

Aktivitas Serum Bilirubin pada Pasien Atresia Bilier Sebelum dan Sesudah Operasi Kasai

Evi Rokhayati¹, Bagus Setyoledi², Sjamsul Arief²

1. Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - Rumah Sakit Akademik Dr Soetomo Surabaya, Indonesia
2. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - Rumah Sakit Akademik Dr Soetomo Surabaya, Indonesia

Korespondensi : evidr22@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Atresia bilier merupakan kondisi yang mematikan sebelum ditemukannya operasi Kasai. Periode bebas penyakit kuning, usia pasien saat dilakukan Kasai menjadi penting karena dapat digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup hati asli. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar serum bilirubin total dan bilirubin direk sebelum dan sesudah 7 hari operasi Kasai dan luaran pada bayi dengan atresia bilier.

Metode: Penelitian observasional analitik pada anak-anak dengan atresia bilier yang menjalani operasi Kasai dari Januari 2014 hingga Juli 2020. Data laboratorium yang tidak lengkap dan/atau data klinis dan data tindak lanjut setelah Kasai tidak lengkap, akan dieksklusi. Perubahan bilirubin sebelum dan sesudah Kasai menggunakan uji *pair t test* dan uji *wilcoxon rank test*, data disajikan dalam nilai mean \pm SD.

Hasil: Terdapat 30 pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai, 18 (60%) pasien adalah perempuan. Umur pada saat pengobatan Kasai berkisar antara 59 hingga 238 hari dengan median 152,5 hari. Rata-rata bilirubin total, bilirubin direk sebelum Kasai adalah $11,03 \pm 4,57$ mg/dL dan $8,58 \pm 3,23$ mg/dL, sedangkan setelah Kasai masing-masing adalah $12,03 \pm 5,49$ mg/dL dan $9,75 \pm 3,12$ mg/dL. Sembilan kasus (30% dari total) mengalami penurunan bilirubin serum total dalam waktu 7 hari setelah operasi Kasai, tujuh kasus dengan penurunan lebih dari 20%. Terdapat peningkatan bilirubin total setelah operasi Kasai sebesar 1,00 (95%CI =2,44s/d-0,44), nilai $p=0,082$ ($p>0,05$), sedangkan peningkatan bilirubin direk setelah Kasai sebesar 1,18 (95%CI=2,06s/d0,29), nilai $p=0,011$ ($p<0,05$)

Kesimpulan: Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan kadar bilirubin direk sebelum dan sesudah Kasai secara signifikan. Penurunan bilirubin total dan bilirubin direk tidak berhubungan dengan luaran kematian pada pasien.

Kata kunci: Atresia bilier; bilirubin; Kasai

ABSTRACT

Introduction: Biliary atresia was a deadly condition before the invention of the Kasai procedure. Jaundice clearance, the patient's age at the time of the Kasai procedure is important, as it can be used to predict the survival of the original liver. This study aims to determine total serum bilirubin and direct bilirubin levels before and after 7 days of the Kasai procedure and the outcome of infants with biliary atresia.

Methods: The observational analytic study of children with biliary atresia who underwent the Kasai procedure from January 2014 to July 2020. If laboratory data and /or clinical data were incomplete, and there was no follow-up data after the Kasai Procedure would be excluded. Changes in bilirubin before and after Kasai using paired *t test* and *Wilcoxon rank test*, data are presented as mean \pm SD.

Results: There were 30 biliary atresia patients who underwent the Kasai procedure, and eighteen of them (60%) were female. Age at the time of Kasai treatment ranged from 59 to 238 days with a median of 152.5 days. The mean total serum bilirubin and direct bilirubin before Kasai were 11.03 ± 4.57 mg/dL and 8.58 ± 3.23 mg/dL, respectively, while after the Kasai procedure were 12.03 ± 5.49 mg/dL and 9.75 ± 3.12 mg/dL. The decreasing in total serum bilirubin within 7 days after the Kasai procedure was found in nine cases (30%), while seven cases had a decreasing of more than 20%. There was an increase in total serum bilirubin after Kasai procedure by 1.00 (95% CI = 2.44s/d-0.44). p value=0.082 ($p > 0.05$), while the increase in direct bilirubin after the Kasai procedure was 1.18 (95%CI=2.06s/d0.29). p value=0.011 ($p < 0.05$)

Conclusion: In this study, it was found that there was a significant difference in direct bilirubin levels before and after Kasai. Decreases in total and direct bilirubin were not associated with patient mortality.

Keywords: Bilirubin; biliary atresia; Kasai procedure

PENDAHULUAN

Atresia bilier (AB) merupakan penyebab obstruktif yang paling sering diidentifikasi pada penyakit kuning dalam 3 bulan pertama kehidupan¹. Atresia Bilier (AB) merupakan penyakit yang berpotensi fatal pada bayi muda, dimana terjadi kolangiopati obliteratif progresif yang mempengaruhi saluran intra dan ekstrahepatik sebagai kolestasis persisten pada bayi baru lahir^{2,3}. Hal ini sering menyebabkan fibrosis hati, penyakit hati stadium akhir^{4,5}, dan kematian terkait penyakit hati atau indikasi untuk transplantasi hati pada anak-anak. Prevalensi atresia bilier bervariasi menurut lokasi di seluruh dunia¹. Insiden 1:19000 kelahiran hidup di Kanada⁶. Peristiwa di Amerika Utara dan Eropa berkisar dari 1:8000-1:16000, sedangkan di Asia adalah 1:5000-1:8000⁷. Meskipun diagnosis dini ditegakkan lebih awal dan operasi Kasai dilakukan tepat waktu sehingga dapat memulihkan aliran empedu dan meningkatkan kelangsungan hidup dengan hati asli (*Native Liver Survival/NLS*), namun lebih dari 50% anak dengan AB ditempatkan pada daftar tunggu untuk transplantasi hati selama masa hidupnya^{2,4}. Sayangnya, transplantasi hati hanya dapat dilakukan di rumah sakit tertentu sebagai pusat transplantasi. Selain itu kesulitan teknis dari orang tua pasien yang sering terjadi, yaitu

menolak saat dirujuk ke pusat transplantasi. Sehingga prognosis pasien AB yang menjalani operasi Kasai menjadi tidak pasti⁸.

Berbagai metode dilakukan untuk mengidentifikasi prediktor hasil operasi Kasai, seperti usia saat pembedahan, serum bilirubin total setelah pembedahan, bilirubin direk (BD), *aspartate aminotransferase* (AST) setelah pembedahan Kasai, kolangitis berulang, dll. Namun penelitian mengenai serum bilirubin total (BT) perioperatif sebagai prediktor masih terbatas⁸. Di rumah sakit, kami juga belum memiliki data informasi bilirubin serum perioperatif pada anak-anak AB yang menjalani operasi Kasai, sebagai dasar edukasi orang tua pasien.

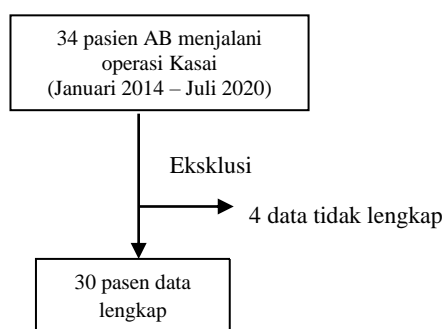
Hasil setelah operasi Kasai dapat dievaluasi dengan periode bebas penyakit kuning (serum bilirubin < 2 mg/dL) dalam 3 bulan, dan kelangsungan hidup anak-anak dengan hati asli. Hasil periode bebas penyakit kuning dalam penurunan fibrosis hati dilaporkan terjadi sebagian besar di Jepang, Prancis, Inggris, dan Wales yaitu sekitar 57%⁹. Laporan lain apabila terjadi penurunan serum BT sebesar $> 20\%$ dalam 7 hari setelah Kasai dikaitkan dengan hasil awal yang baik dan memberikan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih baik⁸. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar serum bilirubin total dan bilirubin direk sebelum dan

setelah Kasai dan luarannya pada bayi dengan atresia bilier.

METODE

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan menggunakan data rekam medis. Didapatkan sebanyak 34 pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai di RSUD Soetomo Surabaya antara Januari 2014 sampai Juli 2020. Kriteria eksklusi meliputi: (i) tidak ada data laboratorium dan/atau klinis (ii) kehilangan data tindak lanjut setelah Kasai. Kriteria inklusi dipenuhi oleh 30 pasien (88,24%). Dua subyek tidak dapat disertakan dalam penelitian karena data laboratorium tidak ada dan dua subyek lainnya *drop out* setelah menjalani operasi Kasai. Pemilihan pasien diilustrasikan pada Gambar 1.

Pada penelitian ini dilakukan pencatatan dengan melihat rekam medis pasien untuk mengumpulkan data laboratorium terutama serum bilirubin dalam 7 hari setelah operasi Kasai. Selain itu menilai persentase penurunan serum bilirubin pada semua subyek. Target keberhasilan operasi Kasai pada pasien atresia bilier tercapai jika terjadi penurunan serum bilirubin total sebesar >20%. Kejadian kematian dilihat sampai 30 hari setelah pembedahan.



Gambar 1. Diagram pasien atresia bilier (AB) yang menjalani operasi Kasai.

Perubahan kadar bilirubin sebelum dan sesudah Kasai menggunakan uji *pair t test* untuk data numerik berdistribusi normal

(bilirubin direk), sedangkan data numerik yang tidak berdistribusi normal menggunakan uji *wilcoxon rank test* (bilirubin total), data disajikan dalam nilai mean \pm SD. Perubahan serum bilirubin total dan bilirubin direk menggunakan uji *Wilcoxon rank test* dan uji *pair t test*. Parameter laboratorium yang dikumpulkan adalah waktu terdekat sebelum dan sesudah operasi Kasai.

HASIL

Ada tiga puluh pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai dimana delapan belas (60%) adalah perempuan. Usia penderita atresia bilier pada saat dilakukan operasi Kasai antara 59 sampai 238 hari dengan median usia yaitu 152,5 hari. Rata-rata bilirubin total dan bilirubin direk sebelum operasi Kasai adalah 11,03 mg/dL (rentang 4,29-21,51); dan 8,58 mg/dL (rentang 2,79-15,37), sedangkan setelah operasi Kasai bilirubin total adalah 12,03 mg/dL (5,02-26,9) dan bilirubin direk 9,75 mg/dL (4,38-17,38), dapat dilihat pada tabel 1.

Sebagian besar pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai di rumah sakit ini tidak mengalami penurunan bilirubin total dan bilirubin direk dalam 7 hari pertama setelah operasi. Tabel 2 menunjukkan peningkatan 1,0 mg/dL bilirubin total berdasarkan mean sebelum dan sesudah operasi, sedangkan bilirubin direk meningkat 1,17 mg/dL.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien AB yang menjalani operasi Kasai

	Jumlah,	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12	40,00 %
Perempuan	18	60,00 %
Usia Kasai (hari)		
<=60	1	3,33 %
60-180	23	76,67 %
>180	6	20,00 %
Luaran		
Mati	10	33,30 %
Hidup	20	66,70 %

Tabel 2. Hasil laboratorium bilirubin serum pasien AB yang menjalani operasi Kasai

	Rentang (mg/dL)	Mean (mg/dL)
Bilirubin Total		
Sebelum Kasai	4,29-21,51	11,03
Setelah Kasai	5,02-26,9	12,03
Bilirubin Direk		
Sebelum Kasai	2,79-15,37	8,58
Setelah Kasai	4,38-17,38	9,75

Perubahan kadar bilirubin sebelum dan sesudah Kasai menggunakan uji *pair t test* (bilirubin direk), dan uji *wilcoxon rank test* (bilirubin total), data disajikan dalam nilai mean \pm SD sebagai berikut, dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan bilirubin Sebelum Dan sesudah operasi Kasai (\pm 7 hari) dengan uji *pair t test* (bilirubin direk), dan uji *wilcoxon rank test* (bilirubin total),

	Sebelum Kasai (mg/dL)	Sesudah Kasai (mg/dL)	Mean diff (95%CI)	p- value
Bilirubin Total	11,03 \pm 4,57	12,03 \pm 5,49	1,00 (2,44 s/d -0,44)	0,082
Bilirubin Direk	8,58 \pm 3,23	9,75 \pm 3,12	1,18 (2,06 s/d 0,29)	0,011*

* signifikan pada $\alpha = 5\%$

Pada tabel 3 didapatkan hasil serum bilirubin total sebelum operasi Kasai rata-rata $11,03 \pm 4,57$; dan setelah Kasai kadar Bilirubin Total rata-rata $12,03 \pm 5,49$, dengan demikian terdapat peningkatan bilirubin total setelah operasi Kasai sebesar 1,00 (95%CI = $2,44$ s/d- $0,44$). nilai $p=0,082$ ($p>0,05$), dengan demikian tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar bilirubin total sebelum dan sesudah operasi Kasai.

Sedangkan untuk bilirubin direk, sebelum operasi Kasai didapatkan rata-rata $8,58 \pm 3,23$; dan setelah operasi Kasai, rata-rata kadar bilirubin direk yaitu $9,75 \pm 3,12$. Jadi terdapat peningkatan bilirubin direk setelah operasi Kasai sebesar 1,18 (95%CI= $2,06$ s/d $0,29$). nilai $p=0,011$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan kadar

bilirubin direk sebelum dan sesudah operasi Kasai.

Dalam pengamatan 30 hari setelah operasi Kasai, kami menganalisis hubungan antara penurunan bilirubin terhadap luaran pasien menggunakan uji chi square/fisher exact test karena data berupa data kategorik nominal dengan hasil yang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan penurunan bilirubin setelah operasi Kasai terhadap luaran pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai

	Luaran		OR (95%CI)	p- value
	Mati	Hidup		
Penurunan Bil Total				
<20%	9	14	3,85 (0,39- 37,58)	0,37
\geq 20%	1	6		
Penurunan Bil Direk				
<20%	10	18	-	0,54
\geq 20%	0	2		

Di akhir penelitian didapatkan total 9 pasien meninggal dan sebagian besar diantaranya dengan penurunan bilirubin total <20%. Pada 14 pasien yang bertahan hidup juga ditemukan sebagian besar penurunan bilirubin total <20%. Nilai OR didapatkan sebesar 3,857 (95%CI 0,39-37,58), yang berarti bahwa penurunan bilirubin bukan merupakan faktor resiko terhadap luaran kematian. Nilai $p=0,372$ ($p>0,05$) yang berarti bahwa penurunan bilirubin total tidak berhubungan dengan luaran kematian.

Sedangkan pada luaran meninggal, semua pasien dengan penurunan bilirubin direk <20% yaitu sebanyak 10 pasien, dan juga pada luaran hidup pasien sebagian besar dengan penurunan bilirubin direk <20% yaitu ada 18 pasien. Nilai OR tidak muncul karena terdapat angka 0 dalam tabel 2x2. Nilai $p=0,540$ ($p>0,05$) yang berarti bahwa

penurunan bilirubin direk tidak berhubungan dengan luaran.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, jenis kelamin pasien yang datang dengan atresia bilier sebanyak 18 (60%) adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan laporan sebelumnya oleh Bezerra dkk, bahwa atresia bilier lebih sering terjadi pada orang Asia dan Afrika dibandingkan Eropa dan lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Akan tetapi insiden atresia bilier dapat bervariasi menurut wilayah atau waktu dalam satu tahun, tetapi secara umum berhubungan berbagai faktor, misalnya adanya paparan racun hewan atau lingkungan, diet orang tua, status kesehatan, atau penduduk¹⁴.

Usia saat operasi Kasai merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi prognosis atresia bilier. Semakin tua operasi Kasai, semakin buruk prognosinya¹⁵. Dalam penelitian ini, hanya ditemukan 1 kasus (3,33%) yang ditemukan berusia kurang dari 60 hari (<2 bulan) pada saat operasi, dan 23 kasus (76,67%) antara 60 hingga 180 hari (2 hingga 6 bulan). Jumlah antar kelompok umur tidak merata. Hal ini disebabkan karena kebanyakan kasus dilakukan operasi Kasai pada usia >60 hari, dan pasien pertama kali datang ke rumah sakit pada usia tersebut. Namun, satu anak yang dioperasi pada usia <60 hari pada penelitian ini menunjukkan penurunan bilirubin serum total sebesar 20,12%, sesuai dengan prognosis atresia bilier jika operasi Kasai dilakukan lebih awal.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa AB disebabkan oleh berbagai faktor, seperti cedera saluran empedu dan atresia, yang menyebabkan manifestasi klinis umum dari penyakit ini. Variasi etiologi penyakit ini adalah waktu terjadinya kerusakan saluran empedu (dapat terjadi selama periode embrio atau dalam berbagai tahap selama periode perinatal). Mayoritas kasus atresia bilier

ekstrahepatik adalah saluran empedu yang normal saat lahir, kemudian sesuatu menyebabkan kerusakan (secara mandiri atau dengan bantuan sistem kekebalan yang aktif), yang mengakibatkan jaringan fibrosa. Seiring bertambahnya usia, saluran empedu menjadi lebih rusak dan memiliki prognosis yang lebih buruk¹⁵. Hal ini menunjukkan bahwa usia pada operasi atresia bilier akan mempengaruhi prognosis.

Penurunan serum bilirubin total merupakan parameter sederhana, dan mudah, untuk menilai keberhasilan tindakan Kasai, akan tetapi pada penelitian ini, sebagian besar gagal untuk mencapai target dengan penurunan serum bilirubin total >20%. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa bilirubin total $\geq 2,0$ mg/dL selama 3 bulan setelah operasi Kasai, akan mengidentifikasi sebagian besar anak yang akan meninggal atau membutuhkan transplantasi pada usia 2 tahun dan juga memprediksi komplikasi awal penyakit hati kronis¹². Penelitian lain menunjukkan episode bebas penyakit kuning kemungkinan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia saat tindakan operasi, episode kolangitis paska operasi, kelainan bawaan, infeksi virus dll¹³.

Dalam rangkaian tiga puluh kasus ini, 9 kasus (30%) mengalami penurunan serum bilirubin total dalam waktu 7 hari setelah operasi Kasai, tujuh kasus dengan penurunan lebih dari 20%, dan kami menganggapnya cukup baik setelah dilakukan operasi Kasai pada pasien atresia bilier. Dengan kata lain, kelompok kasus ini menunjukkan potensi keberhasilan. Sisa pada kelompok yang tidak mengalami penurunan bilirubin total setelah pembedahan, akan memberikan prognosis yang buruk dan peningkatan risiko kematian. Sebuah studi sebelumnya oleh Ohkohchi dkk, ditemukan bahwa 90% anak-anak tanpa ikterus setelah operasi Kasai dapat hidup lebih dari 10 tahun, sedangkan 70% dengan penyakit kuning yang menetap setelah operasi akan meninggal pada usia 6 bulan¹⁰, sehingga

serum bilirubin total harus diperiksa dan bisa menjadi penanda gagal hati pada atresia bilier stadium akhir.

Kadar serum bilirubin dapat memprediksi tingkat pembersihan yang lebih tinggi dari penyakit kuning dan kelangsungan hidup dengan hati asli. Operasi Kasai adalah operasi pembedahan besar, dan beberapa komplikasi awal dan akhir akan terjadi. Komplikasi yang dapat terjadi pada penelitian sebelumnya antara lain perdarahan, kebocoran empedu, kebocoran anastomosis, obstruksi usus halus, dan hernia internal¹¹. Dalam penelitian ini, pasien yang meninggal setelah operasi Kasai sebagian besar disebabkan oleh infeksi. Di sisi lain, pasien yang dapat pulang setelah operasi Kasai tidak benar-benar pulih dari penyakit kuning dan mungkin tidak akan dapat bertahan dalam jangka panjang jika transplantasi hati tidak dilakukan pada pasien tersebut.

KESIMPULAN

Dalam penelitian ini terdapat perbedaan signifikan kadar bilirubin direk sebelum dan sesudah operasi Kasai. Sedangkan penurunan bilirubin total dan bilirubin direk tidak berhubungan dengan luaran kematian pada pasien. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan penelitian prospektif jangka panjang paska operasi Kasai, dan sosialisasi mengenai diagnosis dan penatalaksanaan serta prognosis atresia bilier pada tingkat kesehatan yang lebih rendah, sehingga diharapkan dapat dirujuk ke jenjang selanjutnya pada usia lebih muda lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, dkk. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutriti. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–68.
2. Chen SY, Lin CC, Tsan YT, Chan WC, Wang J Der, Chou YJ, dkk. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy. *BMC Pediatr.* 2018;18(119):1–7.
3. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(3):193–200.
4. Ihn K, Ho IG, Chang EY, Han SJ. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg [Internet].* 2018;53:461–7.
5. Zagory JA, Nguyen M V, Wang KS. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(3):389–94.
6. Stagg H, Cameron BH, Ahmed N, Butler A, Jimenez-rivera C, Yanchar NL, et al. Variability of diagnostic approach , surgical technique , and medical management for children with biliary atresia in Canada — Is it time for standardization? *J Pediatr Surg [Internet].* 2017;52:802–6.
7. Karrer FM, Wallace BJ, Estrada AE. Late complications of biliary atresia: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Pediatr Surg Int [Internet].* 2017;33(5):1335–40.
8. Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, Rajatapiti P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y, dkk. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(10):927–31.
9. Ramachandran P, Safwan M, Reddy MS, Rela M. Recent Trends in the Diagnosis and Management of Biliary Atresia in Developing Countries. *Indian Pediatr.* 2015;52(15):871–9.
10. Kouranloo J, Rouzrokh M, Mirshemirani A, Ghoroubi J. Long term follow-up of Kasai operation for biliary atresia : A single center experience. *Acta Med Iran.* 2006;44(3):195–8.
11. Bjørnland K, Hinna M, Aksnes G, Stensrud KJ, Bjørnstad-østensen A, Sanengen T, dkk. Outcome for biliary atresia patients treated at a low-volume centre. *Scand J Gastroenterol [Internet].* 2018;53(4):471–4.
12. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, dkk. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatportoenterostomy Predicts Short-Term

- Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr*. 2016;170:211–7.
13. Li D, Chen X, Fu K, Yang J, Feng J. Preoperative nutritional status and its impact on cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(8):901–6.
 14. Bezerra JA, Wells RG, Mark CL, Karpen SJ, Hoofnagle J, Doo E, dkk. Biliary atresia: Clinical and Research Challenges for the 21st Century. *Hepatology*. 2018;68(3):1163–73.
 15. Song Z, Dong R, Shen Z, Chen G, Yang Y, Zheng S. Surgical outcome and etiologic heterogeneity of infants with biliary atresia who received Kasai operation less than 60 days after birth. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):1–5.