra tek tek dikişler ile birleştirilerek portoenterostomi yapılır. Proksimal jejunum ucu ise portoenterostomi distaline 40 ila 50 cm uzaklığa çift sıra uç yan anastomoz yapılarak barsak devamlılığı sağlanır. Portoenterostomi yapılan jejunum segmenti dikişlerle karaciğere tutturulur. Jejunum transvers kolon mezosundan geçtiği bölgede mezoya birkaç dikişle tutturulur. Jejunum mezosu altındaki açıklık, mezo kenarı mezenter üzerine birkaç dikiş ile tutturularak internal herni oluşumu engellenmelidir. Karaciğer kenarından kama şeklinde örnek alınır. Nazogastrik tüp sabitlenir ve karaciğer hilusu bölgesine kapalı drenaj kateteri yerleştirilerek ameliyat sonlandırılır (Şekil 7).



**Şekil 7: Kasai yöntemi ile portoenterostomi**

Ameliyat sonrası dönemde antibiyotiklere devam edilir, beslenme başlanana kadar sıvı, elektrolit ve vitamin desteği sağlanır. Gerekli görülürse taze donmuş plazma verilebilir. Ameliyat sonrası ikinci günde, steroid (2 mg/kg/gün), ursodeoksikolik asit (10 mg/kg/gün), fenobarbital (5 mg/kg/gün) ve ranitidin (4 mg/kg/gün) başlanır. Olgular taburcu edilirken 2 haftalık azaltma şeması verilerek (3 günde bir dozlar %25 azaltılmak üzere) kesilir.

## **KOMPLİKASYONLAR**

Ameliyat sonrası takiplerde karaciğer yetmezliği gelişmemiş, portoenterostomisi iyi çalışan ve beslenme desteği sağlanan olgularda beslenme için kullanılan özel mamalar ve vitamin desteği birkaç ay sonra

sonlandırılabilir. Uzun dönemde büyüme eğrisi değerlendirilmeli ve beslenme buna göre düzenlenmelidir. İlerleyici karaciğer hasarına bağlı büyüme geriliği gelişebilir ve karaciğer nakli gereksiniminin göstergesi olabilir.

Kolanjit, portoenterostominin en sık görülen komplikasyonudur ve %33-60 sıklıkta görülür.<sup>88,89</sup> Barsağın karaciğer hilusundaki açıklığa olan bağlantısı nedeniyle barsak içeriğinin teması, portal ven ile gelen infeksiyon etkenleri, lenf dolaşımının bozulması, fibrozis nedeniyle safra kanallarının daralması-tıkanması olası nedenler olarak kabul edilmektedir. Kolanjit ameliyat sonrasındaki erken dönemde ve ilk birkaç ay içinde görülebilir. Ateş, sarılık, karın ağrısı, akolik dışkılama sık görülen kolanjit belirtileridir. Karaciğer enzimlerinin ve serum bilirubin düzeylerinin yüksekliği eşlik edebilir. Tekrarlayan veya geç dönemde görülen kolanjit ise portoenterostomi için kullanılan barsak segmentinin, kalın barsak mezosundan geçtiği noktada daralmış olmasından kaynaklanabilir. Cerrahi düzeltme kararı öncesinde sintigrafik çalışmalar ile geçişin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kolanjit tedavisi geniş etkili antibiyotik verilerek, sıvı ve elektrolit desteği sağlanarak tedavi edilir. İnflamasyonun gerilemesi için steroid de kullanılan tedaviler arasındadır. Asıl hedef kolanjit gelişiminin engellenmesidir. Uygun cerrahi, ameliyat sonrası steroid ile beraber trimetoprim-sülfametoksazol veya neomisin kullanılmasının kolanjit gelişimini ve sıklığını azalttığına ilişkin veriler bulunmaktadır.<sup>90,91</sup>

Portoenterostomi sonrasında portal hipertansiyon %34-76 sıklıkla görülür. Safra akımı tam olan olgularda bile ortaya çıkabilir.<sup>92,93</sup> En sık asit görülür (%60). Özofagusta genişlemiş venler olguların yarısında görülebilir. Bu bölgeden oluşan kanamalar endoskopik sklerozan madde uygulaması ile tedavi edilebilirler. Beta-blokörler, oktreotid kullanılması ile damarların bağlanması gibi başka seçenekler de olguların özelliklerine göre denenebilir. Portal hipertansiyonla ilişkili olarak dalakta artmış trombosit yıkımı kanamaya olan yatkınlığı arttırabilir.

Hepatopulmoner sendrom çok iyi anlaşılammış ve ender görülen bir komplikasyondur. Damara etkili maddeler (vazoaktif aminler) karaciğerde metabolize edilemez ve dolaşıma geçerler. Akciğerdeki damar yataklarında şanta yol açar ve hipoksi gelişir.

Siroza ilerleyen karaciğer; hepatoblastom, hepatoselüler karsinom ve kolanjiyokarsinom gelişimi için risk taşımaktadır. Sıklığı belirtilmemekle beraber US ve AFP kontrolleri ile izlem önerilmektedir.

Portoenterostomi sonrasında %70 olguda hastalık ilerler. Başarılı ameliyat geçiren olguların %80'inden fazlası 10 yıldan fazla yaşarlar.<sup>94</sup> Portoenterostomi sonrası safra akışının sağlanamamış olması ve karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonlar gelişmesi karaciğer naklini gerektirir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından GO 14/44 sayılı izin alınmıştır.

2000 ile 2012 yılları arasında BA tanısı alan ve Kasai yöntemiyle portoenterostomi yapılan 63 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Sağkalım bilgilerine ulaşılan 35 olgunun cinsiyet, doğum, hastanemize başvuru, ameliyat ve ölüm zamanları; başvuru anında, taburculuk öncesinde ve 3 ay sonraki kontrollerindeki KCFT (ALT, AST, GGT, ALP, TBL, DBL), APTT, INR düzeyleri viral tarama sonuçları (TORCH paneli ve hepatotrop virüsler); karaciğer sintigrafisi ve US sonuçları, ameliyat notları, patoloji raporları ve izlemleri sırasında gelişen komplikasyonlar kaydedilmiştir.

**Cerrahi teknik:** Cerrahi teknik olarak "TEDAVİ" bölümünde anlatıldığı gibi biçimde Kasai portoenterostomisi kullanılmıştır.

Tüm olgulara ameliyat öncesinde TDP ve K vitamini verilmiştir. Tüm olgularda ameliyat öncesinde ve sonrasında geniş (Gram (+), Gram (-) ve anaerob bakterilere) etkili antibiyotikler kullanılmıştır.

Ameliyat sonrasında 3. ayda portal hipertansiyon gelişimi ve portal damar yapılarının değerlendirilmesi için olgulara Doppler ultrasonografi yapılmıştır.

Kasai yöntemiyle portoenterostomi yapılan olgulardan; ölenler veya karaciğer nakli yapılanlar kötü prognoz grubu (KPG), hayatta olanlar ve

karaciğer nakli gerektirmeyenler ise iyi prognoz grubu (İPG) olarak kabul edilmiştir.

Rakamsal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde belirtilmiştir. Veriler SPSS programı kullanılarak, bağımsız gruplarda Mann-Whitney U, Pearson Ki-kare, Wilcoxon işaret-sıralama, Spearman korelasyon testleri, alıcı işletim karakteristiği ve Fisher kesinlik testleri ile değerlendirilmiş ve 0,05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

2000 ile 2012 yılları arasında kliniğimizde BA tanısıyla portoenterostomi yapılan 63 olgu bulunmaktadır. Otuzbeş olgunun sağkalım bilgilerine ulaşılmıştır.

Olguların kliniğimize başvuru anındaki yaş ortalaması  $63,28 \pm 40,28$  (1-193, ortanca 60) gündür. Olguların 19'u kız (%54,3), 16'sı erkektir (%45,7) (Tablo 3 ve 4). Her iki grupta 4'er olguda ek anomali tespit edilmiştir. Ek anomaliler araştırıldığında olguların 4'ünde (%11,4) PFO, 3'ünde (%8,6) ASD, 2'sinde (%5,7) pulmoner hipertansiyon, 2'sinde (%5,7) situs inversus, 2'sinde (%5,7) malrotasyon, birer olguda ise polispleni, Meckel divertikülü, rektovestibüler fistül, VSD ve pulmoner arter darlığı olduğu saptanmıştır. Bir olguda situs inversus, polispleni, malrotasyon ve Meckel divertikülü birlikteliği (BASM sendromu), diğer olguda ise situs inversus, ASD, VSD, pulmoner hipertansiyon birlikteliği vardır ve her iki olgu da KPG'nda yer almaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3: Olgularda görülen ek anomaliler**

<u>İyi prognoz grubu</u>	<u>(n)</u>	<u>Kötü prognoz grubu</u>	<u>(n)</u>
PFO	1	PFO	1
PFO, pulmoner arter darlığı	1	Malrotasyon	1
ASD, rektovajinal fistül	1	Polispleni, situs inversus, malrotasyon	1
ASD, PFO	1	ASD, VSD, pulmoner hipertansiyon, situs inversus	1



İyi prognoz grubunda, portoenterostomi sonrası takiplerine devam edilen 14 olgu bulunmaktadır ve hiçbirine, ameliyat sonrasındaki izleminde karaciğer nakli önerilmemiştir. Bu olguların 9'u (%64) kız, 5'i (%36) erkektir. Olguların ortalama başvuru yaşları  $52,43 \pm 34,59$  (17-141, ortanca 48) gündür.

Kötü prognoz grubunda, karaciğer nakli yapılan 9 (%43) ve kaybedilen 12 (%57) olmak üzere toplam 21 olgu bulunmaktadır. Bu olguların 10'u (%48) kız ve 11'i (%52) erkektir. Olguların başvuru anındaki yaşları  $70,52 \pm 42,95$  (1-193, ortanca 63) gündür (Tablo 4, 5).

**Tablo 4: Olguların cinsiyet dağılımları**

Gruplar	Kız	Erkek	Toplam	p
İPG	9 (%64)	5 (%36)	14	0,332
KPG	10 (%48)	11 (%52)	21	
<b>Toplam</b>	<b>19 (%54)</b>	<b>16 (%46)</b>	<b>35</b>	

**Tablo 5: Olguların başvuru yaşları**

Gruplar	Ortalama	Ortanca	En küçük	En büyük	p
İPG	$52,43 \pm 34,59$	48	17	141	0,145
KPG	$70,52 \pm 42,95$	63	1	193	
<b>Tüm olgular</b>	<b><math>63,28 \pm 40,29</math></b>	<b>60</b>	<b>1</b>	<b>193</b>	

İstatistiksel olarak her iki grup arasındaki cinsiyet dağılımları ( $p=0,332$ ) ve başvuru yaşları ( $p=0,145$ ) arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4, 5).

Olguların ortalama ameliyat yaşı  $79,31 \pm 39,29$  (19-206, ortanca 72) gündür. Başvurudan ameliyat zamanına kadar geçen süre  $16,03 \pm 17,41$  (1-66, ortanca 10) gündür.

İyi prognoz grubundaki olguların ameliyat yaşı  $69,21 \pm 41,59$  (19-151, ortanca 60) gündür. Başvurudan ameliyat zamanına kadar geçen süre  $16,79 \pm 20,02$  (1-66, ortanca 9) gündür (Tablo 6, 7).

Kötü prognoz grubunda ameliyat yaşı  $86,05 \pm 37,17$  (29-206, ortanca 78) gün ve ameliyata kadar geçen süre  $15,52 \pm 15,92$  (1-60, ortanca 12) gündür (Tablo 6, 7).

Tüm olgular içerisinde en erken ameliyat edilen olgu 19 günlüktür ve İPG içerisinde. Ameliyatı başvurudan sonraki 3. gününde yapılmıştır. En büyük olgu ise 206 günlük iken (başvuru sonrasındaki 13. günde) ameliyat edilmiştir, KPG'da kaybedilen olgular arasındadır (Tablo 6, 7).

**Tablo 6: Olguların portoenterostomi yapıldığı andaki yaşları**

Grup	Yaş (gün)	En küçük	En büyük	Ortanca	p
İPG	$69,21 \pm 41,59$	19	151	60	0,145
KPG	$86,05 \pm 37,17$	29	206	78	

**Tablo 7: Olguların başvurudan portoenterostomi yapılana kadar geçen süreleri**

Grup	Süre (gün)	En küçük	En büyük	Ortanca	p
İPG	16,79 ± 20,02	1	66	9	0,803
KPG	15,52 ± 15,94	1	60	12	

Her iki grubun ameliyat yaşı ve başvurudan ameliyata kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,145 ve p=0,803).

Ameliyat yaşı 60 günden küçük olan olguların içerisinde İPG'na ait 7 (%70) ve KPG'na ait 3 (%30) olgu; büyük olanlar içerisinde ise İPG'na ait 7 (%28) ve KPG'na ait 18 olgu (%72) olgu bulunmaktadır ve anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0,029).

Kötü prognoz grubunda kaybedilen hastaların (12 olgu) ameliyat yaşı 14,58±15,81 (29-206, ortanca 80,5) gün ve sağkalım süresi 166,50 ± 159,52 (51-571, ortanca 218) gün olduğu görülmüştür. Bu olgular için ameliyat yaşı (gün) ile sağkalım süresi (gün) arasında veya başvurudan ameliyata kadar geçen süre (gün) ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (parametrik olmayan Spearman korelasyon testi, p=0,685 p=0,31).

İyi ve kötü prognoz grubundaki olguların ameliyat öncesinde bakılan APTT, INR, ALT, AST, ALP, GGT, TBL ve DBL sonuçları karşılaştırılmıştır.

Gruplar arasında ameliyat öncesi KCFT'leri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8: Gruplarda olguların ameliyat öncesi KCFT değerleri**

Test	İyi Prognoz Grubu		Kötü Prognoz Grubu		p
	Ortalama	n	Ortalama	n	
APTT (< 32 sn)	36,5 ± 6,81	12	35,97 ± 4,79	17	0,913
INR (< 1,2)	1,08 ± 0,11	13	1,51 ± 1,56	20	0,128
ALT (<39 U/L)	105 ± 58	14	151 ± 97	21	0,186
AST (< 51 U/L)	179 ± 91	14	226 ± 107	21	0,263
ALP (< 315 U/L)	724 ± 551	14	1024 ± 867	21	0,186
GGT (< 22 U/L)	558 ± 737	14	656±554	19	0,132
TBL (< 1,2 mg/dL)	11,41 ± 5,24	14	13,9 ± 5,67	21	0,293
DBL (< 0,2 mg/dL)	7,56 ± 2,59	13	10,07 ± 4,35	21	0,112

Karaciğer sintigrafisi (HIDA), KPG'da bulunan 21 olgudan 18'inde ve İPG'daki 14 olgudan 10'una yapılmış ve tüm olgularda 24 saatlik takipte barsaklara sintigrafik madde geçişinin olmadığı rapor edilmiştir.

Ameliyat öncesi karaciğer iğne biyopsisi, KPG'da 5, İPG'da ise 3 olguda yapılmıştır. Kötü prognoz grubunda, örnekler 2 olguda sirotik karaciğer ve BA ile uyumlu, 2 olguda BA ile uyumlu ve bir olguda da BA veya neonatal hepatit ile uyumlu olabileceği şeklinde rapor edilmiştir. İyi

prognoz grubunda 1 olguda karaciğer örnekleme bulgularının neonatal hepatiti desteklediği, diğer 2 olgunun ise BA olabileceği belirtilmiştir.

Olgular Toksoplazma, Rubella, CMV, HSV virüs infeksiyonlarının varlığı açısından incelenmiştir (TORCH paneli). Her iki grup belirtilen etmenlerin serolojik tarama sonuçları (serum IgM) kullanılarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İncelenen tüm olgularda HBsAg, Anti HCV ve Anti HBc IgM serolojisi negatif olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Yalnızca bir olgu CMV infeksiyonu tanısı almıştır (Tablo 9).

**Tablo 9: Viral seroloji sonuçları**

Test	İyi Prognoz Grubu		n	Kötü Prognoz Grubu		n	p
	Negatif sonuçlu olgular	Pozitif sonuçlu olgular		Negatif sonuçlu olgular	Pozitif sonuçlu olgular		
Toksoplazma IgM	8 (%100 )	0 (%0 )	8	11 (%92)	1 (%8)	12	1,00
Rubella IgM	9 (%100 )	0 (%0 )	9	11 (%92)	1 (%8)	12	1,00
CMV IgM	7 (%70 )	3 (%30 )	10	13 (%81)	3 (%19)	16	1,00
HSV-1 IgM	7 (%100)	0 (%0 )	7	12 (%92)	1 (%8)	13	1,00
HSV-2 IgM	5 (%100 )	0 (%0 )	5	7 (%88)	1 (%12)	8	1,00
AntiHBs Ag	2 (%33 )	4 (%67 )	6	7 (%47)	8 (%53)	15	0,659
AntiHBc Total	3 (%75 )	1 (%25 )	4	7 (%78)	2 (%22)	9	1,00

İyi prognoz grubunda 17 olguda ve KPG'da 10 olguda serum A1AT düzeyleri ölçülmüş ancak hiçbirinde A1AT eksikliği saptanmamıştır. Her iki grupta hiçbir olgu hipotiroidi tanısı almamıştır.

Olgular ameliyat öncesi hepatobiliyer US ile değerlendirilmiştir. Kötü prognoz grubunda 6, İPG'da 2 olguda safra kesesinin normal olarak raporlandığı görülmüştür. Kötü prognoz grubunda 18, İPG'da 4 olguya ter testi yapılmış ve tamamı normal olarak raporlanmıştır.

Olgular ameliyat sırasında yapılan kolanjiyografi incelemesi yönünden değerlendirildiğinde, KPG'nda 9 olguda kolanjiyografi gerekli görülmemiş, 9 olgunun kolanjiyografisi BA ile uyumlu bulunmuş, 3 olgunun bilgisine ise ulaşılamamıştır. İyi prognoz grubunda 6 olguda kolanjiyografi gerekli görülmemiş, 7 olgunun kolanjiyografisi BA ile uyumlu bulunmuş, 1 olgunun bilgisine ise ulaşılamamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10: Ameliyat sırasında kolanjiyografi verileri**

Bulgu	İyi Prognoz Grubu n (%)	Kötü Prognoz Grubu n (%)
Kolanjiyografiye gerek duyulmayan	6 (%43)	9 (%43)
Biliyer atrezi ile uyumlu görülen	7 (%50)	9 (%43)
Bilinmeyen	1 (%7)	3 (%14)
Toplam	14 (%100)	21 (%100)

Karaciğer hilusundaki fibrotik dokuların çıkarılması sırasında safra akışı görülüp görülmediği yönünden bakıldığında; KPG'nda 2 olguda safra gelişinin görüldüğü, 6 olguda safra akışı saptanmadığı belirtilmektedir. İyi prognoz grubunda 1 olguda safranın geldiği ve 1 olguda safra akışı görülmediği belirtilmiştir. Her iki grupta diğer olgulara ait bilgi bulunmamaktadır.

Olguların taburculuk öncesi son KCFT değerleri incelendiğinde gruplar arasında APTT, INR, ALT, AST, ALP ve GGT değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların TBL ve DBL değerleri arasında ise anlamlı fark olduğu görülmüştür. Kötü prognoz grubunda, TBL ve DBL değerleri sırasıyla  $12,52 \pm 4,79$  (6,60-22,30, ortanca 11,63) mg/dL ve  $9,31 \pm 3,44$  (5,01-6,05, ortanca 8,63) mg/dL iken, İPG'da  $8,16 \pm 2,81$  (3,96-14,17, ortanca 8,27) ve  $5,81 \pm 2,09$  (2,85-10,19, ortanca 5,74) mg/dL'dir. İyi prognoz grubunda ameliyat sonrasında TBL ve DBL'in KPG'na göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ) (Tablo 11).

Toplam bilirubin değeri için alıcı işletim karakteristiği testinde 8,84 mg/dl sınır değer seçildiğinde duyarlılık %75 ve özgüllük %62 olarak tespit edilmiştir (eğri altındaki alan= 0,769) (Şekil 8).

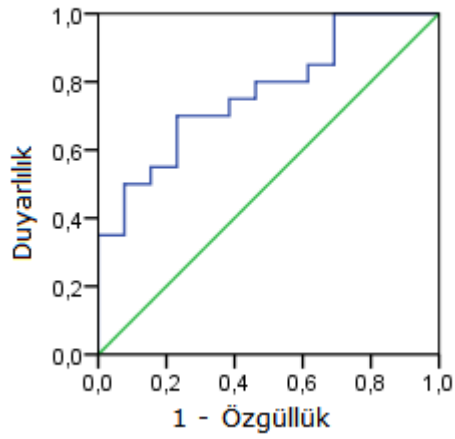
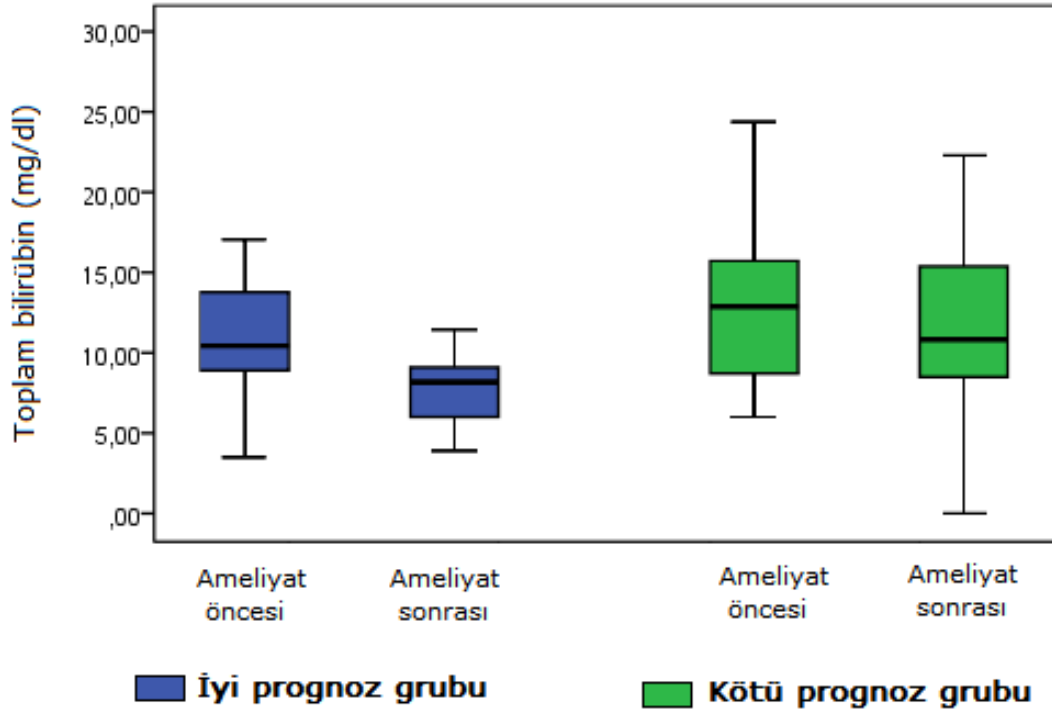
Direk bilirubin değerlerinin incelenmesinde de TBL değerleri için tespit edilenler ile benzer özellikler görülmüştür. Direk bilirubin değeri için alıcı işletim karakteristiği testinde 7,21 mg/dl sınır değer seçildiğinde duyarlılık %78,6 ve özgüllük %65 olarak tespit edilmiştir (eğri altındaki alan= 0,793) (Şekil 9).

**Tablo 11: Grupların ameliyat sonrası taburculuk öncesi KCFT değerleri açısından karşılaştırılması**

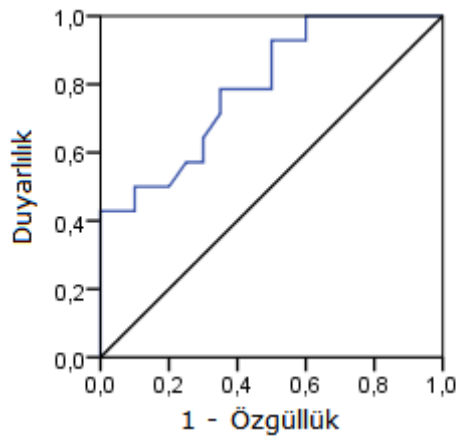
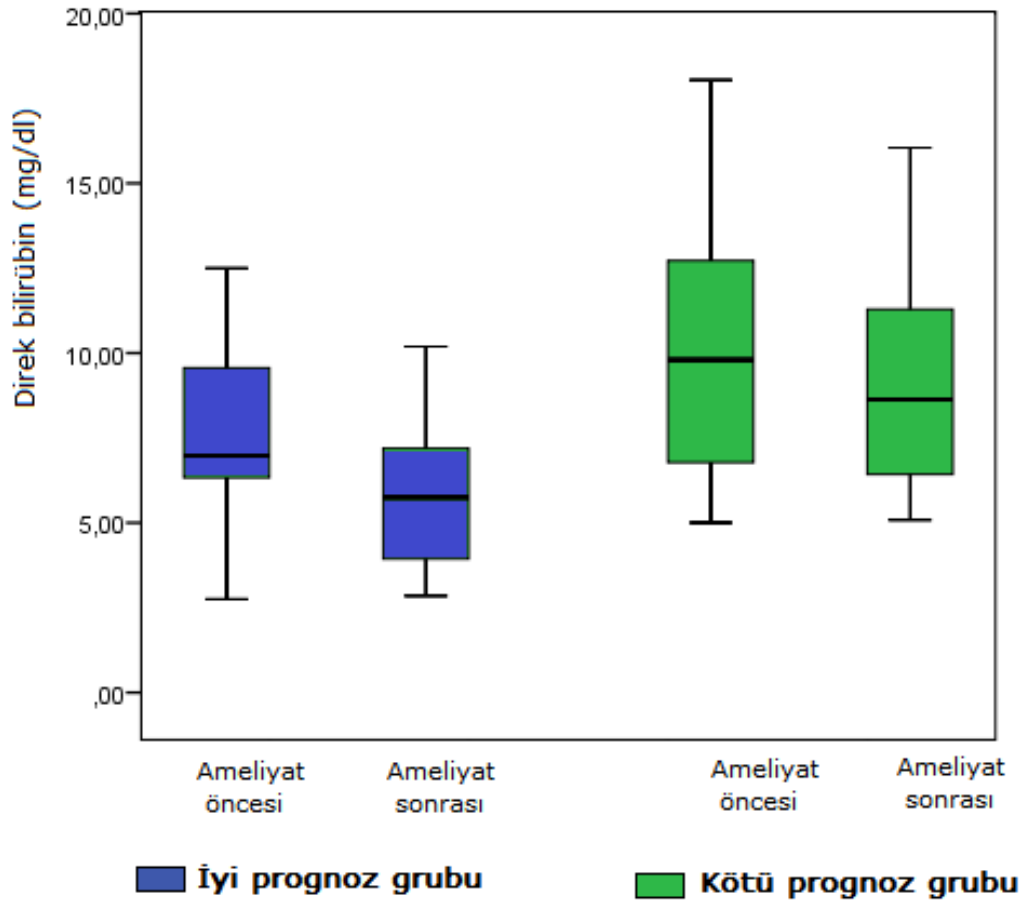
Test	İyi Prognoz Grubu		Kötü Prognoz Grubu		p
	Ortalama	n	Ortalama	n	
APTT (< 32 sn)	34,07 ± 5,79	8	35,22 ± 6,63	16	0,61
INR (< 1,2)	1,36 ± 0,40	8	1,4 ± 0,24	18	0,311
ALT (<39 U/L)	158,28 ± 221,53	14	131,65 ± 87,54	20	0,959
AST (< 51 U/L)	369,28 ± 902,45	14	196,65 ± 214,61	20	0,545
ALP (< 315 U/L)	376,28 ± 279,02	14	503,36 ± 340,69	19	0,212
GGT (< 22 U/L)	974,35 ± 973,05	14	774,35 ± 691,06	20	0,569
<b>TBL (&lt; 1,2 mg/dL)</b>	<b>8,16 ± 2,81</b>	<b>14</b>	<b>12,52 ± 4,79</b>	<b>20</b>	<b>0,004</b>
<b>DBL (&lt; 0,2 mg/dL)</b>	<b>5,81 ± 2,09</b>	<b>14</b>	<b>9,31 ± 3,44</b>	<b>20</b>	<b>0,003</b>

Her iki grupta olguların ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerleri karşılaştırıldığında; KPG'nda olguların ameliyat öncesi APTT, ALT, AST, ALP, GGT, TBL, DBL değerleri ile ameliyat sonrası değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ancak INR değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Olguların ameliyat öncesinde  $1,51 \pm 1,56$  (0,90-8,11, ortanca 1,14) olan INR değeri, ameliyat sonrasında  $1,4 \pm 0,24$  (1,03-1,95, ortanca 1,39)'a gerilemiştir ( $p=0,015$ ) (Tablo 12).





Şekil 8: Grupların ameliyat öncesi ve sonrası toplam bilirubin dağılımları (üst) ve toplam bilirubin alıcı işletim karakteristiği eğrisi (sol)



Şekil 9: Grupların ameliyat öncesi ve sonrası direkt bilirubin dağılımları (üst) ve direkt bilirubin alıcı işletim karakteristiği eğrisi (sol)

**Tablo 12: Kötü prognoz grubunda ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerlerinin karşılaştırılması**

Test	Ameliyat öncesi		Ameliyat sonrası		p
	Ortalama	n	Ortalama	n	
APTT (< 32 sn)	35,97 ± 4,79	17	35,22 ± 6,63	16	0,600
<b>INR (&lt; 1,2)</b>	<b>1,51 ± 1,56</b>	<b>20</b>	<b>1,4 ± 0,24</b>	<b>18</b>	<b>0,015</b>
ALT (<39 U/L)	151,14 ± 97,76	21	131,65 ± 87,54	20	0,970
AST (< 51 U/L)	226,72 ± 107,83	21	196,65 ± 214,61	20	0,910
<b>ALP (&lt; 315 U/L)</b>	<b>1024,13 ± 867,12</b>	<b>21</b>	<b>503,36 ± 340,69</b>	<b>19</b>	<b>0,000</b>
GGT (< 22 U/L)	656,45 ± 554,11	19	774,35 ± 691,06	20	0,948
TBL (< 1,2 mg/dL)	13,9 ± 5,67	21	12,52 ± 4,79	20	0,514
DBL (< 0,2 mg/dL)	10,07 ± 4,35	21	9,31 ± 3,44	20	0,433

İyi prognoz grubunda ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerleri karşılaştırıldığında ise INR, ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok iken, APTT, ALP, GGT, TBL ve DBL değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0,028, p=0,001, 0,026, p=0,016, p=0,034). Ameliyat öncesinde olguların ALP değerlerinin ortalaması 723,7 ± 551 (304-2442, ortanca 522) U/L ve ameliyat sonrasında 376,29 ± 279,02 (175-1267, ortanca 274) U/L olarak hesaplanmış ve %48 daha düşük olduğu görülmüştür. Olguların TBL düzeyleri ameliyat öncesi 11,41 ± 5,24 (3,57-24,30, ortanca 10,42) mg/dl iken, sonrasında 8,16±2,81 (3,96-14,17, ortanca 8,27) mg/dl'ye

düşmüştür (%5-62) ve DBL seviyelerinde de  $8,16 \pm 2,81$  (2,75-12,50, ortanca 6,98) mg/dl'den  $5,81 \pm 2,09$  (2,85-10,19, ortanca 5,74) mg/ dl'ye (%2-57) düşüş saptanmıştır. Diğerlerinin aksine, GGT değerleri ameliyat öncesi  $558 \pm 737$  (34-2804, ortanca 293) U/L iken, ameliyat sonrasında  $974,35 \pm 973,05$  (170-3110, ortanca 628) U/L'ye yükselmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13: İyi prognoz grubunda ameliyat öncesi ve sonrası KCFT değerlerinin karşılaştırılması**

Test	Ameliyat öncesi		Ameliyat sonrası		p
	Ortalama	n	Ortalama	n	
<b>APTT (&lt; 32 sn)</b>	<b>36,5 ± 6,81</b>	<b>12</b>	<b>34,07 ± 5,79</b>	<b>8</b>	<b>0,028</b>
INR (< 1,2)	1,08 ± 0,11	13	1,36 ± 0,40	8	0,063
ALT (< 39 U/L)	105 ± 58	14	158,28 ± 221,53	14	0,975
AST (< 51 U/L)	179 ± 91	14	369,28 ± 902,45	14	0,331
<b>ALP (&lt; 315 U/L)</b>	<b>724 ± 551</b>	<b>14</b>	<b>376,28 ± 279,02</b>	<b>14</b>	<b>0,001</b>
<b>GGT (&lt; 22 U/L)</b>	<b>558 ± 737</b>	<b>14</b>	<b>974,35 ± 973,05</b>	<b>14</b>	<b>0,026</b>
<b>TBL (&lt; 1,2 mg/dL)</b>	<b>11,41 ± 5,24</b>	<b>14</b>	<b>8,16 ± 2,81</b>	<b>14</b>	<b>0,016</b>
<b>DBL (&lt; 0,2 mg/dL)</b>	<b>7,56 ± 2,59</b>	<b>13</b>	<b>5,81 ± 2,09</b>	<b>14</b>	<b>0,034</b>

İPG olguların taburcu olduktan 3 ay sonraki KCFT sonuçları incelendiğinde yüksek sonuçlu olgular olmasına rağmen ortalamaların taburculuk öncesi değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 14).

**Tablo 14: İyi prognoz grubunda ameliyat sonrası 3. ayda kontrol KCFT değerleri**

Test	Ortalama	Normal sonuçlu olgu sayısı	Yüksek sonuçlu olgu sayısı
APTT (< 32 sn)	33,41 ± 6,80	4	4
INR (< 1,2)	1,20 ± 0,23	6	4
ALT (< 39U/L)	63,85 ± 53,37	4	9
AST (< 51 U/L)	83,62 ± 43,76	3	10
ALP (< 315 U/L)	699,38 ± 522,03	3	10
GGT (< 22 U/L)	518,22 ± 685,95	0	13
TBL (< 1,2 mg/dL)	2,72 ± 5,36	8	5
DBL (< 0.2 mg/dL)	1,72 ± 3,88	0	13

Ameliyat sırasında alınan karaciğer örnekleri ve karaciğer hilusundan alınan fibrotik dokular, histo patolojik açıdan incelenmiş ve bulgular raporlanmıştır. Her iki grupta da, tüm olgularda karaciğer örneklerinde portal alanda bağ dokusu artışı görüldüğünden bu açıdan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Kötü prognoz grubunda, 6 olguda nodüler oluşum görülmüş ancak İPG’nda herhangi bir nodül yapısı görülmemiştir. Nodül oluşumu açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Kötü prognoz grubundaki tüm olgularda ve İPG olgularının çoğunda (%83) kanal içi safra birikimi ve kolestaz görülmüştür. Kötü prognoz grubunda duktal plak malformasyonu hiç görülmezken, İPG’nda 4 (% 33) olguda duktal plak malformasyonu görülmüş ve bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,047). Her iki grup olgularının

çoğunda (İPG'nda %80, KPG'nda %87) portal örnekte safra kanalı olduğu görülmüştür. Kötü prognoz grubundaki 3 olguda ve İPG'nda 1 olguda siroza ilerleyen fibrozis ile uyumlu görünüm olduğu raporlanmıştır (Tablo 15).

**Tablo 15: Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırılması**

Bulgu	İyi Prognoz Grubu		Kötü Prognoz Grubu		p
	Var	Yok	Var	Yok	
Portal alanda bağ dokusu artışı	14	0	21	0	-
Safra kanalı proliferasyonu	13	1	21	0	0,400
Safra kanallarında düzensizlik	3	11	10	11	0,116
Safra kanal epitelinde dejenerasyon	3	11	0	21	0,056
Porto-portal köprüleşme	8	6	15	6	0,477
Porto-santral köprüleşme	7	7	2	19	0,506
Nodüler oluşum	0	14	6	15	0,061
Hepatositlerde dev hücre formasyonu	7	7	15	6	0,199
Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	4	10	10	12	0,392
Kanal içinde safra birikimi	10	2	21	0	0,125
Kolestaz	13	1	21	0	0,400
<b>Duktal plate malformasyonu</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>0,047</b>
Demir birikimi	6	8	7	15	0,477
Ekstramedüller hematopoez	5	9	7	15	0,721
Portal örnekte safra kanalı	8	2	14	2	1,000
Portal örnekte safra kanalı proliferasyonu	3	7	5	10	1,000
Portal alanda mononükleer hücre	3	7	7	8	0,678
Siroza ilerleyen fibrozis	1	13	3	18	0,635

Kötü prognoz grubundaki 1 olguda ameliyat sırasında dalak hilusundan kanama olmuştur. Grubun ameliyat sonrası takiplerinde 2 (%9,5) olgu kanama nedeniyle tekrar ameliyat edilmiş, birinde portal hilustan kanama olduğu görülmüş ve kontrol altına alınmış, diğer olguda ise portoenterostomi yeniden yapılmıştır. Bir olgu 4 kez kolanjit geçirmiş yatırılarak tedavi edilmiştir. Bu olguya kontrol amaçlı çekilen karaciğer sintigrafisinde (HIDA) barsağa geçiş olmadığı görülmüştür. Kötü prognoz grubundaki bir olgu anastomoz kaçağı nedeniyle tekrar ameliyat edilmiş ve sonrasında yaygın pıhtılaşma bozukluğu gelişmiştir.

Uzun dönem takiplerde 3 olguda (%14) portal hipertansiyon gelişmiştir ve bunlardan birine özofagus varisleri nedeniyle ardışık skleroterapiler yapılmıştır. Bir olguda insizyonel herni, bir olguda kalp yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir.

İyi prognoz grubunda acil koşullarda yeniden ameliyat gerektiren olgu olmamıştır. Gruptaki 5 (%35,7) olguda ileus gelişmiştir. Bir olguda geç dönemde ileus ile beraber kalp yetmezliği ve plevral efüzyon saptanmıştır. Bir olgu taburcu olduktan 2 ay sonra barsak tıkanıklığı tanısıyla yatırılarak takip edilmiş, barsaklardaki yapışıklıkların serbestleştirilmesi, rezeksiyon-anastomoz, tekrar portoenterostomi yapılması ve ileostomi açılması yapılmıştır. İkinci ameliyatından 3 ay sonra yeniden yapışıklığa bağlı barsak tıkanıklığı tanısıyla ameliyat edilerek yapışıklık serbestleştirilmesi yapılmıştır. Ostomi kapatılması sonrası bir kez daha barsak tıkanıklığı gelişmiş, bu kez konservatif tedavi ile iyileşmiştir. Bir olgu üst gastrointestinal sistem kanaması geçirmiş aynı zamanda

menenjit ve sepsis tedavisi almıştır. Bir olguda akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. İki olgu geç dönemde kolanjit geçirmiş ve hastanede yatırılarak tedavi edilmiştir.

Olgularımızda kolanjit sıklığının %26 (9 atak/35 olgu) olduğu görülmüştür. İyi ve kötü prognoz gruplarındaki sıklıklarının %14 (2 atak /14 olgu) ve %33 (7 atak /21 olgu) olduğu tespit edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında kolanjit geçirme sıklıkları arasında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Doppler US incelemesi sonucu 4 (%11) olgu portal hipertansiyon tanısı almıştır. İPG 10 (%71,4) olgunun US ve renkli Doppler ile inceleme sonucunda bir (%7,1) olguda portal hipertansiyon bulguları olduğu ve bir olguda da portal vende trombüs geliştiği raporlanmıştır. Kötü prognoz grubunda 7 (%33) olguya ait US ve Doppler sonucu mevcuttur; 3 (%14) olguda portal hipertansiyon gelişmiştir, bir olguda özofagus varisi tespit edilmiştir.



## TARTIŞMA

Günümüz koşullarında BA tanısının prenatal dönemde koyulması oldukça güçtür. Kaynaklarda, eşlik eden anomalilerin görülmesi ve ileri incelemeler yapılması ile tanı koyulan olgulara ait bilgiler bulunmaktadır. Birleşik Krallık'da yapılan çalışmalarda prenatal dönemde yapılan taramalarda safra yollarına ait kistik yapıların görülebileceği, ancak tanının doğum sonrası yapılan ek incelemelerle kesinleştirilebileceği belirtilmektedir.<sup>95</sup>

Bu bilgiler ışığında izlenmesi gereken en önemli yol, erken tanı ve tedavi ile ilerleyici karaciğer hasarının durdurulmasıdır. Kasai yöntemi ile portoenterostominin yaygın bir cerrahi seçenek olarak kullanılmaya başlanmasından sonra; ameliyat yaşı, prognozu etkileyen ve değiştirilebilir olan en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda olguyu içeren çalışmalarda, erken portoenterostomi yapılan olguların kendi karaciğerleriyle yaşam süreleri geç ameliyat edilen olgularla karşılaştırılmıştır. Çalışmaların en önemli sonucu yaşamın ilk 3 ayında yapılan portoenterostominin erken dönem prognozu olumlu yönde etkilediğidir.<sup>96-105</sup> Buna karşın geç yapılan portoenterostominin kötü prognoz ile ilişkisi olmadığını raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bunu yeterli sayıda olgu olmamasına bağlamış olsalar da, geç yapılan portoenterostominin de iyi sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır (Tablo 16).<sup>20,106-110</sup>

Çalışmamızda olguların hem tamamında, hem de iyi ve kötü prognozlu gruplar arasında, kaynaklarla da uyumlu olarak kız ve erkek

oranları arasında fark saptanmamıştır. Ameliyat yaşına göre gruplandırılmış çalışmalarda da kız ve erkek oranları arasında fark olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır. Bu sonuçlar cinsiyetin prognozun değerlendirilmesinde etkin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda olgularımızın ortalama ameliyat yaşları  $79,31 \pm 39,29$  gündür. Erken ameliyat edilen (60 günden önce) olgular içinde İPG'na ait olguların anlamlı olarak KPG'ndan fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın yapıldığı sağlık kurumu 3. basamak sağlık hizmeti vermesi ve referans merkezi olması nedeniyle diğer sağlık kurumlarından daha fazla olgu sayısına sahiptir (Yılda 5 olgudan fazla portoenterostomi yapılan merkezler yüksek olgu sayılı olarak kabul edilmektedir). Ülkemizde, BA olgularının özellikle belirli merkezlere yönlendirilmesi ile ilgili ulusal bir uygulama bulunmamaktadır. Bu koşullar gözönüne alındığında yakınmaların başlaması ile merkezimize başvurulana kadar geçen süre değişkenlik göstermektedir. Birinci ve 2. basamak sağlık merkezlerinde tanı koyulması konusundaki yetersizlikler ve yanlış tanıları nedeniyle gecikmeler de diğer olumsuz etkenlerdir. Gecikmelere sebep olan bu duruma rağmen iyi ve kötü prognoz grubunda yaşamının 3. ayından sonra ameliyat edilen sırasıyla 4 ve 7 olgu bulunmaktadır. Her iki grubun ameliyat yaşları arasında fark olmamasının nedeni, olgu sayısının azlığından çok, merkezimizin portoenterostomi konusunda deneyimine ve geç ameliyat edilen olgularda (90 günden büyük) diğer değiştirilebilir etkenlerin en iyi şekilde yönetilmesine bağlanmıştır. Doksan günden büyük olguların tedavi ve takiplerinin deneyimli merkezlerde yapılmasının daha da önem kazandığını ve bunun göz önüne alınarak bu olguların

yönlendirilmesinde özen gösterilmesi gerektiğine inanmaktayız. Gelecekte, deneyimli ve deneyimsiz merkezlerde ameliyat edilen, 90 günden büyük BA olgularının sağkalımları ile ilgili sonuçların karşılaştırılmasının daha da aydınlatıcı olacağını düşünmekteyiz. Koga ve ark.<sup>111</sup>, Hadzic ve ark.<sup>112</sup> ve Taro Goda<sup>113</sup> ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda iyi ve kötü prognoza sahip grupların ameliyat yaşları arasında fark olmadığı belirtilmektedir. Kaynaklarda özellikle 30, 45, 60 ve 90 günler esas alınarak 2013 yılına kadar yapılmış 14 çalışma bulunmaktadır ve tüm veriler erken ameliyat edilen olgularda sağkalımın daha iyi olduğu yönündedir.<sup>114</sup> Nio ve ark.<sup>97</sup> çalışmalarında bu durumun kısa dönem prognozu belirlemede etkili olabileceğini ancak uzun dönemde çok daha az önem taşıyabileceğini belirtmişlerdir.

Kaynaklarda, başvurudan portoenterostomi yapılana kadar geçen süre ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda gruplar arasında, başvurudan ameliyata kadar geçen sürelerin farklı olmadığı görülmüştür. Kötü prognoz grubunda kaybedilen olguların başvurudan ameliyata kadar geçen süreleri ile sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ayırıcı tanı için yapılan incelemelerin, ameliyat öncesi hazırlıkların ve ek anomalilerin varlığının bu süreyi uzattığı düşünülmüştür. İlişkilerin gösterilebilmesi için, yeterleri olgu sayısına ulaşıldığında yeni bir çalışmanın planlanması uygun olacaktır.

**Tablo 16: Kaynaklarda olguların ameliyat yaşları**<sup>115-120</sup>

Çalışma	Yıl	Olgu (n)	Ortalama /Ortanca (gün)	En küçük (gün)	En büyük (gün)
Chardot ve ark.	(1986-2009)	1044	59	10	199
Serinet ve ark.	(1986-2002)	695	60	12	180
Davenport ve ark.	(1999-2009)	443	54	7	209
Schreiber ve ark.	(1985-2002)	349	65	6	200
Griewe ve ark.	(1999-2010)	260	58	14	209
Bondoc ve ark.	(1983-2012)	181	57	41	72

Kaynaklarda, BA'ye %3-20 ek anomalilerin eşlik ettiği bildirilmektedir. Guttman ve ark. 2011 yılındaki çalışmalarında, izole BA ve BASM sendromu olan olguların ameliyat yaşları, sağkalım ve karaciğer nakli gerekliliği ve sonrası sağkalımları arasında fark olmadığını saptamışlardır.<sup>121</sup> Kaynaklardaki 10 çalışmada BASM sendromu veya ek anomalileri olan olgular ile sadece BA'si olan olgular karşılaştırıldığında, 9'unda sağkalımlar arasında fark saptanmamıştır.<sup>121</sup> Chardot ve ark. 1999 yılındaki çalışmalarında ise polispleni ve ek anomalisi olan olguların 5 yıllık ve toplam sağkalımlarının, sadece BS'si olan olgulara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.<sup>96</sup>

Çalışmaya aldığımız olgular içerisinde iyi ve kötü prognoz gruplarında 4'er olguda (%29 ve %19) ek anomali mevcuttur (Tablo 3). Genelde ek anomali görülme sıklığı %22,9'dur. Kaynaklarla uyumlu olarak en sık kalp ile ilgili anomaliler görülmüştür.<sup>121,122</sup> Kötü prognoz grubundaki

yalnız bir olguda BASM sendromu mevcuttur. İki grup arasında anomali görülme sıklığı bakımından fark yoktur. İstatistiksel inceleme için yeterli sayıda BASM sendromu görülen olgu bulunmadığı için, çalışmamızda bu konuda daha ileri bir yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızdaki olgulara, 5 gün fenobarbital (5 mg/kg/gün) verildikten sonra tanı amacı ile sintigrafik çalışma (HIDA) yapılmıştır. İyi ve kötü prognoz gruplarında sırasıyla 10 (%71) ve 18 (%86) olguya sintigrafik çalışma yapılmış ve hiçbirinde bağırsağa geçiş olmadığı görülmüştür. Karaciğer dokusunda dağılımı ne olursa olsun; bağırsaklara sintigrafik madde geçişinin görülmesi, BA dışındaki diğer nedenlere bağlı kolestazi düşündürmelidir. Sintigrafiden 24 saat geçmesine rağmen bağırsaklara geçişin olmaması ve buna ek olarak karaciğerde madde tutulumunun azalmış olması 3 aylıktan küçük olgular için BA dışında kolestaz nedenlerini desteklerken, bu durum daha büyük olgularda karaciğer işlevleri ileri derecede bozulmuş BA hastalarında görülebilmektedir. Sintigrafiden sonra 24 saat geçmesine rağmen bağırsaklara geçişin olmaması ve karaciğerde madde tutulumunun normal olduğunun görülmesi aksi ispat edilene kadar BA olarak kabul edilmelidir. Kaynaklardaki 77 çalışmada, sintigrafik incelemelerin duyarlılığı %83-100, özgüllüğü %25-100 olarak bildirilmiştir.<sup>123</sup> Sintigrafik incelemenin maliyet ve yararlılığı konusunda tartışmalı fikirler olmasına rağmen tanı koyma aşamasındaki yüksek duyarlılık oranı gözden kaçırılmamalıdır. Ameliyat sonrasında karaciğer sintigrafisi, KPG'nda bulunan yalnızca bir olguya yapılmış ve geçiş olmadığı görüldüğü için karaciğer nakline karar verilmiştir. Diğer olgularda kontrol amaçlı sintigrafik çalışma yapılmamıştır.

Sintigrafik bulgularının prognoz ile ilişkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Castagnetti ve ark. yaptıkları çalışmada, ameliyat sonrası 1. haftada ve 6. ayda yapılan sintigrafi sonuçlarının 2 yıllık sağkalım ile ilişkisini incelemişlerdir. 1. haftada yapılan sintigrafi sonuçlarının sağkalım ile ilişkisi olmadığı, 6. ayda yapılan sintigrafinin ise 2 yıllık sağkalımın öngörülmesinde değerli olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>124</sup> Rodeck ve ark., ameliyat sonrasındaki 6. haftada yapılan sintigrafik çalışmanın sağkalımı öngörmede, bilirubin ve ALT değerlerinden daha değerli olduğunu göstermişler ve bu üç bilginin beraber kullanılması ile en doğru öngörülerde bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>125</sup> Tanı amaçlı kullanım için maliyet-yarar özellikleri tartışılan sintigrafinin, sağkalımı belirlemede kullanıma girebilmesi için, ulaşılabilirliğinin arttırılması ve bu konuda daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Biliyer atrezi olgularında ameliyat öncesinde KCFT değerleri ölçülmektedir. Gruplar arasında ameliyat öncesi APTT, INR, ALT, AST, ALP, GGT, TBL, DBL değerleri bakımından fark bulunmamaktadır (Tablo 8). Bu sonuç, her iki grubun karaciğer işlevlerinin ameliyat öncesinde benzer olduğunu göstermekle birlikte ameliyat sonrasındaki ölçümlerin değerini daha da arttırmaktadır.

Ameliyat sonrasında (taburculuk öncesinde) tüm olguların KCFT sonuçları değerlendirilmiştir. Kötü prognoz grubunda, ameliyat sonrasında ölçülen INR değerlerinin ameliyat öncesi değerlerden anlamlı derece düşük olduğu görülmüştür. Diğer incelemelerde fark saptanmamıştır. Bu sonuç; olguların tedavilerinde uzun süre TDP ve K vitamini kullanılmasıyla

ilişkilendirilmiş ve karaciğer işlevlerinde ameliyat sonrası erken dönemde değişiklik olmadığı saptanmıştır.

İyi prognoz grubunda ameliyat sonrası ölçülen KCFT değerleri, hem ameliyat öncesinde ölçülen hem de kötü prognoz grubunda ameliyat sonrası ölçülen değerlerden anlamlı farklılar göstermektedir. İyi prognoz grubunun ameliyat sonrasında ölçülen TBL ve DBL değerleri, KPG değerlerinden anlamlı derecede düşüktür (Tablo 8). İyi prognoz grubunda ameliyat sonrası ALP, APTT, TBL ve DBL değerleri, ameliyat öncesi değerlere göre düşmekte, GGT değerleri ise yükselmektedir. Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında özellikle TBL ve DBL düzeylerinin prognozu tahmin etmede en önemli etmenler olduğu görülmektedir.

İyi prognoz grubunda ameliyat sonrası APTT ve ALP değerleri, ameliyat öncesindeki değerlerden anlamlı derecede düşük saptanmasına rağmen ameliyat sonrasında APTT ve ALP değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı için, çalışmamızda APTT ve ALP değerlerinin prognozu tahmin etmede etkili olmadığı düşünülmüştür.

Ameliyat sonrası portoenterostominin uzun dönem etkinliğini gösterebilecek, genel kabul görmüş bir gösterge bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki sonuçların değerlendirildiği, bir veya birden çok göstergenin beraber kullanıldığı veya derecelendirme sistemlerinin kullanıldığı görülmektedir.<sup>112</sup>

Çalışmamızda ameliyat sonrası TBL ve DBL değerlerinin önemli olduğu gösterilmiştir, ancak KPG'nun ameliyat sonrasında (taburculukları yapıldıktan sonra) dönemde yapılan KCFT incelemeleri yetersiz olduğundan

diğer zaman dilimleri için alıcı işletim karakteristiği eğrisi altındaki alanlar ve özgüllük-duyarlılık oranları konusunda yorum yapılamamaktadır.

Goda ve ark. çalışmalarında, iyi ve kötü prognozlu gruplar arasında GGT değerleri açısından fark bulunmazken, fark görülen TBL, DBL, AST ve ALT değerleri ayrıntılı incelenmiştir ve ameliyat sonrası 2. ayda ölçülen DBL ve AST seviyelerinin oldukça önemli olduğu öne sürülmüştür.<sup>113</sup> Çalışmamızda da DBL seviyesi için hesaplanan eğri altındaki alanın TBL için hesaplanan eğri altındaki alandan yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Rhu ve ark. çocukluk çağı son dönem karaciğer hastalığı derecelendirme sistemini incelendiği çalışmasında, derecelendirme puanının (yaş, albümin, TBL, INR ve büyüme geriliği verileriyle hesaplanmaktadır) ve ameliyat yaşının beraber kullanılmasının en iyi sonucu verdiği belirtilmektedir.<sup>126</sup>

Karaciğer iğne örnekleme, yenidoğan kolestazi ve diğer metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir. Olgularımızda bu yöntem, ancak şüpheli olgularda tanıya yardımcı olarak kullanılmıştır. Kaynaklarda karaciğer iğne örneklemesinin özgüllüğü ve duyarlılığı %88 olarak belirtilmektedir.<sup>127</sup>

Biliyer atrezi konusunda, histopatolojik bulgulara dayalı derecelendirme yapılmasına yönelik üzerinde anlaşılabilmiş bir ölçek bulunmamaktadır. Kolestaz, karaciğer hücre hasarı ve fibrozis gibi mikroskobik bulguları derecelendirerek yapılan puanlamanın sağkalımla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur.<sup>128</sup> Rastogi ve ark. ameliyat sırasında alınan karaciğer örneklerinde, yaş grupları (90 günden küçük ve



büyük olgularda) arasında histopatolojik bulgular, safra kanalı çapı ve alanlarını karşılaştırmışlar, ancak anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Yapılan skorlamada ise toplam histopatolojik skorlama sonuçları arasında anlamlı fark olduğu ve kanal çapı ile skorlama arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak skor ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>127</sup> Bunlara ek olarak, olgular klinik iyileşme göstermelerine rağmen mikroskopik düzeyde hasarın devam ettiği de gösterilmiştir.<sup>127</sup>

Olgularımızın histopatolojik incelemelerinde bağ dokusu artışı, safra kanallarının durumu, köprüleşme nekrozları, nodüler oluşum, hepatositlerdeki değişiklikler, inflamatuvar hücrelerin durumu, siroza ilerleyen fibrozis olup olmadığı, derecelendirme kullanılmadan olgu sayısı dikkate alınarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında duktal plak malformasyonu dışındaki bulgularda fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Duktal plak malformasyonu, histopatolojik incelemede gelişmiş şeklini alamayan safra yollarını tariflemektedir. Çalışmamızda sıklığının %11 olduğu görülmüştür, kaynaklarda ise %21,6-38 oranında görüldüğü bildirilmektedir.<sup>129-131</sup> Duktal plak gelişimi aşamasında oluşan bu bozukluğun, kanal dışına safra kaçışına sebep olarak BA etiyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir.<sup>49</sup> Bazı kaynaklarda duktal plak malformasyonlu olgularda ameliyat sonrası bilirubin seviyeleri ve sarılık süresinin daha uzun olduğu ve bu durumun azalmış safra akışına bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir.<sup>132</sup> Duktal plak malformasyonu erken dönemde ilerlemiş fibrozis ve ilerleyici karaciğer hasarıyla da ilişkilendirilmektedir.<sup>30</sup> Ancak duktal plak malformasyonu görülen olguların

diğer olgulardan, sağkalım ve komplikasyon görülme sıklığı açısından farklı olmadığını öne süren yeni çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>133</sup>

Kaynaklarda, duktal plak malformasyonunun prognozla ilişkisi konusunda, yukarıda da belirtildiği gibi çelişkili veriler bulunmaktadır. Bizim çalışmamız, bu histopatolojik bulgunun klinik olarak kötü prognozla ilişkili olmadığı ve iyi prognozla ilişkilendirilebileceği yönünde veriler sunmaktadır. Bizce sağkalımın incelenmesinde, olguların histopatolojik inceleme sonuçlarından ziyade klinik olarak değerlendirilmesi daha doğru ve objektif olacaktır. Duktal plak malformasyonu artmış fibrozisle ilişkilendirilmesine rağmen çalışmamızda elde edilen veriler, bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Duktal plak malformasyonunun etiolojisinde rol oynadığı olgularda, fibrozis daha yoğun olmasına rağmen, uzun dönemde diğer olgularinkinden farklı olarak kliniğe daha az yansıyor olması da mümkündür. Bu durumun diğer etiolojik etkenlerle ilgili çalışmalarla karşılaştırılması, etkisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilecektir. Çalışmamızda, duktal plak malformasyonun derecelendirilebilmesi için gerekli bilgiler bulunmadığından özgüllüğü veya duyarlılığı ile ilgili ileri istatistik çalışma yapılamamıştır.

Bir başka önemli histopatolojik değerlendirme portal hilus örneklerinde görülen safra kanallarının özellikleridir. Kasai yönteminin başarılı olmasının nedenlerinden biri portal hilusun diseke edilerek olası safra kanallarının akışı sağlayabilecek duruma getirilmesidir. Kaynaklarda safra kanallarının çaplarının, alanlarının ve içlerindeki safranın özelliklerinin sağkalımla ilişkilerini inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır.<sup>128</sup>

Matsuo ve ark., porta hepatiste bulunan safrakanallarının sayısının değil toplam alanının ameliyat sonrası safra akımı ile ilişkili olduğunu vurgulamışlar ve en anlamlı safra akımının 50.000  $\mu\text{m}^2$  ve üstündeki safra kanalı alanına sahip olgularda gerçekleştiğini göstermişlerdir.<sup>134</sup> Porta diseksiyonu sırasında safra akımının görülmesi olumlu bir bulgudur. İyi prognoz grubunda bir olguda safra akımı gözlenmiştir (diğer olgulara ait bilgi bulunmamıştır). Sekiz olguda histopatolojik incelemede safra kanalı görüldüğü raporlanmıştır. Kötü prognoz grubunda 2 olguda safra akımı olduğu ve 6 olguda safra akımı olmadığı görülmüşken diğer olgulara ait bilgi bulunmamıştır. Histopatolojik incelemede, KPG 14 olguda safra kanalı olduğu raporlanmıştır. Yeterli bilgi olmadığından kanal sayısı veya alanlarının ölçümleri değerlendirilememiştir. Bu bilgiler ışığında portal hilusta bulunan safra kanallarının prognoza etkisi olmadığını ileri sürmek yanlış olacaktır. Kanal özelliklerinin daha ayrıntılı incelenmesiyle daha doğru sonuçlara varılabilir.

Viral infeksiyonlar BA etiyolojisinde üzerinde durulan noktalardan biridir. Olguların mevsimsel farklılık göstermesine de yol açtığı düşünülen viral etkenlerin prognoza etkisi tartışmalıdır.<sup>60-63,135</sup> Shen ve ark. CMV infeksiyonu tespit edilen olgularda ameliyat sonrası sarılığın diğer olgulara göre daha uzun sürdüğünü göstermişlerdir, ancak bu durum herhangi bir virüs için (CMV veya diğer hepatotropik virüsler) diğer çalışmalarla desteklenmemiştir.<sup>129</sup> Çalışmamızda KPG'nda bulunan bir olgu CMV tanısı (PCR yöntemi ile) almış ve tedavi edilmiştir. Diğer olgularda serolojik olarak virüs infeksiyonu saptanmamıştır. Viral infeksiyonların prognoz ile ilişkilendirilebilmesi için BA olgularında, toplumdakinden anlamlı derecede

yüksek bir sıklıkta görülmesi gerekmektedir. Kaynaklarda BA olgularında viral infeksiyon sıklığının toplumdaki oranından daha yüksek olmadığı gösterilmiştir.<sup>70</sup> Çalışmamızdaki sonuçlardan viral infeksiyonların prognoza etkisi konusunda yorum yapmak olanaksızdır.

Tanı amacıyla iyi ve kötü prognoz grubunda 7 ve 9 olguya ameliyat sırasında kolanjiyografi çekilmiş ve barsağa geçiş olmadığı görülmüştür. Hem karaciğere hem de barsaklara geçiş olduğunun görülmesi olgularda BA tanısını dışladığından, kolanjiyografi değerli bir incelemedir. Onbeş olguda ameliyat sırasında kolanjiyografi çekilmesine gerek görülmemiş ve doğrudan portoenterostomiye geçilmiştir. Ameliyat öncesi US eşliğinde safra kesesi kateterize edilerek kolanjiyografi çekilen olgu bulunmamaktadır. Kaynaklarda, olgulara US klavuzluğunda hem kolanjiyografi çekilmesi hem de karaciğerden iğne ile örnek alınması konusunda yapılmış kapsamlı çalışma bulunmamaktadır.<sup>136</sup> Olguların yaşları, safra kesesi yapısı ve durumu (atretik, hipoplazik), yapılabilecek ek incelemeler ve deneyimli radyolog varlığı düşünüldüğünde BA tanısından çok ayırıcı tanı için girişimin yapılmasının ve BA olgularının ameliyatı planlandıktan sonra kolanjiyografinin gerekli olgularda ameliyat sırasında çekilmesinin daha uygun olacağı kanısındayız.

İyi prognoz grubunda ileus ve kolanjit, kötü prognoz grubunda ise anastomoz kaçağı, portal hilustan kanama ve portal hipertansiyonun daha sık olduğu görülmüştür. Kolanjit dışındaki komplikasyonların istatistiksel karşılaştırmalarını yapabilmek için yeterli olgu sayısı mevcut değildir.

Kolanjit tanısı, ateş, safrasız dışkı, karın ağrısı ve diğer infeksiyon nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır. Biliyer atrezi olgularında ameliyat sonrası en sık görülen komplikasyondur ve uzun dönem prognozla yakından ilişkilidir. Özellikle olgularda tekrarlayan kolanjit atakları, karaciğer yetmezliğine ve genişlemiş venlerden kanamalara yol açmakta ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.<sup>137,138</sup>

Kolanjitin önlenmesi için değişik yollar aranmıştır. Karaciğer hilusuna getirilen barsak kısmında kapakçık yapılmasının (invajinasyon yöntemi ile) veya bu kısmın boyunun uzun hazırlanmasının (50 cm) kolanjit sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>139</sup> Olgularımızda ameliyat yöntemiyle ilgili böyle bir uygulama yapılmamıştır. Kaynaklarda da belirtildiği gibi, bu tip uygulamalar kolanjiti değil barsak içeriğinin geri kaçınışını engellemektedir. Ameliyat yöntemleri dışında olgulara uzun dönem antibiyotik verilmesi de kolanjit sıklığını azaltmaktadır.

Olgularımızda kolanjit sıklığının %17 (6 atak/35 olgu) olduğu görülmüştür. Kaynaklarda kolanjit sıklığının %33-60 olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>88-89</sup> İyi ve kötü prognoz gruplarındaki kolanjit sıklıkları sırasıyla %14 (2 atak /14 olgu) ve %19 (4 atak /21 olgu) olarak hesaplanmış ve aralarında fark tespit edilmemiştir. Yineleyen kolanjit geçiren tek olgu KPG'nda bulunmaktadır. Yineleyen kolanjitte bakteriyel infeksiyonun, infeksiyona zemin hazırlayan bir patolojik durum dolayısıyla tedaviye direnç gösterdiğini ve bu yüzden yinelediği düşünülmektedir. Karaciğer içi safra yollarında genişlemiş ve akımı bozulmuş safra kanallarının, bu duruma zemin hazırlıyor olması mümkündür. Safra

akımının önemli bir sağkalım belirteci olması da bu durumu desteklemektedir. Yumi Inoue ve ark., portoenterostomi sonrasında safra birikintisi görülen hastalarda kısa dönemde olmasa bile uzun dönemde kolanjit riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>140</sup>

Tüm olgularımıza, ameliyat sonrasında steroid (2 mg/kg/gün) başlanmıştır ve izlemleri sırasında doz artışı yapılmamıştır. Kaynaklarda ameliyat sonrası steroid kullanımıyla ilgili farklı görüşler olduğu görülmektedir. Steroid safra kanallarındaki hücrelerde elektrolit geçişini arttırarak safra akımını arttırmakta ve antiinflamatuvar özelliğinden dolayı fibrozisi mikroskopik düzeydeki safra kanallarının kapanmasını önleyerek engellemektedir.<sup>141-143</sup> Kaynaklarda bu konuyla ilgili 17 çalışma mevcuttur. Rui Dong ve ark. yüksek ve düşük doz steroid tedavisinin etkilerini karşılaştırmışlar, yüksek doz steroid alan hastaların diğer gruptakilerden daha az kolanjit atağı geçirdiğini ve iki yıllık sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>144</sup> Sarky ve ark. yaptıkları metaanalizinde steroid kullanımının ameliyat sonrası sağkalım üzerinde anlamlı etkiye neden olduğuna ilişkin kanıt bulunmadığını bildirmişlerdir.<sup>145</sup> Steroid kullanımının gastrointestinal kanama riskini arttırdığını, BA olgularında bu riskin zaten yüksek olduğunu ve bu yüzden yüksek doz steroid kullanımının ancak seçilmiş olgularda uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili yapılacak ileriye dönük ve örneklerin rastlantısal seçildiği çalışmaların konunun daha da aydınlatılmasına katkıda bulunacağına inanmaktayız.

Olgularda portal hipertansiyon, ölüm oranını arttıran önemli bir komplikasyondur. Karaciğer içindeki artmış fibroze yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Asit, dalak büyüklüğü ve porto-sistemik şantlardaki artış ile kendini göstermektedir. Komplikasyon gelişmemiş olgularda portal hipertansiyon varlığı farkedilemeyebilir. Kaynaklarda, portoenterostomi anında bile portal ven basıncının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>146</sup> Ameliyat sırasında yapılacak ölçümler ileri dönemde kullanılabilir. Olgularımızda ameliyat sırasında portal ven basıncı ölçülmemiştir.

Kliniğimizde portoenterostomi sonrasında 3. ayda portal damar yapılarının değerlendirilmesi için US ve Doppler çalışması yapılmaktadır. Portal hipertansiyon sıklığının %11 olması ve kaynaklarda belirtilen oranlardan daha düşük olması (US ve Doppler kontrolü olan olgular (4/17) için sıklığın %23,5 olduğu görülmüştür), kötü prognoz grubunda kaybedilen olguların kontrol US incelemesinin olmamasına bağlanmıştır. Portal hipertansiyon tanısının sadece komplikasyon gelişen hastalarda konulmaması belirti göstermeyen olgularda ve US hipersplenizm bulgularıyla araştırılmasının değer taşıdığına inanmaktayız. Portal ven basıncının ameliyat sırasında ölçülmesinin de değerli bilgiler verebileceğini ancak bu ölçümlerin karşılaştırılabilmesi için toplumdaki normal sınırların bilinmesi gerektiğini düşünmekteyiz. İleride kurgulanacak çalışmalarda portal ven basınç ölçümleri ile karaciğer örneklerindeki fibrozisin ilişkilendirilmesi ve prognozla karşılaştırılması bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

## SONUÇLAR

1-Biliyer atrezi tanısında güncel yaklaşım HIDA sintigrafisi ve en kısa zamanda cerrahi eksplorasyondur.

2-Karaciğer iğne örnekleme şüpheli, seçilmiş olgularda ayırıcı tanıda kullanılabilir.

3-Ameliyat yaşı prognoza etki eden etmenlerden biridir ve erken ameliyat edilen olguların prognozları daha iyidir.

4-Biliyer atrezi ameliyatları deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

5-Portoenterostomi ameliyatından sonra erken dönemde bilirubin seviyelerinin düşmesi iyi prognoza işaret etmektedir.

6-Duktal plak malformasyonu varlığı, mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte iyi prognoza işaret etmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Hays DM, Snyder WH Jr. Life-span in untreated biliary atresia. *Surgery* 1963; 54:373-375.
2. Burns, J. Principals of midwifery, including the diseases of women and children. Longman 1817:601.
3. Thompson J. On congenital obliteration of the bile ducts. *Edinb Med J* 1892; 37:724.
4. Holmes J.B. Congenital obliteration of the bile ducts: Diagnosis and suggestions for treatment. *Am J Dis Child* 1916; 11:405.
5. Ladd WE. Congenital atresia and stenosis of the bile ducts. *JAMA* 1928; 91:1082-1085.
6. Ladd WE. Congenital obstruction of the bile ducts. *Ann Surg* 1935; 102:742-751.
7. Ladd WE, Gross RE. Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children. *Ann Surg* 1940; 112:51-63.
8. Fonkalsrud WE, Kitagawa S, Longmire WP. Hepatic lymphatic drainage to the jejunum for congenital lymphatic drainage to the jejunum for congenital biliary atresia. *Am J Surg* 1966; 112:188-194.
9. Longmire WP, Sanford MC. Intrahepatic cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary obstruction. *Surgery* 1948; 24:264-276.
10. Sterling JA. Artificial bile ducts in the management of congenital biliary atresia: a clinical report. *J Int Coll Surg* 1961; 36:293-296.
11. Kasai M, Yakovac WC, Koop CE. Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis: a histopathologic study. *Arch Pathol* 1962; 74:152-162.

12. Hays DM, Kimura K. Biliary atresia: the Japanese experience. London: Harvard University, 1980.
13. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. *Progr Pediatr. Surg* 1974; 6:5-52.
14. Kasai M, Kimura S, Asakura Y. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3:665-675.
15. Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al. Biliary atresia and pregnancy: puberty may be an important point for predicting the outcome. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1852–1855.
16. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatol* 2008; 47:1233–1240.
17. Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr* 1982; 100:749–753.
18. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatr* 1997; 99:376–382.
19. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al. Extrahepatic biliary atresia and twinning. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24:67–71.
20. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355:25–29.
21. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986–96. *J Hepatol* 1999; 31:1006–1013.
22. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatr* 1997; 99:376–382.

23. Mushtaq I, Logan S, Morris M, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 1999; 319:471–477.
24. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, et al. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. *J Med Screen* 2003; 10:112–116.
25. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, et al. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1331–1333.
26. Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, et al. Mother-to-daughter occurrence of biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1566–1568.
27. Lemaigre FP. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterol* 2009; 137:62–79.
28. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat Rec* 2008; 291:628–635.
29. Tan J, Hytioglou P, Wiczorek R, et al. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver* 2002; 22:365–373.
30. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatol* 1992; 16:1069–1083.
31. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders: Part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:80–89.

32. Van Eyken P, Sciot R, Callea F, et al. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. *Hepatology* 1988; 8:1586–1595.
33. Zong Y, Stanger BZ. Molecular mechanisms of bile duct development. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43:257-264.
34. Fabris L, Cadamuro M, Libbrecht L, et al. Angiogenic growth factors secreted by liver epithelial cells modulate arterial vasculogenesis during human liver development. *Hepatology* 2008; 47:719–728.
35. Li Z, White P, Tuteja G, et al. Foxa1 and Foxa2 regulate bile duct development in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:1537–1545.
36. Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, et al. Loss of the major duodenal papilla results in brown pigment biliary stone formation in *pdx1* null mice. *Gastroenterology* 2006; 130:855–867.
37. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, et al. The one-cut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 2002; 129:1819–1828.
38. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1b. *Development* 2002; 129:1829–1838.
39. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Semin Immunopathol* 2009; 31:371–381.
40. Gautier M, Eliot N. Extrahepatic biliary atresia: morphological study of 98 biliary remnants. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:397–402.

41. Ahmed AF, Ohtani H, Nio M, et al. CD8+ T cells infiltrating into bile ducts in biliary atresia do not appear to function as cytotoxic T cells: a clinicopathological analysis. *J Pathol* 2001; 193:383–389.
42. Hancock WW, Wang L, Ye Q, et al. Chemokines and their receptors as markers of allograft rejection and targets for immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:479–486.
43. Davenport M, Savage M, Mowat AP, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surg* 1993; 113:662–668.
44. Mazziotti MV, Willis LK, Heuckeroth RO et al. Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse. *Hepatology* 1999; 30:372–378.
45. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Reversal of left–right asymmetry: a situs inversus mutation. *Science* 1993; 260:679–682.
46. Schon P, Tsuchiya K, Lenoir D et al. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left–right axis development and biliary atresia. *Hum Genet* 2002; 110:157–165.
47. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 2002; 36:904–912.
48. Campbell KM, Arya G, Ryckman FC, et al. High prevalence of alpha-1-antitrypsin heterozygosity in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:99–103.

49. Tan CE, Driver M, Howard ER, et al. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg* 1994; 29:808–814.
50. Hayashida M, Nishimoto Y, Matsuura T, et al. The evidence of maternal microchimerism in biliary atresia using fluorescent in situ hybridization. *J Pediatr Surg* 2007; 42:2097–2101.
51. Kobayashi H, Tamatani T, Tamura T, et al. Maternal microchimerism in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42:987–991.
52. Gosseye S, Otte JB, De Meyer R, et al. A histological study of extrahepatic biliary atresia. *Acta Paediatr Belg* 1977; 30:85–90.
53. Bill AH, Haas JE, Foster GL. Biliary atresia: histopathologic observations and reflections upon its natural history. *J Pediatr Surg* 1977; 12:977–982.
54. Ohya T, Fujimoto T, Shimomura H, et al. Degeneration of intrahepatic bile duct with lymphocyte infiltration into biliary epithelial cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30:515–518.
55. Schreiber RA, Kleinman RE (1993) Genetics, immunology, and biliary atresia: an opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:111–113.
56. Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T, et al. Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of Kupffer cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35:446–449.
57. Mack CL, Falta MT, Sullivan AK, et al. Oligoclonal expansions of CD4+ and CD8+ T-cells in the target organ of patients with biliary atresia. *Gastroenterol* 2007; 133:278–287.

58. Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1017–1025.
59. Kobayashi H, Puri P, O’Brian DS, et al. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg* 1997 ;32:590–593.
60. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatr* 1997; 99:376–382.
61. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ et al. Biliary atresia is associated with CD4(+) Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res* 2004; 56:79–87.
62. Minnick KE, Kreisberg R, Dillon PW. Soluble ICAM-1 (sICAM-1) in biliary atresia and its relationship to disease activity. *J Surg Res* 1998; 76:53–56.
63. Leifeld L, Ramakers J, Schneiders AM, et al. Intrahepatic MxA expression is correlated with interferon-alpha expression in chronic and fulminant hepatitis. *J Pathol* 2001; 194:478–483.
64. Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst—the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974; 6:113–139.
65. 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.

66. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, et al. (1998) 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.
67. Drut R, Drut RM, Gomez MA, et al. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:530–535.
68. RiepenhoffTalty 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.
69. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998; 27:1475–1482.
70. Tarr PI, Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *Pediatrics* 1996; 97:828–831.
71. Bangaru B, Morecki R, Glaser JH, et al. Comparative studies of biliary atresia in the human newborn and reovirus-induced cholangitis in weanling mice. *Lab Invest* 1980; 43:456–462.
72. RiepenhoffTalty M, Schaekel K, Clark HF, et al. Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res* 1993; 33:394–399.
73. Petersen C, Biermanns D, Kuske M, et al. New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1190–1195.



74. Petersen C, Grasshoff S, Luciano L. Diverse morphology of biliary atresia in an animal model. *J Hepatol* 1998; 28:603–607.
75. Czech-Schmidt G, Verhagen W, Szavay P, et al. Immunological gap in the infectious animal model for biliary atresia. *J Surg Res* 2001; 101:62–67.
76. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, et al. Armed CD4 (+) Th1 effector cells and activated macrophages participate in bile duct injury in murine biliary atresia. *Clin Immunol* 2005; 115:200–209.
77. Mack CL, Tucker RM, Lu BR, et al. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatol* 2006; 44:1231–1239.
78. Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur J Pediatr* 2009; 168:469–476.
79. Pickett LK, Briggs HC. Biliary obstruction secondary to hepatic vascular ligation in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1969; 4:95–101.
80. Ho CW, 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.
81. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, et al. Screening and Outcomes in Biliary Atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatol* 2007; 46:566-581.
82. Brough AJ, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy: a reassessment of liver biopsy. *Hum Pathol* 1974; 5:507–516.

83. Ferry GD, Selby ML, Udall J, et al. Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy: review of 143 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24:305–311.
84. Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:357–362.
85. Hartley J, Harnden A, Kelly D. Biliary atresia. *BMJ* 2010; 340:2383.
86. Azar G, Beneck D, Lane B, et al. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:212–215.
87. Landing BH, Wells TR, Ramicone E. Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol* 1985; 4:309–319.
88. van Heurn L.W., Saing H., Tam P.K. Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg* 2004; 39:6.
89. Howard E.R. Extrahepatic biliary atresia: A review of current management. *Br J Surg* 1983; 70:193.
90. Bu L.N., Chen H.L., Chang C.J., et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38:590.
91. Meyers R.L., Book L.S., O'Gorman M.A., 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.

92. Lilly J.R., Stellin G. Variceal hemorrhage in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1984; 19:476.
93. Stringer M.D., Howard E.R., Mowat A.P. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438.
94. Kuroda T., Saeki M., Nakano M., et al. Biliary atresia, the next generation: A review of liver function, social activity, and sexual development in the late postoperative period. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1709.
95. Davenport M, Hadzic N. Prenatal diagnosis of liver and biliary tract disease. *Semin Neonatol* 2003; 8:347-355.
96. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French National Study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606–611.
97. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. 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.
98. Mieli-Vergani G, Portman B, Howard ER, et al. Late referral for biliary atresia—missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; ;1: 421–423.
99. 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.
100. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994–2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:299-307.

101. Subramaniam R, Doig CM, Bowen J, et al. Initial response to portoenterostomy determines long-term outcome in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35:593–597.
102. Chittmittrapap S, Chandrakamol B, Poovorawan Y, et al. Factors influencing outcome after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a logistic regression analysis. *J Med Assoc Thai* 2005; 88:1077-1082.
103. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. 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.
104. Santos JL, Cerski CT, Silva VD, et al. Factors related to the post-portoenterostomy prognosis of biliary atresia. *J Pediatr* 2002; 78:341-346.
105. Sangkhathat S, Tadtayathikom K, Patrapinyokul S, et al. Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic portoenterostomy in infants with biliary atresia. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:224-231.
106. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA et al. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1510-1511.
107. Tagge DU, Tagge EP, Drongowski RA, et al. A long-term experience with biliary atresia: reassessment of prognostic factors. *Ann Surg* 1991; 214:590-598.
108. Schoen BT, Lee H, Sullivan K, et al. The Kasai portoenterostomy: when is it too late? *J Pediatr Surg* 2001; 36:97–99.

109. Wong KK, Chung PH, Chan IH, et al. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:631-634.
110. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (>100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39:575-581.
111. Koga H, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post-portoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution. *J Pediatr Surg* 2013; 48:2368-2372.
112. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, et al. Long-term Survival Following Kasai Portoenterostomy: Is Chronic Liver Disease Inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:430-433.
113. Goda T, Kawahara H, Kubota A, et al. The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation. *J Pediatr Surg* 2013; 48:2373-2377.
114. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:344-354.
115. Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* 2013; 58:1209-1217.

116. 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. *Pediatr* 2009; 123:1280-1286.
117. Davenport M, Ong E, Sharif K, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 2011; 46:1689-1694.
118. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007; 151:659-665.
119. Grieve A, Makin E, Davenport M. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet ratio index (APRI) in infants with biliary atresia: prognostic value at presentation. *J Pediatr Surg* 2013; 48:789-795.
120. 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.
121. Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, et al. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011; 31:1485-1493.
122. Murphy AJ, Axt JR, Lovvorn HN, 3rd. Associations between pediatric choledochal cysts, biliary atresia, and congenital cardiac anomalies. *J Surg Res* 2012; 177:59-63.
123. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013; 43:905-919.
124. Castagnetti M, Davenport M, Tizzard S, et al. Hepatobiliary scintigraphy after Kasai procedure for biliary atresia: clinical

- correlation and prognostic value. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1107–1113.
125. Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, et al. Early Predictors of Success of Kasai Operation in Children with Biliary Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17:308–312.
126. Rhu J, Jung SM, Choe YH, et al. PELD score and age as a prognostic index of biliary atresia patients undergoing Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2012; 28:385–391.
127. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 97–102.
128. Sharma S, Das P, Dattagupta S, et al. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:451–461.
129. Reweily EA, Gibson AA, Burt AD. Abnormalities of intrahepatic bile ducts in extrahepatic biliary atresia. *Histopathology* 1990; 17:521–527.
130. Low Y, Vijayan V, Tan CE. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr* 2001; 139: 320–322.
131. Awasthi A, Das A, Srinivasan R, et al. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathol* 2004; 45: 260–267.

132. Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, et al. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2008; 43:304-307.
133. Arii R, Koga H, Arakawa A, et al. How valuable is ductal plate malformation as a predictor of clinical course in postoperative biliary atresia patients? *Pediatr Surg Int* 2011; 27:275-277.
134. Matsuo S, Ikeda K, Yakabe S, et al. Histological study of the remnant of porta hepatis in patients with extrahepatic biliary atresia—a computed picture analysis of 30 cases. *Z Kinderchir* 1984; 39:46-49.
135. Schukfeh N, Al-Gamrah A, Petersen C, et al. Detection of hepatotropic viruses has no impact on the prognosis after Kasai procedure. *J Pediatr Surg* 2012; 47:1828-1832.
136. Jensen MK, Biank VF, Moe DC, et al. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? *Pediatr Radiol* 2012; 42:32-39.
137. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008; 4:14-19.
138. Shin JH, Chang EY, Chang HK, et al. Home intravenous antibiotic treatment for intractable cholangitis in patients with biliary atresia following Kasai portoenterostomies. *J Korean Surg Soc* 2011; 80:355-361.
139. Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, et al. Surgical management for intractable cholangitis in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1713-1715.



140. Inoue Y, Kato Y, Tamura T, et al. Prognostic implications of bile lakes after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2008; 43:2165-2168.
141. Alvaro D, Gigliozzi A, Marucci L, et al. Corticosteroids modulate the secretory processes of the rat intrahepatic biliary epithelium. *Gastroenterol* 2002; 122:1058–1069.
142. Miner P, Gaito J. Bile flow in response to pharmacologic agents: hepatic DNA as a reference standard. *Biochem Pharmacol* 1979; 28:1063–1066.
143. Hsieh C, Huang C, Huang L, et al. Glucocorticoid treatment down-regulated chemokine expression of bacterial cholangitis in cholestatic rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39:10–15.
144. Dong R, Song Z, Chen G, et al. Improved Outcome of Biliary Atresia with Postoperative High-Dose Steroid. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:902431.
145. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, et al. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25:440-444.
146. Duche M, Fabre M, Kretzschmar B, et al. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:640–645.