



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022
LIMAK CYPRUS DELUXE HOTEL
K.K.T.C

Biliyer Atrezi: Tanı ve Tedavide Yeni Fırsatlar



Dr. Aysel ÜNLÜSOY AKSU



Biliyer Atrezi

- Yaşamın ilk 3 ayında
- Ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanallarındaki **ilerleyici fibrosklerozis** ve obliterasyonu
- Sarılık ve akolik dışkı ile karakterize
- **İnflamatuvar** kolanjiopati

Karaciğere bağlı bebek ölümlerinin ve çocuklarda karaciğer naklinin en sık nedenidir.

İlk 3 yıl içinde cerrahi müdahale yapılmayan tüm bebekler kaybediliyor

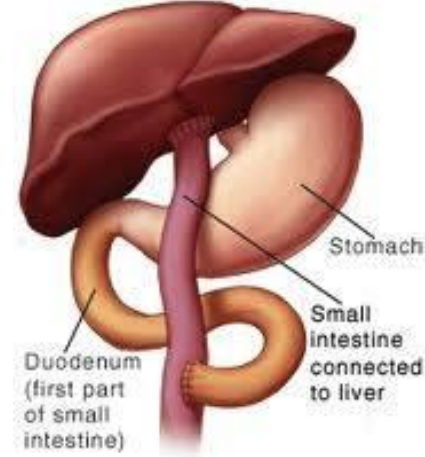
Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

^{*}Rima Fawaz, [†]Ulrich Baumann, [‡]Udeme Ekong, [§]Björn Fischler, ^{||}Nedim Hadzic, [¶]Cara L. Mack, [#]Valérie A. McLin, ^{**}Jean P. Molleston, ^{††}Ezequiel Neimark, ^{‡‡}Vicky L. Ng, and ^{§§}Saul J. Karpen

(*JPGN* 2017;64: 154–168)

KASAİ HPE <30 GÜN ERKEN? veya >90 GÜN GECİKMİŞ?

Study	Outcome	N	Time of KP					
			30 days	60 days	90 days	120 days		
United States 1976-1989	5-year overall survival	816	63%	44%	40%	29%	29%	
Canada 1985-2002	4-year transplant-free	312	49%	36%		28%		
France 1986-2002	5-year transplant-free	695	58%	41%	42%	36%	26%	27%
United States 1997-2000	2-year transplant-free	100	70%	54%	50%	50%		



- 2000'li yılların başında <30 gün HPE etkisiz, prognoza olumlu katkısı olmadığı
- <30 gün HPE ek risk veya diğer evrelere göre daha fazla komplikasyonla ilişkili değil

>90 gün HPE yerine karaciğer nakli?

HPE öncesi hepatik dekompanseman veya şiddetli portal hipertansiyon belirtileri yoksa erken dönem karaciğer transplantasyonu gereksinimini kaldırdığı kanıtlanmıştır

Gecikmiş HPE Nedeni İlk Basamak?

- Sağlam çocuk kontrollerinde akolik dışkı takibi rutin değil
- Yenidoğanda 2-3 haftanın üzerinde devam eden sarılıklarda; total ve direkt (konjuge) bilirubin bakılmalı önerilerine rağmen, YD sarılıklarına benign anne sütü sarılığı yaklaşımı

PEDİATRİK HEPATOLOG DEĞERLENDİRMESİ

Erken sevk ise değerlendirilmesi daha uzun;

- Erken dönemde transaminazların normal ya da normale yakın olması
- Kolestazın düzelebileceği durumları izlemek, aşırı testlerden kaçınmak adına zaman tanıyabilir
- Kılavuzlarda erken evrede karaciğer biyopsisinde yanlış negatiflik varsayımı

Biyopsi yanlış negatifliği ile biyopsi yaşı arasında korelasyon bulunamamıştır

Biyopsinin BA için Duyarlılık % 88,4 Özgüllük %92,7

BA Yenidoğan Taraması

- Tarama için tüm kriterler karşılanmakta, ancak henüz herhangi bir yöntem kabul görmemiş
- Yararlılık, düşük maliyet ve uygulanabilirlik hedeflenir
- Mevcut Guthrie taraması içinde kullanılacak tek bir biyobelirteç yoktur
- Guthrie kuru kanda glikolik asit, kenodeoksikolik asit, taurokolkik asit veya diğer safra asitlerinin ölçümü zayıf duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir ve tarama için yeterli değildir.

Dışkı Rengi Kartları-Telefon Aplikasyonları

Country	Year	# Screened Patients	BA Cases	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	KPE Age Pre-/Post Screening
Taiwan * [39] Universal national program	2004–2005	422,273	75	84	99.9	2.5	99.9	<60 days: 47%/67% 0>91 days post screening
Japan # [37] TochigiPrefecture	1994–2011	313,230	34	76.5 (62.2–90.7)	99.9 (99.9–100.0)	2.7 (1.7–7.3)	99.9 (99.9–99.9)	67/56 (median days) 25%/11%>80 days
Chaoyang District Beijing † [41]	2013–2014	29,799	4	50	99.9	1.5	99.9	n/a
Canada § [42] British Columbia	2014–2016	87,583	6	83	99.9	1.6	99.9	n/a

Characteristics	PoopMD	Baby Poop	PopòApp
Year	2015	2017	2020
Country	USA	Japan	Italy
Reference	[14]	[16]	Current study
Programming language	Java	Java	Java
Operating system	iOS/Android	iOS	iOS/Android
Source of pictures	Previously validated and recorded	Pre-existing images	Newly acquired images taken with the PopòApp
Establishment of the gold standard for stool color	ISCC	Pre-existing BA and non-BA stool images	ISCC
Color analyzer system	RGB parameters	RGB and HSV parameters + machine learning process	RGB system + machine learning process
Clinical assessment of the App	Agreement between 6 doctors who revisited the pictures	Performance tested with pre-classified images	Real-time assessment by 4 doctors who took the images (agreement between 4 doctors)
Classification of stool color	Acholic, cholic, indeterminate	Acholic, cholic	Acholic, cholic, uncertain, indeterminate
Number of pictures for Accuracy test of the App	34	40	160
- Acholic	7	5	60
- Normal	24	35	63
- Uncertain	1	1	16
- Indeterminate	0	0	20
Sensitivity (95% CI)	100%	100% (48–100%)	100% (93.9–100.0%)
Specificity (95% CI)	89%	100% (90–100%)	99% (94.6–99.9%)



Japonya (1994), Tayvan (2004), Kanada, İsviçre, Almanya, Brezilya ve ABD’de 1. ayda

Tayvan’da HPE zamanı 60 → 48 gün

HPE sonrası 5 yıllık sarılıksız sağkalım %27 → %64

Yenidoğan Fraksiyone Bilirubin Ölçümü

BA'de doğumdan itibaren direkt veya konjuge bilirubin yüksek olduğu saptanmıştır

Doğum sonrası ilk 60 saatte yüksekse 2-3 haftalıkken;
İlki yüksek, ikinci düşük ise 1-2 hafta içinde tekrar ölçüm

Düşmüyorsa pediatrik hepatolog değerlendirmeli

Fractionated Bilirubin Screening				Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	KPE Age Pre-/Post Screening
Country	Year	# Screened Patients	BA Cases					
UK * [43]	1995–1997	23,214		100.0 (76–100)	99.5 (99.5–99.6)	10.3 (5–16)	n/a	n/a
US # [44]	2013–2014	11,636	2	100.0 (20–100)	99.9 (99.8–99.9)	18 (3–52)	n/a	n/a
US # [45]	2015–2018	123,279	7	100.0 (56–100)	99.9 (99.9–99.9)	5.9 (3–12)	100 (100–100)	56/36

Table 2 Current Regions in the United States Screening for BA Utilizing Fractionated Bilirubin


	Houston and the Rio Grande Valley	Salt Lake City and areas of Utah	San Antonio	New Orleans
Hospital Type(s)	General, Public (n = 1) General, Private (n = 12) Pediatric, Private (n = 1)	General, Private (n = 4)	General, Public (n = 1)	General, Private (n = 2)
Number of Hospitals	14	4	1	2
Estimated Annual Number of Live Births	30,000	16,000	3200	4000
Test(s) Used	Bc, DB	DB	DB	DB
Reference Range(s)	Bc: 0.0–0.2 mg/dL (n = 1) DB: 0.0–0.3 mg/dL (n = 1) 0.0–0.4 mg/dL (n = 2) 0.0–0.5 mg/dL (n = 7) 0.0–0.6 mg/dL (n = 1) 0.0–0.7 mg/dL (n = 2)	DB: 0.0–0.5 (n = 4)	DB: 0.0–0.4 (n = 1)	DB: 0.1–0.6 (n = 2)
Date Started	July 2013	October 2020	February 2021	March 2021

Fraksiyone Bilirubin Tarama Kısıtlılıkları

- Her hastane laboratuvarı kendi direkt bilirubin referans aralığını oluşturmalı (pH, sıcaklık)
- İlk taramada yüksek değerleri olan hastaların 2. haftada tekrar taranması
- Dışkı kart taramasına göre yüksek maliyetli Masucci, J Med Screen, 2019
- BA dışı neonatal karaciğer hastalıklarında yanlış pozitiflik; ancak bu hastalıkları da tarama şansı olur, maliyet düşebilir
- BA taramasının yanlış pozitif vakalarda ebeveyn kaygısını artırma riski

Article

Self-Powered Wearable Biosensor in a Baby Diaper for Monitoring Neonatal Jaundice through a Hydrovoltaic-Biosensing Coupling Effect of ZnO Nanoarray

Zirui Ning ^{1,†}, Zhihe Long ^{2,†} , Guangyou Yang ¹, Lili Xing ¹ and Xinyu Xue ^{1,*}

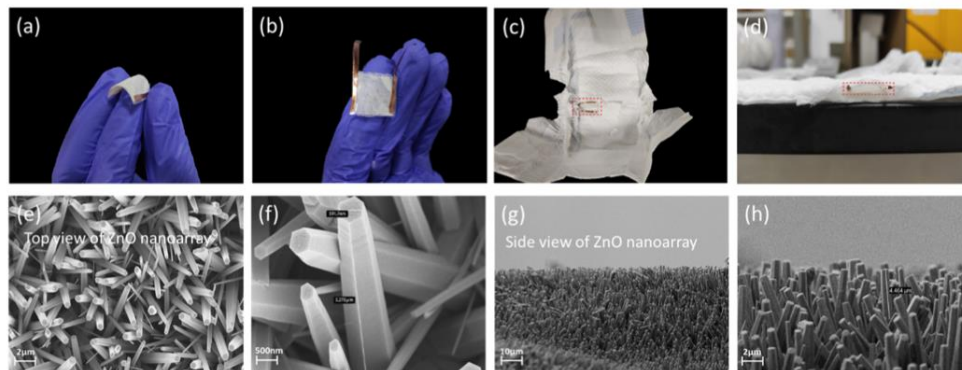
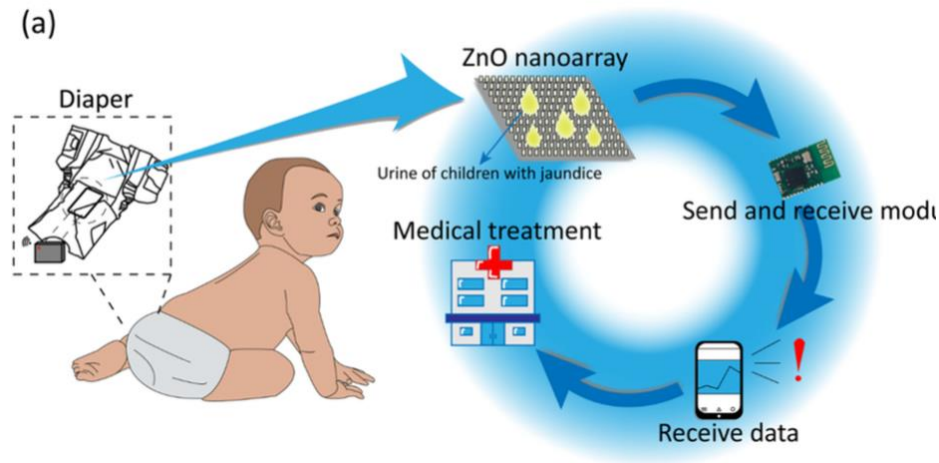
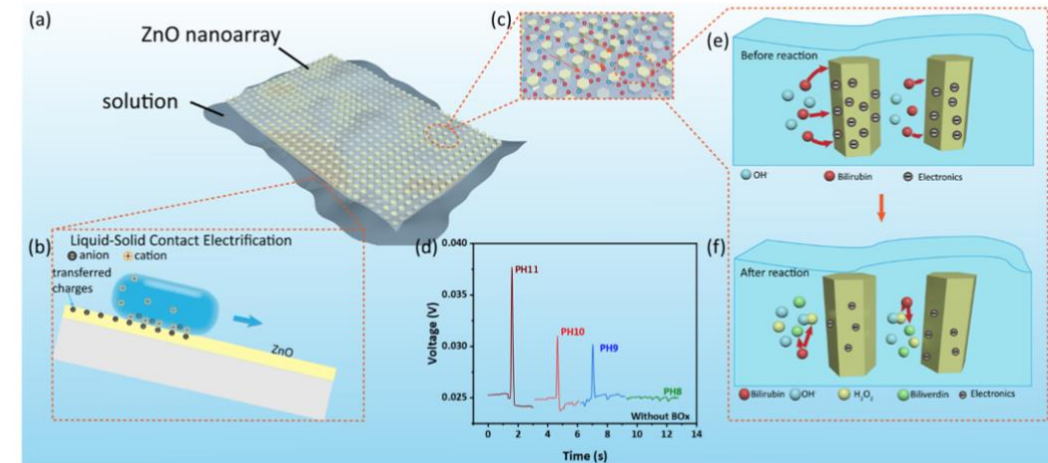
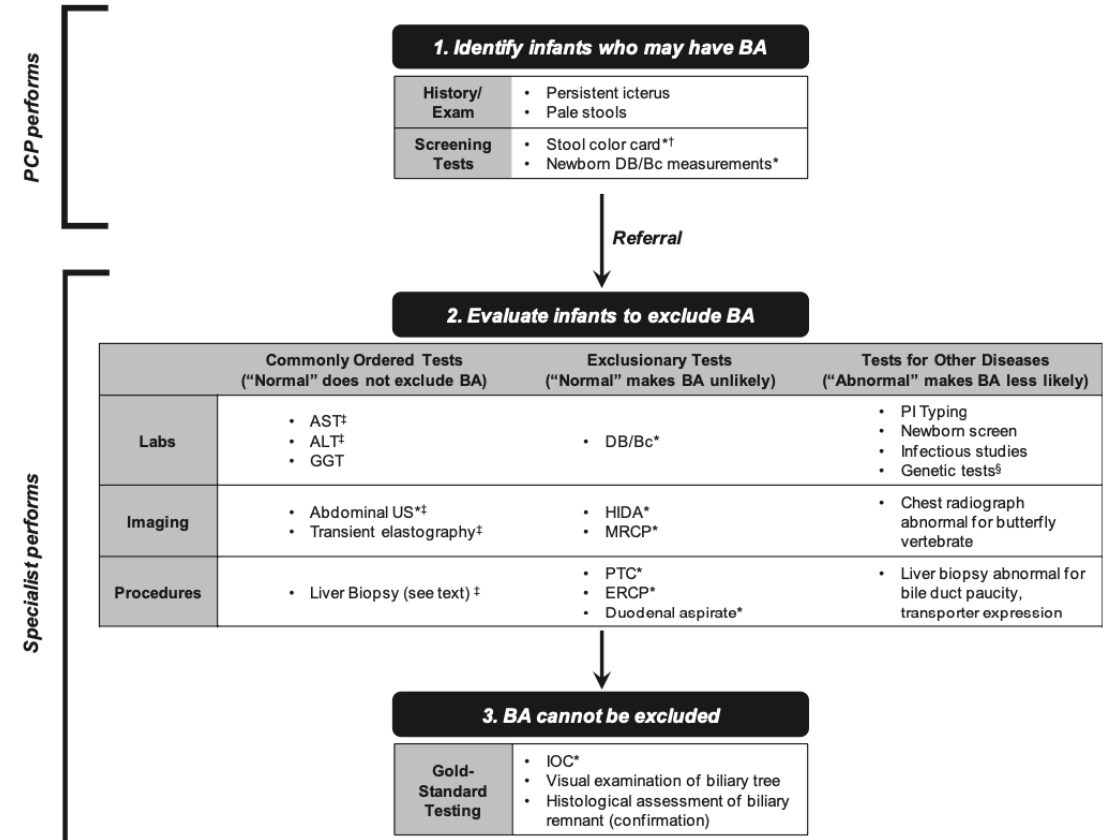


Figure 2. Morphology and microstructure of the self-powered wearable biosensor in baby diaper. (a) Side view of the flexible device. (b) Top view of the device. (c,d) The device embedded in baby diaper. (e–h) SEM images of ZnO nanoarray.



Biliyer Atrezi Tanısı

- Evrensel BA tanı algoritması yok
- Altın standart bir test yok
- Laboratuvar veya görüntüleme çalışmalarının yapılması ve yorumlanması uzun
- Biliyer atrezi tanısında en çok kullanılan testler biyokimya, ultrasonografi ve diğer kolestaz ile seyreden diğer hastalıkları dışlayan testler ve karaciğer biyopsisidir.



Biliyer Görüntüleme



- **USG**, BA'de %20 SK normal görülebilir (Tip 2a-hepatik kanal obstruksiyonu)
Triangular kord belirtisi is >4 mm, portal vene bitişik ekojenik odak; karaciğer hasarı arttıkça kalınlaşır?
- **MRCP** anestezi gerekir ve 3 ay altındaki bebeklerde görüntüleme başarısı düşük; duyarlılık %36, özgüllük %99
- **Dinamik radyoizotop görüntüleme-Hepatobiliyer iminodiasetik asid (HIDA)** yanlış pozitif oranları yüksek
- **ERCP** ile ampulla Vateri'den kontrast, pozitif ve negatif prediktif değeri yüksek, ancak teknik problemler
- **Perkutan kolanjiogram (PTK)**...anestezi gerekir, perkutan safra kesesine kontrast
- İndirekt Yöntemler....**Duodenal aspiratta** bilirubin veya safra asidi olmaması

Normal HIDA, ERCP, PTK veya duodenal aspirat yöntemleri ile BA dışlanabilir ve İOK gerekmez.

- **İntraoperatif kolanjiogram**, SK'den kontrast verilerek biliyer kanalı görüntüler,
İnvaziv, çok şüphede kalınırsa yapılmalı

Sağkalımı Hepatoportal Skleroz mu etkiliyor?

- **Başarılı HPE sonrası portal HT gelişen ve nakil gereken hastaların explantlarında, diffüz kolestaz veya mikronodüler biliyer siroz görülmemiş.....Başarısız HPE veya cerrahi müdahale edilmemiş BA karaciğeri gibi değil!** Parankimal atrofi/ rejenerasyon, portal stromal ve intra -ekstrahepatik portal ven oklüzyonu ile **hepatoportal skleroz** bulguları görülmüştür.
- Tüm BA'lerde ekstrahepatik portal venin intima kalınlığı artmış
- **Sadece obstruktif kolanjiopati ilerlemiş kronik karaciğer hastalığına neden olmuyor**

HPE Sonrası Adjuvan Tedaviler

HPE sonrası sirozu geciktirecek ya da sirozdan koruyacak bir tedaviye ihtiyaç var

BA'nin nadir olması; tanısal testlerin ve HPE sonrası adjuvan tedavilerin kanıta dayalı değerlendirilmesini sınırlar.

- Deneme-yanılma üzerine kuruludur
- Biliyer karaciğer hasarı ve safra asid üretimini ve havuzunu azaltmak, safra asidi akışını sağlamak
- Birkaç randomize plasebo kontrollü ve az sayıda kohort çalışmalarda HPE sonrası **yüksek doz steroid ve UDCA yararı** bildirilmiştir
- **Uzun süreli profilaktik antibiyotik tedavisi, safra asid bağlayıcıları (kolestiramin) ve probiyotiklerin yararı kanıtlanmamıştır.**

Steroidler

Steroid inflamatuvar yanıtı sınırlandırır

Mortalite veya karaciğer naklinin uzun vadeli sonuçları için steroid kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur.

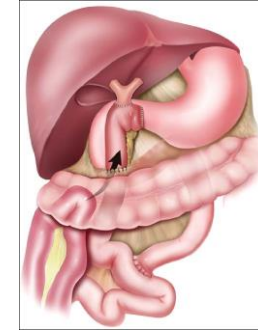
Uzun süreli rejimlerin daha çok fayda sağlamadığı, ilaca bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için daha kısa süreli tedavilerin ihtiyatlı olabileceği öne sürülmektedir

En çok prednizolon (Deltacortril®) 4-5 mg/kg/gün

IV metil prednizolonun (Prednol®) daha etkili? Yeterli kanıt bulunmamaktadır

Yan etki bildirimleri çok az...Olası yan etkiler enfeksiyon, yara iyileşmesi gecikmesi, hiperglisemi, hipertansiyon, gastrointestinal kanama, büyüme geriliği, aşılama yetersiz yanıt

Kolanjit-Antibiyotikler



- HPE sonrası asendan kolanjit yaklaşık %50 , ilk 2 yılda nakilsiz sağkalım oranının düşmesinde en büyük etken
- Kolanjit nedenleri; bakteriyel aşırı çoğalma, mikrobiomda değişiklik, lenfatiklerden translokasyon ve portal venden hematogen yayılım
- Tedavide en sık Piperasilin-Tazobaktam ve Gantamisin kombinasyonu
- Profilakside.....Hangi antibiyotik? Süre? Klinik yarar? Bir randomize kontrollü çalışma, 3 kohort çalışma (diğer çalışmaların kanıt düzeyi düşük)

Antibiyotik profilaksisi ile kolanjit oranı azalmamıştır

En çok kullanılan kotrimaksazol, oral neomisin (sağ kalım kotrimaksozale göre daha daha uzun, ilk kolanjit atağı daha geç)

İmmüsupresyon etkisi nedeni ile steroid ile birlikte vermek

ilk 1 yılda sık atak olması nedeni ile 1 yıl boyunca verilmesi

- Birkaç yıldır enfeksiyonsuz iken kolanjit varsa Roux loop'unda mekanik bir problem, dilatasyon akla gelmeli Radyonüklid görüntüleme, ultrason, MRCP, balon enteroskopi..... laparotomi yapılması gerekir.

Mikrobiyom-Probiyotikler

- Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mikrobiyom çeşitliliği BA'de daha az; kolestaz ağırlaştıkça çeşitlilik azalmakta
- Safra asitlerinin azalması ile gelişen mikrobiyal disbiyozis BA tanısında kullanılabilir. BA'de *Proteobacteria*'ların arttığı, *Bactroides*'lerin azaldığı görülmüştür.
- Tedavide faydalı olabilir
- Enterobakter ve Streptokokların patojenik rolleri, Bifidobakterium'un yararı gösterilmiştir
- HPE'den önce ve sonra Bifidobakterium'un arttırılması morbidite ve mortalitede önemli azalmalar sağlayabilir.
- BA'de karaciğer hasarının, Klebsiella, Veillonella ve Enterokoklar ile triptofan ve safra asidinin metabolizma bozuklukları ile arttığı izlenmiş

Antiviral Tedavi-Gansiklovir-Valgansiklovir

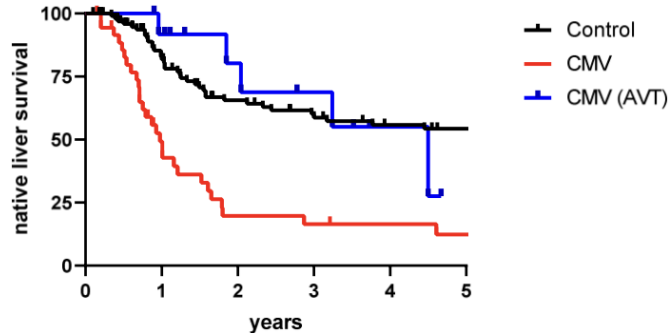
Antikor pozitif ve klinik uyumlu ise, viral yük gösterilerek ampirik antiviral önerilebilir.

HPE sonrası 1. haftada IV gansiklovir (5 mg/kg), bazı hastalarda oral valgansiklovir ile devam CMV DNA negatifleşinceye kadar, aylık CMV PCR takibi

Sarılık klirensi antiviral grubunda %75, almayanda %21

Antiviral tedavi etkinliği için plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç var

Viral bileşene veya inflamatuvar sekellerine yönelik etkili adjuvan tedaviye ihtiyaç var



CMV vs CMV (AVT) (P = 0.004)

CMV vs Control (P<0.0001)

J. Clin. Med. 2022, 11, 945.

Incidence, Impact and Treatment of Ongoing CMV Infection in Patients with Biliary Atresia in Four European Centres

Björn Fischler ^{1,2,3,4}, Piotr Czubkowski ^{2,3,4}, Antal Dezsofi ^{3,4,5}, Ulrika Lillemark ^{1,3,4}, Piotr Socha ^{2,3,4}, Ronald J. Sokol ^{3,4}, Jan F. Svensson ^{3,4,6} and Mark Davern ^{1,2,3,4}

Journal of Pediatric Surgery
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jps

Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM + ve associated biliary atresia:

Prima facie evidence of effect ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

Filippo Parolini, Nedim Hatir, Mark Davern ^{*}

Department of Pediatric Surgery, Imperial College School of Medicine, London, UK

Department of Pediatric Surgery, Imperial College School of Medicine, London, UK

Review Article
Adjuvant treatments for biliary atresia
Transl Pediatr 2020;9(3):243-255
Jessica Burns, Mark Davern

Department of Pediatric Surgery, King's College Hospital, London, UK

Contributors: JB Concept and design; MD Design; JB, MD, and MSW Data analysis and interpretation; JB, MD, and MSW Drafting of manuscript; JB, MD, and MSW Final approval of manuscript; JB, MD, and MSW

Correspondence to: Prof. Mark Davern, CMV, FRCS (Paed), Department of Pediatric Surgery, King's College Hospital, London SE5 8RS, UK. Email: mark.davern@kcl.ac.uk

Intravenöz İmmünglobülin-İViG

Yüksek doz İViG;

- Efektör T hücre fonksiyonlarını inhibe eder
- Antijen sunmayı inhibe eder
- Ototantikörleri nötralize eder
- İnflamatuvar sitokinleri azaltır
- Antiinflamatuvar Treg'leri arttırır

	IVIG group (n = 16)	Control group (n = 13)	P value
Duration of fever after treatment (h) ^b	11.3 ± 6.2	37.6 ± 18.9	0.011
Length of hospital stay (days) ^b	10.7 ± 4.3	15.9 ± 5.5	0.018
Length of follow-up (months) (median, range) ^a	16.5 (12.6–21.8)	14.8 (10.6–19)	0.57
Endpoints			
Recurrent cholangitis ^a	11 (68.7%)	12 (92.3%)	0.183
Liver transplantation ^a	5 (38.5%)	6 (46.2%)	0.47
Survive with native liver ^a	4 (25%)	2 (15.4%)	0.66
Death ^a	8 (50%)	8 (61.5%)	0.71
Time until recurrent episode of cholangitis (days) (median, range) ^b	(13–121)	(2–80)	0.019

Obetikolik Asid

- Farnesoid X reseptör (FXR) agonisti
- Primer safra asidi kenodeoksikolik asidden modifiye safra asidi
- Karaciğerdeki endojen safra asidi üretimini azaltır.
- Safra asidi konjugasyonlarını arttırırken safra asidi havuzunu azaltır
- Nükleer faktör κ B (NF- κ B)-ilişkili inflamatuvar aracılardan indüksiyonunu inhibe eder. TNF- α , IL-17, and IFN- γ azalır.



ORIGINAL ARTICLE

Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study

Ulrich Baumann^{a,*}, Ekkehard Sturm^b, Florence Lacaille^c,
Emmanuel Gonzales^d, Henrik Arnell^e, Björn Fischler^f,
Marianne Hørby Jørgensen^g, Richard J. Thompson^h, Jan P. Mattsson^h,
Mats Ekelund^h, Erik Lindström^h, Per-Göran Gillberg^h, Kristina Torfgård^h,
Paresh N. Soniⁱ

İleal safra asid taşıyıcı inhibitörleri (odevixibat, maralixibat)

- Kolestatik karaciğer hastalıklarında safra asid düzeylerini düşürüp, kaşıntıyı azalttıkları gösterilmiştir.
- BA'de serumda ve hepatik safra asidlerini azaltarak karaciğer hasarını önleyebileceği veya yavaşlatabileceği ve nakilsiz sağkalımı uzatabileceği hipotezi kurulmuştur.

N-asetilsistein (NAC)

- BA hayvan modellerinde glutatyonun olmadığı saptanmıştır.
- NAC glutatyon öncülüdür
- Koleretik
- HPE sonrası 6 ay sonunda bilirubin klirensinin sağlanması değil, total serum safra asitlerinin düşürülmesi hedeflenmiştir.
- IV 150 mg/kg/gün 7 gün

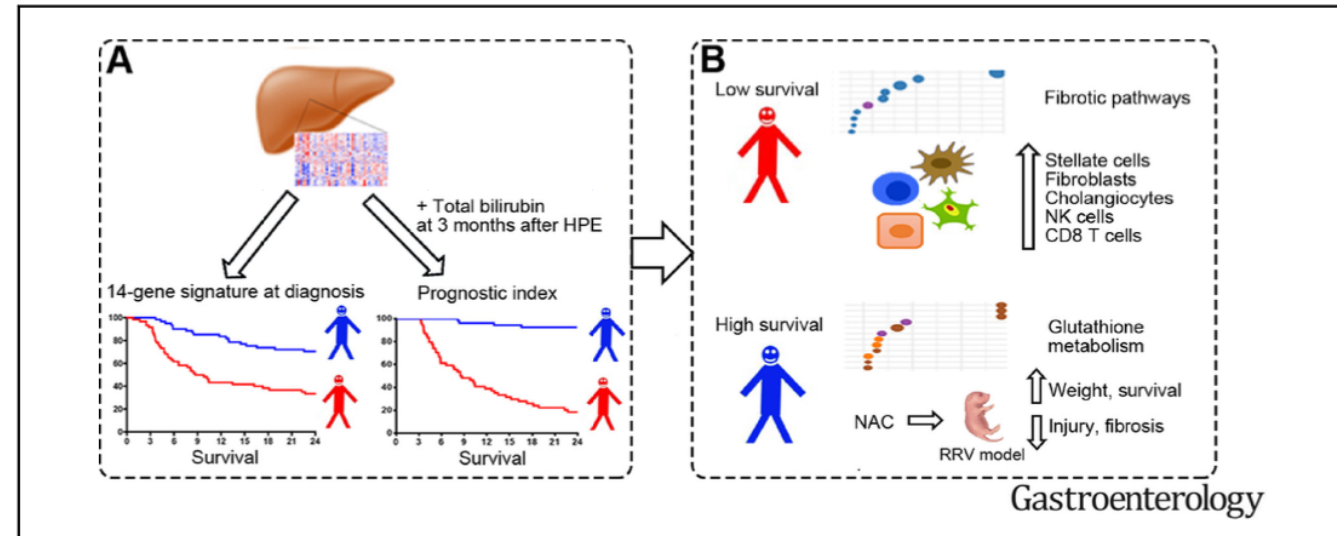
Gastroenterology 2019;157:1138–1152

BASIC AND TRANSLATIONAL—BILIARY

Gene Expression Signatures Associated With Survival Times of Pediatric Patients With Biliary Atresia Identify Potential Therapeutic Agents

Zhenhua Luo,^{1,*} Pranavkumar Shivakumar,^{1,*} Reena Mourya,¹ Sridevi Gutta,¹ and Jorge A. Bezerra¹

¹Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the Department of Pediatrics of the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio



Granülosit Stimülan Faktör G-CSF

GCSF

- İnflamatuvar araçları ve inflamasyonu azaltan,
- Hepatosit hücre ölümünü azaltan,
- Hepatosit proliferasyonunu ve karaciğer rejenerasyonunu iyileştiren,
- Biliyer düktüler reaksiyonu baskılayan bir sitokin

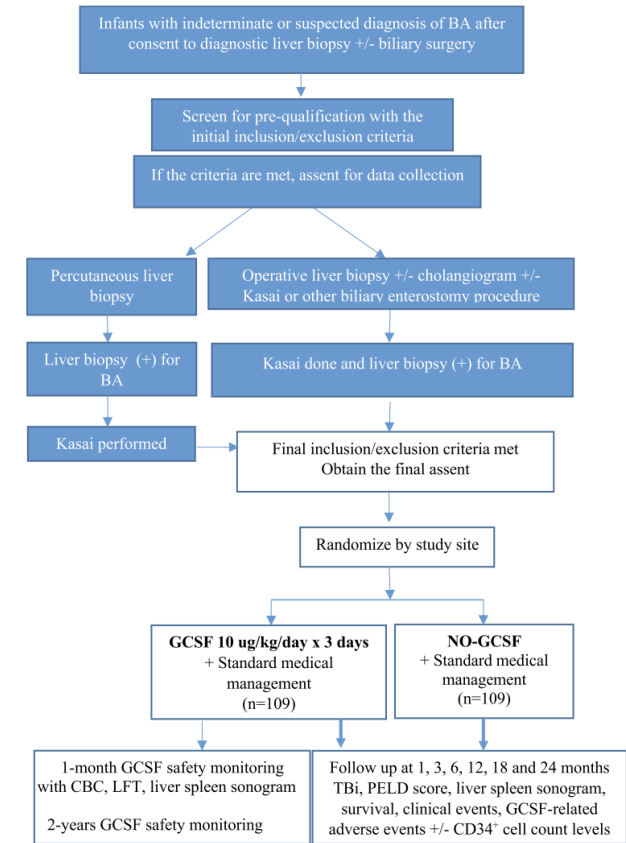


Study protocol of Phase 2 open-label multicenter randomized controlled trial for granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) in post-Kasai Type 3 biliary atresia

Hoa Pham Anh Nguyen¹ · Jinma Ren² · Marilyn Butler³ · Henri Li³ · Saqib Qazi⁴ · Kamran Sadiq⁴ · Hieu Trung Dao⁵ · AiXuan Holterman⁶

Accepted: 17 March 2022

Fig. 1 Consort flow chart. The chronology of events from the initial clinical evaluation to pre-qualification, study enrollment and study monitoring steps



ADJUVAN TEDAVİ GEREKSİNİMİ-HEDEFLERİ

- HPE tecrübeli cerrahlar tarafından en verimli olabilecek şekilde yapılıyor
- HPE sonrası nakilsiz sağkalım için, sarılığın gerilediği ilk bir yıl önemli
- BA için adjuvan tedavilere ihtiyaç var
- Etiyolojik heterojenite nedeni ile hastalar iyi değerlendirilmeli. CMV IgM+ hastalarda antiviral tedavi gibi hedef tedavileri atlamamak gerekir.
- İnflamasyonun rolünü iyi ortaya koyup, steroid tedavisi daha seçilmiş olgularda kullanılmalı
- Mikrobiyomun rolü, kolanjit sıklığını arttıran nedenler ve karaciğer fibrozisinin ortaya çıkışı tedavide yeni hedefler olmalıdır.

TEŐEKKÖR EDERİM