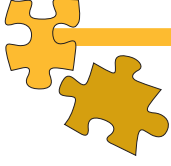




AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ



Tanım ve etiyoloji

Dr. Figen Özçay

Akut karaciğer yetmezliği, akut karaciğer hasarı sonucunda gelişen koagülopati ve hepatik ansefalopati (HA) ile karakterizedir. En sık nedenleri akut hepatit A ve B, idiosenkratik ilaç reaksiyonları, ilaç aşırı dozu (asetaminofen), toksinler (amanita türü mantar) ve metabolik hastalıklardır. Yoğun bakım tedavi imkanlarının gelişmesine rağmen, mortalitesinin yüksekliği devam etmektedir. Bu durum akut karaciğer yetmezliğinin komplikasyonları olan beyin ödemi, sepsis, hipoglisemi, gastrointestinal kanama ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Hangi hastaların hayatta kalacağını, hangi hastaların transplantasyonsuz sağkalımının mümkün olmayacağını gösteren prognoz belirleyicileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Tedavi, genel destek tıbbi tedavi ve komplikasyonlara erkenden müdahale edilmesidir. Akut karaciğer yetmezliğinde yararı kanıtlanmış tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur.

Bu tablonun tanınması ve hastanın akut karaciğer yetmezliği tedavisinde deneyimli hepatolog ve transplantasyon ekibinin bulunduğu merkezlere zamanında sevk edilmesi hayati önem taşır.

Tanımı

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) karaciğerin metabolik ve sentez fonksiyonlarının klinik karaciğer hastalığının başlamasından sonra birkaç hafta veya ay içerisinde kaybı nedeniyle gelişen ansefalopati ve çoklu organ yetmezliği tablosudur. Bu tanımdan anlaşılan bir veya birkaç etkeninin tek başına veya birarada hepatositlerin önemli bir kısmının ölümüne veya şiddetli hasarına neden olmasıdır. Hayatın devamı için yeterli olmayan karaciğer parankim kaybı gelişir. Nadir fakat ölümcül bir hastalıktır. Yeterli tıbbi destek ve/veya karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilmediğinde mortalitesi % 70'dir. Çocuklarda erişkine göre daha sık görülür. Çocuklarda karaciğer nakillerinin % 11-13'ü AKY nedeniyle yapılırken, erişkinde bu oran % 5-7'dir. Karaciğer kendini onarıncaya veya karaciğer transplantasyonu için organ bulununcaya kadar hastayı destekleyen yapay sistemler (hepatoblastoma hücreleri, domuz hepatositleri, plazmaferez, hepatosit transplantasyonu, moleküler absorban resirkülasyon sistemi (MARS) ile bu zorlu hastalıkta sağkalım olasılığı artmıştır.

Akut karaciğer yetmezliği, fulminan karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit terimleri eş anlamlı olarak kullanılabilirse de güncel yayınlarda AKY tanımı tercih edilmektedir. Orijinal tanımı 1970'de Trey ve Davidson tarafından yapılmış, önceden karaciğer hastalığı olmayan bir kişide sarılığın fark edilmesini izleyen 8 hafta içinde hepatik ansefalopati (HA) gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Önceden karaciğer hastalığı olmaması bu tanımın önemli bir parçasıdır. Çünkü hasta desteklenirse veya etken uzaklaştırılabilirse karaciğerin yenilenme kapasitesinin olduğuna gönderme yapar. Bazı AKY'li hastalarda hepatik ansefalopati 8 haftadan daha sonraki bir zaman diliminde gelişir. Subakut karaciğer yetmezliği, subakut hepatik nekroz, geç başlangıçlı AKY olarak adlandırılan bu tabloda, sarılık başlangıcından HA gelişimine kadar geçen süre 2 haftadan aylar sonrasına (24 hafta/6 ay) kadar olabilir, bu tablonun mortalitesi yüksek, transplantasyonsuz sağkalım şansı çok düşüktür.

Bu tanımın pediatriye uygulanmasında bazı sorunlar vardır. Örneğin, yenidoğan ve küçük çocuklarda HA'yi tanıyıp değerlendirmek güçtür. Ayrıca ansefalopati hastalığının gidişinde çok geç ortaya çıkıp, hızla ilerleyebilir ve müdahaleye zaman bırakmayabilir. Hepatik ansefalopatinin çocukluk çağına akut karaciğer yetmezliği tanısında yeri tartışmalıdır. Bir yaşından küçük çocuklarda hastalığın nedenleri ve klinik gidişi büyük çocuklardan farklıdır. Ayrıca metabolik nedenli karaciğer hastalıkları (tirozinemi, Wilson hastalığı, diğer doğuştan metabolik hastalıklar) sık görüldüğünden, AKY gelişen bir hastada altta yatan bir karaciğer hastalığı olabilir. Bu da önceden karaciğer hastası olmamak tanımına uymaz. Bu nedenlerle çocuklarda AKY Kings College grubu tarafından şu şekilde yeniden tanımlanmıştır: Nadir ve multisistemik bir hastalık olup, altta yatan kronik bir karaciğer hastalığı olduğu bilinmeyen bir çocukta ansefalopati veya ansefalopati olmadan hepatosellüler nekroz sonucunda karaciğer sentez fonksiyonlarının ağır bir şekilde bozulmasıdır. Aslında daha iyi tanımlamalara gereksinim devam etmektedir.

Pediatric AKY Çalışma Grubunun AKY Tanımı

- Kronik karaciğer hastalığına ait bir gösterge bulunmayan akut başlayan bir karaciğer hastalığı olması
- Ağır karaciğer disfonksiyonunun biyokimyasal ve/veya klinik bulgularının olması (PT >20 sn INR>2, K vitamini desteği ile düzelmeyen). PT 15-19.9 sn veya INR 1.5-1.9 ise hepatik ansefalopati varlığı aranır. PT>20 sn ve INR>2 ise ansefalopati varlığı aranmaz.

Etiyoloji

Etiyoloji yaş grubuna göre ve ülkeden ülkeye farklıdır. AKY etkeninin saptanması hastanın prognozu ve tedavisinin yönlendirilmesinde çok önemlidir. Bu nedenle dikkatle ve ısrarla araştırılmalıdır. Akut karaciğer yetmezliği tablosu karaciğerin maruz kaldığı bir çok etkenin ortak sonucudur. Karaciğer zedelenmesinin nedeni metabolik bir hastalık, enfeksiyonlar, ilaçlar, toksinler, otoimmün hastalıklar olabilir. Sağkalım ile etiyoloji arasında yakın ilişki olduğundan ve bazı hastalıkların özgün tedavisi olduğundan etkenin/nedenin belirlenmesi önemlidir. Yenidoğanda doğuştan metabolik hastalıklar, hemofagositik lenfositosis, hipotansiyon, şok etken olurken büyük çocukta viral hepatitler, ilaca bağlı karaciğer toksisitesi, otoimmün hepatitler etkindir. Etiyoloji ülkeden ülkeye de farklılık gösterir (Tablo-1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılandırılan AKY çalışma grubunun istatistiklerine göre, olguların % 28'i asetaminofen zehirlenmesine, % 12'si idiosenkratik ilaç reaksiyonlarına, % 12'si hepatit A veya B'ye bağlıdır. Otoimmün hepatit, iskemik zedelenme, Wilson hastalığı ve mantar zehirlenmesi, tümörler ve nedeni anlaşılamayan grup olguların kalan kısmını oluşturur.

Tablo 1: Çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinin nedenleri

Etiyoloji	Hastalık
Yenidoğan- 6ay	
Enfeksiyonlar	Herpesvirusleri (1, 2, 6), echovirus, adenovirus, HBV, Coxsackie virus, parvovirus, sepsis
Metabolik	Galaktozemi, tirozinemi, neonatal hemokromatozis, mitokondrial hastalıklar
İskemik	Konjenital kalp hastalıkları, kalp cerrahisi, miyokardit, asfiksi, şok
Hematolojik	Hemofagositik lenfositosis, konjenital lösemi
6 ay -	
Enfeksiyonlar	HAV, HBV, NA-G, herpesvirusleri, sepsis, EBV, parvovirus
İlaçlar	Valproat, isoniazid, parasetamol, karbamazepin, halotan
Toksin	Amanita falloides, karbontetraklorür, fosfor
Metabolik	Herediter fruktoz intoleransı, Wilson hastalığı
Otoimmün hepatit	
İskemi	Konjenital kalp hastalıkları, kalp cerrahisi, miyokardit, asfiksi, Budd-Chiari

Viral Etkenler

Moleküler virolojideki gelişmeler artık viral nükleik asitlerin ve proteinlerin kan, karaciğer hücrelerinde ve diğer dokularda gösterilmesine olanak sağlamaktadır. Çocukluk çağında AKY'nin en sık nedeni viral hepatitlerdir ancak, viral hepatite neden olan etkenlerin sıklığı ülkeler arasında farklılık gösterir. Ayrıca çocuklarda yaşa göre AKY etiyolojisi farklıdır. Hepatit A enfeksiyonu AKY etiyolojisinde % 1.5 gibi düşük, % 31 gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ve Türkiye'de AKY'nin en sık nedeni HAV enfeksiyonudur. HAV enfeksiyonu AKY etiyolojisinde sık bildirilmekle birlikte, aslında hepatit A seyrinde AKY % 01 oranında gelişir. Gelişmekte olan ülkelerde HAV enfeksiyonu endemik olduğundan AKY etiyolojisinde ilk sıraya yerleşir. Orak hücreli anemi ve kronik karaciğer hastaları, HAV ile enfekte olurlarsa AKY geliştirebilirler. Kronik Hepatit B ve C hastaları özellikle HAV'a karşı aşılmalıdır. Yaşlılarda ve süt çocuğunda HAV'a bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi diğer yaşlardan daha sıktır. Çocukluk çağı fulminan karaciğer yetmezliklerinin içinde prognozu en iyi olan HAV'a bağlı olanıdır. HBV ise endemik bölgelerde AKY etiyolojisinde ilk sıradadır.

Hepatit B virus enfeksiyonunda % 1 olasılıkla AKY gelişir. Fulminan yetmezlik nedenlerini araştıran yayınlarda HBV ye bağlı AKY sıklığı % 25-75 oranında bildirilmiştir. Akut primer HBV enfeksiyonu, kronik HBV hastasında reaktivasyon, Delta virusünün süperenfeksiyonu ve HBeAg'nin AntiHBe'ye spontan serokonversiyonu sırasında AKY gelişebilir. Özellikle güneydoğu Asya ülkelerinde sık görülürken, son zamanlarda rutin hepatit B aşılması nedeniyle sıklığı azalmıştır. Prognozu kötüdür, destek tedavi ile sağkalım % 20 oranındadır. HBV DNA pozitif, HBeAg negatif (prekor mutant) annelerden vertikal yolla enfekte olan bebeklerde AKY gelişebilir. Non A-E hepatitine ikincil AKY gelişen bazı hastaların serumlarında hiçbir HBV virus antikorunu, antijeni, DNA'sı gösterilemediği halde karaciğerde HBV DNA pozitif bulunması HBV enfeksiyonunun bazı hastalarda çok şiddetli bir hepatik nekroz ve immun yanıt yetersizliği geliştirdiğini gösterir. Bu nedenle riskli hastalarda (annede Hepatit B öyküsü olan bebekler, endemik bölgede yaşayanlar, riskli davranışları olan adölesanlar gibi) serolojik testler ve serum HBV DNA negatif olsa bile bu enfeksiyonun varlığı düşünülmelidir. Hepatit C virusu AKY'nin çok nadir bir nedenidir. Hepatit E virus enfeksiyonu ise gebeliğin 3. döneminde geçirildiğinde AKY'ye neden olabilir. Hindistan'da ve bu ülkeye seyahatten dönenlerde bildirilmiştir. Hepatit A ve hepatit E virusleri birlikte AKY etkeni olabilir. Bazen klinik ve histolojik çalışmalar bir viral hepatite işaret etse de hastada herhangi bir etken saptanamaz. Non A-E hepatiti tanısı başlangıçta viral enfeksiyon öyküsü, diğer viral hepatit etkenlerinin ve diğer enfeksiyon ajanlarının yokluğu, ilaç ve toksin alımı öyküsünün olmaması, otoimmün hastalık belirteçlerinin negatif olması durumunda konulur. Batı ülkelerinde görülen AKY'lerinin en sık nedeni non A-E hepatiti'dir. İştahsızlık, bulantı, kusma ile başlayıp, sarılık, koagülopati ve ansefalopati ile devam eder Non A-E hepatitinde transplantasyonsuz sağkalım olasılığı çok düşüktür. Parenteral yolla bulaşan Hepatit G virusü ve TTV'nin (transfusion transmitted virus) AKY etiyolojisinde rolü belli değildir. Fulminan karaciğer yetmezliğindeki hastaların serumlarında HGV'ye karşı antikorlara sık rastlanması kan ve kan ürünü transfüzyonu ile pasif aktarımla açıklanmaktadır. Fulminan karaciğer yetmezliği etiyolojisinde CMV, EBV, Varicella zoster virusü, adenovirus, sarı humma, Q humması virusleri gibi viral etkenler de unutulmamalıdır. Herpes simpleks virus yenidoğanda AKY'nin önemli bir etkenidir. Ciltte veziküler lezyonlar görüldüğünde tanısı kolaydır ancak çoğu bebekte cilt lezyonları görülmez. Bütün AKY geliştiren veya koagülasyon testleri bozuk ve transaminazları yüksek bebeklerde ampirik asiklovir uygulanması önerilir.

İlaçlar

İlaça bağlı hepatotoksitede risk faktörleri, çocuk veya çok yaşlı olmak, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, şişmanlık, önceden var olan karaciğer hastalığı, diğer hepatotoksik ilaçların bir arada kullanılmasıdır. İlaçların hemen hepsi karaciğerde metabolize edildiği için, her ilaç akut hepatite neden olabilirse de bunların az bir kısmı AKY'ye ilerler. İlaç toksisitesi parasetamolde olduğu gibi doza bağlı olabilirken idiosenkratik de olabilir (Tablo 2). Bu son durum, ilacın kendisi veya metaboliti tarafından oluşturulan immun aracılıklı karaciğer hasarıdır. İlaç tedavisinin 4-6 haftasında, bazen aylar sonra ortaya çıkabilir. Avrupa ve Amerika'da asetaminofen (parasetamol) zehirlenmesine bağlı fulminan karaciğer yetmezliğine sık rastlanır. Bir çalışmada 206 AKY vakasının % 38'inde neden asetaminofen zehirlenmesi, % 14'ünde idiyosenkratik ilaç reaksiyonudu. İngiltere'de adölesan kızlarda parasetamol zehirlenmesi AKY'nin en sık nedenidir. Parasetamolün 150 mg/kg'ın üzerindeki alımlarında hepatotoksosite gelişir. İlaç alımından 2-4 gün sonra ağır karaciğer hasarı belirir. Metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği ile birlikte olabilir.

Tablo 2: Akut karaciğer yetmezliğine neden olan ilaçlar ve toksinler

İdiosenkratik ilaçlar	INH; metil dopa, difenil hidantoin, Na valproat, troglitazon, tetrasiklin, sulfonamid, kinolon grubu antibiyotikler, allopurinol, propil tiourasil, amiodarone, ketokanazol, nonsteroid antiinflamatuvarlar,
Sinerjistik ilaçlar	Alkol+asetaminofen, INH+rifampisin, TMP+SMXbarbitürat +asetaminofen, amoksisilin+klavulanat
Toksinler	CCl4, sarı fosfor, amanita falloides, klorobenzen, endüstriyel çözücüler, bitkisel çaylar, ilaçlar,

Asetaminofen hepatik sitokrom P-450 E2 enzimi ile faz-1 ilaç metabolizmasına girer ve toksik ara metabolit N asetil para benzoquineimide oluşur. Bu madde hızla hepatik glutatyon ile toksik olmayan bir metabolite dönüştürülür. Normal şartlarda bu toksik ara metabolit çok az miktarlarda oluşur. İlaç aşırı dozunda oluşan çok miktarda toksik ara ürünü karaciğer metabolize edemez ve karaciğer zedelenmesi gelişir. Alkoliklerde glutatyon depoları azalmış ve sitokrom P-450 E2 aşırı indüklenmiş durumdadır. Asetaminofen alkoliklerde terapötik dozlarda bile karaciğer zedelenmesi oluşturabilir. Çok miktarda metabolit oluşur ve detoksifiye edilemez. Asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde N- asetil sistein kullanılır. Diğer nedenlerle gelişen AKY'lerine göre asetaminofen zehirlenmesinde prognoz daha iyi, transplantasyonsuz sağ kalım oranı daha yüksektir.

Ecstasy (metamfetamine) isimli ilaç 25 yaşın altında AKY gelişen hastalarda önemli bir etkidir. Ecstasy; parasetamol, antikonvülzan ilaçlar ve alkol ile birlikte alınırsa etkisi daha da artar. Sodyum valproat hayatın ilk 3 yılında sık rastlanan bir AKY etkenidir. Altta yatan mitokondrial hastalığı olan hastalarda sodyum valproat kullanılması tabloyu ortaya çıkarır. Hepatit B,C tedavisinde kullanılan nükleozid analogları DNA polimerazı inhibe ederler ve hepatik mitokondrial fonksiyonları bozup şiddetli hepatosteatoz, derin laktik asidoz ve AKY geliştirebilirler. Karbamazepin ise daha çok kolestatik hepatit yapar. Amanita falloides zehirlenmesi ülkemizde sonbahar aylarında sık görülür. Amanitin isimli toksin ısıyla stabil, ve pişirme ile yok olmaz. Doğadan toplanan mantarların toksik olup olmadığını uzman mantar bilimciler bile ayırt edemez. Mantar zehirlenmesinin intravenöz penisilin, silibinin gibi tedavi yöntemleri vardır. Erken dönemde toksinin gastrointestinal sistemden uzaklaştırılması gereklidir. Hemoperfüzyon da yine erken dönemde hepatositlere bağlı olmayan toksini uzaklaştırır.



Otoimmun Hepatit

Çocukluk çağı AKY serilerinde % 7 oranında bildirilmiştir. Kızlarda daha sıktır. Ergenlik döneminde sık görülürse de bebeklerde de bildirilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği daha çok Tip II'de izlenirken, Tip I otoimmun hepatit kronik karaciğer hastalığına neden olur. Serumda immun globulinlerin artışı, C3 C4 düzeyi düşüklüğü, otoantikörlerin saptanması ile tanısı konulur. Otoimmun hepatit skorlama sistemi geliştirilmiştir. Tip II anti liver kidney mikrosomal antikor (LKM-1), Tip I ise antinükleer antikor ve antidüz kas antikoruna ile tanınır. Karaciğer biyopsisinde portal fibroz, piecemeal nekroz ve ağır lobüler hepatit görülür. Tedavisi destek tedavi ve prednisolondur. Bazı hastalar bu tedavi ile transplantasyona gerek kalmadan iyileşebilir.

Neonatal Hemokromatozis (Neonatal Demir Depo Hastalığı)

Hayatın ilk haftaları içinde yenidoğanlarda görülen fulminan karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer ve karaciğer dışında pankreas, kalp, tükrük bezlerinde aşırı demir birikimi ile karakterizedir. Retiküloendotelial hücrelerde (dalakta) demir birikimi olmaz. Çok yüksek serum ferritin değerleri ve transferin saturasyonunun arttığı görülür. Erişkinin hemokromatozis hastalığı ile ilişkili değildir. Safra asit sentez bozuklukları gibi bazı metabolik hastalıklar neonatal hemokromatozisi taklit eder. Antioksidanlar, prostaglandinler, demir şelatlayıcı ajanlarla oluşturulan kokteyl ile tedavi denenebilir, başarısız olduğunda tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Kardeşlerde % 80 olasılıkla tekrar eder. Genetik geçişi tam bilinmemektedir.

Metabolik Nedenler

Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde doğuştan metabolik hastalıklar AKY'nin önemli nedenleridir. Tanımlanmaları diyet değişikliği yöntemleriyle bazılarının tedavilerinin mümkün olması açısından önemlidir. Tirozinemi, galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, mitokondrial solunum zinciri hastalıkları, safra asidi sentez bozuklukları gibi hastalıkların çoğu bebeklik döneminde bulgu verir. Galaktozemi ve herediter fruktoz intoleransının diyet tedavisi vardır. Tirozinemi için NTBC isimli ilaç tedavisi toksik metabolit oluşumunu engeller ve klinik- karaciğer fonksiyonlarının hızla normale dönmesini sağlar. Mitokondri içinde yağ asidi oksidasyonu ve solunum gerçekleşir. Mitokondrial hastalıklarda hepatik glikoz, glikojen, amonyak, aminoasit, yağ asidi, metabolizmalarının bozulması, adenozin trifosfat yapımında bozulma, toksik metabolitlerin oluşması, mikro-makroveziküler yağlanma ve AKY gelişir. Hastalar hipoglisemi, kusma, koagülopati, asidoz, laktat yüksekliği ve/veya nörolojik bulgularla belirti verir. Nadiren yağ asidi oksidasyon defektleri ve safra asidi sentez bozuklukları AKY ile yenidoğan döneminde bulgu verebilir.

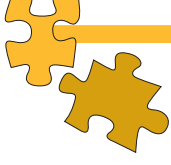
Üç yaşın üzerinde Wilson hastalığı AKY'nin metabolik nedenlerinin içinde ilk sıradadır. Tanısı periferik yaymada hemoliz, idrar bakırının yüksek, alkalin fosfatazın düşük AST'nin ALT'den daha yüksek olması ve hipoürisemi ile düşünülür. Bu tanıyı koymak acil transplantasyon yapılmazsa bu hastaların yaşama şansı olmadığı için önemlidir.

Nadir Nedenler

Malign hücre infiltrasyonu (nöroblastoma, lenfoma, lösemi), akut şok karaciğeri, hipertermi, sepsis, Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu, akut sağ kalp yetmezliği, kalp tamponadı, hipoplastik sol kalp, aort koarktasyonu nadir fulminan karaciğer yetmezliği nedenlerindedir. Epstein-Barr virusu ile ilişkili olan veya olmayan hemofagosistik sendrom ağır karaciğer disfonksiyonu yapıp sıklıkla ölümlü sonlanan bir hastalıktır. Bazen fizyopatolojisi tam anlaşılmamış dev hücreli hepatit-Coombs pozitif hemolitik anemi, aplastik anemi ile birlikte seyreden fulminan Non A-E hepatitleri gibi değişik tablolar da izlenebilir. Hemofagositik lenfositik lenfositik ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ve ağır vakalar AKY ile gelebilir. Hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi ile karakterizedir.

Kaynaklar

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Proc liver disease* 1970;3:282-98
2. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-8.
3. Durand P, Debray D, Mandel R *et al*. Acute liver failure in infancy: a 14 year experience in a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-6.
4. Kilic M, Aydin U, Noyan A, Arikan C, Aydogdu S, Akyildiz M, Karasu Z, Zeytinlu M, Alper M, Batur Y. Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*. 2007;84:475-9.
5. Baker A, Alonso ME, Aw MM, Ciocca M, Porta G, Rosenthal P. Hepatic failure and liver transplant: working group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 (Suppl 2): S632-9.
6. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 349-55.
7. Squires RH, Schneider BL, Bucuvalas J, *et al*. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatrics* 2006;148:652-8.
8. Whittington P, Alonso EM. Fulminant hepatitis and acute liver failure . In: *Diseases of liver and biliary system in children*. Ed. Kelly D. Chapter 7 page 107-127.
9. Aydogdu S, Ozgenc F, Yurtsever S, Akman SA, Tokat Y, Yağcı RV. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children. The etiology and the outcome. *J Trop Pediatr* 2003;49: 367-70
10. Vento S, Garofano T, Renzini C *et al*. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998; 338 :286-90.
11. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 12:113-8.
12. Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:529-36.
13. Verma A, Dwahan A, Zuckerman M, Hadzic N, Alastair JB, Mieli-Vergani G. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:282-86.
14. Sundar K, Suarez M, Banogon P, Shapiro J. Zidovudine induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1425-30.
15. Ozcay F, Baskin E, Ozdemir N, Karakayali H, Emiroglu R, Haberal M, Fulminant liver failure secondary to mushroom poisoning in children: importance of early referral to a liver transplantation unit. *Pediatr Transplant* 2006;10: 259-65.
16. Akman SA, Cakir M, Baran M, Arikan C, Yuksekkaya HA, Tumgor G, Saz UE, Zeytinlu M, Kilic M, Aydogdu S. Liver transplantation for acute liver failure due to toxic agent ingestion in children. *Pediatr Transplant*. 2009 Feb 6. [Epub ahead of print]
17. Gregorio V, Portmann B, Karani J, *et al*. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33 :544-53.
18. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacological and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 85-9.
19. Treem WR, Sokol RJ. Disorders of the mitochondria. *Semin Liver Dis* 1998; 18:237-53.
20. Leshinskly Siver E, Levine A, Nissenkan A, *et al*. Neonatal liver failure and Leigh syndrome possibly due to CoQ responsive OXPHOS deficiency. *Mol Genet Metab* 2003 ;79: 288-93.
21. Lee WS, McKiernan P, Kelly AD. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ;40: 575-81.
22. O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186-92.
25. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiarmid S, Vargas J, Ament M. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24 :128-34.



Tedavi seçenekleri ve transplantasyon zamanlaması

Dr. Çiğdem Arkan

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) yaşamın her döneminde karşılaşılabilen, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek klinik bir tablodur. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, nakil yapılan merkezlerin verilerine bakıldığında, transplant olan hastaların % 10-15'ini AKY olguları oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubunda çok farklı nedenlere bağlı olarak gelişen bu tabloda erken tanı, hızlı ve etkin tedavi son derece önemlidir. Mortalite merkezlere göre değişmekle birlikte % 10-90 olarak kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Serebral ödem, enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği en önemli ölüm nedenleridir. Primer tanı olsun veya olmasın, tüm hastalar için genel tedavi prensipleri aynıdır (Tablo 1). Tedavide genel yaklaşım tedavi edilebilir durumların saptanarak uygun medikal tedavi desteğinin başlatılmasıdır. Medikal tedavi karaciğerin kendini yenilemesine ve iyileşmesine olanak verir. Medikal tedavi ajanları antioksidan kokteyl, plazmaferoz, albumin diyalizi, Prostoglandin E1 ve N-acetylcysteine (NAC)'dir. Medikal tedavi seçeneği olmayan veya medikal tedaviye rağmen parametrelerinde düzelme olmayan olgularda ise transplantasyon seçeneği hastalara uygun zamanda sunulmalıdır.

Tablo 1: Tedavide genel yaklaşım basamakları

1. Klinik ve etiyolojik değerlendirme yapılarak altta yatan hastalığın tedavisi
2. Transplantasyon yapılan merkeze yönlendirme
3. Karaciğer yetmezliği sonucu gelişen komplikasyonlara yönelik tedavi
 - Solunumsal ve hemodinamik destek
 - Sıvı elektrolit dengesizliklerinin kontrolü ve düzeltilmesi
 - Hipermetabolik durum - hipogliseminin kontrolü
 - Koagulopati
 - Enfeksiyon profilaksisi
 - Hepatik ansefalopati ve beyin ödemi
 - Böbrek yetmezliği
4. Karaciğer destek sistemlerinin kullanımı
5. Transplantasyon (kadaverik veya canlı vericili)

1. Etiyolojiye Yönelik Tedavi

a. Toksik hepatitler: Etken ne olursa olsun uzaklaştırılması ve n-asetil sistein infüzyonu başlanması, temel yaklaşımdır.

Parasetamol zehirlenmesi: Antidot olarak n-asetil sistein kullanılır. İlk doz olarak 150 mg/kg uygulanır. NAS % 5 dektröz içinde 1 saatte gidecek şekilde, daha sonra saatte bir 70 mg/kg dozunda olmak üzere toplam 12 kez verilecek şekilde devam edilir. Oral tedavide ilk doz 140 mg/kg olup 4 saatte bir 70 mg/kg 17 kez verilir. Teorik olarak parasetamol toksisitesinde simetidin de etkili olmakla birlikte rutin uygulamada ulaşılabilirliği güç olduğundan kullanılmamaktadır.

b. Mantar zehirlenmesi: Ülkemizde AKY önemli nedenlerinden biridir. Erken başvuruda mide lavajı ve aktif kömür uygulanmalıdır. Alınan mantar türüne bağlı olarak semptomlar ve ortaya çıkış süreleri değişken olduğundan, hastalara antidot olarak yüksek doz intravenöz Kristalize Penisilin G başlanmalıdır. Özgün olan diğer antidot silimarindir. Bulunabildiği durumda intravenöz veya ağızdan 4 gün süreyle uygulanabilir.

c. Neonatal hemokromatoz: Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaşamın ilk bir ayında görülen vücutta demir birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Alloimmun hepatit olarak kabul edilmektedir ve intrauterin dönemde demire karşı transplasental duyarlanma sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle, tedavide demirin yarattığı stresi ortadan kaldırmak için kullanılan standart antioksidan kokteyl, desferroksamin yanı sıra intravenöz immunglobulin de üç gün 1 gr/kg/g olarak uygulanmaktadır. Hastaların tedaviye yanıtları yetersiz olup % 50 olgu, karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır.

d. Metabolik hastalıklar: Galaktozemi, fruktozemi, tirozinemi ve üre döngü bozuklukları, erken çocukluk döneminde AKY ile prezente olabilir. Bu hastalara uygun diyet başlanması, sodyum benzoat veya nitisonin (NTCB) başlanması kısmen etkili olabilir. Ancak Wilson Hastalığının AKY prezentasyonlarında şelatör tedavinin etkinliği olmayıp, tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur.

e. Enfeksiyöz hepatitler: Herpes virüsüne bağlı hepatitlerde asiklovir, gansiklovir; adenovirus infeksiyonlarında ise cidefovir gibi antiviral ajanlar denenebilir. Akut Hepatit B virus enfeksiyonunda antiviral tedavinin başlanması konusunda görüş birliğine varılacak yeterince veri bulunmamaktadır. Ancak genel eğilim başlanması yönündedir.

2. Genel Tedavi

a. Hemodinamik izlem: Hastaların tümü operasyon sonrasında elektrokardiyogram, girişimsel veya girişimsel olmayan basınç monitorizasyonu ve santral venöz basınç izlemine alınmalıdır. Hastaların tümüne böbrek kan akımını arttırmak için düşük doz dopamin (3 µg/kg/dk) infüzyonu başlanır. Diğer katekolaminler ise rutin olarak kullanılmamaktadır. İdrar çıkışı saatlik olarak takip edilmeli ve saatlik idrar miktarı 1-2 ml/kg/saat üzerine tutulmalıdır. İdrar çıkışında azalma olması durumunda damar içi hacim, hızla değerlendirilerek sıvı açığı yerine konulmalıdır. Bu hastalarda gelişebilecek adrenal yetersizlik açısından dikkatli olunmalı sıvı tedavisine yanıt vermeyen olgularda karaciğer yetmezliğine sekonder kortizol sentezinde azalma olabileceği hatırlanmalıdır. Kafa içi basınç artışını arttırma riski nedeniyle de aşırı sıvı verilmesinden kaçınılmalıdır. Nefrotoksik ajanlardan uzak durulmalıdır.

Tablo 2: Akut karaciğer yetmezliğinde genel tedavi yaklaşımları

Problem	Tedavi	Öneriler
Hipermetabolik durum	İv glukoz Hiperalbuminasyon	Kan glukozunun yakın takibi Düşük proteinli diyet
Koagülopati	Taze donmuş plazma Trombosit süspansiyonu Kriyopresipitat rFVIIa Plazmaferez	Aktif kanama Trombosit <20000 ve aktif kanama Kanama riski İnvaziv girişim ve kanama Kanama riski
Kanama riskinin azaltılması	Proton pompa inhibitörleri H2 reseptör antagonistleri	Stres ülseri ve hemorajik gastrit profilaksisi
İmmün yetmezlik - enfeksiyon	Geniş spektrumlu antibiyoterapi Antifungal tedavi	Profilaktik antibiyoterapi
Ansefalopati (hiperamonemi)	Basak temizliği laktuloz, neomisin Üre döngüsünün aktivasyonu ornitin-aspartat	Kısa süreli fayda sağlar
Beyin ödemi	Mannitol Hipertonik NaCl Kontrollü hipotermi	En etkin tedavi
Hepatik yetmezlik	Medikal • Plasmaferez • N-asetil sistein • Prostaglandinler Cerrahi Karaciğer nakli Vücut dışı dolaşım sistemleri	Koagülopati, ansefalopati Akut karaciğer yetmezliklerin tümü. Koagülopati, ansefalopati, nakil sonrası döneme olumlu etki

b. Hipermetabolik süreç: Karaciğer vücut enerjisinin % 25'ini kullanır. AKY'de karaciğerin % 80'ini yok olmakla birlikte bu enerji ihtiyacı azalmaz. Aksine tüm metabolik reaksiyonların gerçekleştiği bu organda tam bir enerji kıtlığı gelişir. Glikoneogenez için yağ ve proteinler yıkılır. Sitokinlerin de katkıda bulunduğu sistemik inflamatuvar yanıt ve artmış katabolik süreçle enerji açığı artar. Bu olaylar kliniğe hipoglisemi olarak yansır. Bu nedenle hasta hipoglisemi açısından yakın takip edilmeli ve kan glukoz düzeyine uygun olarak sıvı ayarlanmalıdır. Dextroz puşelerinden kaçınılarak uygun kan glukoz düzeyleri yakın monitorüzyonla sağlanmalıdır.

c. Koagülasyon bozukluğu: AKY'nin en önemli sonuçlarından biri koagülopatidir. Hemostazda kullanılan faktörlerin tümü azalmıştır. Ayrıca faktörlerin ve trombositlerin sistemik

inflamatuvar yanıtta ikincil olarak tüketimi de söz konusudur. Koagülopatinin düzeltilmesinde K vitamini, taze donmuş plazma trombositler, kriyopresipitat gibi ajanlar kullanılmakla birlikte kogülopati düzeltilemez. AKY'de asıl problem pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği olduğundan, tek başına K vitaminin bir etkisi olması beklenmemelidir. Ayrıca hemodinamik olarak stabil olan ve aktif kanaması olmayan olgulara, TDP infüzyonu yapılmasının bir yararı gösterilememiştir. Pıhtılaşma faktörlerinden FVIIa en kısa yarılanma ömrüne sahip olup doku düzeyinde kararlı pıhtı oluşumunu sağlama ve trombosit aktivasyonunu artırma özellikleri nedeniyle, TDP ve diğer ürünlere göre daha avantajlı görünmektedir. Uygulama dozu 5-110 mcg/kg olup, 80 mcg/kg doz protrombin zamanını 12 saat kadar normalize etmektedir. Bu nedenle AKY ile başvuran hemorajik şoklu veya girişim planlanan olgularda rFVIIa kullanılmalıdır.

d. İmmun yetmezlik ve enfeksiyon profilaksisi: Hastaların % 90'ında enfeksiyona rastlanır. En sık pulmoner (% 50), üriner (% 22) ve bakteriyemi (sadece hemokültürde üreme % 16) görülür. Enfeksiyonların % 50'si gram pozitif bakteriler (S.aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar) ile oluşur. Bunu gram negatif enterik bakteriler ve mantarlar (Candida ve Aspergillus) izler. Retrospektif çalışmalarda hastalarda selektif intestinal dekontaminasyon sağlanmasının (neomisin, kolistin ve nistatin veya norfloksasin) sistemik enfeksiyon oranını belirgin bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu azalma belirgin olarak gram negatif enfeksiyonlarda olmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda grade 2 HE'de sepsis bulgularından önce selektif parenteral (sefuroksim) ve enteral (colistin, tobramisin, amfoterisin-B) antibiyotik kullanımının enfeksiyon hızını yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir. Sistemik fungal enfeksiyonların varlığında tedavide amfoterisin B ve flusitosin kullanılır. Profilaksi yapılmayan vakalarda fungal enfeksiyon hızı ortalama %30 dolayındadır. Profilaktik antibiyotik tedavisi yapılmadığı takdirde evre 3-4 ansefalopatili hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon sıklığı sırasıyla % 82 ve 34'tür.

e. Hepatik ansefalopati ve beyin ödemi: AKY nedeniyle kaybedilen hastaların %80'inde beyin ödemi saptanmaktadır. Mekanizması net olmamakla birlikte, doğrudan hepatik ansefalopatinin bir sonucu değildir. HE ve serebral ödem en ölümcül komplikasyon olmasına karşın, tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Hastanın nörolojik olarak değerlendirilmesi periyodik olarak bilinç durumu, kranial sinirler, motor fonksiyonlar, duyu ve reflekslerin muayenesi ile yapılmaktadır. Genel tedavi yaklaşımı intrakranial basınç artışının ve ödeme yol açacak faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Kataterle kafa içi basıncı ölçümü ve takibi yapılması rutin olmayıp, çok az merkezde yapılmaktadır. Bu nedenle, klinik parametrelerle hastaların ansefalopati evresi yakın olarak takip edilmelidir. Tedavi hastanın klinik evresine göre düzenlenmelidir. Bu hastalarda unutulmaması gereken en önemli nokta, ansefalopatinin dinamik bir süreç olduğu, hastaların hızla evre değiştirebileceği ve olayın herniasyonla sonuçlanabileceğidir. Başlangıçta kafa içi basınç artışları paroksizmaldir, dış uyaranlarla kolayca tetiklenebilir. Hastalar sakin bir ortamda, baş kısmı 30-45 derece yüksek olan bir yatağa alınmalıdır. Hemodinami, serum osmolalitesi ve kan gazları dengede tutulmalıdır. Sıvı tedavisi, ventilasyon desteği ve diğer önlemler alınmalıdır. Hiponatremi beyin ödemi artırır. Dilüsyonel olup su kısıtlaması yapılmalıdır. Eğer Na düzeyi <120 mmol/L ise hipertonic NaCl verilmelidir. Bilinç düzeyinin objektif takibi için entübasyon gereksinimi olmadıkça, sedatize edilmemesi daha uygun bir yaklaşımdır. Karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen elektriksel anormallikler nöbetle sonuçlanabilir. EEG'de epileptiform dalgalar izlenebilir veya genel bir yavaşlama olabilir. Bu durumda sedatif etkisi olmayan fenitoin tercih edilmelidir. Fenitoin artmış olan serebral oksijen tüketimini de azaltır. Nöbet olmayan hastalarda profilaktik antikonvulsif kullanımına dair, kanıta dayalı veri bulunmadığından önerilmemektedir.

KİBAS tedavisinde hedef uygun serebral kanlanma basıncının sağlanmasıdır. Bu amaçla hiperventilasyon, mannitol, hipertonic NaCl ve hipotermi gibi tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Steroidlerin ödem tedavisinde etkinlikleri saptanmamıştır. Ödem en etkin tedavisi günümüzde de mannitol uygulanmasıdır. Mannitol osmotik diüretik olup mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Mannitol % 20 konsantrasyonda 1 ml/kg IV bolus uygulanır ve 2-4 saatte bir tekrarlanır. Hastanın böbrek fonksiyonları normal olduğu halde diürez yok veya az ise ya da plazma osmolalitesi <320 mOsm/ml ise mannitol tekrarlanmalıdır. Diürez olmazsa böbrek yetmezliği gelişebileceği için, hemodiyalizasyon uygulanarak sıvı çekilebilir. Nefrotoksisiteden kaçınmak için mannitol dozu düşüğe (0.5 ml/kg) tutulabilir. Nonosmotik diüretikler (furasemid) hem direkt olarak kafa içi basıncını düşürmek (koroid pleksustan CSF sekresyonunu azaltır) hem de mannitolün etkinliğini artırmak için kullanılabilir. Bu tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda mortalite yüksektir.

Ansefalopati gelişimine katkıda bulunduğu düşünülen amonyağın etkilerini nötralize etmek için güncel tedavi yaklaşımı, intestinal kökenli bakteriyel amonyak üretiminin azaltılmasıdır. Bu amaçla absorbe edilemeyen disakkaridler kullanılmaktadır. Dallı zincirli aminoasit infüzyonu, L-ornitin L-aspartat kullanımı da bildirilmekle birlikte etkinliklerini gösteren yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

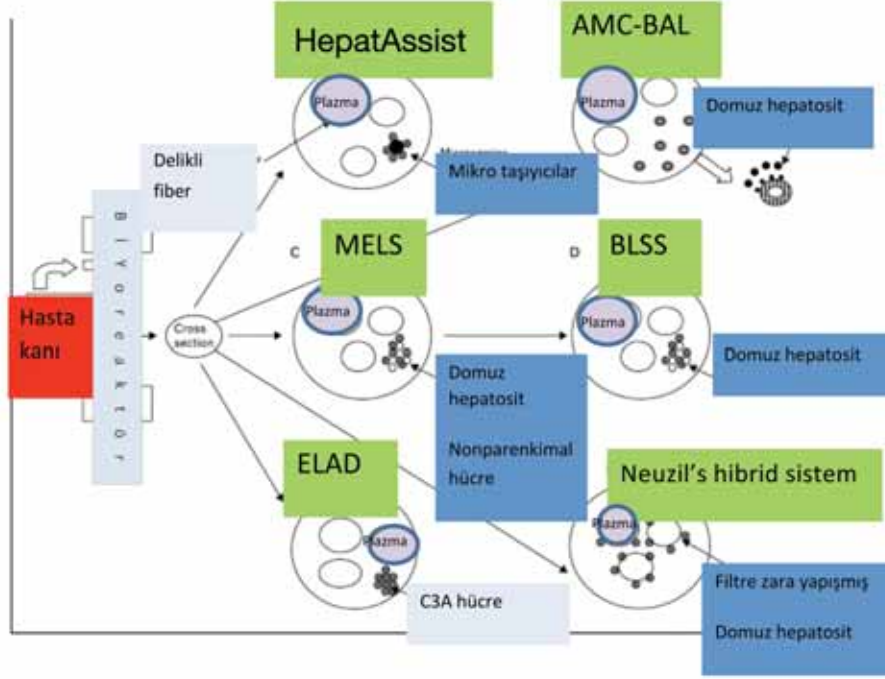
N-Asetilsistein (NAS): Başlangıçta sadece parasetamol toksisitesine bağlı FKY vakalarında bir antidot olarak tedavide kullanılan NAS'in, tüm AKY vakalarında yararlı olabilecek nonspesifik etkileri olduğu gösterilmiştir. NAS hastalarda oksijen kullanımını düzeltir ve organ yetersizliklerinin gelişmesini önleyici rol oynar. NAS'ın akut karaciğer yetersizliği olan hastalarda etioloji ne olursa olsun kalp debisini, dokulara oksijen sunumunu ve oksijen ekstraksiyon oranını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda NAS IV olarak 150 mg/kg ilk yükleme dozunu (30 dakikada verilir) takiben, 150 mg/kg/24 saat şeklinde infüzyonla verilir.

f. Renal yetmezlik: AKY hastaların yaklaşık % 50'sinde böbrek yetmezliği gelişir. Bu durum, altta yatan nedenin böbreği de etkilemesine veya karaciğer yetmezliğindeki hiperkinetik dolaşıma sekonder olarak gelişebilir. Renal kan akımındaki azalma dehidratasyon, kanama, enfeksiyon ve diüretik kullanımı gibi nedenlerle daha belirgin hale gelerek, ani böbrek yetmezliğine zemin hazırlar. Bu nedenle izlemde böbrek yetmezliği gelişimini tetikleyen bu durumları erken tanımak ve önlem almak çok önemlidir. Böbrek yetersizliği gelişen vakalarda sürekli venovenöz hemodiyalizasyon uygulanabilir.

3. Karaciğer Destek Tedavisi (KDT)

Deneyimler daha çok erişkin hastalara dayanmaktadır. Çocukluk yaş grubunda az sayıda sınırlı veri bulunmaktadır. Bu desteklerle hedef karaciğerin yenilenmesine olanak sağlanması ve transplantasyon merkezlerinde alıcının graft beklemek için zaman kazandırılmasıdır. Ancak sonuçlar beklenildiği gibi yüz güldürücü olmamıştır. 2002-2007 yılları arasında KDC uygulanan 353 hasta değerlendirildiğinde, mortalite üzerine olumlu bir etkisi olmadığı ve transplantasyon için de köprü görevini göremediği sonucuna varılmıştır. KDT biyoyapay veya yapay sistemler olarak iki gruptur (Şekil 1). Biyoyapay sistemler vücut dışı dolaşımı sağlayan cihazla, canlı hücrelerin vücuda verilmesi esasına dayanır. Çoğunlukla biyosistem olarak hepatositler kullanılır. Yapay sistemler ise sentez fonksiyonu sağlamadan, vücutta serbest bulunan veya albumine bağlı olarak dolaşan toksinlerin temizlenmesini sağlar. Ancak AKY'li hastalarda toksinlerin uzaklaştırılması kadar, karaciğerin sentez fonksiyonlarının sağlanması da gerekmektedir.

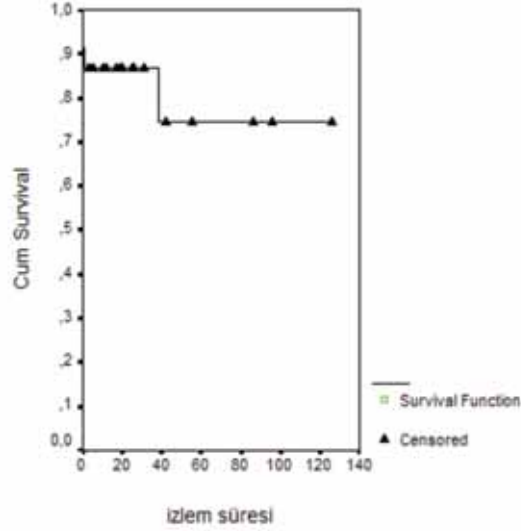
Şekil 1: Bioyapay sistemler. AMC, Amsterdam Medical Centre; BAL, bioartificial liver; BLSS, Bioartificial Liver Support System; ELAD, Extracorporeal Liver Assist Device; MELS, Modular Extracorporeal Liver Support.



a. Yapay destek sistemleri: İlk kullanılan sistem kolonunda aktif kömür bulunan kömür hemoperfüzyondur. Erken dönemde kullanılan "charcoal hemoperfüzyonun" prostasiklin infüzyonuyla birlikte trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve yararlı etki gösterdiği birkaç hasta üzerinde gösterilmiştir. Yeni sistemler ise özel membranlar kullanarak uygulanan diyaliz veya hemoperfüzyon yöntemleri ile, düşük moleküllü toksinlerin albumine bağlanarak vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan, hücre içermeyen, vücut dışı karaciğer destek yöntemleridir. Günümüzde iki farklı sistem bulunmakta ve kullanılmaktadır: Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS; Gambro, İsveç) ve Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis system (FPAD; Prometheus, Fresenius Medical Care, Almanya). Her iki sistem de toksin, bilirubin ve safra asitlerini bağlayarak detoksifikasyon yapar.

MARS'ta kan, albumin geçirgen olmayan membranı geçer ve % 20 THA infüzyonu da yapılarak aktif kömür ve reçine içeren kolonlarda devamlı olarak dolaşarak toksinlerden arınır (Şekil 2). Erişkin çalışmaları içeren metaanalizlerde MARS'ın mortaliteye bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak medikal tedavi grubuna göre de mortalitenin daha düşük olduğu ve posttransplant sağ kalımın daha yüksek olduğu da görülmüştür.

Şekil 2: Ege üniversitesi organ nakli merkezi pediatrik AKY olgularında nakil sonrası sağ kalım hepatassist



Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA), hastanın kendi albumini, membran filtre (AlbuFlow) yardımı ile kandan ayrılır. Bu filtre albumin ve albumine bağlı toksinlere geçirgenlik gösterirken, kan hücrelerine (lökosit, eritrosit, trombosit) ve moleküler ağırlığı yüksek olan önemli kan proteinlerine (immunoglobulinler ve pıhtılaşma faktörleri (Faktor II, Faktor V, vWF, fibrinojen, serum albumin) geçirgenliği yoktur. Ayrılan albumin reçineden yapılan nötral ve diğeri ion değiştirici alıcıya (p rometh 01 ve prometh 02) verilir ve böylelikle albumine bağlı toksinlerin doğrudan adsorpsiyonu sağlanır. Prometh 01, safra asitleri, fenolik maddeleri ve hidrofobik amino asitleri (triptofan) tutar. Prometh 02 negatif yüklü albumine bağlı toksinleri (ör.indirekt bilirubin, ürik asit) bağlar. Prometh 01 ve 02 toksinleri doğrudan tutup uzaklaştırırken, albumin ve albumine bağlı diğer yaşamsal bileşiklerin (hormonlar, elektrolitler, vb) geçmesine izin verir. Hastanın temizlenen albumini tekrar kanın şekilli elemanları ile birleşerek diyalizere verilir. Hastanın kanından albumine bağlı toksinler direkt adsorbe edilerek uzaklaştırıldığı için, hastaya dışarıdan albumin verilmesine gerek yoktur. İkinci basamakta, hepatik sendrom ve böbrek yetmezliğinde kritik olan suda çözünen toksinler (amonyum, keratinin, direkt bilirubin, üre) yüksek akımlı diyalizer ile tam kandan uzaklaştırılır. Bu şekilde vücut dışı karaciğer destek sistemi (FPSA) ve hemodiyaliz tek bir cihazda toplanmıştır. Albumine bağlı toksinlerin uzaklaştırılması hepatik ansefalopati tablosunun gerilemesine, ortalama kan basıncının artmasına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında düzelmeye yol açmıştır. Yapılan çalışmaların analizinde biyokimyasal parametrelerin normale döndüğü saptanmıştır. Prometheus MARS ile kıyaslandığında da MARS'a göre daha üstün ve dolaşım problemlerine neden olmadığı saptanmıştır. Ancak çocukluk çağında bu konuda yapılmış ayrıntılı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

b. Biyoyapay karaciğer destek sistemleri: AKY'li hastalarda toksinlerin uzaklaştırılması kadar karaciğerin sentez fonksiyonlarının sağlanması da gerekmektedir. Bu amaçla günümüze dek farklı hücre tip ve kültürleri geliştirilmiştir. Hepatik rezeksiyon verileri baz alınarak yapılan incelemelerde, etkin olabilecek hücre miktarı, normal karaciğerin % 10-30'una karşılık gelen 150-450 gr hücre (1010 hepatosit) olarak belirlenmiştir.

Genellikle primer domuz hepatositleri, ölümsüz insan hücreleri veya hepatik tümör hücreleri en sık kullanılan hücrelerdir. Bu sistemlerde kullanılacak hepatositlerin en ideali insan hepatositleridir. Ayrıca bu amaca yönelik olarak laboratuvar ortamlarında her an hepatosit bulundurulmalıdır. Bu konudaki en büyük sorun, gerek sentez gerekse de detoksifikasyon yapabilecek hepatositlerin sağlanamamış olmasıdır. Şu andaki olanaklarla hücre kültürlerinde hepatosit büyümesi yavaştır, hepatositlerin yaşam süreleri kısadır ve farklılaşma durumlarını çabuk kaybetmektedirler. Hepatosit biyoreaktörleri ise, kullanılan kültür tekniğine göre sınıflandırılır. Hepatositler dolaşımına doğrudan temasta olacak şekilde jel içinde, kolajen kaplı düz plaklarda veya yarı geçirgen gözenekli fibere yapışık olarak bulunabilir. Domuz hepatositleri kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda, mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı, hastaların % 56'sının transplantasyona gittiği ve işlem sırasında domuz kaynaklı retrovirus enfeksiyonu saptanmadığı belirtilmiştir. AMC ile yapılan faz 1 çalışmalarında, işlemin detoksifikasyonda başarılı olduğu ve ansefalopatinin gerilediği saptanmıştır. İnsan hepatoblastoma hücre kültürlerinden elde edilen hücrelerle oluşturulan ELAD sistemlerinden ise beklenen olumlu sonuçlar alınamamıştır.

Gerek biyoyapay gerekse yapay destek sistemlerinin, olumlu etkileri yanısıra yan etkileri de bulunmaktadır. Kanama eğilimi, enfeksiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, hipotansiyon, allerjik reaksiyon ve kafa içi basınç artışı bilinen en önemli yan etkilerdir. Çocukluk yaş grubunda uygun boyutlu kateterlerin bulunmasındaki güçlük, kullanımı kısıtlamaktadır. Benzer şekilde işlemin kateter tıkanıklığı nedeniyle sonlandırılmaması da sık karşılaşılan problemlerden biridir.

Hepatosit Transplantasyonu: Analbuminemik ratlara intraportal olarak verilen hepatosit infüzyonundan sonra albumin düzeyinin arttığı, serum bilirubin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Hepatosit infüzyonu intraperitoneal, intrasplenik veya intraportal yapılabilir. İnsanlarda yapılan uygulamalar umut vericidir ve uygun donör bulununcaya kadar karaciğer transplantasyonu için bir köprü olarak kullanılabilir. Özellikle metabolik karaciğer hastalıklarına sekonder gelişen akut karaciğer yetmezliklerinde, kullanımı ve uzun dönem sonuçları ile ilgili olarak çalışmalar devam etmektedir.

4. Karaciğer Transplantasyonu

Akut karaciğer yetmezliğinde destekleyici tedavilerde ilerlemeye karşı yanıtız olguların sayısı az olmayıp, mortalite yüksek seyretmektedir. Bu nedenle günümüzde de ortotopik karaciğer transplantasyonu, kesin tek yaşam şansı olarak önemini sürdürmektedir. Karaciğer transplantasyonu artık AKY de standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Postoperatif yaşam şansı 1987-1993 yıllarındaki çalışmalarda % 65 olarak bildirilirken, daha sonra transplantasyon kriterlerinin belirlenmesi ve daha seçici davranılması ile postoperatif yaşam şansı % 95'e ulaşmıştır. Ölümün çoğu transplantasyondan sonraki ilk aylarda nörolojik komplikasyonlar veya enfeksiyona ikincil olarak görülmektedir. Hasta seçiminde en sık kullanılan kriterler, ilerleyen koagülopatiyle birlikte ansefalopatinin varlığıdır. Karaciğer transplantasyonu için hasta seçiminde değişik kriterleri içeren skorlama sistemleri kullanılmışsa da, çocuklarda bu kriterlerden hangisinin uygulanması gerektiği konusunda net veriler bulunmamaktadır. Bu kriterler; kötü prognozları nedeniyle acil olarak transplantasyon gereken adayın belirlenmesindeki duyarlılıkları, kullanım ve uygulama kolaylığı bulunması, transplantasyon endikasyonunun konulması için ilerlemiş hastalık tablosunun ortaya çıkmasının beklenmemesi ve donör organın bulunması için yeteri kadar süreye olanak tanınması nedenleriyle pratik değere sahiptirler. Yapılan küçük ölçekli az sayıda çalışmada King's College çocuk kriterlerinin spontan iyileşmeyi göstermede ve erken dönemde nakil adaylarını belirlemede uygunluğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: FKY'de karaciğer transplantasyon kriterleri (King's College Hospital)

Asetaminofen

pH < 7.30 veya

PT > 100 sn, serum kreatinin > 300 µosm/l (grade 3-4 ansefalopati)

Non Asetaminofen hastalar

PT > 100 sn. veya aşağıdaki değişkenlerden 3'ünün olması:

Yaş < 10 veya > 40 yaş

Sarılık > 7 gün (ansefalopatinin başlamasından önce) Protrombin zamanı > 50 sn

Serum bilirubin > 18 mg/dl

Transplantasyon zamanlamasında dikkat edilecek en önemli nokta, ne çok geç ne çok erken nakil kararı alınmasıdır. Hasta dinamik olarak değerlendirilmeli, canlı vericisi varsa hızla hazırlanmalıdır. Canlı vericili nakiller listede beklerken ölüm oranını oldukça azaltmış, uygun zamanda nakil yapılmasına olanak sağlamıştır. Nakil için endikasyonlar ve kontredikasyonlar Tablo 4 ve Tablo 5'te özetlenmiştir. Nakil kararı verilirken etiyojoloji mutlaka göz önüne alınmalıdır. İdiyopatik AKY, idiyosinkrazik ilaç reaksiyonları otoimmün hepatit, fulminan Wilson Hastaları genellikle nakilsiz iyileşme göstermediklerinden hastalar bekletilmemelidir. Özellikle yaş küçüldükçe karşılaşılan ve tanısız güçlük çekilen sistemik seyirli metabolik hastalıklarda dikkatli davranılmalıdır. Hastalarda nakil kararı, karaciğer dışı organlarda dönüşümsüz hasar gelişiminden önce verilmelidir. Ayrıca nakil sonrası dönemde karşılaşılabilecek sorunların boyutu da mutlaka tartışılmalıdır. Özellikle etiyojolojisi belirlenemeyen olgularda postoperatif dönemde hematolojik problemlerin sık yaşandığının akılda tutulması ve kemik iliği baskılanması açısından yakın takip yapılması gereklidir. AKY en önemli ve ölümcül olan ansefalopati veya kafa içi basınç artışı, postoperatif dönemde de devam edebilir. Operasyon sırasındaki diseksiyon fazı ve reperfüzyondan hemen sonraki dönem, intrakranial basınç artışı ve serebral perfüzyon basıncının azalma riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Bunun tam tersine, operasyonun anhepatik fazında bu parametrelerde dramatik iyileşme görülür. Başarılı bir transplantasyondan sonraki 48 saat içinde, serebral otoregülasyon mekanizmaları normale döner. Ancak bu dönemde de serebral ödeme yatkın olan hastalarda, intraserebral basınç ve serebral perfüzyon basıncı monitörizasyonuna devam edilmelidir.

Tablo 4: Karaciğer nakil endikasyonları

1. Tedaviyle düzeltilemeyen koagulopati
2. Ansefalopati
3. Kafa içi basınç artışı semptomları
4. Tedaviye rağmen hipoglisemi ataklarının olması
5. Pediatrik King's College kriterlerinden en az ikisinin varlığı

Tablo 5: Karaciğer nakil kontredikasyonları

1. Santral sinir sistemi kalıcı hasar bulguları (fix dilatepupil)
2. İlerleyici ağır nörolojik bulguların varlığı
3. Sistemik hastalık bulguları (yağasidi oksidasyon defekti gibi)
4. Kontrol altına alınamamış enfeksiyon varlığı
5. ARDS
6. Multiorgan yetmezliği

Karaciğer Nakli ve Prognoz

Geçtiğimiz on yılda gelişen cerrahi teknik ve anesteziyanın yanı sıra, pre-postoperatif maksimum destek ile KT sonrası uzun dönem greft ve hasta sağkalımı % 90'lara ulaşmıştır. Benzer şekilde alıcıların postoperatif bakımı kolaylaşmış, yıllar içinde yoğun bakımda kalış süreleri kısalarak, erken dönemde ayaktan izleme olanak sağlanmıştır. Bütün major ameliyatlarda olduğu gibi karaciğer transplantasyonu sonrası postoperatif seyir, preoperatif döneme bağlıdır. Dolayısıyla asıl destek ve izlem preoperatif dönemde başlamaktadır. Preoperatif dönemde optimal beslenme desteğinin verilmesi, karaciğer yetmezliğinin komplikasyonlarının tedavisi, olası metabolik dengesizliklerinin ve enfeksiyonun erken tanınip müdahale edilmesinin, transplantasyona bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca primer hastalık, hastalığın ağırlığı da postoperatif erken dönem sağkalıma etkili faktörler arasındadır. Her ne kadar pediatrik karaciğer hastaları için kabul edilmiş hastalık ağırlığını belirleyecek skalalar olmasa da, yüksek Pediatrik Son Dönem Karaciğer Hastalıkları (PELD) skoruna sahip hastalarda, postoperatif problemler daha sık olup, mortalite daha yüksektir. Özellikle ülkemiz gibi kadaverik organ bulmanın sıkıntılı olduğu ülkelerde canlı vericili organ transplantasyonunun yaygınlaşması, daha uygun transplantasyon zamanlamasına ve pretransplant mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur. Özellikle canlı vericiden alınan parsiyel greftlerle yapılan KT teknik olarak en zor ameliyatların başında geldiğinden, ameliyat sonrasında alıcılar her türlü komplikasyonlara açıktırlar. Komplikasyonların tespiti ve erken müdahale için hastanın yoğun bakım izleminin çok iyi yapılması gereklidir. Operasyonun seyri sırasında gelişen her türlü olay postoperatif seyri etkilemektedir. Bu nedenle operasyonun süresi, kullanılan greftin tipi ve alıcı vücut ağırlığına oranı, soğuk ve sıcak iskemi süresi, damar ve safra kanal anastomozlarının tipi, operasyon sırasında kullanılan kan ve taze donmuş plazma (TDP) miktarı, kullanılan sıvı miktarı ve türü konusunda postoperatif yoğun bakım ekibi ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca operasyon sırasında gelişen beklenmedik olaylar ve hemodinamik değişiklikler, metabolik problemlerin yanı sıra, cerrahi ekibin öngördüğü olası problemler de aktarılmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Postoperatif dönem tedavi ve izleminde greftin tipi de oldukça önemlidir. Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde greftlerin % 80'i kadavradan sağlanırken ülkemizde bu oran tam tersi durumdadır ve canlı vericiler organ kaynağı olarak ön plandadır. Alternatif cerrahi tekniklere rağmen, özellikle süt çocuklarına uygun greft bulma önemli bir sorundur. Greft volümünün vücut ağırlığına oranının limitlerin altında veya üstünde olması postoperatif dönemde persiste eden asit, enfeksiyonlar ve uzun süreli hastanede yatış gereksinimi gibi birçok problemi de beraberinde getirmektedir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası sağ kalım oranları merkezler arasında farklılık göstermektedir. Ancak hangi yaşta olursa olsun greft sağ kalımı oldukça yüksektir. Pediatrik grubun en geniş serisinde 13 yılda 569 hastanın % 10'una AKY nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Bu seride sağ kalımı belirleyen en önemli faktörler yaş, transplant yapılan dönem, ve transplant gereksinim sayısı olarak saptanmıştır. Bir yaşın altı çocuklarda onuncu yılda sağ kalım % 69 iken 1 yaştan büyük çocuklarda % 79 olarak bulunmuştur. Az sayıda hastaların dahil edildiği diğer çalışmalarda hasta sağkalımı 1.yıl % 65-90, 5. yıl ise % 60-87 olarak bildirilmektedir. Canlı vericili nakiller de sonuçlar kadaverik olanlara göre daha iyi olup postoperatif komplikasyonlar açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Ege Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde de 1997-2009 yılları arasında 157 hastada 164 karaciğer nakli yapılmıştır. En sık nakil nedeni biliyer atrezi gibi safra yolu problemleri olup, AKY transplant endikasyonlarının % 18'ini oluşturmaktadır. Ortanca yaşı 6 yaş (aralık 2-19), ortanca PELD skoru ise 27.5 (14-54) olan yirmi üç hastanın

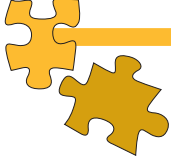
15'i canlı 8'i kadaverik greft almıştır. Hasta sağkalımı 1. ve 3. yılda % 87 olup 10 yıllık sağkalım % 75 olarak saptanmıştır. Olguların çoğu ilk ay içinde sepsisi ve kemik iliği baskılanmasına sekonder gelişen komplikasyonlarla kaybedilmiştir.

Sonuç olarak AKY multidisipliner yaklaşımla takip edilmesi gereken, erken medikal desteğin yanı sıra olası problemlerin öngörülerek zamanında müdahale edilmesinin hayati olduğu bir hastalık grubudur. Günümüzdeki gelişmelere paralel olarak tedavi seçenekleri artmakla birlikte hala tek radikal ve etkin tedavi modalitesi karaciğer naklidir.

Kaynaklar

1. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, *et al.* Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988;94:1186-92.
2. Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, *et al.* Pediatric liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 309-313.
3. Ulukaya S, Arikan C, Aydogdu S, *et al.* Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room. *Pediatr Transplant* 2003; 7:381-384.
4. Arikan C, Aydogdu S, Kilic M, *et al.* Pediatric end stage liver disease (PELD) score and outcome after liver transplantation. The 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris, 3-7 July 2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (suppl); 94, P0098.
5. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M, *et al.* Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: Single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 4: 7-11.
6. Tokat Y, Arikan C, Aydogdu S, *et al.* Living donor liver transplantation for fulminant liver failure. *Liver Transpl* 2003; 9:101-107.
7. Kilic M, Aydin U, Noyan A, Arikan C, *et al.* Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2007;84(4):475-9.
8. Akman SA, Cakir M, Baran M, *et al.* Liver transplantation for acute liver failure due to toxic agent ingestion in children. *Pediatr Transplant* 2009(Epub ahead of print).
9. Cakir B, Kirbas I, Demirhan B *et al.* Fulminant hepatic failure in children: Etiology, histopathology and MDCT findings. *Eur J Radiol.* 2008 (Epub ahead of print).
10. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, *et al.* Pediatric liver transplant: results of a single center. *Exp Clin Transplant.* 2008 Mar;6(1):7-13.
11. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, *et al.* Long-term survival in a patient after heterotopic segmental auxiliary liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008;12(7):816-20.
12. Yamagishi Y, Saito H, Tada S, *et al.* Value of computed tomography-derived volume/ standard liver volume ratio for predicting the prognosis of adult fulminant hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1843-9.
13. O'Grady JG, Alexander GJ, Hallyar KM, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
14. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
15. Wiesner RH. MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis and acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2004;10:S17-22.
16. Yantorno SET, Trentadue JJ, Ruf AE, *et al.* The model for end-stage liver disease (MELD): a useful tool to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2004;10:C36.
17. Villamil F, Yantorno S, Kremers W, *et al.* MELD is superior to King's College and Clichy criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*, in press.
18. Zaman MV, Hoti E, Qasim A, *et al.* MELDscore as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2097-8.
19. Dhiman R, Jain S, Maheswari U, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the MELD and King's College hospital criteria. *Liver Transpl*, in press.
20. Blei AT. Selection of acute liver failure: have we got it right? *Liver Transpl* 2005;11:S30-4.
21. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, *et al.* Blood lactate as an early indicator of outcome in paracetamol-induced acute liver failure. *Lancet* 2002;359:558-63.
22. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indications of liver transplantation following amatoxin. *J Hepatol* 2005;42:202-9.

23. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
24. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.
25. O'Grady JG. Acute liver failure. In: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, et al, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. London: Mosby Elsevier; 2005. p. 517-36.
26. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
27. Lee WS, McKiernan P, Kelly D. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40: 575-81.
28. Chan PC, Chen HL, Kong MS, et al. Factors affecting the mortality of pediatric fulminant failure in relation to hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1223-7.
29. Qoiros-Tejira RE, Molina RA, Katzir L, et al. Resolution of hypophosphatemia in association with recovery of hepatic function in children with fulminant hepatic failure. *Transpl Int* 2005;18:1061-6.
30. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, et al. FVII corrects the coagulopathy in fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth* 2005;52:26-9.
31. Girlanda R, Vilca-Melendez H, Srinivasan P, et al. Immunosuppression withdrawal after auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *Transplant Proc* 2005;37:1720-1.
32. Jaeck D, Boudjema K, Audet M, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) in the treatment of acute liver failure. *J Gastroenterol* 2002;37(Suppl) 13:88-91.
33. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, et al. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by casecontrol study. *Ann Surg* 2001;234:723-31.
34. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993;218:3-9.
35. Molina RA, Katzir L, Rhee C, et al. Early evidence of bone marrow dysfunction in children with indeterminate fulminant hepatic failure who ultimately develop aplastic anemia. *Am J Transplant* 2004;4:1656-61.
36. Rajwal SR, Davison SM, Stringer MD, et al. Successful recovery of aplastic anemia following orthotopic liver transplantation for non-A-E acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2005; 9:537-40.
37. Eisenbach C, Longrich T, Fickenscher H, et al. Recurrence of clinically significant hepatitis following liver transplantation for fulminant hepatitis A. *J Clin Virol* 2006;35: 109-12.
38. Ascher NL, Lake JR, Emond JC, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 1993;128:677-82.
39. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-93). *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
40. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobril RM, et al. Analyzing liver transplantation for fulminant hepatic failure at UCLA: a retrospective look at 18 years' experience. *Ann Surg* 2003; 237:666-76.
41. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, et al. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2006;81: 195-201.
42. Webb AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transpl* 2005;11:27-34.
43. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, et al. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl* 2004;10:1364-71.
44. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003;289:217-22.
45. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, et al. Prospective, randomised multicenter controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2002;239:660-70.
46. O'Grady J. Bioartificial liver in acute liver failure: imposter or simply misunderstood? *Hepatology* 2005;41:383-5.
47. Arkadopoulos N, Detry O, Rozga J, et al. Liver assist systems: state of the art. *Int J Artif Organs* 1998;21:781-7.
48. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:1446-51.
49. Lahdenpera A, Koivusalo AM, Vakkuri A, et al. Value of albumin dialysis therapy in severe liver insufficiency. *Transpl Int* 2005;17:717-23.
50. Awad SS, Swaniker F, Magee J, et al. Results of a phase 1 trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001;130:354-62.
51. Ding YT, Xu QX, Qiu YD, et al. Molecular absorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:508-10.
52. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, et al. Systemic hemodynamics effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-7.
53. Mitzner S. Experiences with albumin dialysis MARS in liver failure. In: Henne-Bruns D, Buttenschon K, Fuchs M, et al, editors. *Artificial liver support*. Dordrecht (Holland): Springer; 2005. p. 24-35.
54. Sen S, Felldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8:962-7.
55. Faybik P, Hetz H, Baker A, et al. Extracorporeal albumin dialysis in patients with Amanita phalloides poisoning. *Liver Int* 2003;23(Suppl 3):28-33.



Çocuklarda karaciğer nakli

Doç. Dr. Murat Kılıç

Özet: Kadavra organ sıkıntısı özellikle pediatrik alıcılar açısından daha da problemlidir olduğu için karaciğer transplantasyonunun gelişiminde ve bugün geldiği noktada pediatrik transplantasyonun önemi çok büyüktür. Gerek kadavra gerekse de canlı vericilerden elde edilen parsiyel greftler ilk olarak pediatrik alıcılar için uygulanmış, sonrasında bu uygulamalar erişkin alıcılara da taşınmıştır. Günümüzde karaciğer yetmezliği olan pediatrik hastalarda canlı vericili karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcı bir tedavi modalitesi olarak yerini almıştır.

Anahtar kelimeler: canlı vericili karaciğer transplantasyonu, pediatrik karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonunda pediatrik hastalar ve bu hastalarda uygulanmış olan transplantasyonlar birçok gelişimin yapılmasını sağlamış ve bu yöntemler sonrasında erişkinlere de uygulanmıştır. Canlı vericili ilk karaciğer nakli 1988 yılında Brezilya'da yapılmış ancak hasta erken postoperatif dönemde kaybedildikten hemen sonra Avustralya'da bir anneden çocuğuna başarılı karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir (1,2). Özellikle Uzakdoğu'da canlı vericiler öncelikle pediatrik alıcılarda, sonra da erişkin alıcılarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (3). Pediatrik alıcılar için greft sorununun çözülmesinde diğer bir alternatif ise ilk olarak Pichlmayr ve arkadaşları tarafından 1988 yılında kadavra donörden split yöntemiyle sol lateral segmentin ayrılarak pediatrik alıcıda kullanılmasıdır (4). Bu yöntem daha önceleri uygulanan küçültülmüş (reduced size) greft uygulamasının yerini almış, böylece kadavra greftin sağ tarafının da başka bir hasta için kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Günümüzde canlı vericili karaciğer transplantasyonu (CVKT) özellikle kadavra sıkıntısının en yoğun yaşandığı infant grubunda karaciğer yetmezliğinin tedavisinde en önemli tedavi modalitesi olarak yerini almıştır. Segment 2 ve 3'den oluşan sol lateral segment grefti pediatrik alıcılar için ideal boyutlarda greft olarak gözükmektedir. Pediatrik alıcılarda erişkindeki problemlerin aksine greftin büyük olması ve karın içinde sıkışması özellikle 10kg altındaki alıcılarda önemli bir problemdir. Pediatrik alıcılarda greft ağırlığının alıcı ağırlığına oranının %4'den az olması idealdir (5,6). Çok küçük bebeklerde bu sorunu aşmak için monosegmente indirilmiş küçültülmüş sol lateral segment grefti kullanılabilir. Daha büyük çocuklarda ise sol lateral segmentin yetmeyeceği düşünülüyorsa sol lob hatta sağ lob greftleri de kullanılabilir (7).

Bu makalede pediatrik alıcılarda en sık kullanılan greft tipi olan sol lateral segment implantasyonunun teknik özellikleri tartışılmıştır.

Alıcı Operasyonunda Cerrahi Prosedür

Alıcı operasyonunda cerrahi prosedür erişkindeki gibidir. Fakat biliyer atrezili pediatrik olguların bir kısmında daha önce uygulanmış Kasai operasyonuna bağlı yapışıklıklar ve karaciğer hilusuna yapılmış olan Roux-en-Y anastomozu mevcut olmaktadır. Roux-en-Y anastomozunun mevcut olduğu vakalarda hepatojejunostomi esnasında tekrar kullanılabilmesi için olabildiğince porta hepatise yakın ayrıştırılmalıdır. Diseksiyon esnasında dikkat edilmesi gereken en önemli hususlardan biri de duodenumdur. Duodenum yaralanması kaçak riski tüm önlemlere rağmen çok kolay olduğundan kritik ve kontrolü zor bir durumdur.

Biliyer atrezi ve diğer sendromik hastalıklarda pediatrik hastalarda eşlik edebilecek anomalilere de özel önem verilmelidir. Bunlardan en sık karşılaşılanlar vena kava inferiorun yokluğu ve alt ekstremite venöz dönüşünün azigos sistemi üzerinden olmasıdır (8). Bu durumda hepatic venlerin döktüğü kloaka tarzındaki havuzcu aracılığı ile karaciğerin venöz çıkışı sağ atriya olmaktadır. Bu durum transplantasyon yapılmasına engel değildir. Takılan greftin venöz çıkış rekonstrüksiyonu bu kloaka tarzındaki açıklığa yapılabilir.

Bir diğer sık karşılaşılan anomali de portal venin seyrinin preduodenal olmasıdır (9). Bu duruma da özellikle hepatoduodenal ligaman diseksiyonu sırasında dikkat edilmeli ve portal ven kollateral damar sanılarak bağlanmamalıdır.

Hepatic Ven Rekonstrüksiyonu

Greftteki uygun hepatic venlerin çapı ve konumu alıcıda kullanılacak hepatic veni belirler (10-12). Standart prosedür de sağ hepatic ven ile sol ve orta hepatic venler bileşkesinin, yani her 3 hepatic venin birleştirilip tek açıklık haline getirilmesidir. Böylece küçük bebeklerde uygun büyüklükte bir açıklık sağlanmaya çalışılır. Uygun açıklık sağlamak için bir diğer yöntem de sol ve orta hepatic venlerin bileşkesinin kullanılıp bu açıklığın vena kavaya doğru istenilen uzunlukta uzatılmasıdır. Daha büyükçe çocuklarda sadece sol-orta hepatic ven bileşkesi de anastomoz için yeterli olabilir. Temel prensip alıcıdaki venöz anastomoz açıklığının donördeki venöz açıklıktan daha büyük olmasıdır.

Sol lateral segment greftlerinde mide ve barsaklar kaudale itilerek greftin anatomik pozisyonda yerleştirilmesi için yer hazırlanmalıdır. Bu pozisyonda hepatic ven doğal yerinde kalacağı için venöz drenajın da en iyi olacağı pozisyonudur. Pediatrik olgular total klempaja toleransları daha iyi olduğundan bu olgularda vena kava total klempaj kullanılarak alıcı hepatic veni daha elverişli hazırlanıp anastomoz gerçekleştirilebilir. Piggy-back yöntemine ya da geçici porta-kaval shunta gereksinim sıklıkla olmaz. Kullanılacak ven açıklığı inferior vena kava üzerinde sağlandıktan sonra alıcı ven açıklığının sağ ve sol yanlarına çift iğneli 5/0 ya da 6/0 polipropilen ile sütür yerleştirilir. Önce arka duvar sonrasında da ön duvar anastomozu tamamlanır. Riskli hastalarda arka duvarın kontinü ön duvarın tek tek dikişlerle yapılması darlık ve tromboz riskini azaltır.

Portal Ven Rekonstrüksiyonu

Sol lateral lob portal ven anastomozu uygun portal akım volümünün ve uygun akım açısının sağlanması bakımından önemlidir (13). Bu amaçla alıcı portal venin titizlikle hazırlanması gerekir. Portal ven özellikle biliyer atrezili çocuklarda olduğu gibi stenotik yada trombotik olabilir bu durumda portal ven splenik ven ile süperiyor mezenter ven bileşkesine kadar diseke edilip gerekirse koroner ven bağlanarak akımın tamamını alınması sağlanır. Bu yöntem konfluens alanında geniş bir anastomoz alanı oluşturulmasına olanak sağlar. Greft portal veni falsiform ligament ile birlikte olduğu için uygun açının sağlanması için bu yapıdan faydalanılır. Falsiform ligamanı sol laterale doğru çekildiğinde greft portal veni uygun açığı alır. Genellikle belli bir büyüme faktörü ile 6/0 ya da 7/0 polipropilen suture ile kontinü anastomoz yapılır. Oluşacak portal ven darlıklarının önlenmesi amacıyla üst sıra tek tek suture ile anastomoz edilebilir.

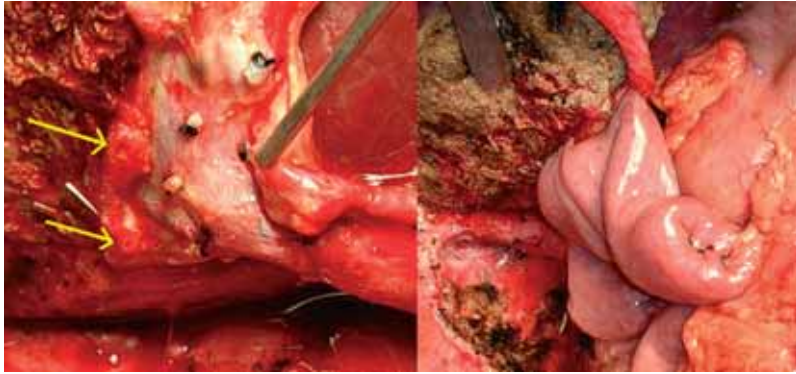
Hepatik Arter Rekonstrüksiyonu

Sol lateral segmentin arteriyel rekonstrüksiyonu sağ loba göre daha zor ve dikkat gerektiren bir işlemdir. Sol lateral segment arterini hem sol gastrik arterden hem de arteria hepatica propria'dan alabilir bu durumda çoklu anastomoz gerekebilir. Bununla birlikte alıcıda uygun uzunlukta arterin hazırlanması önemlidir. Hepatik arter trombozu özellikle pediatrik hastalarda en önemli komplikasyon olduğundan mikrocerrahi ile 9/0 ya da 10/0 polipropilen suture ile tek tek dikişlerle anastomoz önerilir (14). Alıcı hepatic arterlerinin uygun olmadığı durumlarda splenik arter kullanılabilir.

Safra Yolu Rekonstrüksiyonu

Sol lateral segment safra yolu rekonstrüksiyonu için greft safra yollarının anatomisi sorun oluşturmaz. Sıklıkla sol hepatic kanal tek bir ağız olarak greftte yer alırken, bazı greftlerde segment 2 ve 3 kanalları ayrı ayrı yer alabilir. Erişkinlerin aksine pediatrik olguların hemen hepsinde safra yolu hastalığı olması ve safra yollarının anatomik olarak uygun olmaması nedeniyle hepatojejunostomi prosedürü kullanılır. Daha önceden Kasai operasyonu geçirmiş çocuklarda eski Roux ansı biliyer rekonstrüksiyon için kullanılabilir ya da yeni bir Roux-y ansı hazırlanarak 6/0 ya da 7/0 polidiaksanon sutureler ile stentli ya da stentsiz hepatojejunostomi uygulanır (Şekil 1) (15). Biliyer anastomoz gerginlik olmaksızın tamamlandıktan sonra anastomoz sahasına ve kesit yüzeyine dren yerleştirilmelidir.

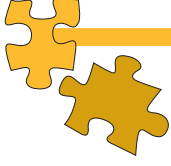
Şekil 1: a: Çift safra yoluna sahip sol lateral segment grefti b: Roux ansına iki ayrı anastomoz şeklinde yapılan hepatojejunostomi sonrası görünüm



Greftin boş kalan sağ subfrenik alana dislokasyonunu önlemek için falsiform ligaman karın duvarına dikilerek tespit edilir. Küçük bebeklerde greft karın içinde büyük kalıyorsa ve karın kapatıldığında artmış karın içi basınca bağlı olarak vasküler patolojilerin gelişebileceği düşünülüyorsa fasya kapatılmadan sadece cilt kapatılabilir. Yine de basıncın yüksek kalabileceği hastalarda karın duvarına sentetik greft konarak gevşekçe kapatılması ve sonrasında karın duvarının primer olarak kapatılması da uygulanabilir (16,17).

Kaynaklar

1. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*.1989;334:497
2. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med*. 1990 May 24;322(21):1505-7.
3. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis on liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67:321-27,1999
4. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation einer spenderleber auf zwei empfangen (splitting-transplantation) : eine neue methode in der weiterentwicklung der lebersegment transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373:127-130
5. Kasahara M, Kaihara S, Oike F, et al. Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation* 2003; 76: 694
6. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, Ueda M, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Living Donor Liver Transplantation With Reduced Monosegments for Neonates and Small Infants. *Transplantation* 2007;83: 1337-1340
7. Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl*. 2006 Sep;12(9):1326-36.
8. Gupta NA, Abramowsky C, Pillen T, et al. Pediatric hepatopulmonary syndrome is seen with polysplenia/interrupted inferior vena cava and without cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 May;13(5):680-6.
9. Farmer DG, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa DK, Millis JM, Busuttil RW. Evaluation, operative management, and outcome after liver transplantation in children with biliary atresia and situs inversus. *Ann Surg*. 1995 Jul;222(1):47-50.
10. Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Okajima H, et al. Hepatic vein reconstruction in 152 living-related donor liver transplantation patients. *Surgery*. 1997;121:250-7.
11. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg*. 1991;214:428-3
12. Matsunami H, Makuuchi M, Kawasaki S, Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, et al. Venous reconstruction using three recipient hepatic veins in living related liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:917-9.
13. Marwan IK, Fawzy AT, Egawa H, et al. Innovative techniques for and results of portal vein reconstruction in living-related liver transplantation. *Surgery*. 1999 Mar;125(3):265-70.
14. Alper M, Gundogan H, Tokat C, Ozek C. Microsurgical reconstruction of hepatic artery during living donor liver transplantation. *Microsurgery*. 2005;25(5):378-83; discussion 383-4.
15. Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, et al. Biliary complications in pediatric living related liver transplantation. *Surgery*. 1998 Nov;124(5):901-10.
16. Seaman DS, Newell KA, Piper JB, et al. Use of polytetrafluoroethylene patch for temporary wound closure after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 1996 Oct 15;62(7):1034-6.
17. de Ville de Goyet J, Struye de Swielande Y, Reding R, Sokal EM, Otte JB. Delayed primary closure of the abdominal wall after cadaveric and living related donor liver graft transplantation in children: a safe and useful technique. *Transpl Int*. 1998;11(2):117-22.



Pediatric karaciğer transplan alıcılarının değerlendirilmesi ve izlemi

Doç. Dr. Çiğdem Arıkan

Karaciğer transplantasyonu (KT), akut ve son dönem karaciğer yetmezliğinin kesin tek tedavi biçimidir(1-3). Geçtiğimiz on yılda gelişen cerrahi teknik ve anestezi yanı sıra, pre-postoperatif maksimum destek ile KT sonrası uzun dönem greft ve hasta sağkalımı %90'lara ulaşmıştır (1-5). Benzer şekilde alıcıların postoperatif bakımı kolaylaşmış, yıllar içinde yoğun bakımda kalış süreleri kısalarak, erken dönemde ayaktan izleme olanak sağlanmıştır.

Bütün major ameliyatlarda olduğu gibi karaciğer transplantasyonu sonrası postoperatif seyir, preoperatif döneme bağlıdır. Dolayısıyla asıl destek ve izlem preoperatif dönemde başlamaktadır. Preoperatif dönemde optimal beslenme desteğinin verilmesi, karaciğer yetmezliğinin komplikasyonlarının ve portal hipertansiyonun tedavisi, olası metabolik dengesizliklerinin ve enfeksiyonun erken tanınip müdahale edilmesinin transplantasyona bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir(6-8). Ayrıca primer hastalık, hastalığın ağırlığı, geçirilmiş operasyon varlığı da postoperatif erken dönem sağkalıma etkili faktörler arasındadır(9-12). Her ne kadar pediatrik karaciğer hastaları için kabul edilmiş hastalık ağırlığını belirleyecek skalalar olmasa da, yüksek Child-Pough-Tourcotte ve Pediatric Son Dönem Karaciğer Hastalıkları (PELD) skoruna sahip hastalarda, postoperatif problemler daha sık olup, mortalite daha yüksektir(13-15). Özellikle ülkemiz gibi kadaverik organ bulmanın sıkıntılı olduğu ülkelerde canlı vericili organ transplantasyonunun yaygınlaşması, daha uygun transplantasyon zamanlamasına ve pretransplant mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur.

Pedriatrik Karaciğer Transplantasyonu Genel Endikasyonları

Çocukluk çağında karaciğer yetmezliği veya son dönem karaciğer hastalığı bir çok nedenle oluşabilir (8). Kolestatik karaciğer hastalıkları ve metabolik hastalıklar KT en sık nedeni olup transplantasyon endikasyonlarının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (4,7,8). Karaciğer yetmezliği ile sonuçlanmayan diğer hastalıklar da KT endikasyonu oluşturabilirler(tablo1). KT endikasyonları aşağıdaki gibi sınıflanarak özetlenebilir.

- Karaciğer yetmezliğine ilerleyecek primer karaciğer hastalığı
- İlerleyici olmayan karaciğer hastalığı bulguları olup morbiditesi transplantasyona eşit primer karaciğer hastalığı
- Karaciğer kökenli metabolik hastalıkların primer tedavisi
- Sistemik hastalıklara ikincil karaciğer hastalığı
- Primer karaciğer tümörleri

Tablo 1: Çocuklarda karaciğer transplantasyonu endikasyonları

Karaciğer yetmezliği
Biliyer atrezi
Progresif familyal intrahepatik kolestaz
Akut karaciğer yetmezliği
Neonatal hepatit
Otoimmün hepatit
Sklerozan kolanjit
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Tirozinemi
Wilson hastalığı
Safra asid metabolizma bozukluğu
Neonatal hemokromatozis

İlerleyici olmayan karaciğer hastalıkları
Alagille Sendromu

Metabolik karaciğer hastalıkları

Glikojen depo hastalığı
Ure siklus defekti
Lipid metabolizma bozukluğu
Criggler Najjar Sendromu
Sistemik hastalıklara ikincil karaciğer hastalıkları
Kistik fibrozis
Langerhans hücreli histiyositoz
TPN kolestazi

Transplantasyon Merkezine Yönlendirme

Transplantasyon merkezine hasta göndermek için en iyi zaman KT gereksinimi saptanmasından sonraki en kısa zamandır. Transplantasyon gerektiren durum saptanır saptanmaz hastalar bu konuda deneyimli merkezlere gönderilmelidir. Portoenterostomi sonrası sarılığı devam eden infantlar, akut karaciğer yetmezliği tanısı alan tüm olgular ve nedeni ne olursa olsun karaciğer sirozu tanısı alan hastalar bekletilmemelidir, genel durumu iyi olarak görünen hastalarda uzun dönem komplikasyonların ortaya çıkması beklenmemelidir. Erken yönlendirme transplant ekibinin daha uygun zamanlama ve strateji geliştirmesine olanak verir. Bu merkezlerin karaciğer hastalıkları ve komplikasyonları konusundaki deneyimleri, sevk eden hekimlerle tanı ve komplikasyonların önlenmesinde işbirliği olanağı da sağlar. Ayrıca ailenin KT sonrası dönemi yaşamaya ve ameliyata her anlamda hazır olmaları da postoperatif dönemde uyumu arttırmaktadır.

Çocuk Karaciğer Transplantasyon Adaylarının Değerlendirilmesi

Pretransplant değerlendirmenin temel noktaları tablo 2' de verilmiştir. Başvuruda hastanın ayrıntılı öyküsü alınarak fizik bakısı yapılmalıdır. Öncelikle tedavi edilebilir bir hastalık, nakil grubuna giren bir hastalığı olup olmadığı belirlenmelidir. İlerleyici hastalığı olmayan hastalara gereksiz transplantasyonunun engellenmesi ne kadar önemliyse, nakil ihtiyacı olan ancak tanısı konulamamış bir hastanın tanısının konulabilmesi için bekletilmemesi de hayati önem taşımaktadır.

Transplantasyon bir ekip işi olduğundan hastaların nakil yapacak cerrahın önderliğinde pediatrik hepatolog, anestezi uzmanı, psikiyatri, patoloji, infeksiyon hastalıkları ve sosyal hizmet uzmanı ile hep birlikte çok yönlü olarak değerlendirilmesi gerekir(4,5).

Tablo 2: Pretransplant değerlendirmede temel noktalar

Tanının ve KT endikasyonunun doğrulanması

Transplant aciliyet ve zamanlamasının belirlenmesi

Transplantasyon sonrası dönemde sorun olabilecek problemlerin saptanması

Eşlik eden organ tutulum ve etkileniminin araştırılması

Uzun dönem izlemede ailenin uyumunun göz önüne alınması

Nakil öncesi dönemde araştırmalar etyolojinin belirlenmesi ve eşlik eden problemlerin saptanmasına yönelik olarak planlanmalıdır. Bu değerlendirme yetmezliğin akut ve kronik olmasına göre hızla yapılmalıdır. Akut karaciğer yetmezliğinde neden ne olursa olsun tanısız değerlendirme ve olası transplantasyon için hazırlıkların en kısa sürede yapılmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatik yetersizlik diğer organ sistemlerini de etkiler. Alagille hastaları ve biliyer atrezide kompleks kardiyak anomaliler normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülür(8,16). Benzer şekilde konjenital hepatik fibroziste polikistik böbrek hastalığı, süt çocukluğu döneminde nefropati ise alfa-1 AT ve Alagille sendromunun bir komponenti olabilir(17,18). Metabolik hastalıklara sekonder karaciğer yetmezliğinde ise hastalığa göre bir çok organ tutulumu olabilir(8). Bu nedenle tanısı ne olursa olsun her hasta, karaciğer dışı sistemlerin tutulumu ve etkilenimi açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. İlerleyici nörolojik tutulumu olan hastalar, nakil sonrası hastalık nüksü olası hastalıklar (HIV, EBV, histiyositozlar, hemofagositik sendrom gibi) belirlenmelidir. Bu grup hastalarda nakil endikasyonu multidisipliner yaklaşımla konulmalı ve nakil sonrası dönem konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Tablo 3: Transplantasyon hazırlığında genel değerlendirme

1. Santral sinir sistemi

Sistemik hastalık açısından kranial MRI
Metabolik hastalık açısından göz dibi incelemesi

2. Pulmoner ve kardiyak değerlendirme

EKO ve kontrast EKO
kan gazı
EKO'da sağ basınç 40 mm-Hg'dan fazla ise portopulmoner hipertansiyon açısından kateterizasyon

3. Renal

Glomeruler filtrasyon hızının belirlenmesi
Tubuler fonksiyonların belirlenmesi
İdrar sodyum ve osmolaritesi
Renal ultrasonografi
İdrar yolu infeksiyonu açısından tetkik ve gerekirse izlem

4. Gastrointestinal

Karaciğer sentez ve atılım fonksiyonlarının değerlendirilmesi
Üst gastrointestinal sistem endoskopisi
Varislerin tedavi ve izlemi
Portal doppler ultrasonografi
MRCP

5. Endokrin ve metabolik

Kan şekeri, kan gazı, laktik-pürivik asit düzeyi
Lipid profili
İdrar- kan aminoasit profili
İdrar organik asit ve karnitin düzeyi
Kemik turnover belirteçleri
Kemik dansitometresi

Otoantikörler

İmmunglobulinler

İnfeksiyon paneli

Bakılabilen tüm viral etken belirteçleri
Toxoplazma
PPD

Nutrisyon durumunun belirlenmesi ve resusitasyon programına alınma

Antropometrik ölçümler
Biyokimyasal parametreler

Transplantasyon Zamanlaması Nasıl Yapılmalıdır?

Transplantasyon zamanlaması için günümüze dek değişik parametreleri içeren ölçekler kullanılmışsa da hastalığın ağırlığını sınıflayacak bir sistem bulunmamaktadır. Ancak organ dağılımını adaletli kılmak ve hasta önceliğini belirlemek için geliştirilen **pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları skoru (PELD)** günümüzde bu amaçla kullanılabilir (13). Gerçekten de bekleme listesindeki mortaliteyi belirleyebildiği değişik serilerde gösterilmiştir (14,15). Posttransplant olaylar ve sağ kalımı belirlemedeki gücü ise bilinmemektedir.

PELD skor= (0.436[yaş])-0.687loge[albumin g/dl] +0.480 loge [tot bilirubin mg/dl]+1.857loge [INR]+0.667 [büyüme geriliği]

Bu skora sisteminde birçok hastada karşılaştığımız komplikasyonlar yer almamaktadır. Örneğin medikal tedaviye yanıtız gastrointestinal kanama, ve hepatopulmoner sendrom gibi. Tedaviye dirençli asit,hepatik ansefalopati, inatçı kaşıntı, tekrarlayan kolanjit atakları ve spontan bakteriyel peritonit de nakil zamanının geldiğinin göstergeleridir. Çocukluk çağında en önemli kriterlerden diğeri ise büyüme ve gelişmenin duraklamasıdır. Bu trende giren hastalar bekletilmeden nakil planlaması hızlandırılmalıdır. Sonuç olarak, hastaların transplantasyon zamanlamasında skor yanısıra, bu komplikasyonların ve hastanın büyüme hızı da göz önünde bulundurulmalıdır (tablo 3).

Tablo 3: Karaciğer nakil zamanlamasının belirteçleri

Düzeltilmeyen primer ilerleyici karaciğer hastalığı (tablo 1)

Kronik karaciğer hastalığı komplikasyonları gelişen olgular
Tedaviye dirençli asit
Düzeltilmeyen koagülopati
Varis kanamaları
Hepatorenal sendrom gelişimi için risk taşıyanlar
Hepatopulmoner sendrom veya diğeri pulmoner komplikasyonlar
Ensefalopati

Tekrarlayan kolanjit atakları

Metabolik karaciğer hastalığında diyet veya medikal tedaviyle kötü metabolik kontrol

Büyüme gelişme geriliği

Primer Hastalığın Tedavisi

Çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında cerrahi ve/veya medikal olarak tedavi edilebilir nedenlerin belirlenmesi çocukların büyümelerine olanak verilerek transplantasyonun en iyi koşullarda yapılması veya transplantasyona ihtiyaç kalmaması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle transplantasyon amacıyla merkeze gönderilen her hastada etyolojik olarak metabolik ve infeksiyöz nedenler geniş olarak araştırılmalı, cerrahi nedenler dışlanmalıdır (tablo 1). Biliyer atrezi, koldok kisti gibi nedenlere bağlı kolestazın erken tanınması ve girişim transplantasyon ihtiyacını azaltırken, metabolik hastalıkların asidoz ve hipoglisemi gibi ciddi komplikasyonlarının etkin tedavisi uzun dönemde sekelleri azaltacaktır. Üre siklus defekti gibi metabolik hastalıklarda amonyak düzeyinin kontrolünün sağlanmaması nörolojik sekel yaratacağından, nörolojik değerlendirme yapılarak bu hastaların listede izlemi gereklidir. Otoimmün hepatit ve Wilson Hastalığı pediatrik karaciğer hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturup medikal tedavisi mümkündür(8). Bu hastalarda tedavinin uygun ve etkin dozda yapılması ve tedaviye uyumun yakın izlemi transplantasyonsuz yaşam olanağı sağlamaktadır. Benzer şekilde Alagille ve PFIC hastalarında transplantasyondan önce deneyimli merkezlerde biliyer diversiyon uygulanarak yanıt değerlendirilerek transplantasyon geciktirilebilir (8). Histiositozlar veya malign karaciğer hastalıklarında nakil öncesi dönemde kemoterapi gibi tedavi modaliteleri uygulanmalıdır.

Komplikasyonların İzlem Tedavisi

1. Portal hipertansiyon: Portal hipertansiyon tedavisinde asıl hedef özofagus varis kanamalarının önlenmesidir(19). Bu amaçla, primer ve sekonder profilaksi uygulanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı tanısı alan her hasta üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirilmelidir. Kanama riski varislerin büyüklüğü ve endoskopik olarak kanama odağı taşıyıp taşımadıkları ile yakından ilişkilidir(19). İlk endoskopide varis saptanmayan hastalara yıllık varis açısından kontrol endoskopisi yapılmalıdır. Varisi olan hastalara ise band ligasyonu veya skleroterapi uygulanarak aralıklı kontrolleri yapılmalıdır. Günümüzde band ligasyonu gerek primer gerekse sekonder profilakside daha etkin ve komplikasyon oranı skleroterapiye oranla düşük olarak kabul edildiğinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır(20,21). Medikal tedavi olarak beta blokerler etkinliği tartışmalı olmakla birlikte, portal hipertansiyonu olan her hastaya (astım, kalp bloğu gibi kontredike durumlar dışında) kalp hızını %25 azaltacak şekilde başlanmalıdır. Akut kanamada kesilmelidir. Akut kanamalarda hasta stabilize edilerek vazopressin/terlipressin, somatostatin veya analogu kullanılmaktadır. Kanama nedeni ve odağı saptanmalıdır. Medikal tedaviye yanıtız vakalarda Sengstaken-Blakemore tüpü ile dekompresyon sağlanmalıdır. Ancak tüp çıkarıldığında kanama tekrarı riski yüksek olduğu unutulmamalıdır. Yanıtız vakalarda hastanın durumuna göre acil karaciğer nakli, TIPS veya şant kararı cerrahi ekip ile verilmelidir(19). Portal hipertansiyonu olan hastalarda kanama mortalitesi çok yüksek olduğundan tam donanımlı bir hastanede izlem şarttır. Bu hastaların nakil zamanlamasının yapılabilmesi ve uygun stratejinin belirlenebilmesi için en kısa zamanda nakil merkezine gönderilmesi gereklidir.

2. Asit: Sık görülen komplikasyonlardan biridir(22,23). Ani veya sinsi gelişebilir. Çocuklarda ilk bulgu kilo alımı ve karında şişliktir. Beslenmesi kötü olan çocuklarda malnütrisyon da asitin şiddetini artırabilir. Bu olguların tedavisi oldukça güçtür ve nedenlerin ortaya konulması gereklidir. Sıvı ve tuz kısıtlaması teorik olarak önerilmekle birlikte çocuklarda bunun uygulanması güçtür. Yeterli albumin desteği ve diüretikler temel tedavilerdir (22). Günlük tartı ve karın çevresi ölçümleriyle tedavi denetlenir. Ayrıca kullanılan loop veya tiazid grubu diüretiklerin yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Diüretik ve diyet tedavisine yanıtız asitlerde büyük volümlü parasentez uygulanabilir (24). Ancak her girişimde hepatorenal sendrom ve hepatik ansefalopati açısından uyanık olunmalıdır.

Spontan bakteriyel peritonit en önemli komplikasyonlardan biridir (23,25). Bu hastalarda bakteriyel translokasyon, retikuloendotelial sistemde disfonksiyon buna zemin hazırlamaktadır. Ateşi olan asitli her hastada düşünülerek ponksiyon yapılmalı ve kültür sonucu beklenmeksizin geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi karında şişlik, karın ağrısı, ishal, hipotansiyon ve ansefalopati gelişebilir.

3. Hepatopulmoner sendrom: Karaciğer hastalığında değişen dolaşım dinamikleri nedeniyle oluşan, pulmoner kapiller dilatasyon ve arteriyel oksijenizasyon bozukluğu ile karakterize bir sendromdur(26,27). Primer neden akciğerlerdeki arteriyovenöz şantlardır. Nefes darlığı en önemli belirtidir. Spider nevi, parmaklarda çomaklaşma ve mukozal siyanoz da HPS'da bulunan ama özgül olmayan bulgulardır(27). Platipneyle (yatar durumdan oturur veya ayağa kalkar pozisyonla dispnenin artması) birlikte olan veya olmayan ortodeoksi karakteristیک bir özelliktir. Tanı aşağıdaki kriterlerle konur.

- a. PaO₂ <80 mm-Hg olması
- b. Alveolo-arteriyel oksijen basınç farkının > 15 mm-Hg olması
- c. pCO₂ retansiyonunun olması
- d. kontrast ekokardiyografi pozitifliği
- e. Anjiyografi ile şantların gösterilmesi

Pratikte kan gazı ve pulse oksimetre ile hastanın oksijen saturasyonunun belirlenmesi kullanılmaktadır ancak yeterli değildir. Her hastada ekokardiyografi ile şantların varlığı araştırılmalıdır.

HPS kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur(27,28). Bu hastaların transplant öncesinde belirlenip gerekirse oksijen desteği verilmeli, postoperatif dönemde uzamış solunum desteğine ihtiyaç duyabileceği unutulmamalıdır.

4. Hepatorenal Sendrom: Altta yatan primer böbrek hastalığı olmaksızın karaciğer hastalığına sekonder gelişen ilerleyici fonksiyonel renal yetmezliktir (29,30). Patogenezi tam bilinmemekle birlikte kortikal renal kan akımının azalması suçlanmaktadır. Renal kan akımındaki azalma ise karaciğer hastalığına sekonder sistemik vazodilatasyon ve splanknik alandaki vazokonstriksiyona bağlıdır(26). Renal akımındaki azalma asit, dehidratasyon, kanama, infeksiyon ve diüretik kullanımı gibi nedenlerle daha belirgin hale gelerek ani böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Bu nedenle izlemde HRS gelişimini hızlandıran veya tetikleyen bu durumları erken tanımak ve önlem almak çok önemlidir. Mortalite ve morbiditesi %90-100 gibi yüksek olan HRS'de tek tedavi karaciğer transplantasyonudur(31). Gecikilmiş vakalarda gerek preoperatif gerekse postoperatif dönemde diyalizle destek tedavisi gerekebilmektedir. HRS ile prerenal böbrek yetersizliği ayırımını yapmak güçtür ancak tanı kriterleri bulunmaktadır (tablo 4). Bu kriterlerden bir major kriterin olması tanı için yeterli kabul edilmektedir. Ancak bu kriterlerin erişkin hastalar göz önüne alınarak yapıldığı unutulmamalıdır.

Tablo 4: Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Major kriterler

- Glomeruler filtrasyon hızında azalma
Serum kreatinin düzeyinin >1.5 mg/dl
Kreatinin klirensinin <40 ml/dk olması
- Şok, sepsis, nefrotoksik ilaç, dehidratasyon olmaması
- Plasma volüm genişletici ve diüretik uygulanmasını takiben böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması
- Ultrasonografik olarak böbrek patolojisi saptanmaması ve proteinüri olmaması

Minör kriterler

- İdrar miktarının <500 ml olması
- İdrar sodyumunun <10 mEq/L olması
- İdrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden yüksek olması
- İdrar sedimentinde < 50 eritrosit/alan olması
- Serum sodyumunun <130mEq/L olması

Tedavi transplantasyona dek olan dönemde terlipressin, noradrenalin gibi vazokonstriktörlerle albuminin kullanımındır(30). Dializ tedavisi etkisizdir. Medikal tedavi, TIPS gibi girişimlere yanıtız vakalarda kullanılabilir. Albumin dializinin konvansiyonel dialize göre daha iyi görünmekle birlikte en iyi tedavi modalitei karaciğer transplantasyonudur(32). Mortalitesi çok yüksek olduğundan HRS risk taşıyan hastalara transplantasyon en kısa zamanda planlanmalı, spontan bakteriyel peritonit gibi risk varlığında medikal tedavide gecikilmemelidir.

5. Hepatik ensefalopati: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kognitif ve nöropsikiyatrik fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedir(33). Patofizyolojisinde portosistemik şant, toksik metabolitlerin birikmesi, inhibitör nörotransmitterlerin beyinde artması, glutamik asit- nitrik oksit sisteminde disfonksiyon üzerinde durulmaktadır. Çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi klinik kriterler ve nöropsikiyatrik testler pratikte oturmamıştır. Ayrıca amonyak düzeyleri ile ensefalopati arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Ancak elektrofizyolojik testler ve manyetik rezonans spektroskopisi yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir. Hastaların çoğunda tetikleyici bir olay vardır ve bu nedenle tedavide birincil amaç bu nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Barsaklardaki nitrojen yükünü azaltmak amacıyla laktuloz ile lavman ve oral neomisin verilebilir. Ayrıca bu hastalarda dallı zincirli aminoasitlerde azalma saptandığından intravenöz veya oral dallı zincirli aminoasit solüsyonları uygulanabilir. Etkinliği net olarak kanıtlanmamış flumazenil, bromokriptin veya akarboz gibi ajanlar denenmekle birlikte, ilerleyici ensefalopatide tek tedavi karaciğer transplantasyonudur. Bu nedenle sık sık ensefalopatiye giren hastalarda karaciğer nakli erkene alınmalıdır.

6. Malnütrisyon ve büyüme geriliği: Preoperatif dönemde beslenme desteği peroperatif ve postoperatif süreci etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Preoperatif beslenme desteği kötü olan ve operasyona ağır malnütrisyonla giren hastaların postoperatif solunum ve infeksiyon sorunları, malnütrisyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak artmaktadır(34-36). Operasyon öncesi kısa süreli yoğun beslenme desteği ile hastaların solunum kaslarının güçlendiği ve yara iyileşmesinin hızlandığı gösterilmiştir(35-38).

Kronik karaciğer hastalıklarının tamamı çocuklarda protein kalori malnutrisyonuna neden olmaktadır. Bu hastalardaki malnutrisyonun nedenleri çok çeşitlidir(34). Karaciğerin glisemik kontrolünde bozulma, katabolizmanın artışı, azalmış protein sentezi, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde azalma yanısıra asit, ödemli barsaklar ve karın içi basınç artışı gibi nedenlerle oral alımda isteksizlik veya tolere edememe sık karşılaşılan sorunlardandır. Hastaların nutrisyon rehabilitasyonunda en önemli nokta ihtiyaçların belirlenip beslenme şemalarının bireyselleştirilmesidir. Bu hastalarda kalori ihtiyacı karaciğer bozukluğunun derecesine, eşlik eden problemlere göre 120-200 kkal/gün olarak değişmektedir. Günlük kalori alımı endojen protein katabolizmasını önleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Enteral olarak sağlanamayan kalori desteği noktürnal veya sürekli total parenteral nutrisyonla verilmelidir. Aşırı kalori alımından da kaçınılmalıdır. Protein yaşa uygun gereksinim belirlenerek hastalık ağırlığı göz önüne alınarak verilmelidir. Özellikle dallı zincirli aminoasitlerden zengin beslenmenin kolestatik çocuklarda prognozu pozitif etkilediği gösterilmiştir. Kolestatik çocuklarda protein alımı 2.5-3 gr/kg/gün olarak önerilse de eşlik eden bulgular ve hastalığın ağırlığına göre bu miktar değişebilmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında lipid metabolizması da bozulmuştur(35). Uzun zincirli yağ asitlerinin ketona dönüşümü bozulduğundan kısa zincirli yağ asitleri artmıştır. Safra asitleri ile emulsifikasyon bozulduğundan kolestatik hastalıklarda lipid malabsorbsiyonu da gelişir. Bu nedenle bu hastalara doğrudan emilebilen orta zincirli yağ asitleri verilmelidir. Bu verilen yağ içeriğinin %50'sinden fazlasını oluşturmamalıdır. Lipidlerden sağlanan kalori, nonprotein kalorisinin %60'ından azını oluşturacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu hastalarda omega -3 yağ asidi içeren ürünlerin etkinliği, henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, multivitamin ve eser element desteği ile birlikte uygulanabilmektedir.

7. Pretransplant İnfeksiyon değerlendirme ve izlem: Kronik karaciğer hastalarında infeksiyonlara yatkınlık artmıştır ve bu yatkınlık bir çok nedene bağlıdır(8,39). Daha da önemlisi nakil olacak hastalarda postoperatif dönemde uygulanacak yoğun immunsupresyon nedeniyle pasif veya aktif kazanılmış patojenlerin reaktivasyonuna bağlı infeksiyon riski yanısıra preoperatif dönemde iyi tedavi edilmemiş infeksiyon nedeniyle erken dönemde kaybedilme riski vardır. Bu nedenle hastaların nakil öncesi dönemde infeksiyon açısından çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo 5). Transplantasyon öncesi ateşi olan hastalarda odak saptanmaya çalışılmalı, kolanjit, pnömoni ve peritonit varlığında operasyon geciktirilmelidir. Çocukluk çağıında idrar yolu infeksiyonu çok sık karşılaşılmakta olup semptomatik veya asemptomatik her hastada dışlanmalıdır. İdrar yolu infeksiyonu varlığında tekrarlama ve risk faktörleri göz önüne alınarak profilaksi verilmelidir. Tekrarlayan kolanjit atağı olan hastalarda da operasyon dönemine dek profilaktik antibiyotik uygulanması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Çocukluk çağıında bir çok viral etkene ilk kez maruz kalınmaktadır. DNA virüslerinin latent kalması nedeniyle nakil sonrası dönemde immunsupresyonla reaktif olabilir. Ayrıca özellikle ilk bir yaşta bakılan serolojik sonuçların anneden geçen antikörlerle yalancı pozitif olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 5: Pretransplant dönemde infeksiyon açısından değerlendirme

Öykü

Aşılama öyküsü
Daha önceden spontan bakteriyel peritonit öyküsü
Geçirilmiş kolanjit atakları
Operasyon varlığı
Spesifik organizmalar için endemik bölgeye gitme veya yaşama

Fizik bakı

Tuberkulin testi

Serolojik incelemeler

HIV1,2
HBV, HbsAg, AntiHBs, AntiHBc,HbeAg
HAV
HCV
HDV
CMV IgM, IgG- CMV ag
EBV; VCA IgG,VCA IgM, EBNA, early ag
VZV IgG
Rubella IgG
Measles IgG
RPR
Toxoplasma

İdrar kültürü

8. Aşılama: Kronik karaciğer hastalığı veya metabolik karaciğer hastalığı tanısıyla izlenen her çocuk rutin aşılama hizmetlerini mutlaka almalıdır. Her ne kadar karaciğer hastalığının ağırlığı oranında aşıya serokonversiyon yanıtı normal poülyasyona oranla düşük bildirilmekteyse de, transplant öncesi dönemde yaşına uygun olarak yapılabilen tüm aşıların özellikle de canlı aşıların hızlandırılarak yapılması, bu hastaların postoperatif dönemde önlenabilir infeksiyonlardan korunmasında oldukça önemlidir. Genel aşı şeması uygulanmalıdır. Tek istisna acil nakil endikasyonu olan hasta grubudur. Bu hastalarda rutin uygulamadan farklı olarak Hepatit A aşısı ve MMR (kızamık kızamıkçık ve kabakulak) bir yaşında uygulanabilir. Hepatit B aşısı şeması 0,1,6. aylar yerine 0,1,3. ay gibi hızlandırılmış olarak yapılabilir. Bu uygulamanın serokonversiyon oranının klasik uygulamayla benzer olduğu bildirilmektedir. Ayrıca hastalara her sonbahar mevsiminde influenza aşısı da önerilmelidir. Aile bireylerinin de nakil öncesi dönemde aşı durumları incelenmeli, aşılanmaları sağlanarak nakil sonrası dönemde bir risk oluşturmaları önlenmelidir.

9. Diğer komplikasyonlar ve genel bakım: Kaşıntı hem intrahepatik hem de ekstrahepatik kolestazisin önemli sorunlarından biridir(40). Günlük yaşamı bozan bu durum sık cilt infeksiyonlarına da neden olur. Etyolojide primer neden safra asitlerinin birikimi olmakla birlikte halen etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Gerek safra asit birikimini gerekse de kaşıntıyı önlemek için kullanılan ajanlar ursodeoksikolik asit, kolestiramin-kolestipolö fenobarbital ve rifampindir (8,40,41). Son yıllarda opiyat reseptörlerinin kaşıntıda rolü olduğu düşünüldüğünden opiyat reseptör antagonistleri de denenmektedir. Bunun dışında antihistaminikler de kullanılmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen PFIC grubu hastalıklarda ise biliyer diversiyon gerek hastalığın gerekse de kaşıntının tedavisinde yüz güldürücü görünmektedir(42).

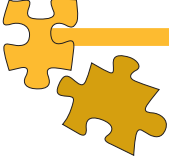
Kolestazla seyreden karaciğer hastalıklarında hiperlipidemi de önemli problemlerden biridir. Bu hastalarda tedavide kolestiramin-kolestipol yanısıra statinler sık olmayarak dikkatle kullanılmalıdır. Statinlerin ise tedavide yeri yoktur.

Hepatoselüler karsinom riski uzun dönem kronik karaciğer hastalıklarında önemli bir komplikasyondur(8,43,44). Özellikle metabolik karaciğer hastalıkları (tirozinemi,PFIC,AAT gibi), vertikal geçişli kronik hepatit B ve C infeksiyonlarında bu risk daha da artmaktadır. Bu nedenle hastaların izleminde görüntüleme ve AFP düzeyleri ile HCC açısından izlem yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Mazariegos GV, Machaidze Z. Pediatric liver transplantation: review of literature 2005-2006. *Pediatr Transplant* 2007 Dec;11(8):835-43.
2. Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, et al. Pediatric liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 309-313.
3. Otte JB. History of pediatric liver transplantation: Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002;6(5):378-87.
4. Tanaka K, Inomata Y. Living related liver transplantation in pediatric recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 629-646.
5. Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, et al. Liver transplantation in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds), *Liver Disease in Children*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 949-973.
6. Fink SA, Brown Jr RS. Current indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation in adults. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 93-114.
7. Alonso EM, Besedovsky A, Emerick K, Whittington PF. General criteria for pediatric transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 287-302.
8. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1357-512.*
9. Rodeck B, Melter M, Kardorf R, et al. Liver transplantation in children with chronic end stage liver disease: Factors influencing survival after transplantation. *Transplantation* 1996;62:1071- 1076.
10. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M, et al. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: Single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 4: 7-11.
11. De Goyet JV, Rogiers X, Otte JB. Split liver transplantation for the Pediatric and Adult recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 609-627
12. Kilic M, Aydin U, Noyan A, Arikan C, et al. Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2007;84(4):475-9.
13. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad A. Development of a pediatric end stage liver disease score to predict poor outcome awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74(2):173-81.
14. Mazariegos GV, Anand R, McDiarmid SV. Validation of PELD severity score in a pediatric transplant candidate database [abstract]. *Am J Transplant* 2002;2(3):251
15. Arikan C, Aydogdu S, , Kilic M, et al. Pediatric end stage liver disease (PELD) score and outcome after liver transplantation. The 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris, 3-7 July 2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (suppl); 94, P0098.
16. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged, which encodes a ligand for Notch 1. *Nat Genet* 1997;16:243-51.
17. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736-9.
18. Poley JR. Malignant liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994;(Suppl 393)27-32.
19. Karrer FM, Narkewicz MR: Esophageal varices: Current management in children. *Semin Pediatr Surg* 8:193-201, 1999
20. Fox VL, Carr-Locke DL, Connors PJ, et al: Endoscopic ligation of esophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:202-208.
21. Aydogdu S, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Cakir et al. Efficiency and safety of esophageal band ligation and sclerotherapy in children with esophageal varices. 39th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Dresden, June 7-11, 2006.
22. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-76.

23. Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr.* 2006 Sep;73(9):819-24
24. Arıkan C, Akman AS, Özgenc F, Yagci RV, Tokat Y, Aydogdu S. Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:207.
25. Fernandez J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35 : 140-148.
26. Iwakiri Y, Groszmann R. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-31.
27. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-49.
28. Krowka MJ, Mandell SM, Ramsay MAE, et al. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: A Report of the Multicenter Liver Transplant Database. *Liver Transplantation* 2004;10(2):174-182.
29. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2007 Nov 14;13(42):5552-9.
30. Tandon P, Bain VG, Tsuyuki RT, Klarenbach S. Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ;25(9):1017.
31. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41: 1282-9.
32. Mitzer SF, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
33. Strauss G, Adel-Hansen B, Kirkegaard P, et al. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997;25:837-9.
34. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):527
35. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: Clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health* 1991;27:295-299.
36. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci.* 2007 Aug 24; [Epub ahead of print]
37. Moukarzel AA, Najm I, Vargas JV, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990;22:1560-1563.
38. Aydogdu S, Arıkan C, Parildar M, et al. Massive ascites after pediatric liver transplantation: the role of nutrition. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* vol. 39 supp(1); S152, 2004, Paris, France.
39. Arıkan C, Özgenc F, Aydogdu S, et al. Early postoperative infections in Pediatric liver transplant recipients. XIXth International Congress of The Transplantation Society, 25-30 August, *Transplantation* supp:74(4)728, Miami, USA, 2002.
40. Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. Çocukluk çağının tanısıl problemlı kolestatik hastalığı: İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 355-360.
41. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997;26:155-64.
42. Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olímpio H, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis--a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2007 Aug;42(8):1337-40.
43. Nart D, Arıkan C, Akyıldız M, Yuce G, Demirpolat G, Zeytinli M, Karasu Z, Aydogdu S, Killi R, Yuzer Y, Tokat Y, Kilic M. Hepatocellular carcinoma in liver transplant era: a clinicopathologic analysis. *Transplant Proc* 2003; 35 :2986-90.
44. Arıkan C, Kilic M, Nart D, Özgenc F, Tokat Y, Yagci RV, Aydogdu S. Hepatocellular carcinoma in children and effect of living donor liver transplantation on outcome. *Pediatr Transplantation* 2006;10:42-47.



Karaciğer nakli yapılmayan merkezlerin yeri, görevi

Prof. Dr. Sema Aydoğdu

Karaciğer nakli; bebek, çocuk, erişkin tüm yaş gruplarında fulminan veya kronik karaciğer (KC) yetmezliği, metastatik olmayan primer KC maligniteleri (hepatoselüler kanser-HCC, hepatoblastom), KC kökenli metabolik hastalıklar gibi geniş bir yelpazede KC hastalıklarının ve ayrıca bazı hematolojik sorunların (Hemofili A, B, Eritropoetik protoporfiria) günümüzdeki en etkili ve radikal tedavi yöntemidir. KC nakil sonrası bir yıllık sağ kalım 1980'lere kadar %30'lar dolayında iken, immünsüpressif tedavi protokollerinin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile günümüzde %80-90'lara ulaşmıştır. KC nakli sadece yaşam kurtarıcı bir tedavi yöntemi değildir. Daha sağlıklı, daha konforlu yepyeni bir yaşamın üretilmesini, çocukluk çağının olmazsa olmazı büyüme ve gelişmenin sürdürülmesini de sağlar. Ancak bu çok etkin tedavi yönteminin ömür boyu immünsüpresyon gerektirdiği ve günümüzün en pahalı tedavi yöntemlerinden biri olduğu unutulmamalıdır.

KC hastaları nakil merkezlerine ulaşmadan önce doğru tanı alma ve ardından doğru zamanda ve optimum koşullarda doğru adrese yönlendirilme sürecini yaşamaktadır. Bu aşamada izleyen hekimlerin, her şeyden önce, organ nakline inanması ve böyle bir tedavi yönteminin ülkemiz koşullarında da batı standartlarında yapılabildiğine güvenmesi gerekmektedir. Bu nedenle **ülkemizin KC nakli yapılmayan merkezlerinin birincil görevi bu tedavi yöntemine inanmaları ve güvenmeleridir.** Bir biliyer atrezili bebeğin KC naklinden 6 ay, bir yıl sonra yaşitlarına benzer bir yaşam sürebileceğine inanılması öncelikli görevdir. Merkezimize başvuran bazı hastaların hekim yönlendirmesi olmaksızın kendi araştırmaları ile bize ulaşmaları hekimlerimizin bu konuda henüz yeterli inanca ulaşmadıklarını düşündürmektedir. Aslında KC nakil programlarında çalışan pediatriklerin yüzünü en çok güldüren hastalar biliyer atrezili bebeklerdir. Bu bebekler nakil sonrası gül gibi açılmakta ve normalin üstünde büyüme performansı gösterebilmektedir. Tirozinemili bebekler veya glikojen depo hastalıklı çocuklar HCC riskinden kurtulmakta veya nakil öncesi HCC veya displazi varsa kansersiz bir hayat sürebilmektedir.

KC nakli yapılmayan merkezlerin diğer önemli bir görevi hastaların doğru tanı almalarını sağlamaktır. Ülkemizde bu anlamda ciddi bir kaos yaşanmaktadır. Merkezimize başvurularda biliyer atrezi gibi anatomik bir sorunun tirozinemi gibi önemli bir metabolik hastalıkla karışabildiğine tanık oluyoruz. Bu noktada akolik dışkının tanınmadığını ve steatore ile karıştırıldığını görüyoruz. Bu ayrımın iyi yapılamaması biliyer atrezili bebeklerin ilk 8 haftada palyatif Kasai operasyon şansına ulaşamaması ve ortalama 5 ayda tanınmasına neden olmaktadır. Sonuçta bu bebekler 1.5-2 yaş civarında ve daha uygun koşullarda (anastomoz yapılacak damarlar ve safra kanalı daha gelişmişken) KC nakli olabilecekken 5-6 ay dolayında acilen ameliyata alınmak zorunda kalmaktadır. Altı aylık bir bebeğin 3-4 mm'lik damarlarının çok daha geniş damarlara sahip vericilerle anastomozu ilerde vasküler sorunlara yol açabilmektedir. Bu nedenlerle biliyer atrezili bebekler ilk 8 haftada tanı alır ve derhal palyatif operasyona gönderilirse 1-2 yaşın üstünde, daha optimal koşullarda KC nakli olma şansına sahip olacaklardır. Ayrıca akolik dışkı ile gelen her hastanın biliyer atrezi olmayabileceği unutulmamalıdır. Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) veya alfa-1 antitripsin eksikliğinin de akolik dışkıya neden olabileceği hatırlanmalıdır.

Ülkemizde diğer bir tanısıl kaos fulminan tablo ile sirotik sürecin ayrılamamasıdır. Akut KC yetmezliğinde bir hasta tanısıl hata nedeni ile siroz ve kronik yetmezlik olarak düşünülmekte ve ayaktan izleme alınabilmektedir. Sonuçta optimum zaman yitirilmekte ve hastalar nakil olma şansına ulaşmamaktadır. Bir başka tanısıl sorun da portal hipertansiyonu ön planda olan ve ciddi özefagus varis kanaması olan KC hastalarıdır. Etkin varis ligasyonunun yapılamaması, zamansal hataya neden olarak, KC nakil endikasyonunun öne çekilmesine yol açmaktadır. Ancak bu hastaların özefagus varislerinin kontrol altına alınması ile uzun bir süre daha orijinal organları ile yaşama şansları vardır.

KC nakli yapılmayan merkezler hastaların medikal tedavilerini düzenleyip, laboratuvar verilerini izlerken beslenme durumlarını da sıkı kontrol etmelidirler. **Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve izlenmesi tedavinin önemli bir ayağıdır ve KC hastası izleminin olmazsa olmazlarından biridir.** Özellikle kolestatik hastaların yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğu nedeni ile hızla malnütrisyonla gireceklerdir. Bu merkezler kolestatik veya non-kolestatik tüm hastalarını malnütrisyonla girmeden KC nakil merkezine göndermeye özen göstermelidir. Çünkü malnütrisyonlu hastalar başta idrar yolu enfeksiyonu olmak üzere pnömoni, peritonit gibi çeşitli enfeksiyon tablolarında nakil merkezine ulaşmaktadır. Enfeksiyonla mücadele ve beslenme durumunun düzeltilmesi için yeterli zaman yoksa nakil sonrası cerrahi başarı ve sağ kalım olumsuz etkilenmektedir. Sonuçta hastalar erken post-op dönemde ağır immünsüpresyon altında enfeksiyonlarla baş edememekte ve sağlam KC ile kaybedilebilmektedir. Bu nedenlerle KC nakli yapılmayan merkezler özellikle kolestatik hastaların beslenmesini iyi organize etmeli, hastanın gereksinimine göre enteral veya parenteral beslenme programları planlanmalıdır. Bu aşamada KC nakil merkezinin de görüşü alınarak beslenme desteği optimal sürdürülmelidir. Nakil öncesi sürecin daha etkin ve nakil merkezi ile birlikte yönetimi hem hastalar hem de nakil merkezleri için daha yüz güldürücü olacaktır. Ayrıca günümüzün çok pahalı bu tedavi yönteminde enfeksiyonlarla, malnütrisyonla mücadelenin oluşturduğu artmış maliyetlerde önlenebilecektir.

KC nakil aday hastalar nakil öncesi süreçte, sağlıklı çocuklar gibi rutin aşılama programına alınmalı ve tüm aşılama zamanında yapılmalıdır. Genelde kolestatik hastalar aşılanmadan KC nakil merkezlerine gönderilmekte ve aşılama için yeterli zaman kalmamaktadır. Bu nedenle nakil yapılmayan merkezler rutin aşılama programının uygulanmasına özen göstermeli ve hatta rutin dışı tüm aşıların yapılmasını sağlamalıdır. KC nakil aday hastalara nakil öncesi tüm canlı virüs aşıları olabildiğince uygulanmalıdır. Çünkü dissemine enfeksiyon riski nedeniyle KC nakil sonrası 1-2 yıl süreyle aşılanamayacakları anımsanmalıdır.

KC nakil aday akut veya kronik yetmezlikli hastalar nakil merkezine gönderilirken ailelerinin bu tedavi yöntemi konusunda bilgilendirilmeleri büyük önem taşımaktadır. Çünkü ebeveyn veya diğer aile bireyleri merkeze geldiklerinde yapılacaklardan tamamen habersiz olabilmekte ve nakil ameliyatını duyunca şok yaşayabilmektedirler. Bazı aileler ise bu tedavi yöntemini kabul etmemekte ve geri dönmektedirler. Veya KC naklini apandisit ameliyatı gibi algılamakta ve ameliyat olup gideceklerini düşünebilmektedirler. Ayrıca transfer öncesi defalarca kan alınmasına karşın hastanın kan grubunun tespit edilmediği görülmektedir. Aileler de kan gruplarını bilmedikleri gibi O kan grubu veya aynı gruptan Rh (-) olduklarında verici aday olamayacaklarını düşünmektedirler. Verici olabilecekleri söylendiğinde de yeni bir şok yaşamaktadırlar. Bu nedenlerle son adrese transfer öncesi süreci ailelerin bilgilendirilmesi için kullanılması nakil yapılmayan merkezlerin önemli bir görevidir.

Günümüzde KC nakil endikasyonları sadece KC yetmezliği ile sınırlı değildir ve giderek genişlemektedir. 1990'lı yıllarda HCC varlığı ve HIV pozitifliği kontrendikasyon kabul edilirken günümüzde bu düşünce tamamen değişmiştir. Ayrıca ana sorunun KC kökenli olduğu Crigler-Najjar sendromu tip-1, familyal hiperkolesterolemi, Hemofili A, B, Eritropoetik protoporfiria gibi süreçlerde KC nakil endikasyonları içine alınmıştır. Santral etkilenme olmaması için her gün en az 16-18 saat floresan ışığı görmesi gereken Crigler-Najjar sendromu tip-1'li çocukların aileleri bu tedavi olasılığından haberdar edilmelidir ve bu tıbbi etik gereğidir. Familyal hiperkolesterolemili çocuklar da KC nakli ile koroner baypas operasyonundan veya yaşama stentle devam etme zorunluluğundan kurtulacaktır. Bu noktada ailelerin bilgilendirilmesi çok önemlidir ve nakil yapılmayan merkezlere bu anlamda büyük görevler düşmektedir.

Sonuç olarak; KC nakli yapılmayan merkezler ülkemiz KC nakil programları için büyük önem taşımaktadır. Bu programların başarısında nakil öncesi merkezlerin zamanlaması, hastaları iyi durumda tutmaları ve her şeyden önemlisi aileleri bilgilendirmeleri büyük rol oynamaktadır. Bu pahalı tedavi yönteminde maliyetlerin azaltılmasında, çocuklarımızın daha sağlıklı ve konforlu bir şekilde yaşamlarına devam etmelerinde önemli görevleri vardır. KC nakil merkezleri bayram, tatil, izin demeksizin 365 gün x 24 saat ve maksimum stresle çalışmak zorundadır. Bu zorunlu süreçte streslerin ve maliyetlerin azaltılması ve sonuçların başarılı kılınmasında nakil öncesi merkezlerle KC nakil programlarının birlikte çalışması büyük önem taşımaktadır. Bu işbirliği ülkemiz tıbbının en modern ve en yeni gündemlerinden biridir ve giderek daha organize olacaktır ve olmak zorundadır.