



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

BİLİYER ATREZİ TANISI İLE AMELİYAT EDİLEN HASTALARIN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökay GÖKDENİZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Önder ÖZDEN**

ADANA-2025



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

BİLİYER ATREZİ TANISI İLE AMELİYAT EDİLEN HASTALARIN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökay GÖKDENİZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Önder ÖZDEN**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Çocuk cerrahisi uzmanlık eğitimim sürecinde desteklerini sunan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Recep Tuncer'e, Prof. Dr. Murat Alkan'a, Doç. Dr. Önder Özden'e; Doç.Dr. Şeref Selçuk Kılıç'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, tez sürecimde yol gösterici katkılarıyla yanımda olan değerli Prof. Dr. Recep Tuncer'e;

Uzmanlık tez çalışmamda desteğini esirgemeyen sayın danışmanım Doç. Dr. Önder Özden'e;

Eğitimim sürecinde birlikte çalışma şansını bulduğum, desteklerini esirgemeyen Dr.Öğr. Üyesi Selcan Türker Çolak'a, Öğr. Gör. Dr. Kamuran Tutuş'a;

Sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Gül Sariaslan'a, Dr. Burak Bal'a, Dr. Kübra Eren'e, Dr. Yankı Ayberk Alkan'a;

Bu zorlu süreçte acılarıma ve sevinçlerime ortak olan serviste, poliklinikte ve ameliyathanede birlikte çalıştığım; başta Serap Yazıcıoğlu'na ve diğer tüm hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize;

Çocuk Cerrahisi Ameliyathanesi sorumlu anestezi öğretim üyesi Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Doç Dr. Kuvılcım Eren Ateş'e ;

Tezimin her aşamasında yanımda olan hayatıma anlam katan sevgili eşim İlkim Özbahçeci Gökdeniz'e, tanışmayı sabırsızlıkla beklediğim oğlum diğer parçam Gökay Deniz Gökdeniz'e ve değerli dostum İbrahim Özbahçeci'ye;

Teşekkür ederim.

Dr. Gökay GÖKDENİZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Embriyoloji	3
2.4. Anatomi.....	5
2.4.1. Safra Yolları	5
2.4.1.1. İntrahepatik Safra Yolları	5
2.4.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları.....	6
2.5. Safra Fizyolojisi	8
2.6. İnsidans	9
2.7. Sınıflama	9
2.7.1. Klinik Sınıflama	9
2.7.2 Davenport sınıflandırması	10
2.7.3 Kasai Sınıflandırması	10
2.7.4 Japon Pediatrik Cerrahi Derneği Sınıflandırması.....	11
2.7.5 Fransız Sınıflandırması:.....	12
2.8. Patogenez	13
2.9. Histopatoloji.....	15
2.10. Klinik Özellikler.....	16
2.10.1. Kan Testleri	17
2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.10.2.1. Abdominal Ultrasonografi	18

2.10.2.2. Hepatobiliyer Sintigrafi	19
2.11. Tedavi.....	19
2.11.1. Kasai Portoenterostomisi.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Çalışma Değerlendirilmesi.....	25
3.2. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	59
SONUÇLAR.....	70
KAYNAKÇA.....	71



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Biliyer atrezi nedeniyle ameliyat edilen hastalarda araştırılan özellikler	27
Tablo 2. BA hastalarının cinsiyete göre prognoz değerlendirmesi	32
Tablo 3. BA hastalarının doğum haftasına göre prognoz değerlendirmesi	32
Tablo 4. BA hastalarının doğum ağırlığına göre prognoz değerlendirmesi.....	33
Tablo 5. BA hastalarının mevsimsel farklılıkları	34
Tablo 6. Sarılık başlama zamanına göre BA hastaları	35
Tablo 7. Şikayet ile prognoz arasındaki ilişki.....	35
Tablo 8. BA hastalarının ilk başvuruda yapılan tetkik sonuçları.....	36
Tablo 9. BA hastalarında nativ karaciğerle sağkalım durumuna göre Ig panel sonuçları	36
Tablo 10. BA hastalarında saptanan ek konjenital anomaliler ve dağılımı *	37
Tablo 11. BA'lı hastalarda konjenital anomali türlerine grupların karşılaştırılması	37
Tablo 12. BA hastalarında sağkalım durumuna göre ultrasonografi bulguları	38
Tablo 13. BA hastalarında preoperatif test sonuçları.....	39
Tablo 14. BA tipleri- prognoz ilişkisi	40
Tablo 15. BA hastalarında ameliyat zamanı ile prognoz karşılaştırması	40
Tablo 16. BA hastalarında prognoz durumuna göre per-operatif kolanjiyografi ve cerrahi bulgular	41
Tablo 17. BA hastalarında prognoz durumuna göre ameliyat teknikleri ve kullanılan materyaller	43
Tablo 18. BA hastalarında prognoz durumuna göre postoperatif komplikasyonlar	44
Tablo 19. BA hastalarında trombosit sayıları ile prognoz ilişkisi.....	45
Tablo 20. BA hastalarında aPTT değerleri	46
Tablo 21. BA hastalarında INR değerleri	47
Tablo 22. BA hastalarında ALT değerleri	48
Tablo 23. BA hastalarında AST değerleri	49
Tablo 24. BA hastalarında ALP değerleri	50
Tablo 25. BA hastalarında GGT değerleri	51
Tablo 26. BA hastalarında total bilirubin değerleri	52
Tablo 27. BA Hastalarında Direkt Bilirubin Değerleri	53
Tablo 28. BA hastalarında albümin değerleri	54
Tablo 29. BA ameliyatı sonrası steroid tedavisi	54
Tablo 30. BA hastalarında gruplara göre steroid tedavisi	55
Tablo 31. BA hastalarında histopatolojik bulgular ile prognoz ilişkisi	56
Tablo 32. APRI skoru ile Prognoz ROC analizi sonuçları	57
Tablo 33. Sarılık temizlenmesinin postoperatif ilk hafta ile uzun dönem karşılaştırılması ROC analizi sonuçları.....	57
Tablo 34. Biliyer Atrezi hastalarında sağkalım durumuna göre APRI skoru	58

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kasai BA Sınıflaması.....	11
Şekil 2. Japon pediatrik cerrahi derneği BA sınıflandırması.....	12
Şekil 3. Biliyer Atrezi Fransız sınıflaması.....	13
Şekil 4. APRI skoru formülü.....	17
Şekil 5. BA ameliyat kesilerinden, sağ subkostal insizyon (siyah ile belirtilen hatta sola uzanabilir)	19
Şekil 6. BA ameliyat görüntüsü, karaciğer serbestlenmesi (Karaciğerin bağları kesilerek serbest hale getirilir).....	21
Şekil 7. BA ameliyat görüntüsü, portal diseksiyon - Portal venin ikiye ayrıldığı bölge serbestleştirilir, kaudat lobuna yönelen dallar bağlanarak kesilir	22
Şekil 8. Portal diseksiyon - Atretik safra kesesi ve safra yolları, hilustaki fibrotik doku ile birlikte çıkarılır	23
Şekil 9. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Fibrozis (Yaygın fibrozis ve duktal plate malformasyonu alanları (Sol alt ve sağ üst köşede kolestatik tıkaçlar- Firozis Derecesi:3))	28
Şekil 10. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Safra duktuler proliferasyonu (Okla belirtilen yerler: Safra Kanalı Proliferasyonu Derecesi: 3).....	29
Şekil 11. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Kolestat (Okla belirtilen yerler:Kolestatik tıkaçlar, Kolestat Derecesi:3)	29
Şekil 12. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Duktal plate malformasyonu alanları(DPM Derecesi:1)	30
Şekil 13. Doğum ağırlığı hasta dağılımı	33
Şekil 14. Doğum ayı hasta populasyonu dağılımı	34
Şekil 15. APRI skoru prognoz ROC analizi	57

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APRI	: Aspartat aminotransferaz Trombosit Oran İndeksi
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASD	: Artrial septal defekt
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUC	: Eğri altında kalan alan
AV	: Atriyovenriküler
BA	: Biliyer atrezi
BASM	: Biliyer atrezi splenik malformasyon sendromu
CFC1	: Kriptik aile 1 geni
CMV	: Sitomegalovirüs
DBL	: Direkt bilirubin
DPM	: Duktal Plate Malformasyonu
EHSY	: Ekstrahepatik safra yolları
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HIDA	: Hidroksiiminodiasetik asit
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPV	: İnsan papilloma virüsü
HPS	: Hepatopulmoner Sendrom
ICAM	: Hücreler arası yapışma molekülü
INR	: Uluslararası düzeltme oranı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KPE	: Kasai Portoenterostomisi
PFO	: Foramen ovale açıklığı
ROC	: Alıcı İşletim Özelliği
SWE	: Kayma dalgası elastografisi
TBL	: Total bilirubin
TDP	: Taze donmuş plazma
TORCH	: Toksoplazmozis, Rubella, Cytomegalovirus ve Herpes Simpleks Virus
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Damar endoteli büyüme faktörü
VSD	: Ventriküler septal defekt
ZİC3	: Beyincik Çinko Parmak Proteini 3

ÖZET

Biliyer Atrezi Tanısı ile Ameliyat Edilen Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, biliyer atrezi tanısıyla ameliyat edilmiş hastaların prognozunu etkileyen faktörleri bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak 2007 – 20 Ekim 2023 tarihleri arasında biliyer atrezi tanısı almış ve ameliyat edilmiş hastalar dahil edildi. Retrospektif olarak dosya bilgileri tarandı. Hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, ameliyat zamanları; başvuru sırasında, ameliyat öncesinde, taburculuk öncesinde, 1. ayda ve 3. ay kontrollerindeki karaciğer fonksiyon testleri değerleri, viral tarama sonuçları, ultrasonografi bulguları, ameliyat notları, izlem sürecinde gelişen komplikasyonları incelendi ve patoloji preparatları yeniden kıdemli patolog tarafından değerlendirildi. APRI skorlarına bakıldı. İyi prognoz hastanın kendi karaciğeri ile yaşaması (Grup A), kötü prognoz ise hastaya karaciğer nakli yapılması veya hastanın ölmesi (Grup B) olarak tanımlandı.

Bulgular: Belirtilen tarih aralığında 64 hasta biliyer atrezi tanısıyla ameliyat edildi. İki hastanın dosya verilerine ulaşamadığı için çalışma kapsamından çıkarıldı. Hastaların 32'si kız (51,6%), 30'u erkekti (48,4%). Doğum haftası ortalama $37,8 \pm 1,2$ idi. Hastaların APRI skoru değerlendirildiğinde 0,65 cut off değeri %74 sensitivite %52 spesifite ile prognoz belirlemede orta derecede güvenilirlik sunmaktaydı. Grup A'da ortalama ameliyat yaşı $65,6 \pm 22,2$ gündü. Grup B'de ortalama $78 \pm 33,2$ gündü. Erken opere edilen olguların prognozunun daha iyi olduğu bulundu. Japon Biliyer Atrezi Derneği sınıflamasına göre 6 hasta tip 1 (%9,5), 13 hasta tip 2 (%20,6), 44 hasta tip 3 (%69,8) idi. Prognoz açısından tipler arası istatistiksel fark yoktu. Patoloji parametrelerinin (fibrozis derecesi, kolestaz derecesi, safra kanal proliferasyon derecesi, duktal plate varlığı) hastaların prognozu üzerine istatistiksel olarak etkisinin olmadığı gözlemlendi. Grup A (iyi prognoz) hastalarının %94,7'sinde postoperatif dönemde kolik gaita yaptığı gözlemlendi. Grup B (kötü prognoz) hastalarında bu oran %55,8 ile anlamlı derecede düşüktü.

Sonuç: APRI skoru, hem sarılık klirensi hem de nativ karaciğer sağkalımını anlamlı şekilde öngörürken, düşük doğum ağırlığı ve geç cerrahi müdahale kötü prognozla ilişkili bulundu. Cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum mevsimi, USG parametreleri, BA alt tipleri, sendromik durum, CMV enfeksiyonu ve uygulanan cerrahi tekniklerin, prognoza etkisi bulunmadı.

Anahtar sözcükler: Biliyer Atrezi, Kasai portoenterostomi, Prognoz, APRI skoru

ABSTRACT

Evaluation of Prognostic Factors in Patients Undergoing Surgery for Biliary Atresia

Aim: This study aimed to identify the prognostic factors influencing clinical outcomes in patients who underwent surgery with a diagnosis of biliary atresia (BA).

Material and Method: Patients who were diagnosed with biliary atresia and operated between January 1, 2007 and October 20, 2023 were included in the study. File information was retrospectively reviewed. Gender, date of birth, time of surgery, liver function test values at admission, preoperative period, before discharge, at 1 month and at 3 months, viral screening results, ultrasonography findings, operative notes, complications that developed during the follow-up period were analyzed and pathology preparations were re-evaluated by a senior pathologist. The APRI score were analyzed. Good prognosis was defined as survival with the patient's own liver (Group A) and poor prognosis was defined as liver transplantation or death (Group B)

Results: In the specified date range, 64 patients were operated with a diagnosis of biliary atresia. Two patients were excluded from the study because their files could not be accessed. Thirty-two of the patients were female (51.6%) and 30 were male (48.4%). The mean gestational age at birth was 37.8 ± 1.2 weeks. When the APRI score of the patients was evaluated, a cut off value of 0.65 had moderate reliability in determining prognosis with a sensitivity of 74% and a specificity of 52%. The mean age at surgery in group A was 65.6 ± 22.2 days. In group B, the mean was 78 ± 33.2 days. The prognosis was better in cases operated early. According to the Japanese Biliary Atresia Society classification, 6 patients were type 1 (9.5%), 13 patients were type 2 (20.6%) and 44 patients were type 3 (69.8%). There was no statistical difference between the types in terms of prognosis. The effect of pathology parameters (degree of fibrosis, degree of cholestasis, degree of bile duct proliferation, presence of ductal plaque) on the prognosis of the patients could not be shown statistically. Postoperative colic stool was observed in 94.7% of Group A (good prognosis) patients. In Group B (poor prognosis) patients, this rate was significantly lower with 55.8%.

Conclusion: APRI score significantly predicted both jaundice clearance and native liver survival, whereas low birth weight and late surgical intervention were associated with poor prognosis. Gender, gestational week, season of delivery, USG parameters, BA subtypes, syndromic status, CMV infection and surgical techniques were not found to affect prognosis.

Keywords: Biliary Atresia, Kasai portoenterostomy prognosis, APRI score

1. GİRİŞ

Biliyer atrezi (BA) yenidoğan sarılığının nadir ancak önemli bir nedenidir. BA, etiyolojisi bilinmeyen, anlaşılması güç bir hastalık olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmez ise ilerleyici kolestaz ile sonuçlanır ve hepatik fibrozis siroz gelişir. Günümüzde erken uygulanan Kasai Portoenterostomisi doğal karaciğerle sağkalımı iyileştirmenin tek yolu olarak görülmektedir. Maalasef ilerleyen süreçte çoğu hasta karaciğer nakline ihtiyaç duymaktadır.¹

Bu çalışma ile üçüncü basamak bir merkez olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda BA tanısıyla opere edilmiş hastaların verilerinin retrospektif şekilde değerlendirilmesi ile hasta sonuçları hakkında bilgi sahibi olmak ve prognozu etkileyen faktörlerin bulunması amaçlandı. Bu amaçla karaciğer fibrozis belirteçlerinden olan APRI skoru, karaciğer fonksiyon parametreleri ve patoloji preparatları incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Biliyer atrezi (BA), yenidoğanlarda veya erken bebeklik döneminde ortaya çıkan safra kanallarının tıkaçıcı sklerozan inflamasyonuna sekonder gelişen obstrüktif kolanjiyopati sonucu, ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanallarının kolestazı ile ilerleyici fibrozise neden olan hastalıktır. Erken tanı konulmaz ve tedavi edilmezse biliyer siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açarak, hastalar genellikle 2 yıl içerisinde kaybedilir.^{1,2}

2.2. Tarihçe

John Thompson 1892 yılında konjenital biliyer obstrüksiyonlu 49 klinik vakayı ayrıntılı olarak tanımlamış ve her vakanın otopsi bulgularını raporlamıştır. Thompson yalnızca hastaları değil annelerin gebelik takiplerini de değerlendirmiştir. Doğumu izleyen günlerde kil renginde gaita ve koyu renkli idrar yapan çocukların karaciğer yetmezliği, sepsis veya umbilikal hemoraji nedeniyle hayatlarını kaybettiğini ve bazı hastalarda ise spontan kanama görüldüğünü bildirmiştir. Sarılık başlangıcından hastaların ölümüne kadar geçen sürede sarılıkta azalma görülmediğini belirtmiş ve otopsi bulgularında hastaların safra kesesi ve safra yolları anatomisini açıklamıştır.³

Johns Hopkins Üniversitesi'nde çocuk doktoru ve patolog olan Holmes 1916 yılında kendi vaka serisini raporlamış, daha önce bildirilen vakaları gözden geçirmiş ve safra kanallarının konjenital atrezisi için başarılı cerrahi tedavinin teorik olarak vakaların en az %16'sında mümkün olduğu sonucuna varmıştır.⁴

Amerikalı çocuk cerrahı William Ladd ise 1928 yılında ameliyat ettiği 11 cerrahi sarılık vakasını içeren bir seri yayınlamıştır. Ladd, safra kesesi veya ortak safra kanalının karaciğerle birleştiği durumlarda BA'nın cerrahi yöntemle başarılı bir şekilde düzeltilebileceğini bildiren ilk kişidir. Bu başarı, BA ön tanılı hastalara, daha agresif bir cerrahi yaklaşım önermesine yol açmıştır. Buna rağmen, bebeklerin çoğu Holmes ve Ladd tarafından tanımlanan elverişli anatomiye sahip değildir ve sonraki büyük serilerde BA vakalarında cerrahi için düşük başarı oranları belirtilmiştir.^{5,6}

Kasai ve Japonya'daki meslektaşları 1950'lerin sonlarında, tüm fibrotik ekstrahepatik safra yollarının eksizyonunun, porta hepatisten safra akışını sağladığını fark etmiştir. İlk kez Kasai, düzeltilemeyen BA tanılı hastanın bağırsağının, (ilk vakalarda duodenum) porta hepatisle anastomoz edilmesinin sağkalıma olumlu etki ettiğini raporlamıştır. Bu cesaret verici ilk sonuçlara rağmen, Kasai'nin hepatik portoenterostomisi hemen kabul görmemiş ve bu sonuçlara, hem Japonya hem de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki cerrahlar tarafından şüpheyile yaklaşmıştır. Ancak zaman içinde Kasai'nin hepatik portoenterostomisi ile ilişkili sonuçlar netleşmiş ve Roux-en-Y hepatikojejunostomi kullanılarak yapılan Kasai Portoenterostomisi (KPE), biliyer atrezi için standart ameliyat tekniği haline gelmiştir.^{7,8}

Geçmişte, tanısal belirsizlik, biliyer atrezi için erken cerrahiye tartışmalı bir alan haline getirmiştir. 1960'larda Thaler ve Gellis, yenidoğan hepatiti vakalarında cerrahi manipülasyonun zararlı olduğunu düşünmüş ve olası biliyer atrezi için araştırma yapılmadan önce 4 aylık bir bekleme süresi önermişlerdir.⁹

Teknik olarak iyi uygulanmış bir hepatik portoenterostomiye rağmen birçok çocukta ilerleyici karaciğer yetmezliği geliştiğinden, karaciğer transplantasyonu gerekli olabilir. BA tanılı hastalarda ilk karaciğer nakli 1963'te Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir. Kontrol edilemeyen kanama nedeniyle hasta kaybedilse de bu vaka tarihi dönüm noktası olmuştur. Siklosporinin 1970'lerde kullanıma başlanması ile karaciğer transplantasyonu sonrası yeterli immünsupresyon sağlanabilmiş ve karaciğer transplantasyonunun başarısı artmıştır.^{10,11}

2.3. Embriyoloji

Karaciğer, safra kesesi ve safra kanallarının gelişimi, embriyolojik hayatın erken evrelerinde başlar. Memeli embriyolarında intrahepatik safra kanalları ve ekstrahepatik safra kanallarının gelişim kökenleri farklıdır. İntrahepatik safra kanalları karaciğer primordiumunun kranial bölgesinden gelişimini sağlarken, safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalları kaudal bölgeden gelişir. Karaciğer primordiyumu, insanda gebeliğin 3. Haftasında anterior intestinal portal bölgenin ventral foregutunda bir divertikül olarak gelişir.¹² 3. haftada embriyo, trilaminar bir disk şeklindedir. Endoderm, ektoderm ve mezoderm katmanlarından oluşur. Biliyer sistemin kökeni endoderm tabakasından gelir. 4. haftada ön bağırsaktan (foregut) hepatik divertikül adı verilen bir çıkıntı oluşur. Bu

yapı, ileride karaciğer, safra kesesi ve biliyer kanalların gelişimini başlatır. Hepatik divertikülün kranial kısmındaki endotelial hücrelerden hepatoblastlar gelişir. Bu hepatoblastların bir kısmı kalıcı hepatositlere dönüşürken, diğer bir kısmı intrahepatik safra kanallarını meydana getirir.¹³ Hematopoetik hücreler, Kupffer hücreleri, sinüzoidlerin endotel hücreleri ve bağ dokusu hücreleri ise septum transversum mezoderminden köken alır. Sinüzoid yapılar venöz bir pleksus oluştururken, hepatositler bu yapılar etrafında çoğalarak kordon şeklinde dizilir. Venöz sinüslere kanın dolmaya başlaması ise 6. haftada gerçekleşir. Gestasyonun ilk aylarında karaciğerde hepatositler sayıca azdır, hematopoetik hücreler ise daha yoğundur. Hepatositlerle damar duvarı arasında, beyaz kan hücreleri ve eritrositlerin üretildiği geniş bir hücre ağı yer alır. Hematopoezis, gebeliğin son iki ayında kademeli olarak azalırken, hepatositlerin sayısı artar ve doğumdan iki ay sonra karaciğerde hematopoetik işlevi olan hücreler tamamen kaybolur.¹⁴

Safra kanalı gelişimi, intrahepatik ve ekstrahepatik kanalların oluşumunu kapsayan karmaşık bir süreçtir. Safra kanallarının gelişeceği endodermal plaklar, kalbin hemen altında ve transvers septuma yakın bir konumda, kaudal ve kranial olarak iki parça halinde ventral yönde belirginleşirler. Safra kesesi, sistik kanal ve koledok kanalı kaudal parçadan; ekstrahepatik safra kanallarının proksimali ve intrahepatik safra yollarının büyük kısmı ise kranial parçadan türetilir. Safra kesesi ve sistik kanal, koledogun ön yüzünden çıkan küçük bir çıkıntıdan gelişir.^{13,15} Ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları, organogenez sürecinin başında lümenin devamlılığını korur, ancak birbirlerine bağlanma süreci hala tam olarak anlaşılmamıştır.¹³

İntrahepatik safra kanalları portal ven mezenkimini saran ilkel hepatosit öncü hücrelerinden gelişir. Yaklaşık 9-10 haftalık fetal dönemde bu öncül hücreler küçülür ve daha yoğun hale gelerek portal ven etrafında bir kılıf oluşturur. Hepatosit öncü hücrelerinin yoğunlaşması duktal plate olarak bilinir. Fetal karaciğerin gelişimi sırasında, duktal plateler intrahepatik safra kanallarını oluşturmak üzere bir yeniden şekillenme süreci sonunda silinir.^{15,16}

Duktal plate malformasyonu (DPM), intrahepatik safra kanallarının embriyonik gelişimi sırasında, epitel ve mezenkimal etkileşim sürecinde bozulma veya duraklama sonucu ortaya çıkan bir anomalidir. Bu durum, portal ven dallarını saran duktal plate hücrelerinin normal yeniden şekillenme (remodeling) sürecini tamamlayamamasına ve

embriyonik safra kanalı yapılarının (çift katmanlı hücre tabakaları, tübüler genişleme eksikliği) kalıcı olarak devam etmesine yol açar. DPM, mikroskopik düzeyde fazla sayıda anormal safra kanalı görüntüleri, fibrovasküler eksen içeren dairesel yapılar veya polipoid çıkıntılı dilate kanallar ile karakterizedir.^{17,18}

Ana safra kanalları yaklaşık 10. haftada tamamlanır. Safra kanalikülleri bu kanallara yavaş yavaş bağlanmaya başlar. Hepatositler, 12. haftadan itibaren safra üretimine başlar. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal da oluşur. Sistik kanal, hepatik kanalla birleşerek koledoku oluşturur. Safra, koledok kanalından geçerek duodenum'a iletilir. Başlangıçta koledok, duodenumun ön kısmında yer alır; ancak gelişim tamamlandığında, duodenumun arka kısmına açılır.¹⁹

Karaciğer gelişimi sırasında intrahepatik safra kanalı morfogenezi, portal mezenkimin düzenleyici rolüyle şekillenir. Portal mezenkim, komşu hepatoblast hücrelerinin biliyer epitel fenotipine farklılaşmasını; Jag1-Notch2 sinyal yolağı, Wnt5a ve TGFβ gibi kritik moleküler mekanizmalar aracılığıyla koordine eder. Hepatoblastların biliyer hücrelere farklılaşması sürecinde, özellikle Jag1-Notch2 sinyalizasyonu merkezi bir düzenleyici rol oynar. Portal mezenkimden salınan Jag1 ligandı, hepatoblastlardaki Notch2 reseptörünü aktive ederek Hes1 gibi hedef genlerin ekspresyonunu tetikler ve böylece safra kanalı epitel hücrelerinin farklılaşmasını sağlar.^{13,20,21}

2.4. Anatomi

2.4.1. Safra Yolları

2.4.1.1. İntrahepatik Safra Yolları

Karaciğer içinde yer alan safra yollarına intrahepatik safra yolları denir. Karaciğer parankimi; merkezden periferik epitel hücreleri yan yana gelerek altıgen şeklinde lobüllerden oluşur. Safra kanalının ilk toplanma noktası damlalar halinde hücre kenarlarında olur. Küçük aralıklardan hücre kolonları arasındaki safra kanaliküllerine dökülür. Safra kanalikülleri birleşerek intrahepatik duktülleri (Hering kanalları) oluştururlar. Bu kanallar bir araya gelerek çapları giderek büyüyen safra kanallarını (interlobuler safra kanalları) oluşturur. Bu kanallar, toplayıcı safra kanalları ve segmental safra kanalları olarak devam eder ve sonunda sağ karaciğer lobu ve sol karaciğer lobu tarafından; sağ ve sol karaciğer

safra kanallarını meydana getirir. Sağ karaciğer safra kanalı, sağ karaciğer lobunu drene ederken, sol karaciğer safra kanalı ise sol karaciğer lobu, kuadrat lobu ve kaudat lobu drene eder.^{22,23,24}

2.4.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları

Ekstrahepatik safra yolları; sağ ve sol hepatik safra kanalları, ana hepatik safra kanalı, safra kesesi, sistik kanal ve koledoktan oluşur.

Sağ ve sol hepatik kanal: Karaciğer içinde, lobüller arası safra kanallarının birleşmesi sonucu her karaciğer lobu için bir kanal oluşur.

Ana hepatik safra kanalı: Her iki karaciğer lobundan gelen safra kanalları, porta hepatiste birleşerek ana karaciğer safra kanalını oluşturur. Bu birleşme, karaciğer içinde porta hepatiste veya küçük omentum içinde gerçekleşebilir. Ana hepatik safra kanalı, hepatoduodenal ligamentin içinde yer alır. Hepatoduodenal ligament içinde safra kesesinden gelen sistik kanal ile birleşir ve koledok kanalını meydana getirir.

Safra Kesesi: Safra kesesi armut şeklindedir ve ince duvarlıdır. Safra kesesi erişkinlerde 200-250 cm³ lük bir hacime ulaşabilir. Karaciğerin visseral yüzünde bulunan sagittal olukta ön uçta yerleşmiş ve bağ dokusu ile karaciğere tutunmuştur. Safra kesesi sistik kanal ile koledoka bağlanır. Safra kesesinin üst yüzü peritonsuzdur. Alt yüzü ise visseral yüzü örten periton ile kaplıdır.

Safra kesesinin *fundus*, *korpus* ve *kollum* olmak üzere 3 bölümü vardır. *Fundus*; kesenin dibini oluşturan yuvarlak bölümüdür. Karaciğer ön kenarında bulunan girintiye (*incisura vesicalis*) uyar. *Korpus*; Karaciğerdeki safra kesesi çukurunda bulunur. Üst ön yüzü karaciğer ile temas halindedir. Peritonsuz olan bu yüz bağ dokusu ile karaciğere yapışıktır. Arka alt yüz ise periton ile örtülüdür ve serbesttir. Transvers kolon, pilor ve duodenumun üst kısmı ile komşudur. *Kollum vesicae biliaris*; Safra kesesinin korpustan sonra gelen ince bölümüdür. S şeklinde kıvrılarak sistik kanal ile devam eder.^{22,23}

Safra Kesesinin duvar yapısı; içten dışa *mukozal tabaka*, *muskuler tabaka*, *subseröz tabaka* ve *serozal tabaka* olmak üzere 4 tabakalıdır.

1- **Mukozal tabaka** : Tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel tabakasının altında ince bağ dokusu tabakası olan lamina propria vardır. İç yüzde çeşitli yönde giden plika (ruga) yapıları bulunur. Safra kesesi dolduğunda bu yapılar düzleşir. Plika yapıları

kollum vesicae biliaris ve sistik kanalın ilk bölümünde spiral şeklindedir. Bu oluşumlara spiral plikalar (Heister plikaları) denir.

2- *Muskuler tabaka* : İnce düz kas liflerinden oluşan oldukça zayıf bir kas tabakası vardır.

3- *Subseröz tabaka*: Serozal tabakayı kas tabakasına bağlayan ince bağ dokusu tabakasıdır. Damar ve sinir yapılarını içinde barındırır.

4- *Serozal tabaka*: Karaciğere temas eden yüzü hariç her tarafı periton ile örtülüdür. Bu nedenle safra kesesi retroperitoneal bir organdır.^{22,24}

Sistik Kanal: Safra kesesi boynunun, porta hepatiste devam eden S şeklinde kıvrımıdır. Safra kesesinin boynu ile ortak hepatik kanal ile birleştirerek koledoku oluşturur.

Koledok: Karaciğerde yapılan safra kesesinde depo edilen safranın duodenumun ikinci kısmına geçmesini sağlayan ve kas yapısındaki kanaldır.

Arteriyel Dolaşım

Karaciğerin arteriyel kanlanması, temel olarak hepatik arter sisteminden sağlanır. Karaciğeri besleyen ana arter(arteria hepatica communis), Çölyak trunkustan köken alır. Bu arter, gastroduodenal arteri verdikten sonra, Hepatik arter propria adını alır. Arteria hepatica propria, genellikle sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Bu dallardan sağ hepatik arter, safra kesesinin kanlanmasında da önemli rol oynar. Sağ hepatik arterden çıkan sistik arter, safra kesesinin ana arteriyel kaynağını oluşturur.

Sistik arter, genellikle Calot üçgeni (hepatosistik üçgen) içerisinde yer alır ve safra kesesinin gövdesi, fundusu ve boynu ile birlikte sistik kanalı da besler. Bununla birlikte, karaciğerin viseral yüzünden gelen bazı küçük arteriyel dallar da safra kesesine ulaşarak bu bölgeye ek arteriyel destek sağlar. Sistik arterin orijini bireyler arasında değişkenlik gösterebilir; çoğunlukla sağ hepatik arterden çıksa da, nadiren common hepatik arterden, proprian hepatik arterden, gastroduodenal arterden ya da sol hepatik arterden de kaynaklanabilir.

Venöz Dolaşım

Safra kesesinin venöz drenajı büyük oranda sistik ven aracılığıyla sağlanır. Sistik ven, safra kesesi duvarında yer alan küçük çaplı venöz yapılardan oluşur ve genellikle

portal ven sistemine drene olur. Sistik ven, sıklıkla sistik arter ile paralel bir seyir izleyerek Calot üçgeni içerisinde yer alır ve portal venin sağ dalına katılır.

Safra kesesinin fundus ve korpus bölgelerindeki venöz kan, ayrıca doğrudan karaciğerin visceral yüzeyine açılan küçük venöz dallar aracılığıyla karaciğer parankimine de boşalabilir. Bu durum, safra kesesi ile karaciğer arasında doğrudan venöz bir bağlantının bulunduğunu göstermektedir. Ancak safra kesesinden çıkan venöz akımın büyük bölümü sistik ven üzerinden portal ven sistemine yönelir. Venöz sistemin bu anatomik yapısı, hepatobiliyer sistemin portal dolaşımına olan entegrasyonunu yansıtır. Bu bağlantı, özellikle portal hipertansiyon, hepatik konjesyon ve intraabdominal enfeksiyonlar gibi klinik durumlarda önemli hale gelir. Örneğin, safra kesesi enfeksiyonlarının karaciğer parankimine yayılması, bu anatomik ilişki sayesinde kolaylaşmaktadır. Laparoskopik cerrahi uygulamalarda, sistik venin görünürlüğü sınırlıdır, disseksiyon sırasında bu yapının fark edilmeden hasar görmesi durumunda kanama riski ortaya çıkar. Bu nedenle yalnızca arteriyel değil, venöz yapıların da anatomik ilişkilerinin dikkate alınması cerrahi başarı açısından kritik öneme sahiptir.^{23,24,25,26}

2.5. Safra Fizyolojisi

Safra, karaciğer tarafından üretilir. Safra, öncelikle safra asitleri, fosfolipitler, immünoglobulinler ve albümin dahil olmak üzere çeşitli proteinlerden oluşur. Bunlar metabolitlerin ve diğer maddelerin bağırsağa taşınmasını kolaylaştırır.²⁷

Kolesterolden safra asitlerinin sentezi karaciğerde gerçekleşir. Safra asitleri; glisin ve taurin gibi amino asitlerle konjuge edilerek safra tuzlarını oluştururlar, bu safra tuzları safra sistemine salgılanarak safra kesesinde depolanır.²⁸ Yiyeceklerin yutulması üzerine safra, duodenuma salınır. Diyet yağlarının sindirimine ve emilimine yardımcı olur.²⁹ Safra bileşimi oranları sabit değildir. Diyet alımına, sağlık durumuna ve belirli hastalıkların varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir.³⁰ Dahası, safra asitleri bağırsaklardaki lipid metabolizmasını ve kolesterol emilimini etkileyebilen çeşitli biyokimyasal özellikler sergiler.³¹ Safra asidi homeostazını yöneten düzenleyici mekanizmalar, safra asidi seviyelerini ve genel metabolik sağlığı korumada önemli bir rol oynayan farnesoid X reseptörü (FXR) gibi reseptörler tarafından aracılık edilen karmaşık geri bildirim sistemlerini içerdikleri için çok önemlidir.³² Safra ayrıca

sindirimin ötesinde çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen bir sinyal molekülü görevi görür. Glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ve gastrointestinal sistemdeki bağışıklık tepkilerinde rol oynadığı da öne sürülmüştür.³³ Safra asitleri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşim bu tabloyu daha da karmaşık hale getirir. Çünkü belirli bağırsak bakterileri safra asitlerini değiştirebilir, fizyolojik etkilerini etkileyebilir ve potansiyel olarak metabolik bozukluklara katkıda bulunabilir.^{34,35}

2.6. İnsidans

BA'nin görülme sıklığı dünya çapında değişiklik göstermektedir. Örneğin Fransa'da 1/19500 , İsveç'te 1/14000 , Japonya'da 1/9640 , Tayvan'da 1/5000 canlı doğumda oranında görülürken, en yüksek insidans 1/3124 canlı doğumda oranıyla Fransız Polinezyasıdır. Erkek-Kız oranı 1/1,4 ile 1/1,7 arasında değişmekte olup hafif oranda kız cinsiyet çoğunluğu mevcuttur.^{36,37,38,39,40}

1991 yılında, Silveira ve ark. Kings College Hastanesi'nden 237 BA çocuğundan oluşan bir seride, genel popülasyonla tutarlı olduğu söylenen % 1.7'lik bir ikiz insidansı bildirmiştir. Davenport'un yaklaşık 700 bebekten oluşan mevcut serisinde 15 ikiz vardı ve bu da yaklaşık% 2.1'lik kabaca bir insidansa denk gelmektedir.^{41,42} Sendromik BA hastalar Çin'de batıya kıyasla %0,5'e karşı %6,5-10,2 oranlarıyla daha az görünmektedir.⁴³

2.7. Sınıflama

Biliyer Atrezi ile ilgili farklı sınıflamalar vardır. Bunlar arasında Klinik Sınıflama, Davenport Sınıflaması, Japon Pediatri Derneği Sınıflaması, Kasai Sınıflaması, Fransız Sınıflaması gibi sınıflamalar mevcuttur.

2.7.1. Klinik Sınıflama

Klinik olarak iki temel grupta incelenebilir:

1-Embriyojenik (prenatal) Tip: Doğumdan önce fetal gelişim sırasında safra yollarının oluşum sürecindeki anomalilerden kaynaklanır. Bu tip, gebeliğin erken evrelerinde meydana gelen gelişimsel bozukluklar sonucu ortaya çıkar ve genellikle diğer

konjenital anomaliler ile birlikte görülür. Bu gruptaki hastalarda doğumdan hemen sonra belirgin sarılık görülebilir. Bu hastalar daha erken tanı alabilir ve daha kötü prognoza sahip olabilirler.

2-Postnatal Tip: Normal gelişen safra yollarının bilinmeyen bir nedenle doğumdan sonra tıkanmasıyla karakterizedir. Doğumda normal olan safra yolları genellikle inflamatuvar süreçler veya enfeksiyonlar nedeniyle tıkanır. Semptomlar daha geç ortaya çıkar. Bu süreçlerde fibrozis ve skar dokusu safra yollarının kapanmasına neden olur.¹

2.7.2 Davenport sınıflandırması

Davenport sınıflandırması, yaygın olarak kabul gören, BA'nin klinik bulgularına dayanan bir sınıflandırmadır.⁴⁴ Bu sınıflandırmaya göre, BA'nin klinik alt tipleri aşağıdaki gibidir:

Sendromik BA (%5-20): BA'ye ek olarak, bir veya daha fazla anomali mevcuttur. Biliyer atrezi splenik malformasyon sendromu olarak da bilinir. BA ile birlikte dalak anormalliklerini içeren bir sendromdur. Dalak anomalilerinden polispleni, aspleni veya splenik hipoplazi eşlik edebilir. Hastalarda kalp, damar veya intestinal anomaliler gibi başka konjenital anomaliler de bulunabilir. Özellikle heterotaksi yaygındır.^{44,45}

İzole BA (%67-89): İzole intrahepatik ve ekstrahepatik biliyer atrezi

Kistik BA (%5-20): Hepatik hilumda yerleşmiş bir kist mevcuttur. Berrak mukus veya safra içeren ekstrahepatik kist oluşumu vakaların yaklaşık %5-10'unda görülür ve kistik biliyer atrezi olarak adlandırılır.^{46,47}

CMV+ BA (%10): Hastaların yaklaşık %10'unda CMV IgM pozitifliği tespit edilmiştir.⁴⁴

2.7.3 Kasai Sınıflandırması

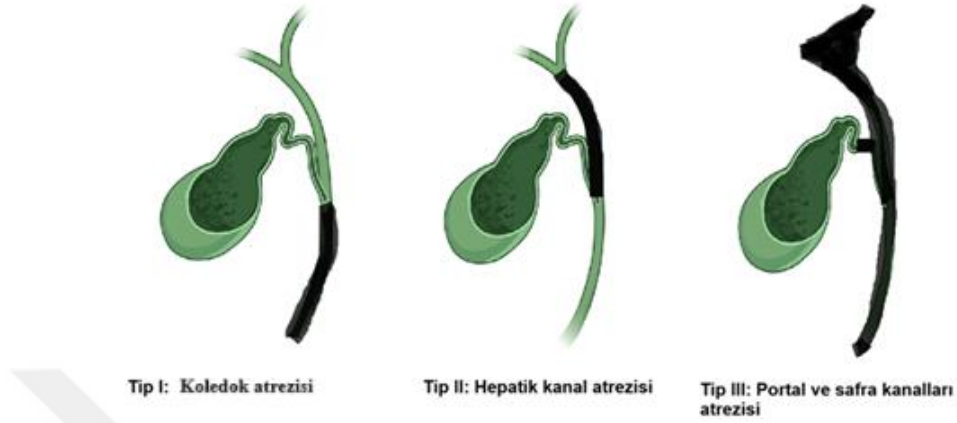
Evrensel bir BA sınıflandırması olmadığı için, 1966 yılında, Kasai BA sınıflandırılması geliştirmiştir. Kasai Sınıflandırması'nda, intrahepatik safra kanalı atrezisi hariç tutulmuş ve yalnızca ekstrahepatik safra kanalı atrezisi göz önüne alınmıştır. Bu sınıflandırmaya göre:

Tip I: Koledok atrezisi, (%2-12).

Tip II: Hepatik kanal atrezisi (%1-5).

Tip III: Sistik kanal, hepatik kanal ve koledok atrezisi (%84-98) (Şekil 1).

Kasai sınıflandırmasının avantajı, cerrahi tedavi yöntemlerinin seçiminde rehberlik sağlamasıdır. Örneğin, tip I BA için koledokojejunostomi uygunken, tip II BA için hepatikojejunostomi ve tip III BA için Kasai prosedürü uygun bir tercih olabilir.



Şekil 1. Kasai BA Sınıflaması

2.7.4 Japon Pediatrik Cerrahi Derneği Sınıflandırması

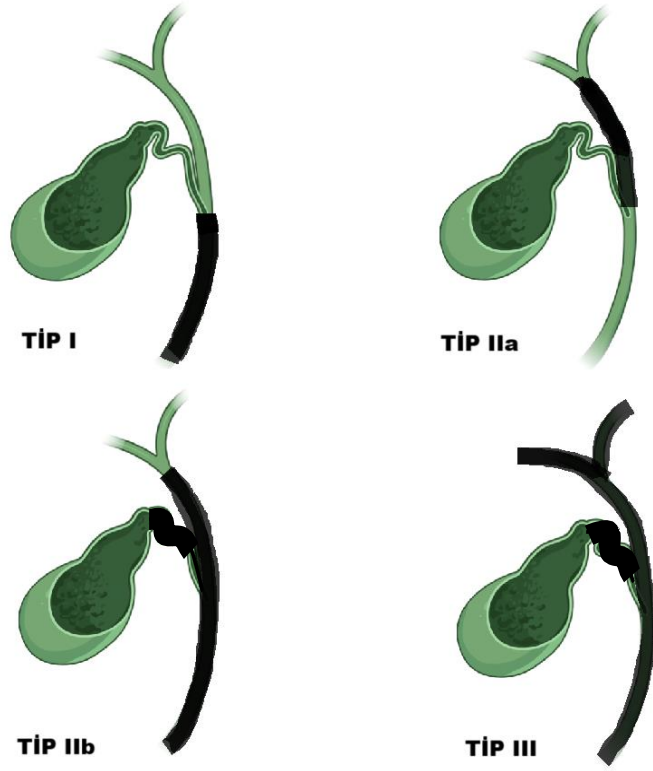
1976'da Japon Pediatrik Cerrahi Derneği, Kasai sınıflamasını esas alarak bu sınıflandırmayı geliştirmiştir.

Tip I: Koledok atreziktir. Diğer yapılar patenttir. Bu, en nadir görülen tiptir.

Tip IIa: Ana hepatojejunostomi atreziktir. Koledok ve sağ- sol hepatojejunostomi patenttir.

Tip IIb: Ortak hepatojejunostomi, sistik kanal ve koledok atreziktir, ancak sağ-sol ana hepatojejunostomi patenttir.

Tip III: En yaygın görülen tiptir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının hepsi atreziktir. Karaciğerden çıkan safra kanalları yoktur veya çok az gelişmiştir. (Şekil 2).



Şekil 2. Japon pediatrik cerrahi derneği BA sınıflandırması

(Siyah renk, atretik bölgeleri temsil ediyor)

Japon Pediatrik Cerrahi Derneği'nin sınıflandırması, BA'nın prognozunu değerlendirmede daha spesifik olup, bu alanda önemli bir rehberdir. Ancak, bu yöntemin uygulanması zor olabilir. Her BA'lı çocuk için spesifik bir sınıflandırma yapmak güçtür. Bu durum, klinik çalışmalar için sınırlı bir yol gösterici potansiyeline sahiptir.⁴⁸

2.7.5 Fransız Sınıflandırması:

Chardot ve arkadaşları 2013 yılında, rezidüel ekstrahepatik safra yollarının anatomik morfolojisine dayalı olarak Fransız BA sınıflandırmasını geliştirmiştir. Bu sınıflandırma şu şekildedir:

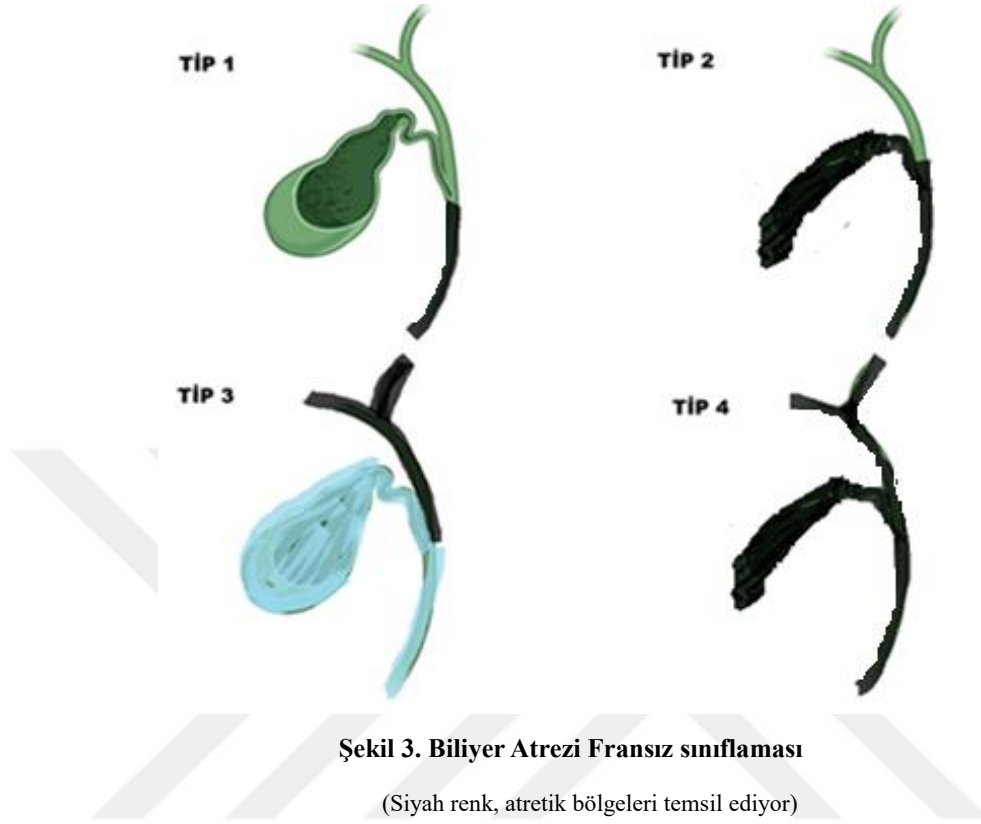
Tip 1: Koledokla sınırlı atrezi.

Tip 2: Karaciğer hilumunda bir kist bulunur ve yetersiz beslenen intrahepatik safra kanallarıyla iletişim halindedir.

Tip 3: Safra kesesi, sistik kanal ve koledok patenttir.

Tip 4: Tüm ekstrahepatik safra kanallarının atrezisidir.

Bu sınıflandırma, Kasai sınıflandırmasına oldukça benzerdir. ⁴⁹ (Şekil 3).



2.8. Patogenez

Biliyer atrezi fatal ve tedavi masrafları yüksek bir hastalıktır. Hastalığın gelişim mekanizmaları hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Son dönemde yapılan birçok çalışma, BA'nın tek bir hastalık olmadığını, aksine karaciğer dokusunda ve safra yollarında oluşan inflamasyona bağlı olarak fibrozisin geliştiğini ve bu süreçte çeşitli faktörlerin ortak bir sonucu olduğunu öne sürmektedir.^{50,51} Biliyer atrezinin patogenezinde çeşitli etiyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında intrauterin veya perinatal viral enfeksiyonlar, immünolojik enflamasyon, diğer otoimmün/genetik faktörler, toksik maruziyet, anormal duktal plate yeniden şekillenmesi, gelişmekte olan safra ağacına yönelik vasküler veya metabolik zarar ve pankreatikobiliyer malunion gibi faktörler yer almaktadır.⁵²

Viral ajanlar arasında, reovirüs tip 3 enfeksiyonu, rotavirüs, sitomegalovirüs (CMV), papillomavirüs ve Epstein-Barr virüsü, BA'nın olası etiyolojik ajanlarıdır.1984

yılında yapılan çalışmada BA'lı 10 hastanın 4'ünde CMV enfeksiyonu ve hastaların %55'inin karaciğerinde reovirüs enfeksiyonu bulunmuştur.⁵³

Biliyer atrezi nedenleri arasında viral enfeksiyonların yanında çevresel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Bitkisel kaynaklı bir izoflavonoid olan biliatreson, çevresel faktörlerden biri olarak görülmüş ve çiftlik hayvanlarında ortaya çıkmıştır. Çiftlik hayvanlarında sarılıklı yenidoğan ölümünün en erken vakası Sven ve arkadaşları tarafından 1967'de bildirilmiştir. Hayvan otopsilerinde karaciğer sirozu ve kolestaz olduğu görülmüş ve etken olarak biliatreson düşünülmüştür.⁵⁴

Biliyer atrezi ile ilgili birçok genetik mutasyonlar tespit edilmiştir. Özellikle kusurlu morfogenezle sonuçlanan genetik mutasyonlar, muhtemelen hepatik divertikülün embriyonun ön bağırsağından farklılaşması sırasında meydana gelen gelişimsel bir duruma bağlı olarak sendromik BA oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. BA'ya eşlik eden konjenital anomaliler arasında en sık görülenleri; inferior vena kava anomalisi, preduodenal portal ven, intestinal malrotasyon, situs inversus, kardiyak defektler ve polispleni sayılabilir.⁵⁵ İnsanlarda sol-sağ eksenin belirlenmesinde önemli bir rol oynayan CFC1 geninin mutasyonları, sendromik BA'lı birkaç hastada da tespit edilmiştir.⁵⁶ Situs inversus ve safra yolu anomalileri, resesif delesyon içeren transgenik farelerde inversin geni ile ilişkilendirilmiştir. Biliyer atrezi patogenezinde, lenfosit ve makrofaj sitokini olan makrofaj migrasyon inhibitör faktör geninin pleiotropik bir önemi olduğu bildirilmiştir.⁵⁷ Diğer araştırmalar, lateralite genlerindeki anormalliklerin, bazı biliyer atrezi vakalarında transkripsiyon faktörü ZIC3 gibi örneklerle birlikte tespit edildiğini ortaya koymuştur.⁵⁸ Ayrıca keratin-8 ve keratin-18 genlerinde yüksek oranda bulunan polimorfik varyantlar, 18 BA vakasının oluşturduğu bir seride tanımlanmıştır.⁵⁹ Gebeliğin erken dönemlerinde, intrahepatik safra kanalları, intrahepatik portal ven dalları ve ilişkili mezenkim etrafında bir kılıf olan duktal plateden türemiş ilkel hepatositlerden kaynaklanır. Fetal yaşamda duktal plate yeniden şekillenir ve bu, intrahepatik biliyer sistemin oluşumuna yol açar. Bu durum, BA vakalarında biliyer duktüller ile normal birinci trimester fetal safra kanalları arasındaki sitokeratin immün boyamasındaki benzerliklerle desteklenmektedir. Bu bulgular, sendromik olmayan BA'nın hepatik hilumda safra kanalı yeniden şekillenmesinin başarısız olmasıyla ilişkilendirilebileceğini ve fetal safra kanallarının mezenkim tarafından yetersiz desteklenmesi nedeniyle devam ettiğini düşündürmektedir.⁶⁰ Çeşitli çalışmalar, safra kanalı epitel hücrelerinin, yüzeylerindeki

insan lökosit antijenlerinin (HLA) veya hücre içi adezyon moleküllerinin anormal bir şekilde ifade edilmesi nedeniyle immün, inflamatuvar bir saldırıya karşı hassas olup olmadığını araştırmıştır. BA'lı bebeklerde, özellikle de ilişkili malformasyonu olmayanlarda, kontrollere kıyasla HLA-B12 antijeninde üç katından fazla artış tespit edilmiştir. BA'lı hastalarda biliyer epitel hücreleri ve hasarlı hepatositler üzerinde sınıf II HLA-DR antijenlerinin anormal ekspresyonu, bu dokuları sitotoksik T hücreleri veya lokal olarak salınan sitokinlerin immünolojik hasarına karşı daha duyarlı hale getirebilir. Ayrıca, BA'lı hastalarda safra kanalı epitelinde hücreler arası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) artmış ekspresyonu kaydedilmiştir, bu da immün aracılı hasarda rol oynayabilecek bir bulgudur.⁶¹

2.9. Histopatoloji

Biliyer atrezi tanısında histopatolojik inceleme, hastalığın tanısı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde temel rol oynar ^{62,63}. Erken evrelerde karaciğer biyopsisinde en dikkat çeken bulgu, portal alanlarda safra kanalı proliferasyonudur. Bu kanallar genellikle düzensiz, anormal yerleşimli ve yapısal olarak olgunlaşmamış görünümündedir. Bu proliferasyon, biliyer obstrüksiyona verilen reaktif bir yanıttır ^{63,64}. Portal alanlarda lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu yaygın olarak gözlenir. Bu infiltrasyon, zamanla portal fibrozis gelişimine zemin hazırlar ^{64,65}. Hastalık ilerledikçe, portal fibrozis belirginleşir; başlangıçta portal alanlarla sınırlıyken, periportal ve septal fibroze dönüşebilir. Uzun vadede köprüleşme fibrozisi ve siroz gelişimi görülebilir. Bu evrede karaciğer yapısı bozulur ve rejeneratif nodüller oluşabilir ^{62,63,65,66}. İntrahepatik kolestaz, hepatositlerde safra birikimi, safra pigmentli vakuoller ve safra tıkaçları ile karakterizedir. Bu değişiklikler genellikle lobüler düzeyde diffüz dağılım gösterir. ^{63,65,67} Bazı vakalarda, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, apoptoz ve lobüler nekroz gibi parankimal hasar bulguları da izlenebilir. Bu bulgular, obstrüksiyonun şiddeti ve süresiyle ilişkilidir. ^{67,68}

Duktopeni, portal alanlarda bulunması gereken interlobüler safra kanallarının sayıca belirgin şekilde azalması veya tamamen kaybolması durumudur. Başlangıçta proliferasyon baskınken, fibrozis ve inflamasyonun ilerlemesiyle bu kanallar kaybolabilir. Duktopeni, hem tanı hem de prognoz açısından kritik öneme sahiptir ^{64,65,69}.

Duktopeni, yalnızca biliyer atreziye özgü değildir. Alagille sendromu, transplant karaciğer rejeksiyonu, primer biliyer kolanjit ve progresif familial intrahepatik kolestaz) gibi diğer kolestatik hastalıklarda da gözlenebilir. Bu nedenle klinik bulgular, genetik veriler ve diğer histolojik parametrelerle birlikte değerlendirme şarttır.^{64,67}

2.10. Klinik Özellikler

Biliyer atrezili bebekler genellikle sağlıklı doğar ve çoğunlukla doğumdan sonra sarılık, akolik gaita ve koyu renkli idrar gibi belirtiler gösterir.

İdrar renginin ve daha da önemlisi dışkı renginin doğrudan gözlemlenmesi, sarılıklı bebeğin değerlendirilmesinde önemlidir, çünkü akolik dışkı ve koyu renkli idrar genellikle kolestaz ve konjuge hiperbilirubinemi varlığını gösterir. Koyu renkli idrar, suda çözünen bilirubin konjugatlarının atılımından kaynaklanır. İdrar bezinde leke bırakabilir ve dışkıyı kaplayarak dışkı renginin yanlış tanımlanmasına yol açabilir. BA bebeklerde başvuru sırasında beyaz, kil rengi, bej ve hatta sarıya kadar çeşitli renklerde dışkı görülür. Kil rengi veya akolik dışkı BA'nın önemli bir bulgusu olsa da, diğer nedenlere de bağlı olabileceği unutulmamalıdır.⁷⁰

İnatçı sarılığı olan çocuklar, özellikle konjuge bilirubin yüksekliği bulunanlar, BA açısından hemen değerlendirilmeye alınmalıdır. BA'yı, diğer sarılık nedenlerinden kesin olarak ayırabilecek güvenilir tek bir test yoktur. Şüphelenilen hastalarda; tam klinik değerlendirme, kan testleri, görüntüleme çalışmaları ve patolojik değerlendirme yapılmalı ve tüm bu bulgular bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Ancak BA' da kesin tanı kolanjiyografi ile konulur.

Kistik BA'lı bebeklerin yaklaşık %40'ı, genellikle 20 haftalık gebelik civarında yapılan maternal ultrason taramasında görülen kist sayesinde antenatal olarak teşhis edilebilir. Doğum sonrası uygun tedavinin hızla sağlanabilmesi için BA ile koledok malformasyonunun hızlı bir şekilde ayırt edilmesi büyük önem taşır.^{63,70}

Tanı anında bebeklerde, yağ emilim bozukluğuna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Yağda çözünen A, D, E ve özellikle K vitaminlerinin eksikliği, bazı bebeklerde kanama eğilimine yol açabilir. Bu durum, ciddi vakalarda, kafa içi kanama gibi yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Bebeklerde gelişen karaciğer fibrozisi, perinatal dönemde başlar ve zamanla daha kötü hale gelebilir.⁷¹ Bu sebepten dolayı, asit ve

hepatosplenomegali gibi karaciğer fibrozisi ile ilgili belirtiler, geç ortaya çıkan belirtiler olarak kabul edilir ve bu belirtiler genellikle 80-90 günden önce görülmez.

2.10.1. Kan Testleri

BA'lı hastaların, kan tetkiklerinde genellikle hemoglobin ve beyaz küre sayıları normaldir, ancak trombosit sayısı artabilir. Karaciğer biyokimyasal değerlendirmede, konjuge hiperbilirubinemi, hafif artmış Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) ile belirgin şekilde artmış γ -glutamyltranspeptidaz (GGT) görülebilir. BA'da hem direkt hem de indirekt bilirubin seviyeleri yükselir. Alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri, kemik yeniden yapılandırılmasından dolayı bebeklerde ve çocuklarda sıklıkla yükselir. Protein ve albümin seviyeleri genellikle normaldir. Ancak standart serum karaciğer fonksiyon testlerinin özgüllüğü düşüktür.⁷²

Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi (APRI) hesaplanarak karaciğer fibrozisinin bir belirteci ve olası bir prognostik indeks olarak kullanılabilir.⁷² İlk kez Wai ve ark. tarafından kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılmıştır ve $(AST/\text{normalin üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı (trombosit} \times 10^9/L) \times 100$ olarak tanımlanmıştır.⁷³ (Şekil 4)

$$\text{APRI SKORU} = \frac{\frac{\text{AST Değeri}}{\text{AST Üst Sınırı}}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9/L)} \times 100$$

Şekil 4. APRI skoru formülü

Biliyer atrezinin ayırıcı tanısı için, TORCH grubundaki (Toksoplazmoz, diğer virüsler, kızamıkçık, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsü) perinatal enfeksiyonlar taranmalıdır. Ayrıca, alfa-1 antitripsin eksikliği için de tarama yapılmalıdır.⁷¹

2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.10.2.1. Abdominal Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi (USG), BA'dan şüphelenildiğinde ilk yapılan tanısal görüntüleme yöntemidir. USG basit, noninvaziv, hızlı uygulanabilir ve tekrarlanabilir. Birçok vakada USG gereksiz invaziv prosedürleri önler. USG incelemesinin kalitesi uygulayan kişiye bağlıdır. Abdominal USG; karaciğer, safra kesesi, ekstrahepatik safra kanalı ve dalağın incelenmesini ve situs inversus, polispleni/aspleni ve sendromik BA ile ilişkili diğer konjenital anomalilerin varlığının değerlendirilmesini içerir. Normal bebeklerde ekstrahepatik safra kanalını görüntülemek her zaman kolay olmasa da, USG'deki gelişmeler bu kanalın görünürliğini artırmıştır. Ekstrahepatik safra kanalı hiler bölgeden Vater papillasına kadar görülebiliyorsa BA ekarte edilir.⁷⁴

USG'de karaciğer hilumundaki kistleri biliyer dilatasyondan ayırt etmek zor olsa da doğum öncesi ve sonrasında kist boyutunun azalması ve doğum sonrası safra kesesinin atrofiye uğraması durumunda BA'dan şüphelenilmesi gerektiği bildirilmektedir.⁷⁵

Safra kesesi beslenme sonrası kontrakte olur, lümen genişliği ise açlık durumunda artar. Bu yüzden açlık tokluk durumunda ayrı ayrı USG ile değerlendirilmelidir. Beslenme sonrası safra kesesinin küçülmemesi BA'yı akla getirmelidir.⁷⁶ Portal bifurkasyonun ventral tarafında bir ekojenitenin varlığı trianguler kord (TK) işareti olarak adlandırılır. Histolojik olarak TK, karaciğer hilumundaki rezidüel fibröz obstrüktif dokudan kaynaklanmaktadır. 1990-2015 yılları arasında yapılan 20 çalışmanın metaanalizinde, Zhou ve arkadaşları TK işaretinin BA tanısı için duyarlılığının %74 ve özgüllüğünün %97 olduğunu bildirmiştir. Hafif BA vakalarında, TK işareti USG'de erken evrede tespit edilemeyebilir, ancak hastalık geliştikçe daha belirgin hale gelir. Zhou ve arkadaşları kalınlığın >2 mm olmasının pozitif bir bulgu olarak kabul edilmesini önermiştir.^{77,78} Ghost triadı BA hastalarında USG'de safra kesesinde üç bulgunun aynı anda saptanması durumunda kullanılan bir terimdir. Bu bulgular; atrezik safra kesesi uzunluğu 19 mm altında olması, ince irregüler kontur, belirsiz duvar ile pürüzsüz ekojenik mukoza eksikliği olmasıdır.⁷⁹ Kayma dalgası elastografisi, karaciğer fibrozunun bir ölçüsü olarak karaciğer sertliğini ölçmek için nispeten yeni bir tekniktir. Kayma dalgası elastografisi, TK işareti ve anormal safra kesesi, BA tanısı koymada yararlı olduğu gösterilmiştir.^{80,81}

2.10.2.2. Hepatobiliyer Sintigrafi

Hepatobiliyer sintigrafi, yenidoğan kolestazında özellikle BA tanısında önemli bir rol oynar. Hastaya, Tc99m-iminodiasetik asit (IDA) gibi bir radyoaktif madde intravenöz olarak verilir. Bu madde hastanın karaciğeri tarafından metabolize edilir ve intestinal sisteme aktarılır. Radyoaktif madde verildikten sonra aralıklı gama kamera ile görüntüler alınır. Görüntülerde radyoaktif maddenin karaciğerden safra kesesine ve safra kanallarına oradan da ince bağırsaklara geçişi değerlendirilir. Hepatobiliyer sintigrafide, radyonüklidin karaciğerden sindirim kanalına atıldığıının doğrulanması safra sisteminin açıklığını gösterir ve BA'yı ekarte eder.⁸²

2.11. Tedavi

2.11.1. Kasai Portoenterostomisi

Hasta sırtüstü yatırılır, operatif kolanjiyografi yapılmasına uygun olacak şekilde ameliyat masasına yerleştirilir. Laparoskopik ya da açık cerrahi ile intraoperatif kolanjiyografi çekilir. Laparoskopik olarak umbilikus'tan girilir ve karaciğerin, safra kesesinin ve safra yollarının durumu değerlendirilir. Safra kesesine perkütan iğne ile girilerek kontrast madde verilir ve skopi eşliğinde görüntü alınır.^{83,84} Tanı konduktan sonra, cerrahın tercihine bağlı olarak sağ subkostal veya ters L insizyon yapılır.(Şekil 5)



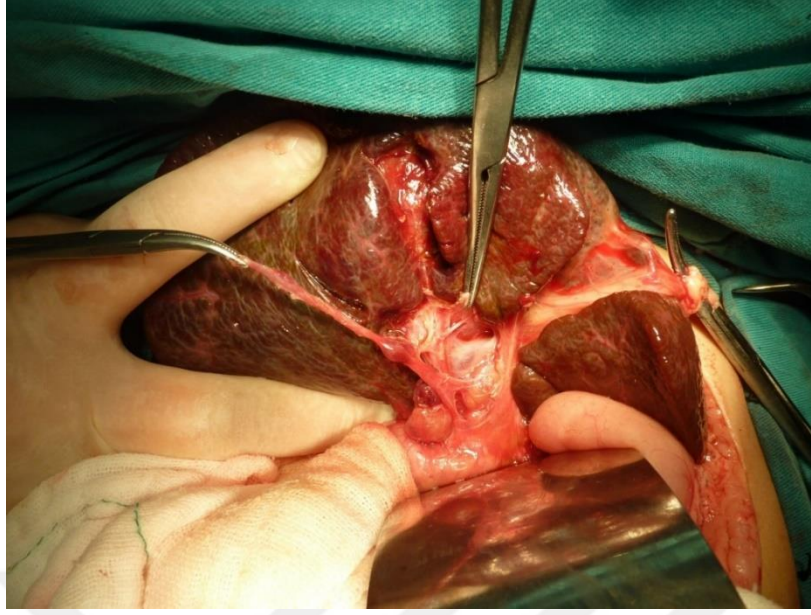
Şekil 5. BA ameliyat kesilerinden, sağ subkostal insizyon (siyah ile belirtilen hatta sola uzanabilir)

(Çukurova Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Ameliyathane Fotoğraf Arşivi'nden alınmıştır.)

İlk olarak dalak aranır ve sol üst karın bölgesi incelenir. Dalağın bulunmaması veya çoklu dalak tespiti, cerrah için malrotasyon, preduodenal portal ven ve kesintili inferior vena kava gibi önemli anomaliler konusunda uyarıcı olabilir. Sol üst karın bölgesinin

değerlendirilmesi sırasında nazogastrik tüpün doğru pozisyonu da kontrol edilir ve tüp anesteziist tarafından sabitlenir. Ardından karaciğer, safra yapıları ve porta incelenir. BA'da, karaciğer genellikle yeşilimsi renkte, nodüler ve fibrotik olabilir. Bu bulgu, karaciğerin pürüzsüz ve koyu kahverengi renkte olduğu neonatal hepatitte görülmez. BA olan birçok bebekte kontrakte, fibrotik bir safra kesesi bulunur. Rudimenter ve fibröz bir safra kesesi görülürse ve lümende belirgin bir açıklık yoksa, BA tanısı doğrulanmış olur ve operasyon porta diseksiyonu ile devam edebilir.

Safra kesesi normal görünüyorsa veya lümende bir açıklık hissediliyorsa, porta diseksiyonuna geçmeden önce ek intraoperatif tanısal işlemler yapılmalıdır. Bu durumda, safra kesesinin lümeni içindeki sıvı bir intravenöz kanül ile çekilebilir. Eğer berrak, safrasız sıvı geliyorsa, kolanjiyogram yapmadan porta diseksiyonuna devam edilebilir. Ancak, eğer aspire edilen sıvı daha koyu renkliyse veya tanıya ilişkin şüpheler varsa, bu durumda bir kolanjiyografi yapılmalıdır. Kontrast madde normal salin ile 1:1 oranında seyreltilir ve safra ağacının açıklığını veya tıkanıklığını değerlendirmek için kolanjiyogram kateteri ile enjekte edilir. Eş zamanlı floroskopi çekilir. Eğer kontrast madde duodenuma ve intrahepatik safra kanallarına serbestçe akarsa, safra ağacının açıklığı tespit edilmiş ve BA tanısı dışlanmış demektir. Bu durumda karaciğer biyopsisi yapılarak operasyon tamamlanır. Bazen kontrast madde, safra kesesine ve distal ortak safra kanalından duodenuma serbestçe akabilir, ancak intrahepatik safra kanallarının proksimaline geçemeyebilir. Bu durum, distal ortak safra kanalının bir 'bulldog' klemp ile tıkanmasını ve kolanjiyogram kateterinin yeniden enjekte edilmesini gerektirir. Bu manevra, distal akış direnci düşük olduğunda başlangıçta kontrast madde ile görüntülenemeyen proksimal kanalların dolumunu sağlayabilir. Kontrast maddeyi enjekte etmek önemlidir çünkü hızlı bir enjeksiyon basınç altında kontrastın dikişlerin etrafından sızmasına neden olabilir, bu da belirsiz ve kafa karıştırıcı bir kolanjiyograma yol açabilir. Eğer intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları belirlenemezse, cerrah portal diseksiyon ile devam etmek zorunda kalır. Portal veni ortaya çıkarmak için karaciğerin yukarı doğru çekilmesi, kritik yapıların net bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Hepatoduodenal ligamentin üzerindeki periton açılarak bu bölgedeki yapılar net bir şekilde tanımlanır. (Şekil 6)

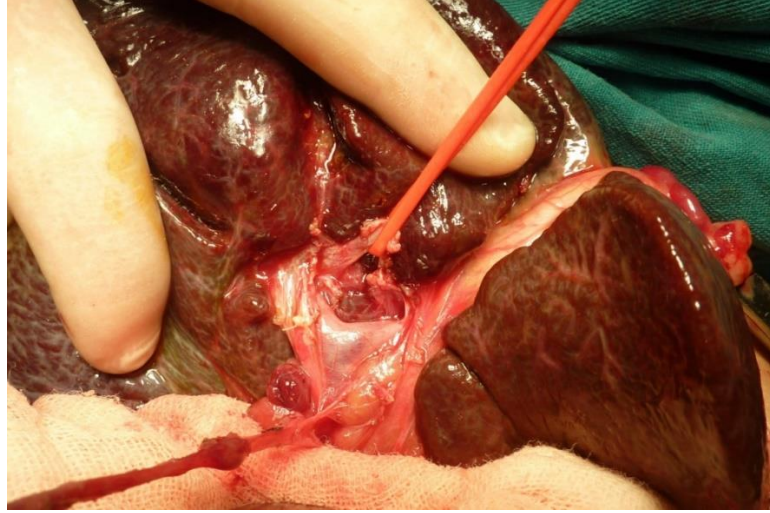


Şekil 6. BA ameliyat görüntüsü, karaciğer serbestlenmesi (Karaciğerin bağları kesilerek serbest hale getirilir)

(Çukurova Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Ameliyathane Fotoğraf Arşivi'nden alınmıştır.)

Genellikle burada distal ortak safra kanalının fibröz kalıntısı bulunur. Bu kalıntı, hepatoduodenal ligamentin ön dış kısmında tanımlanabilir ve izole edilir. Aberan hepatik arterlerin yaralanmaması için dikkat edilmelidir. Sağ ve sol hepatik arterleri korumak için diseksiyon genellikle alandan uzağa doğru yapılır. Bu sırada safra kesesi kalıntısı da ekstrahepatik biliyer kalıntının geri kalanıyla birlikte karaciğerden uzaklaştırılır. Diseksiyon proksimale doğru devam ettikçe, safra kalıntısı ana portal venin sol ve sağ dallarına çatallanan bir fibrotik doku konisine dönüşür. Bu, porta diseksiyonu sırasında önemli bir dönüm noktasıdır ve diseksiyonun hedefi olmalıdır. Kanamayı önlemek için birkaç küçük portal ven dalını kontrol etmek gerekebilir. Biliyer doku kalıntılarının belirlenememesi ve portal alanda düzensiz veya dejeneratif doku bulunması diseksiyonu zorlaştırabilir.

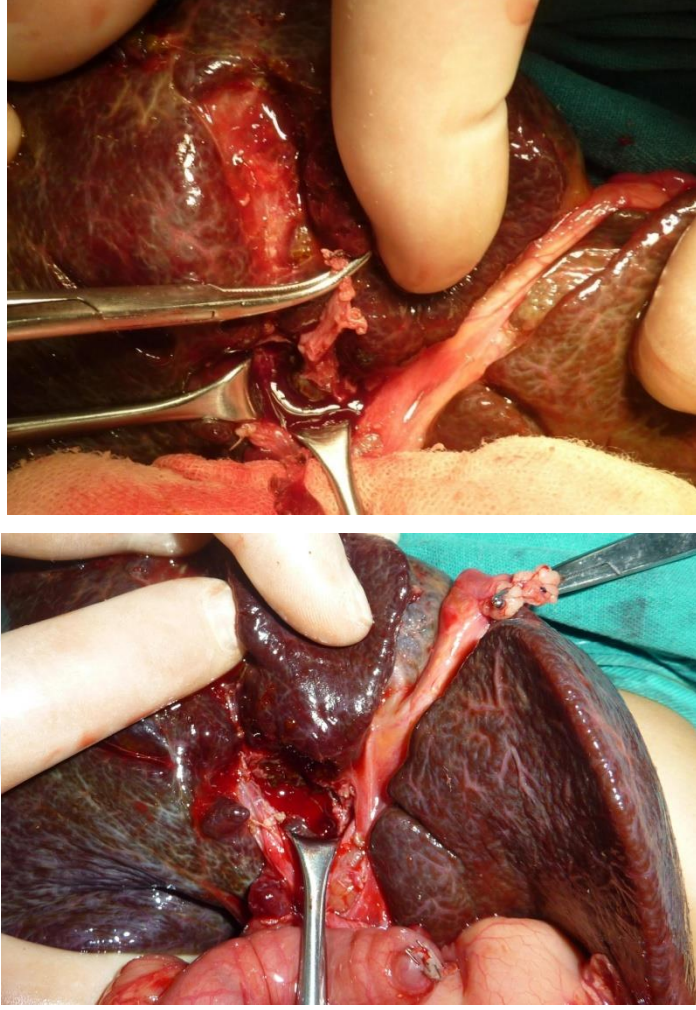
Portal venin çatallanması bir işaret olarak kullanılır ve biliyer kalıntılar ile portal plağın net bir şekilde tanımlanmasının zor olduğu durumlarda özellikle dikkat edilir. (Şekil 7)



Şekil 7. BA ameliyat görüntüsü, portal diseksiyon - Portal venin ikiye ayrıldığı bölge serbestleştirilir, kaudat lobuna yönelik dallar bağlanarak kesilir

(Çukurova Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Ameliyathane Fotoğraf Arşivi'nden alınmıştır.)

Fibröz doku ve portal plak belirlendikten sonra, fibröz doku dikkatlice çekilir ve keskin bir makas veya bıçakla kesilir. Karaciğer parankimine derinlemesine kesmekten kaçınılmalıdır çünkü karaciğer parankimine derin kesiler, portal plak düzeyindeki ince intrahepatik safra duktüllerinin tahribine yol açabilir; bu da postoperatif safra drenajını olumsuz etkileyebilir. Transekte edilen portal plate kanaması, bölgeye cerrahi bir sünger yerleştirilerek kontrol edilir. Portal plate diseksiyonunda koter kullanımından kaçınılmalı ve minimumda tutulmalıdır, çünkü bu yapı prosedürün başarısı için gerekli ince duktülleri içerir. Elde edilen cerrahi numune patolojik değerlendirme için gönderilir. (Şekil 8)



Şekil 8. Portal diseksiyon - Atretik safra kesesi ve safra yolları, hilustaki fibrotik doku ile birlikte çıkarılır

(Çukurova Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Ameliyathane Fotoğraf Arşivi'nden alınmıştır.)

Tamamlanmış bir porta diseksiyonundan sonra, proksimal jejunum bulunur ve Treitz ligamentinin yaklaşık 20 santimetre distalinden kesilir. Sağ üst kadranda distal uç kesildikten sonra, distal jejunal uç 40 santimetre uzunluğunda ölçülür. Proksimal uç, ölçülen jejunal ansa uç-yan anastomoz yapılır. Roux bacağı'nın kesilen ucu, sağ üst kadranda, transvers mezokolonun avasküler kısmında oluşturulan küçük bir defekten dikkatlice sağ üst kadrana getirilir. Roux bacağı'nın yan tarafı açılır ve portoenterostomi oluşturulur. İlk olarak, posterior sütür hattı emilebilir sütürlerle yerleştirilir ve düğümler lümen içinde bağlanır. Bu sütürler, portal dokuyu yaralamadan veya etkilemeden dikkatlice uygulanmalıdır. Posterior sütürler tamamlandıktan sonra, anterior sütürler de benzer bir özenle yerleştirilir. Kapatmadan önce, Roux bacağı'nın anastomozu sırasında

oluşan mezenterik defekt kapatılmalı ve Roux bacağı, transvers mezokolon üzerindeki defektin kenarlarına sağlam bir şekilde sabitlenmelidir. Bu adımlar, iç herniasyon riskini önlemeye ve Roux bacağına sağ üst kadranda gerilimsiz şekilde tutmaya yardımcı olur. Portoenterik anastomozun yakınına dren yerleştirilir ve genellikle bir karaciğer biyopsisi yapılır. Karın daha sonra standart yöntemlerle kapatılır.^{7,13,85,86}



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma (Etik Kurul Karar No: 44, Ek Karar No: 57) ;2007-2023 yılları arasında BA tanısı ile ameliyat edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesinin yanı sıra tez kapsamında patoloji preparatlarının, uzman bir patolog tarafından yeniden değerlendirilmesini içermektedir.

3.1. Çalışma Değerlendirilmesi

Çalışmaya 1 Ocak 2007 – 20 Ekim 2023 tarihleri arasında BA tanısı almış ve ameliyat edilmiş olan hastalar dahil edildi. Ameliyat edilen 64 hasta bulundu. İki hastanın dosya verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 62 hasta dahil edildi.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. Nativ karaciğeri ile hayatına devam edenler, iyi prognoz olarak kabul edildi ve Grup A olarak tanımlandı. Eksitus veya karaciğer nakli olan hastalar, kötü prognoz olarak kabul edildi ve Grup B olarak adlandırıldı.

Biliyer atrezi ön tanısında önemli bir faktör olan sarılığın, doğum sonrasında ne zaman başladığı, kimin farkettiği, sarılık nedeniyle hastaneye başvuru zamanı değerlendirildi. İlk kan tetkikleri (hastanemizde veya dış merkezde), viral paneller ve eşlik eden konjenital anomaliler gibi parametreler incelendi.

Her hastanın abdominal USG bilgileri değerlendirildi. USG’de; karaciğer ve dalak ekojenitesi ve büyüklükleri, dalak anomalileri, safra kesesinin durumu, açlık tokluk durumunda safra kesesinin boyut değişimi, portal ven anomalisi, trianguler kord işareti, alınan notlar ve radyoloji raporları üzerinden değerlendirildi. Hepatobiliyer sintigrafi sonuçları değerlendirildi.

Hastaların, ameliyat bulguları değerlendirildi. Kolangiografi tipi, BA tipi ve ameliyat esnasında fark edilen ek anomaliler değerlendirildi. Kasai operasyonunda, karaciğer hilusundaki fibrotik dokunun çıkarılması ve jejunumun porta hepatis anastomozu ile ilgili bulgular değerlendirildi. Operasyon sırasında karaciğer ligamentlerinin kesilmesi, portal diseksiyonun derinliği(yüzeyel,orta ve 1 cm üstü) ve genişliği(dar,porta hepatis sınırlı, geniş), Roux-en-Y anastomozu bacak uzunluğu,

jejunojejunostomi anastomozuna antireflü cerrahisinin eklenip eklenmediğine ilişkin veriler değerlendirildi.

Kasai portoenterostomisi sırasında porta hepatis'teki fibroz dokunun diseksiyonu, anastomozun başarı şansını doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle diseksiyon derinliği, çalışmada üç gruba ayrılarak (yüzeyel, orta ve 1 cm üstü) değerlendirildi. Yüzeyel diseksiyon: Sadece yüzeysel fibroz dokunun çıkarılıp, portal plağa sınırlı müdahale yapılan. Orta derinlikte diseksiyon: Portal plak düzleminden yaklaşık 1 cm derinliğe kadar yapılan disseksiyonlardı. Derin diseksiyon: Portal düzlemin 1 cm'den daha derinlerine ulaşılan, özellikle safra kanal artıklarının veya portal kanal yapılarının yoğun fibrozis altında yer aldığı durumlarda uygulanan. Diseksiyon genişliğini de transvers eksene yayılımına göre 3 grupta inceledik. Dar diseksiyon: Portal alanın sadece merkezi bölümüne sınırlı, genellikle 5 mm'den az enlemesine diseksiyon. Porta Hepatisle sınırlı diseksiyon: yalnızca Porta Hepatis'in anatomik sınırlarıyla sınırlı, sağ ve sol portal dallara tam yayılım sağlanmadan ama merkezi alan yeterince eksplore edilerek uygulanan diseksiyonlardı ve yaklaşık 5–10 mm genişlikte diseksiyondur. Geniş diseksiyon: Porta Hepatis'in dışına çıkılarak uygulanan diseksiyondur. Genellikle 1 cm'den daha fazla transvers yayılım mevcuttu ve karaciğerin sağ ve sol loblarından çıkan safra kanallarının bulunduğu anatomik alanlara kadar genişletildiği diseksiyonlar olarak tanımlandı.

Ameliyat sonrası takip süreleri, laboratuvar sonuçları uzun dönem sağkalım verileri ek ameliyatlar veya müdahaleler değerlendirildi. Postoperatif kortikosteroid tedavisi kaçınıcı gün başladığı ve verilen doz miktarı karşılaştırıldı. Hastaların ameliyat sonrası gaita rengi takibi ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması değerlendirildi. Postoperatif komplikasyon açısından redo-cerrahi, brid ileus, safra kaçağı, insizyon komplikasyonları, kolanjit atakları değerlendirilmesi yapıldı. (Tablo 1)

Tablo 1. Biliyer atrezi nedeniyle ameliyat edilen hastalarda araştırılan özellikler

Cinsiyet(Kız/Erkek)
Gestasyonel yaş
Doğum ağırlığı
Doğum ayı
Şikayet
Sarılık
Kimin farkettiği (Anne Baba / Doktor / Diğer)
Sarılık başlama yaşı
Doğumdan beri mevcudiyeti
Sarılık nedeniyle doktora gitme yaşı(Gün)
Akolik gaita
Koyu idrar
Laboratuvar parametreleri (Preoperatif/Postoperatif/Taburculuk Öncesi/1. Ayda/3.Ayda)
Viral panel
USG parametreleri
Ameliyat
Ameliyat yaşı(Gün)
Peroperatif kolanjiografi
BA tipi(Japon)(Tip1/ Tip2 /Tip3)
Ameliyat tekniği
Komplikasyon
Steroid tedavisi, dozu ve başlama günü
APRI skoru
Sarılık klirensi değerlendirmesi:
Histopatolojik değerlendirme(Fibrozis Derecesi, Safra Kanalı Proliferasyonu, Kolestaz,DPM)

APRI skor hesaplamasında Wai formülü kullanıldı. ⁷³ Birden fazla laboratuvar verisi mevcutsa, operasyon tarihine en yakın sonuçlar seçildi. Hastanemizde laboratuvar incelemesi için Beckman Coulter firmasının A45800 Modüler sistemi kullanıldı. Yaş aralığı 29-364 gün olan hastalarda AST güven aralığı 15--60 U/L ile normal dağılım gösterdi. Bu nedenle bu çalışmada APRI hesaplamasında AST'nin üst sınırı olarak 60 U/L kullanıldı.

Eski patoloji preparatları çıkarıldı. Hastaların patoloji preparatları Olympus BX46 mikroskop ile x40 ve x100 büyütme ile tüm preparat alanları kıdemli patolog tarafından

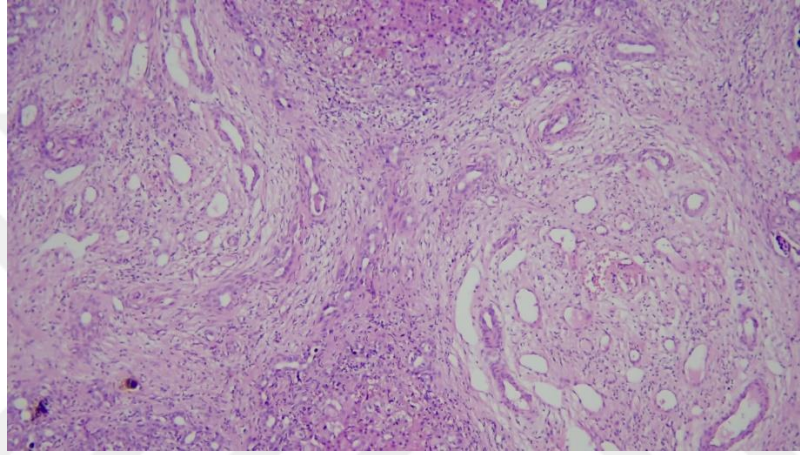
tekrar incelendi. İncelenirken kullanılan kriterler fibrozis, safra kanalı proliferasyonu, kolestatik ve duktal plate malformasyon dereceleri idi.⁸⁷

1- Fibrozis Derecesi

Derece 1: Portal alanların %50'sinden azını içeren köprüleşme fibrozu

Derece 2: Portal alanların %50'sinden fazlasını içeren köprüleşme fibrozu

Derece 3: Siroz- nodüler yapı bozulması ile birlikte portal alanların %50'sinden fazlasını içeren köprüleşme fibrozu^{87,88} olarak derecelendirildi. (Şekil 9)



Şekil 9. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Fibrozis (Yaygın fibrozis ve duktal plate malformasyonu alanları (Sol alt ve sağ üst köşede kolestatik tıkaçlar- Fibrozis Derecesi:3))

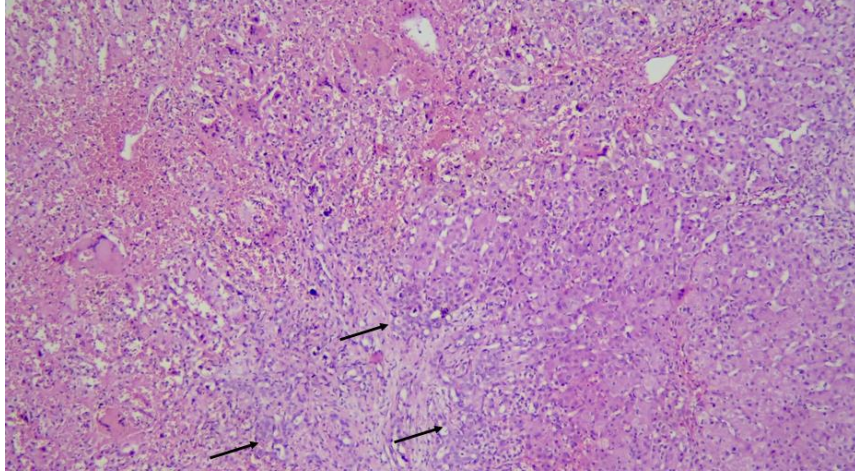
2-Safra Kanalı Proliferasyonu

Derece 1 (Hafif) : Portal alanlarda ve lobüllerin kenarında hafif küçük safra kanalı hiperplazisi

Derece 2 (Orta) : Portal alanlarda ve lobüllerin kenarında, sürekli bir dağılım ve lobüler uzantı ile belirgin hiperplazi ve iki ila üç katmanlı yapıların oluşumu

Derece 3 (Şiddetli) : Derece 2 ile aynı lezyonlar, ancak üçten fazla katman veya ağ benzeri yapılar^{87,88, 89}

olarak derecelendirildi. (Şekil 10)



Şekil 10. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Safra duktuler proliferasyonu (Okla belirtilen yerler: Safra Kanalı Proliferasyonu Derecesi: 3)

3-Kolestaz

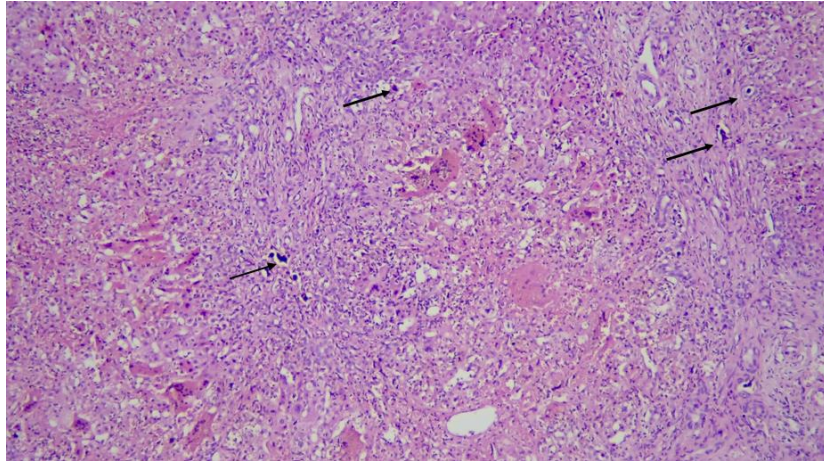
Derece 0: birikim yok

Derece 1: Sentrilobüler hepatositlerde safra birikimi

Derece 2: Sentrilobüler ve periportal hepatositlerde veya portal alanlarda safra birikimi

Derece 3: Safra enfarktlarının varlığı^{87,90}

Olarak derecelendirildi. (Şekil 11)



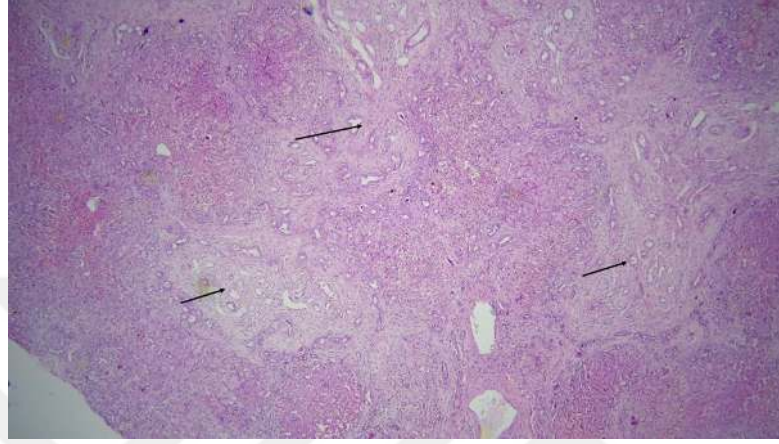
Şekil 11. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Kolestaz (Okla belirtilen yerler:Kolestatik tıkaçlar, Kolestaz Derecesi:3)

4-Duktal Plate Malformasyon (DPM)

Derece 0: DPM yok

Derece 1: DPM mevcut^{87,88,89,90,91}

olarak derecelendirildi. (Şekil 12)



Şekil 12. Karaciğer biyopsisi patoloji görüntüleri: Duktal plate malformasyonu alanları(DPM Derecesi:1)

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik varsayımını karşılayan sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunuldu ve gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı farklılıklar tespit edildiğinde, post-hoc analizler Tukey HSD testi ile gerçekleştirildi. Normallik varsayımını karşılamayan veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı, anlamlı farklılıkların ardından Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizler yapıldı.

Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında örneklem büyüklüğüne bağlı olarak Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman istatistiksel olarak fark analizi uygulandı. APRI skorları, karaciğer enzim düzeyleri ve sağkalım sonuçları arasındaki ilişkiler bu yöntemle değerlendirildi. Mortalite ve cerrahi sonuçları öngören parametrelerin eşik değerlerini belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi

yapıldı. APRI, ALT, AST, TBL ve DBL gibi parametreler için eğri altındaki alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve optimal kesim noktaları hesaplandı. Tüm testlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ROC eğrisi analizlerinde optimal cut-off değerleri Youden indeksi ile belirlendi.



4. BULGULAR

1 Ocak 2007 – 20 Ekim 2023 tarihleri arasında BA tanısı alan ve dosya verilerine ulaşılan 62 hasta bulunmaktadır. Hastalar prognoza göre gruplandırıldığında; 19 hasta nativ karaciğerle yaşamına devam etti(Grup A), 7 hasta karaciğer nakli oldu ve 36 hasta öldü(Grup B). Hastaların 32'si kız (51,6%), 30'u erkekti (48,4%). Cinsiyete göre gruplara ayrıldığında kızlarda 19 hasta öldü veya karaciğer nakil (Grup B) oldu, 13 hasta ise nativ karaciğerle (Grup A) yaşamına devam etti. Erkeklerde ise 24 hasta öldü veya karaciğer nakil oldu, 6 hasta nativ karaciğerle yaşamına devam etti. İstatiksel olarak cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p=0,094$) (Tablo 2).

Tablo 2. BA hastalarının cinsiyete göre prognoz değerlendirilmesi

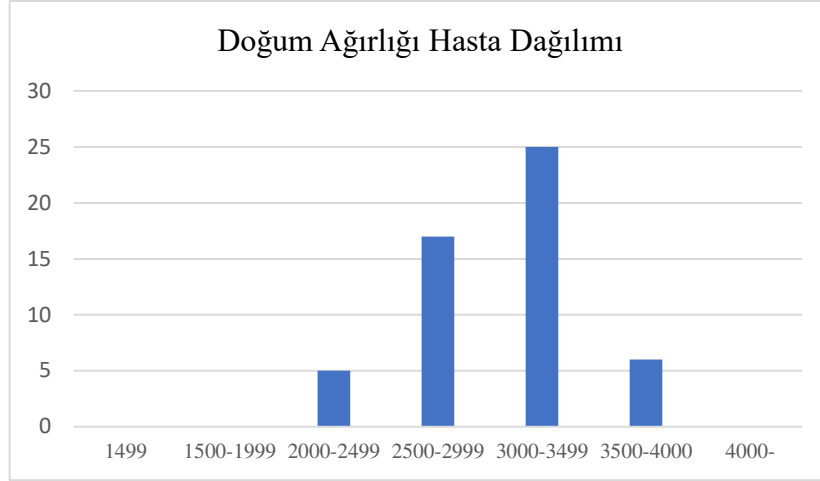
Cinsiyet	Grup A	Grup B	p değeri
Kız n=32 (51,6%)	13 (%68,4)	19(%44,2)	0,094
Erkek n=30 (48,4%)	6 (%31,6)	24(%55,8)	
Toplam n=62	19	43	

Doğum haftası ortalama $37,8 \pm 1,2$ ortanca 38'di. Grup A'nın ortalama doğum haftası $37,6 \pm 1,3$; Grup B'nin ortalama doğum haftası $37,9 \pm 1,2$ idi. Doğum haftası ile prognoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0,094$) (Tablo 3).

Tablo 3. BA hastalarının doğum haftasına göre prognoz değerlendirilmesi

Doğum haftası	Grup A (Ortalama $\pm$ SD)	Grup B (Ortalama $\pm$ SD)	p değeri
(Total ortalama: $37,8 \pm 1,2$)	$37,6 \pm 1,3$	$37,9 \pm 1,2$	0,418

Hastalar doğum ağırlığına göre, en çok 3000 ile 3499 gr arasındaydı (Şekil 13) .



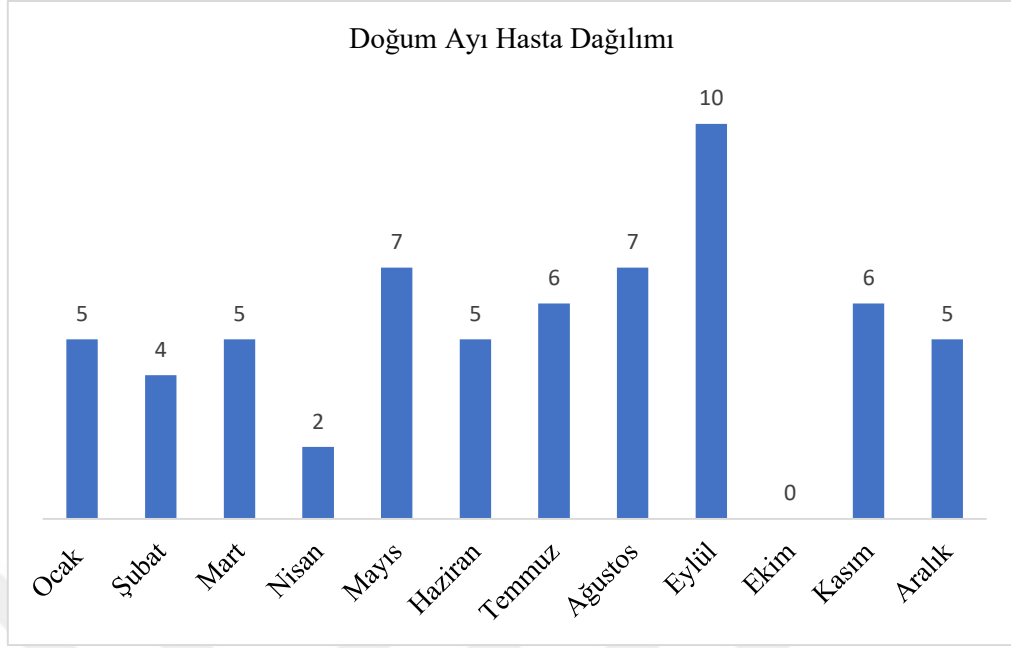
Şekil 13. Doğum ağırlığı hasta dağılımı

Doğum ağırlığı, Grup A’da $3140,6 \pm 332,2$ gr; Grup B’de ortalama $2923,2 \pm 354,1$ gramdı. Düşük doğum ağırlığı, hastaların prognozunu istatistiksel olarak olumsuz etkilemektedir. ($p=0,033$)(Tablo 4).

Tablo 4. BA hastalarının doğum ağırlığına göre prognoz değerlendirmesi

Doğum Ağırlık (g)	Grup A (Ortalama $\pm$ SD)	Grup B (Ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Toplam Ortalama: $2993 \pm 359,1$	$3140,6 \pm 332,2$	$2923,2 \pm 354,1$	0,033

BA’lı hastalarımızda, en fazla doğum ayı eylülüdür. Ekim ayında ise doğan hastamız olmadı. (Şekil 14).



Şekil 14. Doğum ayı hasta popülasyonu dağılımı

Kış mevsiminde doğan 14 hastamız mevcuttu. Üç hasta Grup A, 11 hasta Grup B'de idi. İlkbahar mevsiminde doğan 14 hastamız mevcuttu. İki hasta Grup A'da, 12 hasta Grup B'de idi. Yaz mevsiminde doğan 18 hastamız mevcuttu. Bunlardan 10 hastamız Grup B'de idi. Sonbahar mevsiminde ise 16 hastamız doğmuştu bunlardan 8 hasta Grup A'da, 10 tanesi grup B'de idi. Hastaların genel değerlendirmesinde, doğum mevsimi ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,232$) (Tablo 5).

Tablo 5. BA hastalarının mevsimsel farklılıkları

		Grup A	Grup B	Toplam
Kış	Sayı	3(%21,4)	11(%78,6)	14(%100)
İlkbahar	Sayı	2(%14,3)	12(%85,7)	14(%100)
Yaz	Sayı	8(%44,4)	10(%55,6)	18(%100)
Sonbahar	Sayı	6(%37,5)	10(%62,5)	16(%100)
Toplam	Sayı	19(%30,6)	43(%69,4)	62(%100)

Hastalarımızda ortalama sarılık başlama yaşı $11,1 \pm 13,2$ gündü. Grup A’da ortalama $12,7 \pm 14,4$ gündü; Grup B’de ortalama $10,3 \pm 12,7$ gündü. Sarılık başlama zamanının, prognoz üzerinde anlamlı etkisi yoktu ($p=0,516$) (Tablo 6).

Tablo 6. Sarılık başlama zamanına göre BA hastaları

	Grup A (Ortalama $\pm$ SD)	Grup B (Ortalama $\pm$ SD)	p değeri
Sarılık başlama zamanı (gün)	$12,7 \pm 14,4$	$10,3 \pm 12,7$	0,516

Hastaların şikayetleri, akolik gaita, koyu idrar ve sarılık bulguları üzerinden incelendi. Bir hastanın akolik gaita şikâyeti verisine ulaşılamadı. Hastaların, %73,8’inde(45 hasta) akolik gaita mevcut olarak belirtilmişti. Sadece 14 hastanın idrar rengi verileri elde edilebildi ve bunların tamamının idrarı koyu renkteydi. Hastaların tamamında başvuru anında sarılık mevcuttu. Sarılığı fark eden kişiler hastaların 48’inde (%77,4) anne – baba, 14’ünde (%22,6) doktor olmuştur. Hastaların 13’ünde (%21) sarılık doğumun ilk günlerinden beri mevcut olup; 49 (%79) hastanın sarılığı doğum sonrası dönemde gelişmiştir. Hastalar şikayet durumlarına göre değerlendirildiğinde prognozla; sarılığın doğumdan beri mevcut olup olmamasının, sarılığı kimin fark ettiğinin, akolik gaitanın ve koyu idrarın olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Şikayet ile prognoz arasındaki ilişki

		Grup A	Grup B	p değeri
Akolik gaita	var n=45	17 (%89,5)	28 (%66,7)	0,061
	yok n=16	2 (%10,5)	14 (%33,3)	
Sarılığı kim fark etti	anne-baba n=48	15 (%78,9)	33 (%76,7)	0,848
	doktor n=14	4 (%21,1)	10 (%23,3)	
Sarılık doğumdan beri mevcut	evet n=13	3 (%15,8)	10 (%23,3)	0,506
	hayır n=48	16 (%84,2)	33 (%76,7)	

Hastaların hastanemizde veya dış merkezde bakılan ilk tetkik sonuçlarında; total bilirubin ortalama $10,7 \pm 4,2$ mg/dl; direkt bilirubin ortalama $6,5 \pm 2,8$ mg/dl; AST ortalama

220,2±179,1 U/L ve ALT ortalama 119,4±91,1 U/L idi. İlk yapılan tetkiklerden yalnızca serum direkt bilirubin düzeyinin prognoza anlamlı etkisi olduğu bulundu. (p=0,004) (Tablo 8).

Tablo 8. BA hastalarının ilk başvuruda yapılan tetkik sonuçları

	Ortalama±S.D.	Grup A Ortalama ± SS	Grup B Ortalama ± SS	p değeri
Total Bil.	10,7±4,2	9,1 ± 3,6	11,4 ± 4,3	0,061
Direk Bil.	6,5±2,8	4,8 ± 1,6	7,1 ± 2,9	0,004
AST	220,2±179,1	184,9 ± 185,8	234,0 ± 176,9	0,357
ALT	119,4±91,1	105,4 ± 79,6	124,8 ± 95,6	0,476

CMV IgM pozitif olan hasta sayısı 27, negatif olan hasta sayısı 33 idi. CMV IgM pozitifliği ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,387). Toksoplazma IgM yalnızca 1 hastada pozitif. Rubella IgM, Herpes Simpleks Virüsü 1-2 IgM, AntiHBs Ag, Total AntiHBc gibi viral seroloji parametreleri negatif bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. BA hastalarında nativ karaciğerle sağkalım durumuna göre Ig panel sonuçları

		Grup A	Yüzde %	Grup B	Yüzde %	p değeri
CMV IgM	<i>Negatif</i> n:33(%55)	12	%63,2	21	%51,2	0.387
	<i>Pozitif</i> n:27(%45)	7	%36,8	20	%48,8	
Toksoplazma IgM	<i>Negatif</i> n:58(%98,3)	18	%100	40	%97,6	
	<i>Pozitif</i> n:1(%1,7)	0	%0	1	%2,4	

Hastaların 42'sinde konjenital anomali saptanmazken; malrotasyon 7, ASD 3, VSD 1, PFO 2, sol arkus aorta 1, AV kanal defekti 1, parsiyel pulmoner dönüş anomali 1, situs inversus 1, portal ven anomali 4, aspleni 1, jejunal atrezi 1, duodenal atrezi 1, anuler pankreas 2 , eklem deformitesi 1 hastada görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. BA hastalarında saptanan ek konjenital anomaliler ve dağılımı *

	Sayı
<i>Yok</i>	42
<i>Malrotasyon</i>	4
<i>ASD</i>	2
<i>ASD-VSD</i>	1
<i>Duodenal atrezi, malrotasyon</i>	1
<i>Jejunal atrezi, situs inversus, AV kanal defekti, tek atriyum</i>	1
<i>Jejunal atrezi, malrotasyon</i>	1
Diğer konjenital anomaliler <i>Malrotasyon, predudenal portal ven, aspleni</i>	1
<i>Malrotasyon, anüler pankreas, preduodenal portal ven</i>	1
<i>Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomali, pulmoner HT, eklem deformitesi</i>	1
<i>PFO</i>	4
<i>PFO, sol arcus aorta</i>	1
<i>PREDUODENAL portal ven</i>	1
<i>PREDUEDENAL portal ven, anüler pankreas, splenozis, malrotasyon</i>	1

* Her hasta ayrı ayrı yazılmıştır.

İzole BA ve malformasyon bulunduran hasta grupları arasında prognoz açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,165) (Tablo 11).

Tablo 11. BA'lı hastalarda konjenital anomali türlerine grupların karşılaştırılması

	İzole (n=42)		Malformasyon (n=20)		p değeri
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Grup A	16	%37,5	3	%15	0,165
Grup B	26	%62,5	17	%85	

Altmış bir hastanın USG raporuna ulaşıldı. Hastaların USG rapor verileri değerlendirildiğinde 27 hastanın açlık ve tokluk durumunda yapılmış ultrasonu mevcuttu. Üç hastada (%4,9) polispleni, 3 hastada (%4,9) portal ven anomali mevcuttu. Karaciğeri homojen görülen 45 hasta (%73,8) heterojen görülen 16 hasta (%26,2) vardı. Portal hipertansiyon 4 hastada (%7) görülmüştü. Splenomegali 19 (%32,8), hepatomegali 21 (%34,4) ve asit 9 (%14,8) hastada mevcuttu. Trianguler kord (TK) işareti yalnızca 4 (%6,5) hastada belirtilmişti, 58 hastada (%93,5) TK hakkında herhangi bir bilgi mevcut değildi. Safra kesesi 31 hastada (%50) görülmüştü ve açlık tokluk safra kesesinde değişim yalnızca 2 hastada (%3,2) vardı. Prognoz USG parametreleri üzerinden

değerlendirildiğinde; hepatomegali (p=0,280), polispleni (p= 0,739), portal hipertansiyon (0,176) portal ven anomalisi (p=0,126), karaciğer ekojenitesi (p=0,915), splenomegali (p=0,938) ve asit (p=0,180) ile prognoz arasında anlamlı bir istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. BA hastalarında sağkalım durumuna göre ultrasonografi bulguları

		Grup A		Grup B		p değeri
		(n=19)		(n=42)		
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Polispleni	Var	0	%0	3	%7,1	0,232
	Yok	19	%100	39	%92,9	
Portal ven anomalisi	Var	0	%0	3	%7,1	0,232
	Yok	19	%100	39	%92,9	
KC ekojenite	Homojen	13	%68,4	32	%76,2	0,523
	Heterojen	6	%31,6	10	%23,8	
Portal HT	Var	0	%0	3	%7	0,546
	Yok	17	%100	36	%93	
Splenomegali	Var	5	%29,4	14	%34,1	0,727
	Yok	12	%70,6	27	%65,9	
Asit	Var	2	%10,5	7	%16,6	0,180
	Yok	17	%89,5	35	%84,4	
Triangüler kord işareti	Var	2	%10,5	2	%7,7	0,735
	Bilinmiyor	17	%89,5	40	%92,3	
Hepatomegali	Var	4	%21	16	%39	0,280
	Yok	15	%79	25	%61	
Safra kesesi	Var	11	%57,8	19	%45,2	0,303
	Yok	8	%42,	23	%54,8	
Açlık tokluk safra kesesi değişikliği	Var	2	%5,6	0	%0	0,430
	Yok	15	%41,7	10	%38,5	
	Bilinmiyor	19	%52,8	16	%61,5	

Gaitada sterkobilinojen değerlendirmesi yalnızca 3 hastaya (%4,8) yapılabilmiş olup onlarda da negatif sonuçlanmıştır. Preoperatif karaciğer biyopsisi yalnızca bir

hastaya aile isteği doğrultusunda yapılmıştır. HİDA sintigrafisi yalnızca 11 hastaya yapılabilmiş olup tamamında bağırsağa geçiş görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. BA hastalarında preoperatif test sonuçları

		Sayı	Yüzde %
Gaita tetkik (Strerkobilurojen)	Negatif	3	%4,8
	Pozitif	0	%0
	Bakılmadı	59	%95,2
Diagnostik KC biyopsisi	Var	1	%1,6
	Yok	61	%98,4
Sintigrafi geçiş	Var	0	%0
	Yok	11	%17,7
	Çekilmedi	51	%82,3

Klinik formlarına göre fetal ve perinatal olarak hastaları gruplandırdığımızda; 13 hasta (%21) fetal grup, 49 hasta (%79) perinatal grup idi. Prognoz açısından BA tiplerini kıyasladığımızda; fetal grupta Grup A'da 3, Grup B'de 10 hasta vardı. Perinatal grupta, 16 hasta Grup A'da, 33 hasta Grup B'de idi. Klinik tiplendirme ile prognoz arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,743$).

Japon Biliyer Atrezi Derneği sınıflandırmasına göre ayrılan hasta oranları, 6 hasta (%9,5) tip 1, 13 hasta (%20,6) tip 2 ve 43 hasta (%69,8) tip 3 idi. Hastaları gruplandırdığımızda ise tip1 hasta grubunda, Grup A'da 3, Grup B'de 3 hasta; tip 2 hasta grubunda Grup A'da 4, Grup B'de 9 hasta; tip 3 hasta grubunda, Grup A'da 12, Grup B'de 31 hasta, mevcuttu. Japon Biliyer Atrezi Derneği'nin tiplendirmesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,182$) (Tablo 14).

Tablo 14. BA tipleri- prognoz ilişkisi

		Grup A (n=19)	Grup B (n=43)	p değeri
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Klinik tip	<i>Fetal (n=13 (%21))</i>	3 (%38,5)	10 (%61,5)	0,743
	<i>Perinatal (n=49 (%79))</i>	16 (%42,9)	33 (%57,1)	

		Grup A (n=19)		Grup B (n=43)		p değeri
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Japon sınıflandırması	<i>Tip 1 (n:6(%9,7))</i>	3	%15,7	3	%7	0,182
	<i>Tip 2 (n:13(%21))</i>	4	%21	9	%21	
	<i>Tip 3 (n:43(%69,4))</i>	12	%69,3	31	%72,1	

Grup A hastalarda ortalama ameliyat yaşı $65,6 \pm 22,2$ gündü. Grup B hastalarda ortalama $78 \pm 33,2$ gündü. Daha erken ameliyat yaşının, prognoz üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bulundu. ($p=0,048$)(Tablo 15)

Tablo 15. BA hastalarında ameliyat zamanı ile prognoz karşılaştırması

	Grup A (Ortalama $\pm$ SS)	Grup B (Ortalama $\pm$ SS)	p değeri
Ameliyat yaşı (gün)	65,6 $\pm$ 22,2	78,0 $\pm$ 33,2	0,048

Hastaların operasyon notları değerlendirildiğinde per-operatif kolanjiyografi uygulaması 32 hastaya (%52) laparoskopik, 18 hastaya (%29) laparotomi ile uygulandı. Hastaların 12'sine (%19) kolanjiyografi uygulanmadı. İntraoperatif değerlendirmelerinde 12 hastanın safra kesesi mevcuttu, 18 hastada safra kesesi bulunamadı ve 32 hastanın safra kesesi fibrotikti. Proksimal safra yolu 5 hastada vardı ve 2 hastada ise kistik yapı halindeydi. Distal safra yolu 13 hastada (%20,6) vardı. Pankreatik kanal görüntülenmesine dair bulgular hiçbir hasta dosyasında yoktu. Per-operatif kolanjiyografi bulgularının prognoza etkisi araştırıldığında; laparoskopik veya laparotomi yapılmasının

ve safra kesesinin olup olmamasının veya fibrotik olmasının, prognoza etkisi istatistiksel olarak bulunmadı ($p=0,122$ ve $p=0,357$). Proksimal ve distal safra yollarının olup olmamasının da prognoza etkisi bulunmadı. ($p=0,101$ ve $p=0,817$) (Tablo 16).

Tablo 16. BA hastalarında prognoz durumuna göre per-operatif kolanjiyografi ve cerrahi bulgular

		Grup A (n=19)		Grup B (n=43)		p değeri
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Per-op kolanjiyografi	<i>Laparoskopik</i>	13	%69,2	19	%43,2	0,122
	<i>Laparotomi</i>	4	%19,2	14	%32,4	
	<i>Yok</i>	2	%11,5	10	%24,3	
Safra kesesi	<i>Var</i>	4	%21,1	7	%16,2	0,357
	<i>Yok</i>	4	%21,1	15	%34,8	
	<i>Fibrotik</i>	11	%57,8	21	%48,8	
Proksimal safra yolu	<i>Var</i>	3	%15,8	1	%2,3	0,101
	<i>Yok</i>	16	%84,2	40	%93	
	<i>Kistik</i>	0	%0	2	%4,6	
Distal safra yolu	<i>Var</i>	4	%21,1	9	%20,9	0,817
	<i>Yok</i>	15	%78,9	34	%79	

Üç hastanın dikiş bilgisine ulaşılamadı. Grup A hasta grubunda 2 hastada 4/0 poliglaktin, 15 hastada 5/0 poliglaktin, 1 hastada 6/0 poliglaktin kullanıldı. Grup B’de 34 hastada 5/0 poliglaktin, 6 hastada 6/0 poliglaktin, 1 hastada 5/0 emilebilen monofilaman sentetik sütür (poliglikonat) kullanıldı. Gruplar arası kullanılan dikiş materyali açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,164$). (Tablo 17)

Grup A’da, 18 hastada diseksiyon porta hepatisle sınırlı ve 1 hastada geniş diseksiyon yapıldı. Grup B’de, 1 hastada dar, 38 hastada porta hepatiste sınırlı ve 4 hastada geniş diseksiyon yapıldı. Gruplar arası diseksiyon genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,396$). (Tablo 17)

Bir hastanın diseksiyon derinliği bilgisine ulaşılamadı. Grup A’da, 2 hastada yüzeysel, 17 hastada orta düzey diseksiyon yapılmıştı. Grup B’de 2 hastada yüzeysel, 37

hastada orta düzey ve 2 hastada ise 1 cm üstü diseksiyon yapılmıştı. Gruplar arası diseksiyon derinliği açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,435$). (Tablo 17)

Grup A'da, 3 hastada jejunojejunostomi anastomozuna antireflü prosedür uygulandı, 16 hastada yapılmadı. Grup B'de ise 4 hastada antireflü prosedür uygulandı, 39 hastada yapılmadı. Gruplar arası antireflü mekanizması açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,978$). (Tablo 17)

Grup A hastaların barsak anastomozu 3'ü el ile 16'sı stapler ile yapıldı. Grup B'de ise, 7 hastada barsak anastomozu el ile 36 hastada stapler ile yapıldı. Gruplar arası anastomoz tekniği açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,606$). (Tablo 17)

Dört hastanın insizyon bilgisine ulaşılamadı. Grup A'da, 4 hastada sağ subkostal; 14 hastada sola uzanan sağ sol subkostal ve 1 hastada ters L insizyon kullanıldı. Grup B'de, 7 hastada sağ subkostal, 29 hastada sola uzanan sağ subkostal, 3 hastada ters L insizyon kullanıldı. Gruplar arası insizyon tipi açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,760$) (Tablo 17).

Tablo 17. BA hastalarında prognoz durumuna göre ameliyat teknikleri ve kullanılan materyaller

		Grup A (n=19)		Grup B (n=43)		p değeri
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Dikiş materyali	4/0 poliglaktin	2	%11,1	0	%0	0,193
	5/0 poliglaktin	15	%83,3	34	%82,9	
	6/0 poliglaktin	1	%0,6	6	%14,6	
	5/0 emilen monofilaman	0	%0	1	%2,5	
Porta diseksiyon genişliği	Dar	0	%0	1	%2,3	0,276
	Porta Hepatis	18	%94,8	38	%88,3	
	Geniş	1	%5,2	4	%9,3	
Porta diseksiyon derinliği	Yüzeysel	2	%10,5	2	%4,9	0,435
	Orta	17	%89,5	37	%90,2	
	1 cm üstü	0	%0	2	%4,9	
Antireflü yapılması	Evet	3	%15,8	4	%9,4	0,935
	Hayır	16	%84,2	39	%90,6	
Anastomoz	El ile	3	%15,8	7	%20,6	0,756
	Stapler ile	16	%84,2	36	%79,4	
İnsizyon tipi	Sağ Subkostal	4	%21,0	7	%17,9	0,830
	Sağ/Sol Subkostal	14	%73,7	29	%74,4	
	Ters L	1	%5,2	3	%7,7	

Her iki grupta birer hastaya redocerrahi yapıldı. Redocerrahinin prognoza etkisi yoktu(p=0,830). Eviserasyon görülen 2 hasta Grup B'deydi. Grup A'da 4 hastada, Grup B'de 1 hastada brid ileus gelişti. Brid ileus ile prognoz arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,271). Grup A'da 1 hastada, Grup B'de 1 hastada safra kaçağı gözlemlendi. Safra kaçağı ile prognoz arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,847). Grup A'da 18

hastanın postoperatif gaitası kolik, 1 hastanın gaitası akolikti. Grup B’de 24 hastanın postoperatif gaitası kolik, 19 hastanın akolikti. Postoperatif gaitanın kolik özellik taşıması ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p:0,006). Beş hastanın tekrarlayan kolanjit olup olmadığı bilgisine ulaşılamadı. Grup A’da 10 hasta tekrarlayan kolanjit ile tedavi aldı; 9 hastada kolanjit atağı olmadı. Grup B’de 19 hasta tekrarlayan kolanjit atağı geçirdi; 19 hastada kolanjit atağı yoktu. Prognoz ile kolanjit sıklığı arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,672) (Tablo 18).

Tablo 18. BA hastalarında prognoz durumuna göre postoperatif komplikasyonlar

		Grup A (n=19)		Grup B (n=43)		p değeri
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Redocerrahi	<i>Var</i>	1	%5,2	1	%2,3	0,830
	<i>Yok</i>	18	%94,8	42	%97,7	
Eviserasyon	<i>Var</i>	0	%0	2	%4,6	
	<i>Yok</i>	19	%100	41	%95,4	
Brid ileus	<i>Var</i>	1	%5,2	4	%9,3	0,271
	<i>Yok</i>	18	%94,8	39	%90,7	
Safra kaçağı	<i>Var</i>	1	%5,2	1	%2,3	0,847
	<i>Yok</i>	18	%94,8	42	%97,7	
Postoperatif kolik gaita	<i>Var</i>	18	%94,7	24	%55,8	0,006
	<i>Yok</i>	1	%5,3	19	%44,2	
Tekrarlayan kolanjit	<i>Var</i>	10	%52	19	%50	0,602
	<i>Yok</i>	9	%48	19	%50	

Preoperatif hastaların ortalama trombosit sayısı mililitrede $(384,79 \pm 183,58) \times 10^3$ idi. Grup B’de preoperatif trombosit sayısı ortalaması $(364 \pm 185,99) \times 10^3$ ve Grup A’da ortalama $(430 \pm 179,75) \times 10^3$ idi. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,317) (Tablo 19). Hastaların postoperatif trombosit sayısı ortalaması mililitrede $(385,76 \pm 215,49) \times 10^3$ idi. Grup A’da ortalama $(478,29 \pm 196,64) \times 10^3$, Grup B’de ise ortalama $(385,76 \pm 219,39) \times 10^3$ idi. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,138) (Tablo 19). Hastaların taburculuk öncesi trombosit sayısı ortalaması mililitrede $(442,91 \pm$

258,82) $\times 10^3$ 'idi. Grup A'da ortalama (457,22 $\pm$ 210,61) $\times 10^3$,Grup B'de ortalama (436,31 $\pm$ 280,59) $\times 10^3$ 'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,460) (Tablo 19). 1. ayda hastaların trombosit sayısı ortalaması (414,38 $\pm$ 194,43) $\times 10^3$ 'idi. Grup A'da ortalama (400,72 $\pm$ 163,58) $\times 10^3$ 'idi ve Grup B'de, 1. ayda trombosit sayısı ortalaması (422,57 $\pm$ 213,06) $\times 10^3$ 'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 19). 3. ayda hastaların trombosit sayısı ortalaması (302,00 $\pm$ 162,26) $\times 10^3$ 'idi. Grup A'da ortalama (296,93 $\pm$ 119,35) $\times 10^3$, Grup B'de 3. ay trombosit sayısı ortalaması (305,62 $\pm$ 189,92) $\times 10^3$ 'idi. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,634) (Tablo 19).

Tablo 19. BA hastalarında trombosit sayıları ile prognoz ilişkisi

Prognoz	Preop Trombosit	Postop Trombosit	Taburculuk Öncesi Trombosit	Trombosit 1.Ay	Trombosit 3. Ay
Grup A	Ortalama	425,00	478,29	457,22	400,72
		$\pm$ 179,75	$\pm$ 196,64	$\pm$ 210,61	$\pm$ 163,58
	Ortanca	430,00	488,00	470,50	364,50
		(103-853)	(166-940)	(104-932)	(106-733)
	n	19	17	18	18
Grup B	Ortalama	384,79	385,76	436,31	422,57
		$\pm$ 185,99	$\pm$ 219,39	$\pm$ 280,59	$\pm$ 213,06
	Ortanca	364,00	323,00	371,00	398,50
		(77-1035)	(88-961)	(103-1441)	(130-938)
	n	43	41	39	30
Total	Ortalama	397,11	412,88	442,91	414,38
		$\pm$ 183,581	$\pm$ 215,49	$\pm$ 258,82	$\pm$ 194,43
	Ortanca	374,00	386,00	394,00	373,00
		(77-1035)	(88-961)	(103-1441)	(106-938)
	n	62	58	57	48
	p Değeri	0,317	0,138	0,460	0,711
					0,634

Preoperatif hastaların ortalama aPTT değeri 32,45 $\pm$ 6,04 sn'idi. Grup A'da preoperatif aPTT değeri ortalaması 31,68 $\pm$ 6,67 sn ve Grup B'de 32,79 $\pm$ 5,79 sn'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı(p=0,510) (Tablo 20). Hastaların postoperatif aPTT değeri ortalaması 40,63 $\pm$ 22,11 sn'idi. Grup A'da ortalama 37,17 $\pm$ 8,24 snGrup B'de ise ortalama 42,18 $\pm$ 26,05 sn'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,504) (Tablo 20). Hastaların taburculuk öncesi aPTT değeri ortalaması 31,04 $\pm$ 6,45

sn'idi. Grup A'da ortalama 33,16 $\pm$ 7,25 sn, Grup B'de ortalama 29,83 $\pm$ 5,78 sn'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,140$) (Tablo 20). Tüm hastaların 1. ayda aPTT değeri ortalaması 33,04 $\pm$ 9,38 sn'idi. Grup A'da aPTT değeri ortalaması 32,27 $\pm$ 4,87 sn ve Grup B'de ortalama 33,59 $\pm$ 11,71 sn idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,651$) (Tablo 20). Tüm hastaların 3. ayda aPTT değeri ortalaması 31,45 $\pm$ 6,37 sn'idi. Grup A'da Nakil veya eksitus grubunda aPTT değeri ortalaması 31,60 $\pm$ 6,21 sn ve Grup B'de ortalama 31,33 $\pm$ 6,67 sn'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,905$) (Tablo 20).

Tablo 20. BA hastalarında aPTT değerleri

Prognoz		Preop aPTT	Postop aPTT	Taburculu k Öncesi aPTT	aPTT 1.Ay	aPTT 3. Ay
Grup A	Ortalama	31,68 $\pm$ 6,67	37,17 $\pm$ 8,24	33,16 $\pm$ 7,25	32,27 $\pm$ 4,87	31,60 $\pm$ 6,21
	Ortanca	30,80 (21,4-50,6)	36,20 (29,1-56,6)	30,50 (25,1-48,9)	32,30 (24,7-39,3)	31,70 (18,6-39,7)
	n	19	13	13	16	15
Grup B	Ortalama	32,79 $\pm$ 5,79	42,18 $\pm$ 26,05	29,83 $\pm$ 5,78	33,59 $\pm$ 11,71	31,33 $\pm$ 6,67
	Ortanca	32,2 (22,3-50)	34,80 (24-157,8)	29,60 (20,9-41,5)	31,35 (21,9-80,6)	30,55 (19,8-49,9)
	n	43	29	23	22	18
Total	Ortalama	32,45 $\pm$ 6,04	40,63 $\pm$ 22,11	31,04 $\pm$ 6,45	33,04 $\pm$ 9,38	31,45 $\pm$ 6,37
	Ortanca	31,15 (21,4-50,6)	34,95 (24-157,8)	30,30 (20,9-48,9)	31,70 (21,95-80,6)	30,80 (18,6-49,9)
	n	62	42	36	38	33
	p Değeri	0,510	0,504	0,140	0,651	0,905

Preoperatif tüm hastaların ortalama INR değeri 1,24 $\pm$ 0,45'idi. Grup A'da preoperatif INR değeri ortalaması 1,13 $\pm$ 0,11 ve Grup B'de ortalama 1,24 $\pm$ 0,45 'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,181$) (Tablo 21). Tüm hastaların postoperatif INR değeri 1,37 $\pm$ 0,49'idi. Grup A'da ortalama 1,36 $\pm$ 0,27, Grup B'de ise ortalama 1,38 $\pm$ 0,59 'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,329$) (Tablo 21). Taburculuk öncesi INR değeri tüm hastaların ortalaması 1,16 $\pm$ 0,18'idi. Grup A'da

ortalama 1,15+/-0,19, Grup B’de ortalama 1,16+/-0,19’idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,875) (Tablo 21). Tüm hastaların 1. ayda INR değeri ortalaması 1,23+/-0,44’idi. Grup A’da INR değeri ortalaması 1,06+/-0,14 ve Grup B’de ortalama 1,35+/-0,53 ’idi. İki grup arasında istatistiksel fark mevcuttu (p=0,011) (Tablo 21). Tüm hastaların 3. ayda INR değeri ortalaması 1,38+/-0,46’idi. Grup A’da INR değer ortalaması 1,26+/-0,28 ve Grup B’de ortalama 1,48+/-0,55 ’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,397) (Tablo 21).

Tablo 21. BA hastalarında INR değerleri

	Prognoz	Preop INR	Postop INR	Taburculuk Öncesi INR	1. Ay INR	3. Ay INR
Grup A	Ortalama	1,13 +/-0,11	1,36 +/-0,27	1,15 +/- 0,19	1,06 +/-0,14	1,26 +/- ,28
	Ortanca	1,11	1,32	1,09	1,04	1,14
		(0,92-1,40)	(1,02-2,20)	(0,91-1,55)	(0,76-1,29)	(0,96-1,90)
	n	19	16	14	17	14
Grup B	Ortalama	1,29 +/-0,52	1,38 +/-0,59	1,16 +/- 0,19	1,35 +/-0,53	1,48 +/-0,55
	Ortanca	1,16	1,30	1,13	1,15	1,27
		(0,93-4,10)	(0,98-4,10)	(0,97-1,76)	(0,96-2,70)	(0,94-2,70)
	n	43	29	23	22	19
Total	Ortalama	1,24 +/-0,45	1,37 +/-0,49	1,16 +/-0,18	1,23 +/- 0,44	1,38 +/-0,46
	Ortanca	1,13	1,30	1,11	1,11	1,17
		(0,92-4,10)	(0,98-4,10)	(0,91-1,76)	(0,76-2,70)	(0,94-2,70)
	n	62	45	37	39	33
	p Değeri	0,181	0,329	0,875	0,011	0,397

Preoperatif tüm hastaların ortalama ALT değeri 137,70+/-97,93 U/L’idi. Grup A’da preoperatif ALT değeri ortalaması 93,34+/-47,09 U/L ve Grup B’de ortalama 157,30+/-108,14’idi. İki grup arasında istatistiksel fark mevcuttu (p=0,032) (Tablo 22). Tüm hastaların postoperatif ALT değeri 236,87+/-195,63 U/L’idi. Grup A’da ortalama 190,95+/-114,49 U/L Grup B’de ise ortalama 257,16+/-220,43 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,384) (Tablo 22). Taburculuk öncesi ALT değeri tüm hastaların ortalaması 97,58 +/- 60,88 U/L’idi. Grup A’da ortalama 83,26 +/-47,97 U/L, Grup B’de ortalama 104,22 +/-65,49 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,218) (Tablo 22). Tüm hastaların 1. ayda ALT değeri ortalaması 133,15+/-82,150 U/L’idi. Grup A’da ALT değeri ortalaması 106,89+/-50,22 U/L ve Grup

B’de ortalama 148,40 +/-93,351 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,880) (Tablo 22). Tüm hastaların 3. ayda ALT değeri ortalaması 142,70 +/- 171,62 U/L’idi. Grup A’da ALT değeri ortalaması 82,67+/-47,95 U/L ve Grup B’de ortalama 183,64+/-211,25 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı(p=0,202) (Tablo 22).

Tablo 22. BA hastalarında ALT değerleri

Prognoz	Preop ALT	Postop ALT	Taburculuk Öncesi ALT	1 .ay ALT	3. ay ALT
Grup A	Ortalama	93,34 +/-47,09	190,95 +/-114,49	83,26 +/-47,97	106,89 +/-50,22
	Ortanca	75,50 (34,0-180,0)	163,00 (54-426)	67,00 (11-165)	95,50 (27,0-238,0)
	n	19	19	19	18
					15
Grup B	Ortalama	157,30 +/-108,14	257,16 +/-220,43	104,22 +/-65,49	148,40 +/-93,351
	Ortanca	107,00 (53,0-531,0)	172,00 (54-1190)	104,00 (10-261)	152,00 (8,0-478,0)
	n	43	43	41	31
					22
Total	Ortalama	137,70 +/-97,93	236,87 +/- 195,63	97,58 +/- 60,88	133,15 +/-82,150
	Ortanca	104,00 (34,0-531,0)	168,00 (54-1190)	90,50 (10-261)	119,00 (8,0-478,0)
	n	62	62	60	49
	p Değeri	0,032	0,384	0,218	0,880
					0,202

Preoperatif hastaların ortalama AST değeri 263,40+/-254,32 U/L’idi. Grup A’da preoperatif AST değeri ortalaması 159,67+/-72,25 U/L ve Grup B’de ortalama 309,23+/-290,99 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark mevcuttu (p=0,022) (Tablo 23). Tüm hastaların postoperatif AST değeri ortalaması 656,05+/-559,49 U/L’idi. Grup A’da ortalama 489,95+/-292,69 U/L ve Grup B’de ise ortalama 729,44+/-632,39 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,325) (Tablo 23). Taburculuk öncesi AST değeri tüm hastaların ortalaması 170,41+/-119,07 U/L’idi. Grup A’da ortalama 116,26+/-51,27 U/L ve Grup B’de ortalama 194,90+/-132,75 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı(p=0,002) (Tablo 23). Hastaların 1. ayda AST değeri ortalaması

217,43+/-190,93 U/L idi. Grup A'da AST değeri ortalaması 137,78+/-67,28 U/L ve Grup B'de ortalama 263,67+/-223,04 U/L idi. İki grup arasında istatistiksel fark vardı (p=0,019) (Tablo 23). Hastaların 3. ayda AST değeri ortalaması 191,62+/-211,23 U/L idi. Grup A'da AST değeri ortalaması 144,07+/-133,83 U/L ve Grup B'de ortalama 224,04+/-248,66 U/L idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,237) (Tablo 23).

Tablo 23. BA hastalarında AST değerleri

Prognoz		Preop AST	Postop AST	Taburculuk öncesi AST	1. ay AST	3. ay AST
Grup A	Ortalama	159,67 +/-	489,95 +/-	116,26 +/-	137,78 +/-	144,07 +/-
		72,25	292,69	51,27	67,28	133,83
	Ortanca	144,00	454,00	110,00	116,50	83,00
		(43,0-312,0)	(61,0-1249,0)	(23,0-255,0)	(62,0-329,0)	(34,0-508,0)
n	19	19	19	18	15	
Grup B	Ortalama	309,23 +/-	729,44 +/-	194,90 +/-	263,67 +/-	224,04 +/-
		290,99	632,39	132,75	223,04	248,66
	Ortanca	195,00 (70,0-	504,00	172,00 (50,0-	173,00	135,00 (8,0-
		1488,0)	(41,0-2551,0)	580,0)	(36,0-791,0)	988,0)
n	43	43	42	31	22	
Total	Ortalama	263,40 +/-	656,05 +/-	170,41 +/-	217,43 +/-	191,62 +/-
		254,32	559,49	119,07	190,93	211,23
	Ortanca	170,40	496,50	139,00	149,00	120,00
		(43,0-1488,0)	(41,0-2551,0)	(23,0-580,0)	(36,0-791,0)	(8,0-988,0)
	n	62	62	61	49	37
p Değeri	0,022	0,325	0,002	0,019	0,237	

Preoperatif hastaların ortalama ALP değeri 888,32+/-560,99 U/L idi. Grup A'da preoperatif ALP değeri ortalaması 775,38+/-622,91 U/L ve Grup B'de ortalama 946,61+/-527,48 U/L idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,327) (Tablo 24). Tüm hastaların postoperatif ALP değeri ortalaması 631,38 +/-374,91 U/L idi. Grup A'da ortalama 551,22+/-349,31 U/L, Grup B'de ise ortalama 662,74+/-387,34 U/L idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,458) (Tablo 24). Taburculuk öncesi ALP değeri tüm hastaların ortalaması 462,59+/-262,53 U/L idi. Grup A'da ortalama 516,33+/-301,04 U/L, Grup B'de ortalama 445,32+/-252,53 U/L idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,488) (Tablo 24). Hastaların 1. ayda ALP değeri ortalaması 524,02+/-284,05 U/L idi. Grup A'da ALP değeri ortalaması 456,23+/-234,54 U/L ve

Grup B’de ortalama 565,18+/-306,97 U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,216) (Tablo 24). Hastaların 3. ayda ALP değeri ortalaması 475,72 +/-227,09 U/L’idi. Grup A’da ALP değeri ortalaması 395,69+/-220,82 U/L ve Grup B’de ortalama 540,75+/-217,24U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,087) (Tablo 24).

Tablo 24. BA hastalarında ALP değerleri

Prognoz		Preop ALP	Postop ALP	Taburculuk öncesi ALP	1. ay ALP	3. ay ALP
Grup A	Ortalama	775,38 +/- 622,91	551,22 +/- 349,31	516,33 +/- 301,04	456,23 +/- 234,54	395,69 +/-220,82
	Ortanca	684,50 (251,0-2903,0)	493,00 (137,0-1126,0)	459,00 (159,0-1052,0)	409,00 (175,0-1104,0)	360,00 (166,0-951,0)
	n	16	9	9	17	13
Grup B	Ortalama	946,61 +/- 527,48	662,74 +/- 387,34	445,32 +/- 252,53	565,18 +/- 306,97	540,75 +/- 217,24
	Ortanca	750,00 (269,0-2437,0)	620,00 (232,0-2031,0)	391,00 (69,0-982,0)	482,50 (257,0-1757,0)	504,00 (212,0-980,0)
	n	31	23	28	28	16
Total	Ortalama	888,32 +/- 560,99	631,38 +/-374,91	462,59 +/- 262,53	524,02 +/- 284,05	475,72 +/-227,09
	Ortanca	688,00 (251,0-2903,0)	597,00 (137,0-2031,0)	403,00 (69,0-1052,0)	459,00 (175,0-1757,0)	475,00 (166,0-980,0)
	n	47	32	37	45	29
	p Değeri	0,327	0,458	0,488	0,216	0,087

Preoperatif hastaların ortalama GGT değeri 393,47+/-322,84 U/L’idi. Grup A’da preoperatif GGT değeri ortalaması 393,47+/-322,84 U/L ve Grup B’de ortalama 336,74+/-291,80U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,136) (Tablo 25). Tüm hastaların postoperatif GGT değeri 316,42+/-331,21 U/L’idi. Grup A’da ortalama 397,50 +/-296,42 U/L, Grup B’de ise ortalama 275,88+/-349,21U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,408) (Tablo 25). Taburculuk öncesi GGT değeri tüm hastaların ortalaması 730,31+/-601,47 U/L’idi. Grup A’da ortalama 942,00+/-599,05 U/L, Grup B’de ortalama 619,43+/-586,29U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,153) (Tablo 25). İlk ay sonunda tüm hastaların GGT değeri ortalaması 690,09 +/-453,30 U/L’idi. Grup A’da GGT değeri ortalaması 601,59+/-356,99 U/L ve Grup B’de ortalama 747,96+/-504,81U/L’idi. İki grup arasında istatistiksel fark

bulunmadı(p=0,272) (Tablo 25). Hastaların 3. ayda GGT değer ortalaması 306,03+/-249,48'idi. Grup A'da GGT değer ortalaması 306,03+/-249,48 U/L ve Grup B'de ortalama 315,21+/-242,09U/L'idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,850) (Tablo 25).

Tablo 25. BA hastalarında GGT değerleri

Prognoz		Preop GGT	Postop GGT	Tabruculuk öncesi GGT	1. ay GGT	3. ay GGT
Grup A	Ortalama	489,19 +/-358,72	397,50 +/-296,42	942,00 +/- 599,05	601,59 +/- 356,99	296,85 +/- 265,48
	Ortanca	358,00 (78,0-1156,0)	347,50 (100,0-015,0)	948,00 (100,0-1991,0)	567,00 (101,0-598,0)	252,50 (21,0-829,0)
	n	16	8	11	17	14
Grup B	Ortalama	336,74 +/-291,80	275,88 +/-349,21	619,43 +/-586,29	747,96 +/-504,81	315,21 +/-242,09
	Ortanca	225,00 (24,0-1397,0)	137,00 (26,0-1397,0)	603,00 (24,0-2503,0)	572,00 (26,0-1955,0)	314,50 (25,0-641,0)
	n	27	16	21	26	14
Total	Ortalama	393,47 +/- 322,84	316,42 +/- 331,21	730,31 +/- 601,47	690,09 +/- 453,30	306,03 +/- 249,48
	Ortanca	245,00 (24,0-1397,0)	181,00 (26,0-1397,0)	652,00 (24,0-2503,0)	567,00 (26,0-1955,0)	252,50 (21,0-829,0)
	n	43	24	32	43	28
	p Değeri	0,136	0,408	0,153	0,272	0,850

Preoperatif tüm hastaların ortalama TBL değeri 10,19+/-3,63 mg/dl'idi. Grup A'da preoperatif TBL değeri ortalaması 8,09+/-2,26 mg/dl, Grup B'de ise ortalama 11,11+/-3,75 mg/dl'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,002) (Tablo 26). Tüm hastaların postoperatif TBL değeri ortalaması 9,44+/-3,55 mg/dl'idi. Grup A'da ortalama 7,29+/-2,77 mg/dl, Grup B'de ise ortalama 10,38+/-3,47 mg/dl 'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,007) (Tablo 26). Taburculuk öncesi TBL değeri tüm hastaların ortalaması 8,41+/-4,16 mg/dl 'idi. Grup A'da ortalama 5,99+/-2,22 mg/dl, Grup B'de ise ortalama 9,50+/-4,39 mg/dl'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,002) (Tablo 26). Tüm hastaların 1.ayda TBL değeri ortalaması 8,62+/-6,34 mg/dl'idi. Grup A'da TBL değeri ortalaması 5,31+/-3,76 mg/dl, Grup B'de ise ortalama 10,43+/-6,76 mg/dl'idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı

(p=0,007) (Tablo 26). Tüm hastaların 3. ayda TBL değeri ortalaması 10,45+/-9,40 mg/dl idi. Grup A’da TBL değeri ortalaması 5,19+/-6,92 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 14,04+/-9,29 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,002) (Tablo 26).

Tablo 26. BA hastalarında total bilirubin değerleri

Prognoz		Preop TBL	Postop TBL	Tabruculuk Öncesi TBL	1. ay TBL	3 . ay TBL
Grup A	Ortalama	8,09 +/- 2,26	7,29 +/-2,77	5,99 +/-2,22	5,31 +/-3,76	5,19 +/-6,92
	Ortanca	7,60 (5,13-12,25)	7,77 (1,90-11,60)	6,23 (1,50-10,17)	3,66 (1,50-14,14)	1,48 (0,30-22,90)
	n	19	18	19	18	15
Grup B	Ortalama	11,11 +/-3,75	10,38 +/-3,47	9,50 +/-4,39	10,43 +/-6,76	14,04 +/-9,29
	Ortanca	10,00 (5,40-21,70)	9,60 (5,74-20,90)	9,30 (2,47-21,58)	7,70 (1,10-27,00)	13,82 (0,20-27,00)
	n	43	41	42	33	22
Total	Ortalama	10,19 +/-3,63	9,44 +/-3,55	8,41 +/-4,16	8,62 +/-6,34	10,45 +/-9,40
	Ortanca	9,16 (5,13-21,70)	8,85 (1,90-20,90)	7,41 (1,50-21,58)	7,50 (1,10-27,00)	7,44 (0,20-27,00)
	n	62	59	61	51	37
p Değeri		0,002	0,007	0,002	0,007	0,002

Preoperatif tüm hastaların ortalama DBL değeri 6,33+/-2,47 mg/dl idi. Grup A’da preoperatif DBL değeri ortalaması 4,73+/-1,28 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 7,04+/-2,55 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001) (Tablo 27). Tüm hastaların postoperatif DBL değeri ortalaması 6,21+/-2,41 mg/dl idi. Grup A’da ortalama 4,58+/-1,60 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 6,92+/-2,38 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001) (Tablo 27). Taburculuk öncesi DBL değeri tüm hastaların ortalaması 5,27+/-2,46 mg/dl idi. Grup A’da ortalama 3,66+/-1,25 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 6,01 +/-2,53 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001) (Tablo 27). Tüm hastaların 1. ayda DBL değeri ortalaması 5,17+/-3,79 mg/dl idi. Grup A’da DBL değeri ortalaması 3,14+/-2,39 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 6,27+/-3,97 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,004) (Tablo 27). Hastaların 3. ayda DBL değeri ortalaması 6,15+/-5,89 mg/dl idi.

Grup A’da DBL değeri ortalaması 3,03+/-4,37 mg/dl Grup B’de ise ortalama 8,28 +/-5,93 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,002) (Tablo 27).

Tablo 27. BA Hastalarında Direkt Bilirubin Değerleri

	Prognoz	Preop DBL	Postop DBL	Taburculuk öncesi DBL	1. ay DBL	3. ay DBL
Grup A	Ortalama	4,73 +/-1,28	4,58 +/-1,60	3,66 +/-1,25	3,14 +/-2,39	3,03 +/-4,37
	Ortanca	4,80 (2,95-6,84)	4,78 (1,30-6,98)	3,80 (0,85-5,95)	1,95 (0,57-7,20)	0,56 (0,10-15,80)
	n	19	18	19	18	15
Grup B	Ortalama	7,04 +/-2,55	6,92 +/-2,38	6,01 +/-2,53	6,27 +/-3,97	8,28 +/-5,93
	Ortanca	6,00 (3,50-14,56)	6,14 (3,62-14,80)	6,04 (1,30-12,10)	5,26 (0,70-16,00)	5,95 (0,10-18,46)
	n	43	41	42	33	22
Total	Ortalama	6,33 +/-2,47	6,21 +/-2,41	5,27 +/-2,46	5,17 +/-3,79	6,15 +/-5,89
	Ortanca	5,80 (2,95-14,56)	5,90 (1,30-14,80)	4,47 (0,85-12,10)	4,53 (0,57-16,00)	4,03 (0,10-18,46)
	n	62	59	61	51	37
	p Değeri	0,001	0,001	0,001	0,004	0,002

Preoperatif tüm hastaların ortalama albümin değeri 32,69+/-6,52 mg/dl’idi. Grup A’da preoperatif albümin değeri ortalaması 31,23+/-9,46 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 33,3+/-4,74 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,681) (Tablo 28). Tüm hastaların postoperatif albümin değeri ortalaması 27,62+/-4,58 mg/dl idi. Grup A’da ortalama 26,97+/-5,076 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 27,97+/-4,35 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,482) (Tablo 28). Taburculuk öncesi albümin değeri tüm hastaların ortalaması 28,18+/-5,18 mg/dl idi. Grup A’da ortalama 27,43+/-4,81 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 28,58+/-5,39 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,453) (Tablo 28). Tüm hastaların 1. ayda albümin değeri ortalaması 32,91+/-5,11 mg/dl idi. Grup A’da albümin değeri ortalaması 35,10+/-3,98 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 31,55 +/-5,33 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel fark vardı (p=0,019) (Tablo 28). Hastaların 3. ayda albümin değeri ortalaması 31,16+/-5,12 mg/dl idi. Grup A’da albümin değeri ortalaması 34,23+/-4,14 mg/dl, Grup B’de ise ortalama 29,01+/-4,69 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel fark vardı (p=0,002) (Tablo 28).

Tablo 28. BA hastalarında albümin değerleri

Sağkalım		Preop Albümin	Postop Albümin	Tabruculuk Öncesi Albümin	1. Ay Albümin	3. Ay Albümin
Grup A	Ortalama	31,23 +/-9,46	26,97 +/-5,076	27,43 +/-4,81	35,10 +/-3,98	34,23 +/-4,14
	Ortanca	34,00 (4,00-42,84)	27,00 (18,00-36,50)	27,25 (22,00-38,00)	36,30 (27,00-41,86)	33,50 (28,70-43,00)
	n	17	16	18	18	14
Grup B	Ortalama	33,3+/-4,74	27,97 +/-4,35	28,58 +/-5,39	31,55 +/-5,33	29,01 +/-4,69
	Ortanca	34,00 (25,00-47,00)	28,80 (17,00-34,00)	28,00 (19,00-39,00)	31,00 (23,00-42,00)	27,25 (23,00-41,00)
	n	39	30	33	29	20
Total	Ortalama	32,69 +/- 6,52	27,62 +/-4,58	28,18 +/-5,18	32,91 +/-5,11	31,16 +/-5,12
	Ortanca	34,00 (4,00-47,00)	28,00 (17,00-36,50)	28,00 (19,00-39,00)	33,00 (23,00-42,00)	31,45 (23,00-43,00)
	n	56	46	51	47	34
	p Değeri	0,681	0,482	0,453	0,019	0,002

Ameliyat sonrası hastalar ortalama 5,2±1,9 günde beslendi. Tam beslenmeye ortalama 7±2 günde geçildi.

Hastaların 29'u (%47) postoperatif steroid tedavisi almadı. Altı hastaya ilk günde, 4 hastaya 2. gün, 3 hastaya 3. Gün, 6 hastaya 4. gün, 4 hastaya 5. günde 3mg/kg dozdan hidrokortizon başlandı. Bir hastaya 1. gün, 1 hastaya 3. gün, 2 hastaya 4. gün, 6 hastaya 5.gün 2 mg/kg hidrokortizon başlandı (Tablo 29).

Tablo 29. BA ameliyatı sonrası steroid tedavisi

Steroid tedavisi dozu	<i>Almadı</i>	29	%47
	<i>1.gün/3mg/kg</i>	6	%10
	<i>2.gün/3 mg/kg</i>	4	%6,7
	<i>3.gün/3 mg/kg</i>	3	%5
	<i>4.gün /3 mg/kg</i>	6	%10
	<i>5.gün /3 mg/kg</i>	4	%6,7
	<i>1.gün /2 mg/kg</i>	1	%1,7
	<i>3.gün /2 mg/kg</i>	1	%1,7
	<i>4.gün /2 mg/kg</i>	2	%3,3
	<i>5.gün /2 mg/kg</i>	6	%10

İki hastanın steroid tedavisi alıp almadığı bilgisine ulaşılamadı. Hastaları steroid tedavisi alanlar ve almayanlar şeklinde grupladığımızda steroid tedavisi alan 9 hasta ve almayan 10 hasta Grup A'daydı. Grup B'de; 17 hasta steroid tedavisi almadı, 24 hasta steroid tedavisi aldı. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.419$) (Tablo 30).

Tablo 30. BA hastalarında gruplara göre steroid tedavisi

	Steroid tedavisi yok (n=29)	Steroid tedavisi var (n=33)	p değeri
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Grup A	10 (37.0)	9 (27.3)	0.419
Grup B	17 (63.0)	24 (72.7)	

Toplamda 56 hastanın patoloji preparatları yeniden değerlendirildi. Prognoz açısından hastalar karşılaştırıldı.

Fibrozis derecesine göre; 1. derece 10 hasta 2. derece 19 hasta 3. derece 27 hasta vardı. Grup A'da 3 hastada 1. derece fibrozis, 6 hastada 2. derece fibrozis, 8 hastada 3. derece fibrozis vardı. Grup B'de 7 hastada 1. derece fibrozis, 13 hastada 2. derece fibrozis, 19 hastada 3. derece fibrozis vardı. Fibrozis derecesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,990$) (Tablo 31).

Safra kanal proliferasyonu değerlendirmesine göre; 1. derece safra kanal proliferasyonu olan 17 hasta, 2. derece safra kanal proliferasyonu olan 20 hasta ve 3. derece safra kanal proliferasyonu olan 19 hasta bulunmaktaydı. Grup A'da 5 hastada 1. derece safra kanal proliferasyonu, 6 hastada 2. derece safra kanal proliferasyonu ve 6 hastada 3. derece safra kanal proliferasyonu vardı. Grup B'de 12 hastada 1. derece safra kanal proliferasyonu, 14 hastada 2. derece safra kanal proliferasyonu ve 13 hastada 3. derece safra kanal proliferasyonu gözlemlendi. Safra kanal proliferasyonu ile prognoz arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,989$) (Tablo 31).

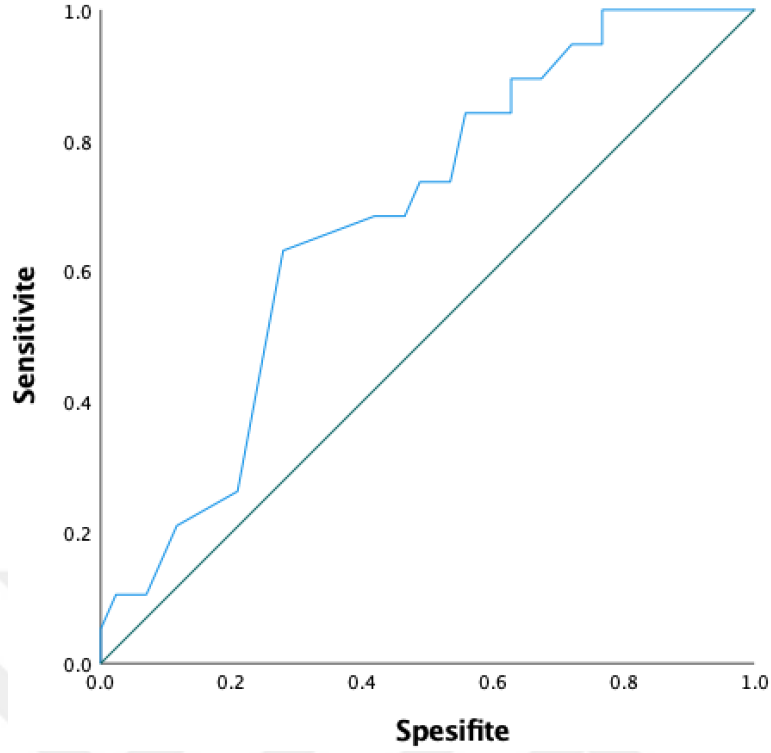
Kolestaz açısından; 1. derece kolestazı olan 22 hasta, 2. derece kolestazı olan 17 hasta ve 3. derece kolestazı olan 17 hasta vardı. Grup A'da 8 hastada 1. derece kolestaz, 5 hastada 2. derece kolestaz ve 4 hastada 3. derece kolestaz tespit edildi. Grup B'de 14 hastada 1. derece kolestaz, 12 hastada 2. derece kolestaz ve 13 hastada 3. derece kolestaz vardı. Kolestaz ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,685$) (Tablo 31).

Duktal plate malformasyonu varlığına göre; duktal plate malformasyonu olmayan 35 hasta ve var olan 21 hasta değerlendirilmiştir. Grup A'da 9 hastada duktal plate malformasyonu yokken, 8 hastada duktal plate malformasyonu vardı. Grup B'de 26 hastada duktal plate malformasyonu yokken, 13 hastada duktal plate malformasyonu bulunuyordu. Duktal plate malformasyonu ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,499$) (Tablo 31).

Tablo 31. BA hastalarında histopatolojik bulgular ile prognoz ilişkisi

		Grup A (n=17)		Grup B (n=39)		p değeri
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Fibrozis derecesi	1	3	%30	7	%70	0,990
	2	6	%31,6	13	%68,4	
	3	8	%29,6	19	%70,4	
Safra kanal proliferasyonu	1	5	%29,4	12	%70,6	0,989
	2	6	%30	14	%70	
	3	6	%31,6	13	%68,4	
Kolestaz	1	8	%36,4	14	%63,6	0,685
	2	5	%29,4	12	%70,6	
	3	4	%23,5	13	%76,5	
Duktal plate malformasyonu	Yok	9	%25,7	26	%74,3	0,499
	Var	8	%38,1	13	%61,9	

Hastaların APRI skoru değerlendirildiğinde 0,65 cut-off değeri %74 sensitivite %52 spesifite ile prognoz belirlemede orta derecede güvenilirlik sunmaktadır (Şekil 14) (Tablo 32).



Şekil 15. APRI skoru prognoz ROC analizi

Tablo 32. APRI skoru ile Prognoz ROC analizi sonuçları

AUC	Sensitivite	Spesifite	Eşik Değer	p değeri	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
0,680	%74	%52	0,65	0,025	0,543	0,817

Hastaların preoperatif TB değeriyle ilk hafta sonundaki TB'nin değerleri oranlanarak ROC analizi yapıldı. Cut-off değeri -%16 belirlendi; yani yüzde 16'lık azalma 6 aylık süreçte TB'nin 2 mg/dl'nin altına ineceğini göstermekteydi (p=0,008) (Tablo 33).

Tablo 33. Sarılık temizlenmesinin postoperatif ilk hafta ile uzun dönem karşılaştırılması ROC analizi sonuçları

AUC	Sensitivite	Spesifite	Eşik Değer	p değeri	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
0.730	%86	%53	-%16	0,008	0,582	0,877

Grup A’da preoperatif APRI skoru ortalaması 0,8+/-0,5, Grup B’de ise ortalama 2,2+/-4,2’idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,035).

Tablo 34. Biliyer Atrezi hastalarında sağkalım durumuna göre APRI skoru

	Grup A (n=19)	Grup B (n=42)	p değeri
APRI Skor Ortalaması	0,8+/-0,5	2,2+/-4,2	0,035

5. TARTIŞMA

Tayvan’da yapılan bir çalışmaya göre term ve preterm bebeklerde 10.000 canlı doğumda BA’nın yıllık insidansı sırasıyla 1,43 ve 2,37 gözlenmiş ve çocukların prematürite doğması, biliyer atrezi olması için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Nativ karaciğerle yaşamını sürdüren term bebeklerin 18 aylık sağkalım oranının (%72,7), prematüre bebeklerin sağkalım oranına (%50) göre, daha yüksek olduğu görülmüştür.⁹² Hollanda’da yapılan başka bir çalışmaya göre de BA, preterm bebeklerde daha sık görülmüştür. Ayrıca BA’lı preterm bebeklerde sarılığın temizlenmesi ve transplantsız sağ kalım oranı daha düşük bulunmuştur.⁹³ Bizim çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu miadında olup ortalama doğum haftası 37.8 idi. Ayrıca nativ karaciğerle yaşayan hastalar ile ölen-nakil yapılan hastaların doğum haftası arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,418$). Bundan dolayı doğum haftası prognozu etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmedi. Doğum haftası açısından, bizim çalışmamızın, literatürle benzer bulguların olmamasının sebebi hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Hastalarımızda ortalama doğum kilosu $2993 \pm 359,1$ gramdı. Grup A hastalarda istatistiksel olarak doğum kilosu yüksekti ($p=0,033$). Japon biliyer atrezi kayıtlarına göre 30 yıllık 3478 adet biliyer atrezi hastaların ortalama gebelik haftası 38,6 olup biliyer atrezi hastaları en sık 1500-1999 gr arasında doğmuştur.¹³ Caton ve ark. göre düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler biliyer atrezi insidansı için en yüksek riskli görülmüştür.⁹⁴ Prognoz açısından ise 2023 yılında Bahreyn’de yapılan 26 hastayı kapsayan çalışmada ise bizim bulgumuza tersine düşük doğum ağırlıklı bireylerin daha uzun süre hayatta kaldığı raporlanmıştır.⁹⁵ Bizim bulgularımız genel olarak literatürle uyumluydu.

Biliyer atrezi hastalığının, hangi mevsimde daha çok olduğu birçok çalışmada irdelenmiştir. Bazı çalışmalar BA insidansında mevsimsellik olmadığını ileri sürerken, diğer çalışmalar belirli aylarda daha yüksek oranlarda olmak üzere önemli mevsimsel farklılıklar bildirmektedir. Fransa ve Japonya’da yürütülen araştırmalarda BA insidansında mevsimsel değişime dair önemli kanıt bulunmamıştır.^{96,97} Yoon ve ark.’nın ABD’de yaptığı çalışma, BA insidansının, Aralık-Mart ayları arasında olan dönemde, Nisan-Temmuz ayları arasında olan döneme göre, daha yüksek olduğunu ve önemli mevsimsel kümelenmeler olduğunu göstermiştir.⁹⁸ Kore’de BA insidansının Batı ülkelerine göre daha yüksek olduğu ve mevsimsel değişimler bildirilmiştir. BA insidansı

Haziran-Ağustos arası, Aralık-Şubat arasına göre, 2 kat daha yüksek bulunmuştur.⁹⁹ Bizim hastalarımızda ise en sık doğum Eylül ayında ve yaz mevsiminde gerçekleşmiştir.

Hastalarımızın kız erkek popülasyonu denkti. (kız/erkek=%51,6/%48,4). Cinsiyet açısından prognoz farklılığı bulunmadı. (p=0,094). Japon Biliyer Atrezi Kayıtlarında ise, oranlar erkek 1171 (%37) kız 1982 (%63) olarak bildirilmiştir¹³. Black ve ark. yaptığı çalışmaya göre de çoğu konjenital anomali erkeklerde daha sık görülürken, biliyer atrezi gibi safra anomalileri kızlarda daha yaygın olarak ortaya çıkmıştır. Prognoz değerlendirildiğinde iki cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁰⁰ Bizim çalışmamız da literatür ile uyumluydu.

Hastaların başvuru anında %73'ünde akolik gaita mevcuttu. Ancak literatüre bakıldığında, biliyer atrezili hastalarda akolik gaitanın daha yüksek oranlarda, %80–95 arasında bildirildiği görülmektedir.^{101,102} Çalışmamızda akolik gaitanın beklenen oranın altındadır. Bunun sebebi ebeveynlerin gaitadaki renk değişimini doğru değerlendirememesi olabilir.

İdrarın koyu rengi bazen akolik olan gaitayı boyayarak kolik gibi yanıltıcı bulgu verdiği unutulmamalıdır. Akolik gaita oranının azlığı buna bağlı oluşabilir. Ayrıca dosya notlarında idrar rengine dair yalnızca 14 hastanın bulgularına ulaşıldı ve bunların tamamının koyu renkli olduğu görüldü. Bundan dolayı idrar rengi için sağlıklı bir değerlendirme yapılamadı.

Hastalarımızın sarılığını ilk farkedenden %77,4 olarak anne-babadır. İlk olarak Tayvan'da başlatılan gaita renk kartı bilgilendirmesi, ailelerin bilinçlendirilmesi açısından önemlidir³⁹. Ailelerin bilinçlendirilmesi ise tanının erken konulması ve erken müdahale imkanı sağlar. Erken teşhis ve müdahale prognoza etki eden en önemli faktörlerden birisidir.

Hastalarımızda 42'sinde ek anomali yokken, 20 hasta da ek anomali mevcuttu. Davenport ve ark. ,Sendromik BA hastalarının izole BA'lı hastalara kıyasla daha düşük sağkalım oranları ve daha yüksek karaciğer nakli gerektirme olasılığı bildirmiştir.¹⁰³ Nio ve ark. BASM hastalarının uzun vadeli sonuçlarını, izole BA'lı hastalarla karşılaştırmış ve HPS (Hepatopulmoner sendrom) gibi sekonder komplikasyonların riski nedeniyle, BASM'li hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini savunmuşlardır.¹⁰⁴ Fanna ve ark. 1986-2015 yılları arasında BASM sendromlu 118 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların nativ karaciğerle yaşama sürelerinin, izole biliyer atrezi hastalarının süresine

göre daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵ Hollanda’da yapılan çalışmada ise 62 hastadan 10 tanesi BASM sendromu olarak değerlendirilmiş ve önceki çalışmalarla çelişerek, izole hastalara göre BASM’li hastalarda prognozda anlamlı bir fark bulunamamış.¹⁰⁶ Çin’de beş merkezden (Tianjin, Pekin, Wuhan, Guangzhou ve Shenzhen) 851 BA hastalar değerlendirilmiş ve izole BA ve konjenital anomalilerle birlikte olan BA olarak iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlara göre, hastaların %4.94’ünde ek konjenital anomali mevcuttur, en yaygın olanları kardiyovasküler anomaliler görülmüştür.¹⁰⁷ Japonyada çok merkezli bir çalışmada ise BASM sendromu olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında sarılık temizlenmesi ve nativ karaciğer ile prognoz açısından anlamlı farklılık bulamamışlar($p=0,140$ ve $p=0,760$).¹⁰⁸ Hastalarımızda ise izole (ek anomali olmayan) grupta 42 hasta sendromik hasta grubunda 20 hasta mevcuttu. Nativ karaciğerle prognoz açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,165$). Bizim çalışmamızda, BA’da ek anomali varlığının, prognozu etkilemediği bulundu.

Birçok çalışma, BA olan hastalarda CMV enfeksiyonunun; ciddi karaciğer hasarı, sarılığın düzelme oranının azalması ve doğal karaciğerle uzun dönem prognozu düşük olmasıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir ve BA hastalarda, CMV enfeksiyonu daha kötü prognozla da ilişkilendirilmiştir.^{109,110,111,112,113,114,115} G Munghate ve ark. yaptığı çalışmada CMV IgM+ ve PCR+ olan bebekler sırasıyla safra kanalı proliferasyonu ve şiddetli safra kanalı fibrozu açısından daha yüksek derecede histopatolojik hasar göstermiştir. Bu nedenle CMV enfeksiyonunun hepatik fibrozisi ağırlaştırdığı düşünülmüştür.¹¹⁶ Bunun tersini savunan ve CMV pozitif ve CMV negatif BA hastalar arasında nativ karaciğerle prognozunda önemli bir fark olmadığını belirten, diğer faktörlerin de bu süreçte rol oynayabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Sarah Kemme ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer nakli sonrası prognozla CMV pozitifliği ilişkili iken nativ karaciğer ile prognoza etkisi gözlenmemiştir.¹¹⁷ Wei Zhong ve ark. retrospektif çalışmalarında, CMV pozitif BA hastalarının CMV negatif hastalarla karşılaştırıldığında yüksek GGT ve lenfosit yüzdesi olsa da erken dönem prognoz parametreleri (örneğin sarılık klirensi oranı) açısından anlamlı bir fark göstermediğini bildirmiştir.¹¹⁸ Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonunun kötü prognoz kriteri sayılamayacağını destekler niteliktedir.

Cerrahi işlem sırasında kolanjiyogram kullanımı, uzun vadede prognostik açıdan da değerli olabilir Kareer ve ark. kolanjiyografi bulgularının prognozu önemli ölçüde

etkilediğini bildirmiştir.¹¹⁹ Hastalarımızda ise kolanjiyogramın laparoskopik yapıp yapılmamasının prognoza etkisi yoktu.

Nio ve ark tarafından 5 ve 10 yıllık prognoz oranları BA tiplerine göre farklılık göstermiştir. Tip I BA'nın iyi prognoz oranı, Tip II/III'e kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹²⁰ Kistik BA'li bebeklerde erken tanı, erken cerrahi müdahale ve hafif karaciğer patolojik değişiklikleri mevcut olup, kistik BA olmayan vakalara kıyasla prognozu daha iyi prognoz bildirilmiştir.¹²¹ Bizim hastalarımızda belirlenen biliyer atrezi tipleri kendi aralarında kıyaslandığında sarılık klirensi ve prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Klinik olarak gruplandırdığımızda ise fetal ve prenatal grupların sarılık klirensi ve prognoz açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Ultrasonografik triangular kord (TK), safra yolu atrezisinin erken tanısında %95 oranında pozitif öngörü değeri olan çok spesifik ve kesin bir bulgudur.^{122,123} Tanı için önem arz etse de hastalarımızda yalnızca %6,5'inde triangular kord işareti belirtilmişti. USG'de TK bulgusuna dikkat edilirse preop öntanı keskinliği artırılabilir.

Çalışmaların çoğu, BA'de yapılan erken tanı ve tedavi, hastaların kendi karaciğeriyle yaşama sürelerini ve sağkalım oranlarını iyileştirdiğini belirtmektedir. Willemien de Vries ve ark.'nın yaptığı, 1987 ile 2008 yılları arasında teşhis edilen hastaların sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, 60 gün içinde opere edilen ve ameliyat sonrası antibiyotik profilaksisi kullanımı, prognoz ile ilişkilendirmiştir.¹²⁴ Jimenez-Rivera ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan sistematik incelemede, KPE yapılma yaşı ile hasta sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Taramalar sonucunda toplam 3128 rapor tespit edilmiştir. 149 makale incelenmiş ve 36 makale dahil edilmiştir. Sonuçlara göre, KPE'nin yapılma yaşı ile hasta sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen 14 çalışma belirlenmiş, biri hariç tüm çalışmalarda ameliyat daha erken yaşta yapılması, prognozun iyileştiği gösterilmiştir.¹²⁵ Shahnaz Naghashi ve ark. İran'da yaptığı çalışmaya göre 60 gün ve öncesinde opere edilen hastaların prognozu daha geç opere edilen hastalara kıyasla daha iyi sonuçlanmıştır.¹²⁶ Fanna ve ark. Fransa Ulusal kayıtlarını kullanarak 2019 yılında yaptığı çalışmaya göre hastaların ameliyat yaşı ortanca günü 59 gün ve aralığı 6-199 gün, Nativ karaciğerle 25 yıllık prognoz, yaşamın birinci, ikinci, üçüncü ayında veya daha sonra ameliyat edilen hastalarda sırasıyla %38, %27, %22 ve %19 olduğu bildirilmiş ve gruplar arası fark gösterilmiştir.¹²⁷ Hastalarımızda ise operasyon yaşı $74.3 \pm 30,7$ gündü, nativ karaciğerle yaşayan hasta grubunda ortalama

operasyon yaşı $65,6 \pm 22,2$ iken karaciğer nakli olan veya ölen hasta grubunda $78 \pm 33,2$ ' idi. Bizde literatüre uygun olarak KPE operasyonun erken yapılmasının, prognoz daha iyi yönde etkilediğini bulduk ($p=0,048$).

İlk bakılan tetkiklerde yalnızca DBL değerlerinde prognoz açısından anlamlı fark vardı.(Tablo 8).Ameliyat öncesi bakılan değerleri incelediğimizde AST, TBL ve DBL prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 23, Tablo 26, Tablo 27).Bu durum ameliyata kadar ilerleyen süreçte karaciğer fonksiyon parametrelerinin bozulduğunu ve gruplar arası ayrımın daha da netleştiğini düşündürmektedir. Gruplar arasında ameliyat öncesi APTT, INR, ALT, ALP ve GGT değerleri bakımından da fark bulunmadı. Ameliyat sonrası bakılan değerlerde ise trombosit sayısı iyi prognozu olan hastalarda yükselirken kötü prognozlu hastalarda düşmekteydi. PLT TBL ve DBL değerleri prognoz açısından anlamlı sonuç içermekteydi. APTT, INR, ALT, ALP, GGT ve Albumin değerleri yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Taburculuk öncesinde ise AST, TBL ve DBL değerleri prognoz açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılıklar vardı. Genel olarak ameliyat öncesi ve postoperatif erken dönemde bilirubin parametreleri bize yol gösterici olmaktaydı. Taburculuk sonrası izlemde ise hasta başvurularında 1. ayda görülen; INR, AST, ALT, TBL ve DBL değerleri prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlıydı. 3. ayda ise TBL, DBL ve Albumin değerleri ile prognoz arasında istatistiksel olarak fark vardı. Bilirubin değerleri artarken prognoz azalmaktaydı. Albümin düzeyleri, postoperatif ilk ayda prognozla anlamlı bir ilişki göstermezken; üçüncü ayda prognozla arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Bu durum, biliyer atreziden bağımsız olarak serum albumin düzeyinin genel sağlık durumu ve uzun dönem prognoz üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Hipoalbuminemi, inflamasyon, beslenme durumu ve karaciğer fonksiyonlarının bütüncül bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Oster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum hipoalbuminemisinin, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak, hastanede yatan hastalarda uzun dönem prognoz üzerinde anlamlı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir ¹²⁸. Benzer şekilde, çalışmamızda da düşük serum albumin düzeyinin kötü prognozla ilişkili bulunması, biliyer atrezili hastalarda karaciğer hastalığının ciddiyeti yanında sistemik etkilerin de prognozu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Kasai ameliyatından sonra serum TBL düzeyi ile değerlendirilen sarılık, postoperatif sonucun öngörücü bir parametresi olarak kullanılmıştır. ^{129,130,131}

Goda ve ark. çalışmalarında DBL'nin ROC analizinde eğri altında kalan alan diğer parametrelerle karşılaştırıldığında en yüksek bulmuşlar ve operasyondan 2 ay sonra DBL'yi en güvenilir parametre olarak belirlemişlerdir.¹³² Hastalarımızda da DBL tüm zamanlarda, TBL ise ilk bakılan parametrelerde prognozla ilişkisiz(Tablo 8) diğer dönemlerde prognozu yansıtmaktaydı.(Tablo 26) İlk bakılan tetkiklerde TBL'nin prognoz açısından anlamsız gelip, operasyonun hemen öncesinde bakıldığında anlamlı gelmesi prognozun ameliyat öncesi geçen sürede kötüleştiğini düşündürmektedir. GGT değeri açısından ise herhangi bir zaman diliminde prognozda anlamlı bir fark bulunamamıştır.

APRI skoru karaciğer fibrozisini öngören bir biyomarker olarak kullanılır ve ilk kez Wai ve arkadaşları tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır.⁷³ Literatürde APRI skoru üzerine yapılan çalışmalarda, yüksek APRI skorlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde Kasai portoenterostomisi (KP) sırasında yüksek APRI değerlerinin, daha düşük doğal karaciğerle sağ kalımı ve daha yüksek karaciğer nakli olasılığı gösterdiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak, biliyer atrezi hastalarında APRI skorunun prognostik değeri üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu konuya dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Janne S. Suominen ve ark. Finlandiya'da yaptığı çalışmaya göre APRI skoru portoenterostomi sırasında portal fibrojenin yanı sıra hepatik neovaskülarizasyonu da yansıtarak doğal karaciğer sağkalımını öngörmektedir. Bu anjiyogenetik süreci, muhtemel portal hipertansiyon ve ilişkili hipersplenizmin bir göstergesi olarak kan trombosit seviyeleri dikkate alınarak yüksek APRI değerleriyle ilişkilendirilmiştir.¹³³ APRI'nin KPE sonrası doğal karaciğerle sağkalımı karaciğer biyopsilerinin immünohistokimyasal fibrozis değerlendirmelerinden daha iyi öngörmesinin bir nedeni de bu olabilir. Bizim çalışmamız literatürle uyumluydu. Fibrozis skorlaması prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken(Tablo 31), APRI skoru ve nativ karaciğer ile iyi prognoz arasında anlamlı istatistiksel olarak fark göstermiştir.(Tablo 34) Andrew Grieve ve ark. göre ise APRI skor parametrelerinden trombosit sayısı, BA'da neyi yansıttığı konusunda en çok tartışılması gereken değişkendir. BA'lı bebeklerde normal bebeklere kıyasla göreceli bir trombositoz olduğu görülmektedir.¹³⁴ Trombositozun bakteriyel veya viral enfeksiyona ve biraz daha spesifik olarak solunum yolu enfeksiyonuna reaktif olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur.^{72,135,136} Bir başka görüş de trombopoetin yükselmesidir. Trombopoetin,

karaciğerde hepatositlerden ve sinüzoidal epitel hücrelerinden üretilen, öncelikle megakaryosit gelişimini ve trombosit üretimini düzenleyen ve sekonder trombositoz sırasında yüksek olma eğiliminde olan bir glikoproteindir.¹³⁷

Andrew Grieve King's College Hastanesi ile yürüttüğü ortak çalışmasında APRI skoruna göre hastaları 4 gruba ayırmış (1. Grup $<0,43$, 2. Grup $0,43-0,67$ 3. Grup $0,67-1,12$ 4. Grup $>1,12$) Birinci grupta, nativ karaciğerle sağkalımı diğerlerine göre anlamlı derecede daha iyi bulmuştur. Ayrıca klinik olarak 4 grupta incelenen hastaların APRI skoru en yüksek olarak CMV ilişkili BA grubunda görülmüştür.¹³⁴ Bizim hastalarımızda da APRI skoru CMV IgM pozitif grup ortalaması 2.90 ± 5.20 negatif grup ortalaması 0.88 ± 0.55 ' idi. APRI skoru açısından CMV grupları arasında istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,015$). Li-Yuan Yang ve ark. Çin'de yaptığı çalışmada ise hastalarının histopatolojik fibrozisini Metavir skoruna göre gruplandırmıştır. Ortalama APRI değeri fibrozis olmayan/hafif grupta (Metavir skoru F0-F1) 0.76, belirgin fibrozis grubunda (F2-F3); 1.29 ve Siroz grubunda (F4); 2.51 ($P < 0.001$) bulmuşlardır. APRI'nin anlamlı fibrozis ve siroz tanısı için ROC eğrisi altındaki alanı (AUC) sırasıyla 0,75 ($P < 0,001$) ve 0,81 ($p=0,001$) bulmuşlardır.¹³⁸ Bu sonuçtan yola çıkarak APRI skoru sirotik durumu belirlemede fibrosis alt grupları belirlemeden daha iyi olduğu çıkarılabilir. Bizim hasta grubumuzda 3 aşamalı fibrozis evresi belirlenmiş olup gruplar arası istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak sirotik grubu diğer gruplarla kıyasladığımızda bariz olarak APRI skoru yüksek bulunmuştur.

Salma Abdel Megeed Nagi ve ark. Mısır'da yapılan çalışma sonucuna göre, APRI skoru kötü prognozu olanlarda iyi prognozu olanlara göre daha yüksekken, FIB-4 kötü prognozu olanlarda iyi prognozu olanlara göre anlamlı bir fark olmaksızın daha yüksekti. Safra tıkaçlarına göre APRI skoru ve FIB-4 için anlamlı bir ilişki vardı. Safra tıkaçlarının mevcut olduğu durumlarda, safra tıkaçlarının olmadığı durumlara kıyasla APRI skoru ve FIB-4 anlamlı olarak daha yüksekken, diğer biyopsi bulguları açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.¹³⁹ Bizim çalışmamızda ise patoloji parametrelerinin hiçbirinde APRI skoruyla anlamlı istatistiksel olarak fark yoktu. Yalnızca sirotik grupta diğer fibrosis derecelerinden anlamlı olarak APRI skoru yüksekti.

Ekstrahepatik safra kalıntılarının tam olarak çıkarılması ve özel rekonstrüksiyon teknikleriyle standart hale getirilen Kasai prosedürleri, daha yüksek sarılık temizleme oranları, düşük kolanjit riski, tekrar ameliyat ihtiyacının azalması ve uzun vadeli

sağkalımın iyileşmesi ile ilişkilidir.¹⁴⁰ Fibröz kalıntının tam rezeksiyonu esas yöntemdir, bununla birlikte daha geniş ve derin diseksiyon belirli bir ölçüde daha iyi sonuçlar verebilir ancak, diseksiyonun çok derin yapılması durumunda sonuçların olumsuz etkilendiğini gözlemleyen çalışmalar da mevcuttur.¹⁴¹ Hastalarımızda ise portal diseksiyonun derinliğinin ve genişliğinin, prognoza etkisini bulamadık.

Standart olarak daha ince ve eriyebilir sütür ile anastomoz önerilse de hastalarımızda yapılan anastomoz ipliklerine göre gruplandırıldığında prognoz açısından gruplar arası fark saptanmadı. İnsizyon tipi yıllar içinde kliniğimizde sağ-sol subcostal insizyondan ters L insizyona dönmüştür. Ters L ile başlanan insizyon 4 hastanın 2'sinde eviserasyon ile sonuçlandı bu komplikasyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Biliyer atrezi hastalığında histopatolojik fibrozun rolünü anlamak, hasta sonuçlarını tahmin etmek ve tedavi stratejilerine belirlemek açısından önemlidir. Hastalığın seyri sırasında fibrozis hızlı şekilde artar ve bu durum safra kanalı proliferasyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir.^{142,143} DPM'nin varlığı ileri düzeyde fibrozis, safra kanalı proliferasyonu ve kolestaz kötü prognozla ilişkilidir.¹⁴⁴ Roy ve ark. yaptığı çalışmaya göre fibrozisin derecesi ile klinik sonuç arasında oldukça anlamlı bir istatistiksel olarak fark vardır.⁹⁰ Hafif, orta ve şiddetli fibrozis sırasıyla %78,5, %34,4 ve %24 oranları ile sonuçlandırı belirtmiştir. Vakalarının %15'inde DPM görülmüştür ve DPM kötü sonuçla ilişkilidir. Bizim vakalarımızda ise DPM %37,5 oranında görüldü ancak bu görüşü desteklemedi, prognoz açısından istatistiksel olarak fark bulamadık.

Postoperatif steroid tedavisi, Kasai portoenterostomi (KPE) yapılan biliyer atrezili (BA) hastalar için tedavide kullanılmaktadır. Ancak, steroid tedavisinin BA sonuçlarını iyileştirip iyileştiremeyeceği tartışmalıdır. Steroid tedavisi, birçok merkez tarafından immünomodülatör etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler bağışıklık sistemini düzenlemek için kullanılmıştır, ancak biliyer atrezinin karmaşık inflamatuvar süreçteki rolleri tam olarak anlaşılmamıştır.^{145,146,147} Birkaç retrospektif çalışma, steroid tedavisinin safra akışını ve doğal karaciğer sağkalımını destekleyebileceğini göstermiştir.^{148,149} Hastalarda steroid kullanımı sonrası bilirubin düzeylerinde düşüşler ve karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşmeler bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁵⁰ Ancak Bezerra ve arkadaşlarının yürüttüğü KPE sonrası yüksek doz kortikosteroid kullanımının etkinliğini araştıran prospektif, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, yüksek doz kortikosteroid tedavisinin hepatoportoenterostomi

sonrası safra drenajı başarısı veya transplantasyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Çalışmada, tedavinin yalnızca belirli alt gruplarda (70 günden küçük, CMV-IgM negatif hastalar) sınırlı fayda sağlayabileceği öne sürülmüş; ancak genel popülasyonda standart bir yaklaşım olarak önerilmemiştir. Bu sonuçlar, hasta fenotipleri ve biyolojik evreleme temelinde kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin gerekliliğini desteklemektedir.¹⁵¹ Venkat ve ark. BA'lı 140 bebekte KPE'yi takiben steroid tedavisinin, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, 6 ayda safra drenajında veya 24 ayda doğal karaciğerle prognoz açısından tedavi faydası göstermediğini bildirmiştir.¹⁵² Sonuç olarak, biliyer atrezi hastalarında postoperatif steroid kullanımını destekleyen çalışmalar olsada, bir çok çalışma da postoperatif steroid kullanımının uzun vadede prognoz üzerinde etkili olmadığını göstermiştir ve bundan dolayı postoperatif steroid kullanımı oldukça tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da postoperatif steroid kullanımının prognoza etkisi bulunmadı.

Biliyer atrezi tedavisinin, standart yönetim ve tutarlı sonuçlar sağlamak için yeterli sayıda yıllık hasta sayısına sahip özel merkezlerde desteklenmesi önerilir. Tedavi eden merkezin vaka yükünün BA sonuçlarını etkilediği ilk olarak Birleşik Krallık ve Fransa'da gösterilmiştir. Yılda 5 (Birleşik Krallık) ve 3'den (Fransa) fazla BA hastasını tedavi eden hastaneler, daha küçük merkezlere kıyasla önemli ölçüde daha iyi nativ karaciğer ile sağkalım oranlarına sahipti.^{153,154} Sonraki dönemde Fransa ve İskandinav ülkelerinde yılda >3 vaka tedavi eden merkezlerde daha iyi sonuçlar raporlanmıştır.¹⁵⁴ Bunu tersi olarak, Kanada ve Hollanda'da merkez deneyiminin BA sonuçları üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{155,156} Serimizde yıllık ortalama vaka sayımız 3,81 oldu.

Postoperatif izlemde en yaygın olarak dikkat edilen parametre sarılık klirensi olmaktadır. KPE sonrası bilirubin seviyelerine bakılarak hastanın klinik gidişatı değerlendirilmektedir. Sarılık klirensi düşüşü bazı çalışmalarda total bilirubin seviyesi yaklaşık 1,2 mg/dl'nin(<20 µmol/L'ye düşmesi)^{156 157 158} bazı çalışmalarda da 2 mg/dl'nin altına inmesi olarak değerlendirilmiştir.^{159,160,161} Scott Nightingale ve ark. bulgularına göre KPE'den 3 ay sonra TB düzeyi >74 µmol/L, nativ karaciğer ile prognoz açısından %81 duyarlılıktadır.¹⁶² Sarılık klirensi özellikle Kasai portoenterostomisi (KPE) sonrasında uzun vadeli sonuçlarını etkileyen kritik bir faktördür. Çalışmalar ameliyat sonrası başarılı sarılık temizlenmesinin, doğal karaciğerle prognoz oranlarının

iyileşmesiyle ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir. Örneğin, Tantemsapya, sarılığın temizlenmesinin uzun vadeli doğal karaciğer prognozu için gerekli olduğunu vurgulayarak, cerrahi teknik standardizasyonunun ve operasyonun gerçekleştirildiği yaştan bu sonucu etkileyen önemli faktörler olduğunu ileri sürmektedir.¹⁶³ Genel geçer kullanım olmasa da ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ilk hafta sonunda ölçülen total bilirubin oranı yüksek oranda klinik gidişatı öngörmektedir. Cho-Yi Huang ve ark. 90 hasta üzerine yaptığı çalışmada KPE sonrası 1 haftalık total bilirubin düzeyi ≤ 4.85 mg/dL olan BA hastalarının HPE'den sonraki 3 ay içinde sarılıksız olma olasılığının daha yüksek olduğunu raporlamışlardır.¹⁶⁴ Khanna ve ark. Hindistanda 61 hastanın postoperatif izlem çalışmasında 1. Hafta sonunda ölçülen total bilirubin ile ameliyat öncesi dönem oranlanmış ve yüksek orana sahip hastaların 3 ayın sonunda sarılık geçirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur.¹⁶¹ Çalışmamız da bu istatistiği destekler nitelikte bir hafta içinde yüzdeler olarak değişim 3 aylık sarılık klirensini yansıtmaktaydı. İlk 10 günlük süreçte total bilirubin seviyesinde %16 ve daha üzeri düşüş 6 aylık süreçte total bilirubin seviyesinin 2 mg/dl altına ineceğini yansıtmaktaydı.

Sonuç olarak, çalışmamızda APRI skoru hem sarılık klirensi hem de nativ karaciğer sağkalımını öngörmekte güçlü ve tutarlı bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır. Cinsiyet, gestasyonel hafta ve doğum mevsimi gibi demografik değişkenlerin prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmezken, düşük doğum ağırlığının kötü yönde seyreden bir prognostik faktör olduğu saptandı. Sarılık başlama zamanının ve ultrasonografi bulgularının prognozla ilişkili olmadığı; BA alt tipleri ve sendromik biliyer atrezi varlığının da sonuçları etkilemediği tespit edildi.

Operasyon yaşı açısından erken cerrahi müdahale uygulanan bebeklerin, hem sarılık klirensinde hem de nativ karaciğer sağkalımında daha olumlu sonuçlar elde ettiği belirlendi; bunun yanında postoperatif dönemde kolik tarzı dışkılama varlığı, iyi prognozun klinik bir göstergesi oldu. Erkek-kız farkı, CMV enfeksiyon durumu ve postoperatif kısa süreli kortikosteroid tedavisinin tek başına prognozu değiştirmediği; uygulanan farklı cerrahi tekniklerin de anlamlı bir üstünlük sağlamadığı sonucuna varıldı.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, tüm zaman noktalarında trombosit sayısı, aPTT, GGT ve ALP değerlerinin prognozla ilişkisiz olduğu; INR'in yalnızca birinci ayda prognostik değer taşıdığı; AST'nin preoperatif, taburculuk öncesi ve birinci ay kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gösterge olduğu; ALT'nin ise yalnızca

preoperatif dönemde prognostik bilgi verdiği anlaşıldı. TBL ve DBL tüm izlem aşamalarında prognozu yansıtmacla birlikte, ilk başvuru tetkikleri hariç tutulduğunda daha güçlü korelasyonlar gösterdi. Albumin düzeyleri ise birinci ve üçüncü aylarda pozitif korelasyon sergiledi.

Patoloji preparatlarının yeniden değerlendirilmesi sonucu, hem fibrozis derecesi hem de ductal plate malformasyonun (DPM) ne sarılık klirensi ne de nativ karaciğer sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu. Bu veriler ışığuında, biliyer atrezi tanılı çocuklarda prognostik değerlendirmede APRI skoru, doğum ağırlığı, operasyon yaşı ve postoperatif kolik dışkılama varlığı öncelikli olarak dikkate alınmalı; diğer demografik, cerrahi veya bazı laboratuvar parametreleri ise bireysel hasta takibinde ek bilgi sunmacla birlikte yol gösterici olmaktan uzaktır.

SONUÇLAR

1. APRI skoru hem sarılık klirensi hem de sağkalım üzerinde anlamlı bir göstergedir.
2. Cinsiyet ile prognoz arasında ilişki yoktu.
3. Gestasyonel haftanın prognoza etkisi yoktu
4. Doğum ağırlığı prognoza etki eden bir faktördür. Düşük doğum ağırlığı, prognozu kötü yönde etkilemektedir.
5. Doğum mevsimleri tek tek ayrılıp prognoz açısından kıyaslandığında gruplar arası fark yoktu.
6. Sarılık başlama zamanıyla prognoz arasında ilişki gözlenmedi.
7. Hastaların sendromik BA olmasının prognozu etkilemediği bulundu.
8. CMV enfeksiyonun prognoza etkisinin olmadığı görüldü.
9. USG parametrelerinde prognozla ilişkili olan bir parametre bulunmadı.
10. BA tipleriyle prognoz arasında anlamlı ilişki yoktu.
11. Operasyon yaşı prognoza etkilidir ve erken opere edilen olguların prognozu daha iyidir.
12. Cerrahi tekniklerin prognozla ilişkisi gözlenmedi.
13. Kortikosteroid tedavisi tek başına prognoza etki etmemektedir.
14. Postoperatif kolik gaita iyi prognoza işarettir.
15. Trombosit sayıları,aPTT,GGT,ALP değerleri bakılan tüm zamanlarda prognozla ilişkisizdi.
16. INR değeri yalnızca 1. ayda prognozla ilişkilidi.
17. AST; preoperatif, taburculuk öncesi ve 1. Ayda bakılan değerlerde prognozu yansıtmaktaydı.
18. Yalnızca preoperatif ALT prognozu yansıtmaktaydı.Diğer bakılan zamanlarda prognozla anlamlı ilişki göstermedi.
19. TBL tüm aşamalarda prognozu yansıtmaktaydı.(ilk başvuru tetkikleri hariç
20. DBL tüm aşamalarda prognozu yansıtmaktaydı.
21. Albumin 1. ve 3. aylarda prognoz ile pozitif korelasyon gösterdi.
22. Patoloji preparatları tekrar değerlendirildiğinde fibrozisin ve DPM'nin hem prognoza hem de sarılık klirensine anlamlı etkisi yoktu.

KAYNAKÇA

1. **Lakshminarayanan B, Davenport, M.** Biliary atresia: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, **2016**; 73:1-9.
2. **Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC.** Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *In Seminars in liver disease*, **1998**; 18(03):281-293. 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc..
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, Gross RE.** Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children. *Ann Surg*, **1940**; 112:51-63.
7. **Kasai M, Kimura S, Asakura Y.** Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, **1968**; 3:665-675
8. **Kasai M.** Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. *Progr Pediatr. Surg*, **1974**; 6:5-52.
9. **Thaler MM, Gellis SS.** Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. II. The effect of diagnostic laparotomy on long-term prognosis of neonatal hepatitis. *Am J Dis Child.*, **1968**; 116:262
10. **Te, Starzl, et al.** Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, **1963**; 117:659-676.
11. **Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M.** Current developments in pediatric liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, **2015**; 7(11), 1509.
12. **Shiojiri N.** Development and differentiation of bile ducts in the mammalian liver. *Microsc Res Tech.*, **1997**; 39:328–35
13. **Nio, M. (Ed.). (2021).** *Introduction to biliary atresia*.
14. **Springer Nature. Lewis, K., Yoshimoto, M., & Takebe, T. (2021).** Fetal liver hematopoiesis: from development to delivery. *Stem Cell Research & Therapy*, 12, 1-8.
15. **Adkins, R. B., Chapman, W. C., & Reddy, V. S. (2000).** Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system. *Surgical Clinics*, 80(1), 363-379.
16. **Awasthi, A., Das, A., Srinivasan, R., & Joshi, K. (2004).** Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology*, 45(3), 260-267.
17. **Desmet, V. J. (1992).** Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology*, 16(4), 1069-1083.

18. Vuković, J., Grizelj, R., Bojanić, K., Ćorić, M., Luetić, T., Batinica, S., ... & Sprung, J. (2012). Ductal plate malformation in patients with biliary atresia. *European journal of pediatrics*, 171, 1799-1804.
19. Ando, H. (2010). Embryology of the biliary tract. *Digestive surgery*, 27(2), 87-89.
20. Kiyohashi, K., Kakinuma, S., Kamiya, A., Sakamoto, N., Nitta, S., Yamanaka, H., ... & Watanabe, M. (2013). Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. *Hepatology*, 57(6), 2502-2513.
21. Antoniou, A., Raynaud, P., Cordi, S., Zong, Y., Tronche, F., Stanger, B. Z., ... & Lemaigre, F. P. (2009). Intrahepatic bile ducts develop according to a new mode of tubulogenesis regulated by the transcription factor SOX9. *Gastroenterology*, 136(7), 2325-2333.
22. Gövsa Gökmen F., Sistematik Anatomi (İzmir: Güven Kitapevi, 2003), 506–518.
23. Skandalakis, L. J., & Skandalakis, J. E. (2014). Extrahepatic biliary tract. *Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual*, 565-604.
24. Mahadevan, V. (2020). Anatomy of the gallbladder and bile ducts. *Surgery (Oxford)*, 38(8), 432-436.
25. Strazzabosco, M., & Fabris, L. (2008). Functional anatomy of normal bile ducts. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(6), 653-660.
26. Healey, J. E., & Schroy, P. C. (1953). Anatomy of the biliary ducts within the human liver: analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA archives of surgery*, 66(5), 599-616.
27. Farina, A., Delhay, M., Lescuyer, P., & Dumonceau, J. M. (2014). Bile proteome in health and disease. *Compr Physiol*, 4(1), 91-108.
28. Esteller, A. (2008). Physiology of bile secretion. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(37), 5641.
29. Molinero, N., Ruiz, L., Sánchez, B., Margolles, A., & Delgado, S. (2019). Intestinal bacteria interplay with bile and cholesterol metabolism: implications on host physiology. *Frontiers in physiology*, 10, 185.
30. de la Torre-Escudero, E., Pérez-Sánchez, R., Manzano-Román, R., & Oleaga, A. (2015). Schistosome infections induce significant changes in the host biliary proteome. *Journal of proteomics*, 114, 71-82.
31. Cohen, D. E. (2008). Balancing cholesterol synthesis and absorption in the gastrointestinal tract. *Journal of clinical lipidology*, 2(2), S1-S3.
32. Düfer, M., Hörth, K., Krippeit-Drews, P., & Drews, G. (2012). The significance of the nuclear farnesoid X receptor (FXR) in β cell function. *Islets*, 4(5), 333-338.
33. Molinero, N., Ruiz, L., Sánchez, B., Margolles, A., & Delgado, S. (2019). Intestinal bacteria interplay with bile and cholesterol metabolism: implications on host physiology. *Frontiers in physiology*, 10, 185.

34. Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell metabolism*, 24(1), 41-50.
35. Guo, X., Okpara, E. S., Hu, W., Yan, C., Wang, Y., Liang, Q., ... & Han, S. (2022). Interactive relationships between intestinal flora and bile acids. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8343.
36. Hopkins, P. C., Yazigi, N., & Nylund, C. M. (2017). Incidence of biliary atresia and timing of hepatopertoenterostomy in the United States. *The Journal of pediatrics*, 187, 253-257.
37. Fischler, B., Haglund, B., & Hjern, A. (2002). A population-based study on the incidence and possible pre-and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *The Journal of pediatrics*, 141(2), 217-222.
38. Zhan, J., Feng, J., Chen, Y., Liu, J., & Wang, B. (2017). Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: a retrospective multicenter study in China. *Asian journal of surgery*, 40(6), 429-433.
39. Lin, Y. C., Chang, M. H., Liao, S. F., Wu, J. F., Ni, Y. H., Tiao, M. M., ... & Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. (2011). Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004–2009. *Pediatrics*, 128(3), e530-e536.
40. Yoon, P. W., Bresee, J. S., Olney, R. S., James, L. M., & Khoury, M. J. (1997). Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics*, 99(3), 376-382.
41. Silveira, T. R., Salzano, F. M., Howard, E. R., & Mowat, A. P. (1991). Extrahepatic biliary atresia and twinning. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research= Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 24(1), 67-71.
42. Durkin, N., Deheragoda, M., & Davenport, M. (2017). Prematurity and biliary atresia: a 30-year observational study. *Pediatric surgery international*, 33, 1355-1361.
43. Gou, Q., Chen, Y., Yu, C., Jia, J., Feng, J., Gao, W., ... & Zhan, J. (2020). Biliary atresia in twins' population: a retrospective multicenter study in mainland China. *Pediatric Surgery International*, 36, 711-718.
44. Davenport, M., Muntean, A., & Hadzic, N. (2021). Biliary atresia: clinical phenotypes and aetiological heterogeneity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5675.
45. Ozden, O., Kılıc, S. S., Alkan, M., Tumgor, G., & Tuncer, R. (2019). Biliary atresia splenic malformation syndrome: a single center experience. *Acta Medica*, 50(4), 36-41.
46. Caponcelli, E., Knisely, A. S., & Davenport, M. (2008). Cystic biliary atresia: an etiologic and prognostic subgroup. *Journal of pediatric surgery*, 43(9), 1619-1624.
47. Qipeng Z, Fang Y, Yilin Z et al (2022) The favorable prognosis of cystic biliary atresia may be related to early surgery and mild liver pathological changes. *Pediatr Surg Int* 38(2):217–224.
48. Chiba, T., Kasai, M., & Sasano, N. (1975). Reconstruction of intrahepatic bile ducts in congenital biliary atresia. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 115(2), 99-110.
49. Chardot C, Buet C, Serinet MO et al (2013) Improving outcomes of biliary atresia: French National Series 1986–2009. *J Hepatol* 58(6):1209–1217

50. Petersen, C., & Davenport, M. (2013). Aetiology of biliary atresia: what is actually known?. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 1-13.
51. Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, EauClaire SF, Glessner JT, Hakonarson H, Devoto M, Haber BA, Spinner NB, Matthews RP (2013). Evidence from human and zebrafish that GPC1 is a biliary atresia susceptibility gene. *Gastroenterology*;144(5):1107-1115
52. Kilgore A, Mack CL. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017;33:1233–1241
53. Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med*. 1984;310:1610.
54. Zhu, J. J., Yang, Y. F., Dong, R., & Zheng, S. (2023). Biliatresone: progress in biliary atresia study. *World Journal of Pediatrics*, 19(5), 417-424.
55. Davenport M, Savage M, Mowat AP, et al. The biliary atresia splenic malformation syndrome. *Surgery*. 1993;113:662–668.
56. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, et al. CFC1 gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:326–327.
57. Arikan C, Berdeli A, Ozgenc F, et al. Positive association of macrophage migration inhibitory factor gene-173G/C polymorphism with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:77–82
58. Ware SM, Peng J, Zhu L, et al. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*. 2004;74:93–105.
59. Ku NO, Darling JM, Krams SM, et al. Keratin 8 and 18 mutations are risk factors for developing liver disease of multiple etiologies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;13:6063–6068.
60. Tan CEL, 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.
61. Nakanuma, Y., & Kono, N. (1991). Expression of HLA-DR antigens on interlobular bile ducts in primary biliary cirrhosis and other hepatobiliary diseases: an immunohistochemical study. *Human pathology*, 22(5), 431-436.
62. Vij, M., & Rela, M. (2020). Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future Science OA*, 6(5), FSO466.
63. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. (2009). Biliary atresia. *Lancet*, 374(9702), 1704–1713.
64. Raweily, E. A., Gibson, A. A. M., & Burt, A. D. (1990). Abnormalities of intrahepatic bile ducts in extrahepatic biliary atresia. *Histopathology*, 17(6), 521-527.
65. Russo, P., Magee, J. C., Anders, R. A., ... & Spino, C. (2016). Key histopathologic features of liver biopsies that distinguish biliary atresia from other causes of infantile cholestasis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(12), 1601-1615
66. Desmet, V. J. (1985). Intrahepatic bile ducts under the lens. *Journal of Hepatology*, 1(5), 545-559.

67. **Weerasooriya, V. S., White, F. V., & Shepherd, R. W. (2004).** Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *The Journal of Pediatrics*, 144(1), 123-125.
68. **Roy, P., Chatterjee, U., Ganguli, M., ... & Basu, A. K. (2010).** A histopathological study of liver and biliary remnants in extrahepatic biliary atresia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53(1), 101-105.
69. **Kahn, E. (2004).** Biliary atresia revisited. *Pediatric and Developmental Pathology*, 7, 109-124.
70. **Makin, E., Quaglia, A., Kvist, N., Petersen, B. L., Portmann, B., & Davenport, M. (2009).** Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth. *Journal of pediatric surgery*, 44(3), 630-633.
71. **Balistreri, W. F. (1985).** Neonatal cholestasis. *The Journal of pediatrics*, 106(2), 171-184.
72. **Grieve, A., Makin, E., & Davenport, M. (2013).** Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) in infants with biliary atresia: prognostic value at presentation. *Journal of pediatric surgery*, 48(4), 789-795.
73. **Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S. F. (2003).** A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518-526.
74. **Green, D., & Carroll, B. A. (1986).** Ultrasonography in the jaundiced infant: a new approach. *Journal of ultrasound in medicine*, 5(6), 323-329.
75. **Napolitano, M., Franchi-Abella, S., Damasio, M. B., Augdal, T. A., Avni, F. E., Bruno, C., ... & Petit, P. (2021).** Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatric radiology*, 51, 314-331.
76. **Li, S. X., Zhang, Y., Sun, M., Shi, B., Xu, Z. Y., Huang, Y., & Mao, Z. Q. (2008).** Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(22), 3579.
77. **Zhou L-Y, Wang W, Shan Q-Y, et al.** Optimizing the US diagnosis of biliary atresia with a modified triangular cord thickness and gallbladder classification. *Radiology*. **2015**;277:181–91
78. **Zhou L, Shan Q, Tian W, et al.** Ultrasound for the diagnosis of biliary atresia: A meta-analysis. *AJR*. **2016**;206:W73–82
79. **Tan Kendrick, A. P. A., Phua, K. B., Ooi, B. C., & Tan, C. E. L. (2003).** Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad. *Pediatric radiology*, 33, 311-315.
80. **Roquete, M. L., Ferreira, A. R., Fagundes, E. D., Castro, L. P., Silva, R. A., & Penna, F. J. (2008).** Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *Jornal de Pediatria*, 84, 331-336.
81. **Leschied JR, Dillman JR, Bilhartz J, et al.** Shear wave elastography helps differentiate biliary atresia from other neonatal/infantile liver diseases. *Pediatr Radiol*. **2015**;45:366–75.
82. **Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL (1997).** A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg*;32(11):1555-9.

83. Shanmugam, N. P., Harrison, P. M., Devlin, J., Peddu, P., Knisely, A. S., Davenport, M., & Hadžic, N. (2009). Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 49(4), 435-441.
84. Alkan, M., Tutus, K., Fakioglu, E., Ozden, O., Hatipoglu, Z., Iskit, S. H., ... & Zorludemir, U. (2016). Laparoscopy-Assisted Percutaneous Cholangiography in Biliary Atresia Diagnosis: Comparison with Open Technique. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016(1), 5637072.
85. Nio, M., Wada, M., Sasaki, H., Kazama, T., Tanaka, H., & Kudo, H. (2016). Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 51(12), 2105-2108.
86. Davenport, M., Spitz, L., & Coran, A. (Eds.). (2013). Operative pediatric surgery. CRC press.
87. Higashio, A., Yoshioka, T., Kanamori, Y., Fujino, A., Morotomi, Y., Shibata, T., & Nakaoka, T. (2022). Relationships Between Histopathological Findings in the Liver and Prognosis in Patients With Biliary Atresia. *Clinical Pathology*, 15, 2632010X221132686.
88. Weerasooriya, V. S., White, F. V., & Shepherd, R. W. (2004). Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *The Journal of pediatrics*, 144(1), 123-125.
89. Zhang, S., Wu, Y., Liu, Z., Tao, Q., Huang, J., & Yang, W. (2016). Hepatic pathology of biliary atresia: A new comprehensive evaluation method using liver biopsy. *Turk J Gastroenterol*, 27(3), 257-63.
90. Roy, P., Chatterjee, U., Ganguli, M., Banerjee, S., Chatterjee, S. K., & Basu, A. K. (2010). A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53(1), 101-105.
91. Desmet, V. J. (1998, January). Pathogenesis of ductal plate abnormalities. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 73, No. 1, pp. 80-89). Elsevier.
92. Chin CY, Chen PH, Chan CF, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey. *J Pediatr*. 2013;163(1):100–3
93. Van Wessel, D.B.E., Boere, T., Hulzebos, C.V., de Kleine, R.H.J., Verkade, H.J., Hulscher, J.B.F. and (2017), Preterm Infants With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65: 370-374
94. Caton AR, Druschel CM, McNutt LA. The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983-98. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004 Mar;18(2):97-105.
95. Isa, H. M., & Irshad, Z. (2023). Clinical characteristics and outcome of infants with biliary atresia in Bahrain. *Oman Medical Journal*, 38(2), e485.
96. Chardot, C., Carton, M., Spire-Bendelac, N., Pommelet, C., Golmard, J., & Auvert, B. (1999). Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96.. *Journal of hepatology*, 31 6, 1006-13
97. Wada, H., Muraji, T., Yokoi, A., Okamoto, T., Sato, S., Takamizawa, S., Tsugawa, J., & Nishijima, E. (2007). Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years.. *Journal of pediatric surgery*, 42 12, 2090-2

98. Yoon, P., Bresee, J., Olney, R., James, L., & Khoury, M. (1997). Epidemiology of biliary atresia: a population-based study.. *Pediatrics*, 99 3, 376-82
99. Lee, K., Kim, J., Moon, J., & Ko, J. (2017). Epidemiology of Biliary Atresia in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 32, 656 - 660.
100. Black, A., Lu, D., Yefet, L., & Baird, R. (2020). Sex differences in surgically correctable congenital anomalies: A systematic review.. *Journal of pediatric surgery*.
101. Serinet, M. O., Wildhaber, B. E., Broue, P., Lachaux, A., Sarles, J., Jacquemin, E., ... & Chardot, C. (2009). Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*, 123(5), 1280-1286.
102. Davenport, M., Ong, E., Sharif, K., Alizai, N., McClean, P., Hadzic, N., & Kelly, D. A. (2011). Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *Journal of pediatric surgery*, 46(9), 1689-1694.
103. Davenport, M., Savage, M., Mowat, A., & Howard, E. (1993). Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup.. *Surgery*, 113 6, 662-8
104. Nio, M., Wada, M., Sasaki, H., Tanaka, H., & Watanabe, T. (2015). Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *Journal of pediatric surgery*, 50(12), 2124-2127.
105. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermeziu B, Lachaux A, Roquelaure B, Gottrand F, Broue P, Dabadie A, Lamireau T, Jacquemin E, Chardot C. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Oct;69(4):416-424
106. de Vries, W., de Langen, Z. J., Groen, H., Scheenstra, R., Peeters, P. M., Hulscher, J. B., & Verkade, H. J. (2012). Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *The Journal of pediatrics*, 160(4), 638-644.
107. Zhan, J., Feng, J., Chen, Y., Liu, J., & Wang, B. (2017). Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: a retrospective multicenter study in China. *Asian journal of surgery*, 40(6), 429-433.
108. Murase, N., Hinoki, A., Shiota, C., Tomita, H., Shimojima, N., Sasaki, H., ... & Uchida, H. (2019). Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 26(1), 43-50
109. Zhao, Y., Xu, X., Liu, G., Yang, F., & Zhan, J. (2021). Prognosis of Biliary Atresia Associated With Cytomegalovirus: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 9.
110. Zani, A., Quaglia, A., Hadžić, N., Zuckerman, M., & Davenport, M. (2015). Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup.. *Journal of pediatric surgery*, 50 10, 1739-45
111. Hu, S. (2016). Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of children with biliary atresia: a meta-analysis. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 37, 342-346.
112. Vig, A., Elhence, P., Rathod, K., Nayak, S., Jadhav, A., Pathak, M., Saxena, R., & Sinha, A. (2023). Effect of Cytomegalovirus Infection on Initial Presentation and Overall Prognosis of Biliary Atresia Patients. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 28, 5 - 8.

113. Shen, C., Zheng, S., Wang, W., & Xiao, X. M. (2008). Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. *World Journal of Pediatrics*, 4, 123-126.
114. Fischler, B., Czubkowski, P., Dezsőfi, A., Liliemark, U., Socha, P., Sokol, R., Svensson, J., & Davenport, M. (2022). Incidence, Impact and Treatment of Ongoing CMV Infection in Patients with Biliary Atresia in Four European Centres. *Journal of Clinical Medicine*, 11.
115. Zani, A., Quaglia, A., Hadžić, N., Zuckerman, M., & Davenport, M. (2015). Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup.. *Journal of pediatric surgery*, 50 10, 1739-45.
116. Munghate, G., Anand, S., Bhatnagar, V., Agarwala, S., & Gupta, S. D. (2022). Impact of Cytomegalovirus Infection on Short-Term Clinical Outcomes and Operative Histopathology in Infants with Biliary Atresia: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 27(4), 441-447.
117. Kemme, S., Canniff, J., Feldman, A., Garth, K., Li, S., Pan, Z., Sokol, R., Weinberg, A., & Mack, C. (2023). Cytomegalovirus in biliary atresia is associated with increased pretransplant death, but not decreased native liver survival. *Hepatology Communications*, 7.
118. Wang, Z., Guan, X., Wu, Y., He, Q., Li, L., Yu, J., & Zhong, W. (2020). Features and prognosis of cytomegalovirus-associated biliary atresia: a retrospective study.
119. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg*. 1990 Oct;25(10):1076-80; discussion 1081.
120. Nio, M., Sano, N., Ishii, T., Sasaki, H., Hayashi, Y., & Ohi, R. (2006). Long-term outcome in type I biliary atresia.. *Journal of pediatric surgery*, 41 12, 1973-5
121. Qipeng, Z., Fang, Y., Yilin, Z., Gengxin, L., Mengdi, L., Xiaoli, H., & Jianghua, Z. (2021). The favorable prognosis of cystic biliary atresia may be related to early surgery and mild liver pathological changes. *Pediatric Surgery International*.
122. Park, W., Choi, S., & Lee, H. (1999). The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis.. *Journal of pediatric surgery*, 34 11, 1706-10 .
123. Choi, S., Park, W., Lee, H., & Woo, S. (1996). 'Triangular cord': a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia.. *Journal of pediatric surgery*, 31 3, 363-6 .
124. de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, Verkade HJ; Netherlands Study Group of Biliary Atresia and Registry (NeSBAR). Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr*. 2012 Apr;160(4):638-644.e2.
125. Jimenez-Rivera, C., Jolin-Dahel, K. S., Fortinsky, K. J., Gozdyra, P., & Benchimol, E. I. (2013). International incidence and outcomes of biliary atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(4), 344-354.
126. Naghashi, S., Rafeey, M., Ghojzadeh, M., Nikniaz, Z., Aslanabadi, S., & Shoaran, M. (2020). Biliary atresia in northwest Iran: epidemiologic features and long-term outcome. *Iranian Journal of Pediatrics*, 30(2).

127. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermeziu B, Lachaux A, Roquelaure B, Gottrand F, Broue P, Dabadie A, Lamireau T, Jacquemin E, Chardot C. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2019** Oct;69(4):416-424.
128. Oster, H., Dolev, Y., Kehat, O., Weis-Meilik, A., & Mittelman, M. (2022). Serum Hypoalbuminemia Is a Long-Term Prognostic Marker in Medical Hospitalized Patients, Irrespective of the Underlying Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11.
129. Hung, P. Y., Chen, C. C., Chen, W. J., Lai, H. S., Hsu, W. M., Lee, P. H., Ho, M. C., Chen, T. H., Ni, Y. H., Chen, H. L., Hsu, H. Y., & Chang, M. H. (2006). Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 42(2), 190-195
130. Rodeck, B., Becker, A. C., Gratz, K. F., & Petersen, C. (2007). Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *European journal of pediatric surgery*, 17(05), 308-312.
131. van Heurn, L. E., Saing, H., & Tam, P. K. (2004). Portoenterostomy for biliary atresia: long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *Journal of pediatric surgery*, 39(1), 6-9.
132. 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.
133. Suominen, J. S., Lampela, H., Heikkilä, P., Lohi, J., Jalanko, H., & Pakarinen, M. P. (2015). APRI predicts native liver survival by reflecting portal fibrogenesis and hepatic neovascularization at the time of portoenterostomy in biliary atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(9), 1528-1531
134. Grieve, A. (2013). Does the Aminotransferase Aspartate to Platelet Ratio Index (APRI) value at the time of Kasai portoenterostomy show any relationship to long-term outcome in patients with Biliary Atresia. University of the Witwatersrand, Johannesburg (South Africa).
135. Vora, A. J., & Lilleyman, J. S. (1993). Secondary thrombocytosis. *Archives of disease in childhood*, 68(1), 88–90.
136. Matsubara, K., Fukaya, T., Nigami, H., Harigaya, H., Hirata, T., Nozaki, H., & Baba, K. (2004). Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta haematologica*, 111(3), 132–137.
137. Kaushansky K. (1998). Thrombopoietin. *The New England journal of medicine*, 339(11), 746–754.
138. Yang LY, Fu J, Peng XF, Pang SY, Gao KK, Chen ZR, He LJ, Wen Z, Wang H, Li L, Wang FH, Yu JK, Xu Y, Gong ST, Xia HM, Liu HY. Validation of aspartate aminotransferase to platelet ratio for diagnosis of liver fibrosis and prediction of postoperative prognosis in infants with biliary atresia. *World J Gastroenterol.* **2015** May 21;21(19):5893-900
139. Nagi, S., Zakaria, H. M., Elkhadry, S., Hamed, W. E., Gaballa, N. K., & Elkholy, S. S. (2023). APRI and FIB-4 indices as diagnostic noninvasive scores for prediction of severe fibrosis in patients with biliary atresia. *Clinical and Experimental Hepatology*, 9(1).
140. Toyosaka, A., Okamoto, E., Okasora, T., Nose, K., Tomimoto, Y., & Seki, Y. (1994). Extensive dissection at the porta hepatis for biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 29(7), 896-899.

141. Nio, M., Wada, M., Sasaki, H., Kazama, T., Tanaka, H., & Kudo, H. (2016). Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 51(12), 2105-2108.
142. El-Araby, H. A., Saber, M. A., Radwan, N. M., Taie, D. M., Adawy, N. M., & Sira, A. M. (2021). Temporal histopathological changes in biliary atresia: a perspective for rapid fibrosis progression. *Annals of hepatology*, 21, 100263.
143. Ferreira, A. R., Queiroz, T. C., Vidigal, P. V., Ferreira, R. P., Wanderley, D. C., & Fagundes, E. D. (2019). Histological evolution of fibrosis in patients with biliary atresia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 55, 458-473.
144. Muthukanagarajan, S. J., Karnan, I., Srinivasan, P., Sadagopan, P., & Manickam, S. (2016). Diagnostic and prognostic significance of various histopathological features in extrahepatic biliary atresia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(6), EC23.
145. Sokol, R. J. (2007). Corticosteroid treatment in biliary atresia: Tonic or toast?. *Hepatology*, 46(6), 1675-1678.
146. Muraji, T., Nio, M., Ohhama, Y., Hashimoto, T., Iwanaka, T., Takamatsu, H Takashi Hashimoto Tadashi Iwanaka,Hideo Takamatsu, Naomi Ohnuma,Tetsuo Kato, Ryoji Ohi, Japanese Biliary Atresia Society. (2004). Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia—a nationwide survey. *Journal of pediatric surgery*, 39(12), 1803-1805.
147. Nomden, M., Beljaars, L., Verkade, H. J., Hulscher, J. B., & Olinga, P. (2020). Current concepts of biliary atresia and matrix metalloproteinase-7: a review of literature. *Frontiers in medicine*, 7, 617261.
148. Dillon, P. W., Owings, E., Cilley, R., Field, D., Curnow, A., & Georgeson, K. (2001). Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 36(1), 80-85.
149. Meyers, R. L., Book, L. S., O'Gorman, M. A., Jackson, W. D., Black, R. E., Johnson, D. G., & Matlak, M. E. (2003). High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 38(3), 406-411.
150. Kobayashi, H., Yamataka, A., Koga, H., Okazaki, T., Tamura, T., Urao, Toshihiro Yanai,Geoffrey J. Lane,Takeshi Miyano (2005). Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *Journal of pediatric surgery*, 40(2), 327-330.
151. Asai, A., Miethke, A., & Bezerra, J. A. (2015). Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(6), 342-352
152. Venkat, V., Ng, V. L., Magee, J. C., Ye, W., Hawthorne, K., Harpavat, S., ... & Childhood Liver Disease Research Network. (2020). Modeling outcomes in children with biliary atresia with native liver after 2 years of age. *Hepatology Communications*, 4(12), 1824-1834.
153. McKiernan, P. J., Baker, A. J., & Kelly, D. A. (2000). The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet*, 355(9197), 25-29.
154. Fanna, M., Masson, G., Capito, C., Girard, M., Guerin, F., Hermeziu, B., ... & Chardot, C. (2019). Management of biliary atresia in France 1986 to 2015: long-term results. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 69(4), 416-424.

155. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Canadian Pediatric Hepatology Research G. Biliary atresia in Canada: the effect of centre caseload experience on outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2010**;51(1):61–65.
156. Pakarinen, M. P., Johansen, L. S., Svensson, J. F., Bjørnland, K., Gatzinsky, V., Stenström, P., ... & Nordic Pediatric Surgery Study Consortium. (2018). Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries—a multicenter study of 158 patients during 2005–2016. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(8), 1509-1515.
157. van Wessel, D., Nomden, M., Bruggink, J., de Kleine, R., Kurilshikov, A., Verkade, H., ... & Hulscher, J. (2021). Gut microbiota composition of biliary atresia patients before Kasai portoenterostomy associates with long-term outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 73(4), 485-490.
158. Zhang, M., Cao, G., Li, X., Zhang, X., Li, Y., Chi, S., ... & Tang, S. T. (2023). Robotic-assisted Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Surgical Endoscopy*, 37(5), 3540-3547.
159. Uecker, M., Kuebler, J. F., Schukfeh, N., Pfister, E. D., Baumann, U., Petersen, C., & Madadi-Sanjani, O. (2022). Kasai procedure in patients older than 90 days: worth a cut. *European Journal of Pediatric Surgery*, 32(01), 080-084.
160. Abdel-Aziz, S. A., Taha, M., Balabel, M., Hegazy, O., Salah, E., Soltan, M., ... & Sobhy, G. A. (2023). Prognostic factors determining the surgical interference of biliary atresia in Egyptian infants: single-center experience. *Egyptian Liver Journal*, 13(1), 38.
161. Khanna, K., Bhatnagar, V., Agarwala, S., Srinivas, M., & Gupta, S. D. (2018). Ratio of preoperative and postoperative serum bilirubin levels predicts early outcome following biliary atresia surgery. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 23(2), 81-86
162. Nightingale, S., Stormon, M. O., O'Loughlin, E. V., Shun, A., Thomas, G., Benchimol, E. I., ... & Ng, V. L. (2017). Early posthepatportoenterostomy predictors of native liver survival in biliary atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(2), 203-209.
163. Laohapensang, M., Srikuanchaoen, P., & Tantemsapya, N. (2020). Factors related to the clinical outcomes of the kasai procedure in infants with biliary atresia. *Siriraj Medical Journal*, 72(3), 226-237.
164. Huang, C. Y., Chang, M. H., Chen, H. L., Ni, Y. H., Hsu, H. Y., & Wu, J. F. (2020). Bilirubin level 1 week after hepatportoenterostomy predicts native liver survival in biliary atresia. *Pediatric Research*, 87(4), 730-734