

## **ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ**

Prof. Dr. Sema AYDOĞDU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD

Kent Hastanesi Çocuk Karaciğer Nakil Programı

## **İNSANOĞLUNUN SOLİD ORGAN NAKİL SERÜVENİ**

Solid organ nakli, insanoğlunun yaşamda kalabilme adına son 60 yılda geliştirdiği devrim niteliğinde bir tedavi yöntemidir. Bu cerrahi teknik %100 ölüme mahkum insanlara ikinci bir yaşam şansı tanımaktadır. 1954'de ilk başarılı böbrek nakliyle başlayan süreç karaciğer (KC) nakli ile devam etmiştir. Giderek kalp, akciğer ve ince bağırsak nakilleri de uygulamaya girmiştir. Günümüzde tüm solid organ nakilleri, bebekler dahil, her yaş grubunda etkin bir şekilde uygulanmaktadır.

## **İLK KARACİĞER NAKLİ ve İZLEYEN GELİŞMELER**

Dünyada ilk başarılı kadavra KC nakli Thomas E. Starzl tarafından 1963 yılında biliyer atrezili 3 yaşında bir çocukta gerçekleştirilmiş ve günlerle sınırlı bir yaşam sağlanmıştır. Bunu izleyen 15-20 yılda cerrahi teknik ilerlemeler gösterirken sağ kalım oranları yeterince tatminkar değildi. Ancak 1980'lerden sonra cerrahi teknikle birlikte immünsüpresif tedavi protokollerinin gelişmesi ve özellikle siklosporinin bulunması KC nakil sonrası sağ kalım oranlarını %30'lardan %80-90'lara ulaştırmıştır. Bu gelişmeleri 1983'de FDA'nın KC naklini klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul etmesi izlemiştir.

## **KAPİTALİST EKONOMİK SİSTEMİN YARARLARI**

Günümüz teknolojisi insanların öldürülmesini sağlayan çeşitli modern silahları üretirken, cerrahi tekniklerin ve immünsüpresif ilaçların da gelişimine katkıda bulunmaktadır. KC nakil programları da bu ilerlemelerden yararlanmakta ve %100 ölüme mahkum bebek, çocuk, erişkin pek çok KC yetmezlikli insana hayata dönme şansı sağlamaktadır. Bu durum kapitalist ekonomik sistemin dayattığı garip bir yaşam cilvesi ve yadsınamaz bir çelişkidir. Bir yanda sağlıklı insanların öldürülmesi, diğer yanda yaşama şansı olmayanların yaşama kazandırılması. Bu koşullar altında, insanları olabildiğince yaşamda tutmaya programlanmış, biz hekimler çelişkilerden uzakta işimizi sürdürmeliyiz. Sağlıklı insanların savaşlarla katledilmeleri gerçeğine karşın, ölüme mahkum hastalarımıza modern teknolojinin tüm olanaklarını sunarak onların bireysel hayatta kalma mücadelelerini desteklemeliyiz.

## **GÜNÜMÜZDE KARACİĞER NAKİL TANIMI**

Günümüzde KC nakli, bebek, çocuk, erişkin tüm yaş gruplarında akut veya son dönem KC yetmezliğinin, metastatik olmayan KC kökenli hepatoselüler kanser (HCC), hepatoblastom, hemanjiöendotelioma gibi süreçlerin, KC kökenli metabolik, hematolojik (Hemofili A, B,

Eritropoetik protoporfiria) hastalıklarının en etkili ve radikal tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yaşam kurtarıcı bu tedavi yöntemi, ömür boyu süren immünsüpresyon ile birlikte günümüzün en etkin ve en pahalı da tedavi yöntemlerinden biridir.

### **KARACİĞER NAKİL PROGRAMININ BAŞARISINDA ETKİLİ ETMENLER**

KC nakil programlarının başarısında birinci etmen programa dahil tüm disiplinlerin (cerrahi, anestezi, pediatri, dahiliye, patoloji, radyoloji, psikiyatri, mikrobiyoloji vb.) cerrahın patronajında, ahenkli ve bir takım anlayışı içinde çalışmasıdır. Merkezin iyi bir teknik donanıma, zengin bilgi birikimine ve ciddi bir deneyime sahip olması başarı oranını artırmaktadır. Ülkemiz koşullarında en az yukarıda sıralananlar kadar önemli bir diğer etmen ailenin sosyo-ekonomik ve kültürel yapısıdır (Resim-1). Aile hastanın nakil sonrası yönetimini büyük ölçüde etkilemektedir. Nakilli bireyin yakınma ve gereksinimlerinin sağlıklı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, tıbbi ekibe aktarılması, günlük yaşamının organizasyonu ve her türlü bakımında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca aileler verici havuzunu oluşturarak canlı vericili programların üretilmesine de ciddi katkılar sağlamaktadır. Tüm bu nedenlerle hasta bireyin ailesi de KC nakil programının önemli ve dışlanamaz bir parçasıdır.

#### **Resim-1. Karaciğer nakil olan bebekler ve vericileri aileleri (iki baba ve anne)**



### **KARACİĞER NAKİL TİPLERİ**

KC nakli yüksek sağ kalım oranları ile %100 mortaliteye sahip dekompanze hastaların hayata dönmesini sağlarken, dünyada ve ülkemizde çok ciddi bir organ kıtlığı sorunu ile karşı karşıyadır. Özellikle süt çocuklarına uygun kadavra bulma zorluğu tüm dünyanın ortak sorunudur. Bu durum çeşitli KC nakil tiplerinin geliştirilmesine neden olmuş ve günümüzde 5 farklı tipte uygulama gündeme gelmiştir (Şekil-1 ve 2) :

1. **“Cadaveric full-size”** : (Tüm kadavra KC nakli)
2. **“Split”** : (İkiye ayrılmış KC nakli) Bir kadavra karaciğerin bölünerek iki kişiye, sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa ve/veya bebeğe takılması

3. **“Reduced size”** : (Küçültülmüş KC nakli) Kadavra organın alıcıya göre küçültülerek erişkine sağ ve/veya sol lob, bebek ve çocuklara sol lateral segment ve/veya sol lobun takılması ve geri kalan kısmın kullanılmaması
4. **“Living related transplantasyon”** : (Canlı vericili KC nakli) Canlı vericiden sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa ve/veya bebeğe takılması
5. **“Monosegment transplantasyon”** : (Tek segmentli KC nakli) Çok küçük, 5 kg altındaki bebeklere sol lateral segmentin 2. veya 3. sektörlerinin takılması

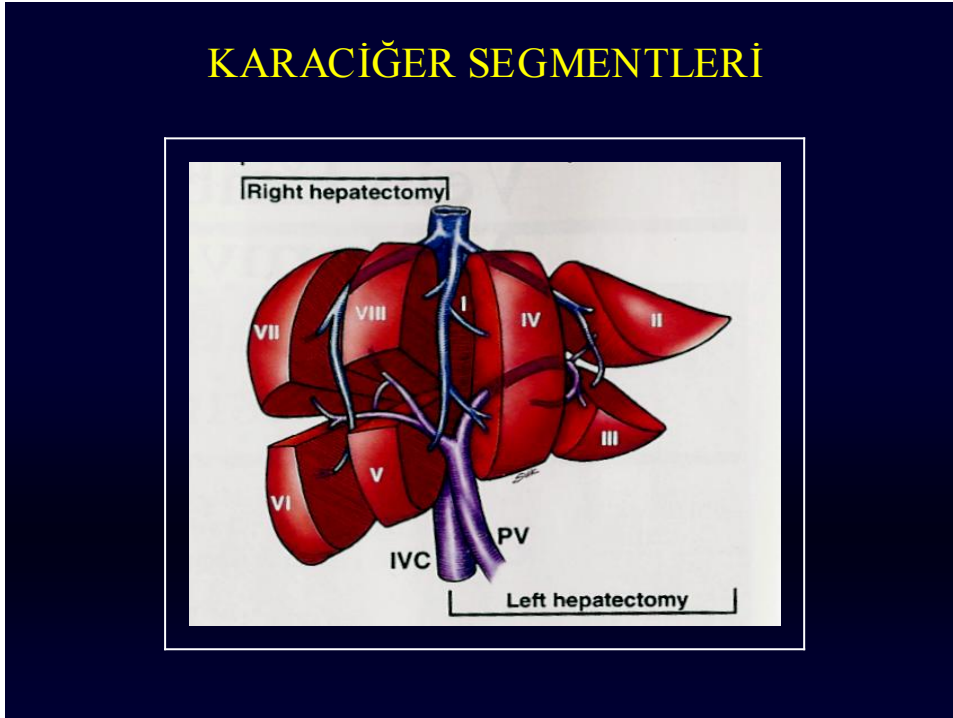
### Tüm kadavra KC nakli

Her yaş grubunda öncelikli tercihtir. Ancak organ kıtlığı gibi önemli bir sorunla beraberdir. Başta fulminan hepatitler olmak üzere acil hastalara zamanında organ bulma zorluğu vardır. Bu sorun bebeklerde diğer yaş gruplarına göre çok daha ciddi boyutlarda yaşanmaktadır.

### İkiye ayrılmış KC nakli

Çocuk alıcılar için organ sorununun çözülmesinde 1988'den bu yana uygulanan “split” kadavra KC nakli iyi bir alternatiftir. Ancak bu nakil tipinde kadavradan tüm organın çıkarılması, ikiye ayrılması ve iki ayrı kişiye takılması gibi uzun ve zorlu süreçler vardır. Bu nedenle geniş ve deneyimli ekipleri gerektirmektedir. Günümüzde “Split” nakil yöntemi daha önceleri uygulanan “Reduced size” küçültülmüş naklin yerini almış ve organın sağ tarafının da başka bir hasta için kullanılmasına olanak sağlamıştır.

### Şekil-1. Karaciğerin lob ve segmentlere göre adreslenmesi;



**Sağ lob:** segment V, VI, VII, VIII

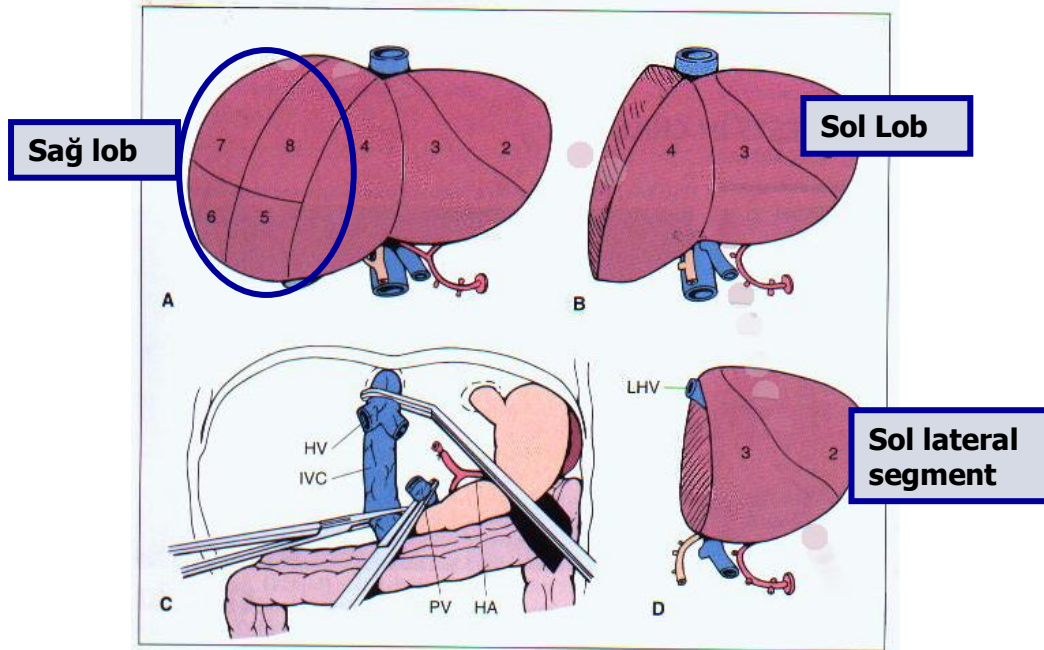
**Sol lob:** segment II, III, IV

**Sol lateral segment:** segment II, III

### Canlı vericili KC nakli

Tüm dünyada kadavradan sonra en yaygın uygulanan yöntem canlı vericili (sağ, sol lob veya sol lateral segment) nakildir. Erişkin ve çocuk programlarını yüksek performansa ulaştıran bu teknik, tamamen sağlıklı bir vericinin riske edilmesi anlamındadır. Bu nedenle tüm dünyada KC nakil merkezleri verici seçimine ve verici cerrahisine özel bir önem vermektedir. İlk canlı vericili KC nakli 1988'de Brezilya'da uygulanmıştır. Özellikle Uzak Doğu'da öncelikle çocuk alıcılar için kullanılan bu teknik giderek erişkin alıcılar içinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çocukluk yaş grubunda, özellikle 10 kg altındaki bebekler için, organın büyük olması, karın içinde sıkışması gibi sorunlara sahiptir. Bu nedenle alınacak organın çocuğun ağırlığının %4'ünden az olması gerekmektedir. Aksi takdirde hepatik arter trombozu, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Zamanla cerrahi teknik çerçevenin daha iyi belirlenmesi kadavra ve canlı vericili çocuk nakillerinde sağ kalım ve komplikasyon oranlarının benzeşmesine neden olmuştur.

### Şekil-2. Karaciğer nakil tipleri ve uygulanan damar anastomozları



#### KC Naklinde Vasküler Anastomozlar

HV: Hepatik ven  
IVC: İnferior Vena Cava  
PV: Portal Ven  
HA: Hepatik Arter

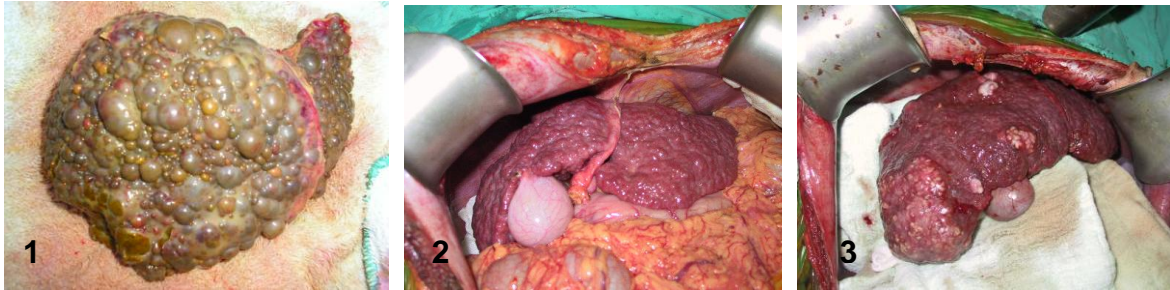
## ÇOCUK ve ERIŞKİNLERDE KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI

Çocukluk çağında KC nakil endikasyonları erişkinlerden oldukça farklıdır. Erişkin yaş grubunda birincil endikasyon batı dünyasında HCV, ülkemizde ise HBV sirozudur. Bunları alkolik hepatit, otoimmün kökenli KC hastalıkları ve hepatoselüler kanser (HCC) izlemektedir. Çocuklarda ise, ülkemizde olduğu gibi, tüm dünyada KC dışı safra yollarının yokluğu ile giden biliyer atrezi ve KC kökenli metabolik hastalıklar birincil endikasyonlardır. Yaşamın ilk 2 yılında KC nakil gereksinimi duyan çocukların büyük kısmı biliyer atrezilidir. Bunu başta tirozinemi tip-1, glikojen depo hastalığı olmak üzere diğer metabolik hastalıklar izlemektedir. Kolestatik hastalıklar içinde biliyer atreziden sonra, progressif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), kongenital hepatik fibrozis gelmektedir. Daha büyük çocuklarda ise öncelikli nakil nedenleri fulminan hepatit, Wilson hastalığı, otoimmün hepatittir. Crigler Najjar tip-1, primer hiperoksalüri, familial hiperkolesterolemi, hemofililer de siroz olmaksızın, temel patolojinin karaciğerde olduğu endikasyonlardır.

## TÜRKİYEDE ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI

Ülkemizde çocukluk çağında KC nakilleri 1990'lardan sonra ve Başkent grubunun öncülüğünde başlamıştır. Günümüzde, kadavra ve canlı vericili olmak üzere, 13 merkezimizde çocuk KC nakil programları sürdürülmektedir.

**Resim-2. 1) Biliyer atreziye sekonder biliyer siroz 2) Kolestatik olmayan KC sirozu 3) Tirozinemi zemininde sirotik KC ve HCC odakları**



**Türkiye'de**, aktif merkezlerin sonuçlarına göre **çocukluk çağında birincil KC nakil nedeni biliyer atrezidir** (Resim-2 :1). Bunu Wilson sirozu, fulminan hepatitler ve kriptojenik nedenler izlemektedir. Biliyer atrezinin, tüm dünyada olduğu gibi, belirgin önceliği, bebek nakillerini ve uygun kadavra bulma zorluğu nedeni ile canlı vericili programları işaret etmektedir.

**İkinci sırada** OR geçiş gösteren ve medikal olarak tedavi edilebilen **Wilson hastalığı** yer almaktadır. Bu durum akraba evliliği oranı yüksek olan (ortalama %20, dağılım %14-50) toplumumuzda, 1.5-2 yaştan itibaren her yaş grubunda ve her türlü KC hastalığı varlığında bu metabolik hastalığın düşünülmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca indeks vaka saptanan her ailenin diğer çocuklarının taramasını gerektirmektedir. Tanı alan tüm hastalar ömür boyu



bakır şelasyon tedavisi almalıdır. Medikal tedavi ve izlemin yetersiz olduğu veya fulminan tabloda başvurularda KC nakli kaçınılmazdır.

**Üçüncü sırada**, yaklaşık %50'sini aşı ile korunabilen Hepatit A virus (HAV) enfeksiyonunun oluşturduğu **fulminan hepatitler** yer almaktadır. Bu veri toplumumuzun %90'nını etkileyen HAV enfeksiyonunda rutin aşılanmanın önemini ortaya koymaktadır . Aşı ile korunabilen bir hastalıktan KC nakli olmak veya daha kötüsü nakil şansı yakalayamadan yaşamını yitirmek koruyucu hekimlik açısından ciddi bir etik sorundur.

**Dördüncü sırada** yer alan **kriptojenik nedenler**, tüm nakillerin %10'dan daha azından sorumludur ve literatür verilerine benzerdir. Ancak kriptojenik tanısı konmadan önce alfa-1 antitripsin eksikliği, PFIC, Alagille sendromu gibi süreçler ayrıntılı değerlendirilmelidir.

**Beşinci sırada** ciddi bir metabolik hastalık olarak, HCC ile birlikte olabilen **tirozinemi tip-1** yer almaktadır (Resim-2 : 3). Yüksek akraba evliğı oranımız ve hızlı HCC gelişimi nedeni ile bebek ve çocukların her türlü KC hastalıklarında idrar-kan aminoasit kromatografisi ve idrar organik asit taramaları rutin olmalıdır. Normal diyet altında kan tirozin yüksekliği yanısıra idrarda yüksek düzeylerde süksinil aseton varlığı tanıyı kesinleştirir. Erken dönemden itibaren hemorajik diyatez testlerinin aşırı bozukluğu ve KC'de (USG veya BT'de) yaygın nodüler görünüm tirozinemi tanısı açısından uyarıcıdır. Altı aylıktan öncede HCC gelişme şansı olduğundan, ülkemiz koşullarında (diyet uygulama güçlükleri nedeni ile) bu bebeklerin diyet ve NTBC tedavileri esnasında da KC nakil merkezi ile birlikte izlenmesinde yarar vardır.

Batı dünyasında çocuk KC nakillerinde ön sıralarda yer alan **alfa-1 antitripsin eksikliği** ülkemiz çocuklarında ender görülmektedir. Ancak tanıda sadece serum alfa-1 antitripsin düzeyinin değerlendirilmesi yetersizdir. Tüm kronik KC hastaları alfa-1 antitripsin genotip ile birlikte ele alınmalı ve PiMM dışında, özellikle Z genotip gösterenlerin dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Aksi takdirde bu hastalar kriptojenik olarak değerlendirilebilir. Aralıklı akolik dışkıya neden olması biliyer atrezi ile karışmasına yol açabilir.

**PFIC:** OR geçiş nedeni ile ülkemiz çocuklarında batıdan daha sık görülme olasılığı vardır. KC dışı tutulumlarda gösteren PFIC tip-1 ve KC tutumlu tip-2 ülkemizde daha sık görülmektedir. Biliyer atreziye benzer klinik oluşturması nedeni ile akolik dışkı ayırıcı tanısında, özellikle akraba evliliğı varlığında, göz önünde tutulmalıdır.

### **ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER NAKİLLERİNDE ZAMANLAMA**

Doğru zamanlama KC nakil sonrası yaşam kalitesini ve süresini etkileyen en önemli etmendir. Siroz nedeni ile zorunlu immünsüprese olan hastalarda, hastalığın dekompanze olması ve gelişen malnütrisyon immünsüpresyonu daha da ağırlaşmaktadır. Bu durum nakil sonrası uygulanması zorunlu immünsüpresif tedavilerinde etkisiyle infeksiyonlara yatkınlığa ve post-op erken dönemde mortalite oranının artmasına neden olmaktadır. KC nakil bekleme

listesinde %10'a varan hasta kayıpları da buna eklenirse zamanlamanın ne denli önemli olduğu anlaşılacaktır.

### **Akut Fulminan Yetmezlikte Zamanlama**

Fulminan KC yetmezliği; daha önce hiçbir sorunu olmayan bir hastada ani gelişen, ansefalopati ve koagülopati ile karakterize akut KC yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda süt çocuklarında, tanısal güçlükler nedeni ile, ansefalopati varlığı tartışmalı hale gelmiştir. Ancak, deneyimli merkezler bebeklerin ansefalopatik değişikliklerini kolayca yorumlayabilirler. Mortalitesi %60-80 arasında değişen akut KC yetmezliğinde çocukların %50'si KC nakline gitmektedir. Klinik tablonun %20-40 arasında geri dönme şansı olduğundan doğru zamanlama gereksiz KC naklini önlerken, mortalite oranını da etkileyecektir. Bu konuda ansefalopatinin evresi önemli rol oynamaktadır (Tablo-1). İlerleyici bir gidiş gösteren ansefalopatide evre III'den IV'e geçiş hızı ve zamanı iyi değerlendirilmeli ve hastalar koma evresinden önce operasyona alınmalıdır. Aksi takdirde komaya girmiş fulminan yetmezlikli bir hastada post-op nörolojik sekel olasılığı artacaktır.

**Tablo-1. Hepatik Ansefalopatide Evreleme**

<b>Evre</b>	<b>Klinik Bulgular</b>
I (Prodrom)	Uyku bozukluğu, mental fonksiyonlarda yavaşlama
II (Prekoma)	Uyuşukluk, konfüzyon, oriyantasyon bozukluğu
III (Stupor)	Uyandırılabilir uyku hali, sözel komutlara uymama Belirgin konfüzyon, hiperrefleksi, Babinski pozitifliği
IV (Koma)	Bilinç kaybı, deserebrasyon veya dekortikasyon postürü IVA: Ağrılı uyarana yanıt var IVB: Ağrılı uyarana yanıt yok

Fulminan hepatit tablosunda koagülopati protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanlarında birlikte uzama ile karakterizedir. Özellikle protrombin zamanında uzamanın INR (international normalization rate) ile yorumlanmasında 6.5 değeri (INR normali: 1-1.2) KC nakil zamanlaması için kritik değerdir. Avrupalı merkezler faktör 5 düzeyinin, ABD'li merkezler ise faktör 7 düzeyinin %30'un altında olmasını kritik eşik saymaktadırlar. Ancak son karar koagülopati varlığında ansefalopatinin derecesine göre verilmektedir.

### **Terminal (Son dönem) Karaciğer Yetmezliğinde Zamanlama ve Skorum Sistemleri**

Sirozlu bir hastada asit, ansefalopati gelişimi, kontrolü güç portal hipertansif kanamaların varlığı, hepatopulmoner sendrom varlığında pO<sub>2</sub> basıncının 50 mmHg'ya düşmesi, hepatorenal sendrom gelişimi kompanze durumdan dekompanze sürece geçildiğini, terminal sürecin başladığını işaret eder. Terminal yetmezlikte zamanlama hatalarını minimize

indirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Son yıllara kadar tüm dünyada hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için Child-Pugh skorlaması kullanılmıştır (Tablo-2 ve 3) .

**Tablo-2. Child-Pugh Skorlama sistemi kriterleri ve puanlar**

Puanlama	1	2	3
Ansefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı (saniye/uzama)	<4	4-6	>6
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Kolestatik hastalar için	<4	4-10	>10

**Tablo-3. Child-Pugh Skorlama sistemi ve sağ kalım oranları**

Puan	Klas	1 yıl sağ kalım (%)	2 yıl sağ kalım (%)
5-6	A	100	85
7-9	B	81	57
10-15	C	45	35

Ancak yapılan çalışmalar bu skorlama sisteminin çocuk hastalar için uygun olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca ABD’de organ dağıtımında listeye giriş sırasından çok hastanın yetmezlik düzeyinin öne alınması gerekliliğinden yola çıkılarak 1999’dan itibaren yeni zamanlama kriterleri üzerinde çalışılmış ve son yıllarda Mayo Kliniğ’in geliştirdiği PELD skoru (Pediatric End Stage Liver Disease Model) kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemde hastanın yaşı, büyüme performansı, INR, bilirubin ve albümin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar KC nakil yapılan hastalarda skorun 10’un üstünde olduğunu işaret etmektedir.

**PELD SKORU:**

$$0.436 [\text{yaş} (<1 \text{ yıl})] - 0.687 \times \text{Log}_e(\text{albumin g/dl}) + \\ 0.480 \times \text{Log}_e(\text{total bilirubin mg/dl}) + 1.87 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + \\ 0.667 [\text{büyüme geriliği} (< -2 \text{ Std. Deviasyon})]$$

On iki yaştan büyük çocuklarda zamanlama erişkinlerde kullanılan MELD skoruna (Model for End Stage Liver Disease) göre planlanmaktadır. Burada yaş, büyüme geriliği ve albumin düzeyi değerlendirmeye alınmazken, skor serum kreatinin, bilirubin ve INR üzerinden hesaplanmaktadır. Hastalığın ağırlığına göre, skor 6-40 puan arasında değişmektedir. Skorun 12-15 arasında olması gelecek 1.5 aydaki yüksek mortalite riskini işaret etmektedir.

**MELD SKORU:**

$$0.957 \times \text{Log}_e(\text{kreatinin mg/dl}) +$$



$$0.378 \times \text{Log}_e(\text{total bilirubin mg/dl}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.643$$

Bu skorum sistemi son dönem KC yetmezliği için geliştirilmiş olmakla birlikte, son yıllarda erişkin ve çocuk fulminan hepatit olgularında zamanlama MELD skoru ile yapılmaktadır.

## KARACİĞER NAKİL HAZIRLIK

### Beslenme Desteği

Tüm alıcılar operasyon öncesi, öncelikle, beslenme durumu yönünden değerlendirilmelidir. Enteral yol olabildiğince kullanılmalı ve yetersiz kaldığında parenteral yol da eklenerek beslenme desteği sağlanmalıdır (Resim-3). Bu aşamada hastaya tolere edebildiği kadar protein verilmeli, hemen kısıtlamaya gidilmemelidir. Hesaplanan değerlerin tümünün emildiği düşünülmemeli, aksine intestinal kayıpların fazla olduğu ve hipermetabolik bir süreç yaşandığı göz önünde tutulmalıdır. Kalori destekleri %50-100'e varan oranlarda artırılmalıdır. Ciddi kolestatik süreçlerde uzun zincirli yağlara %50-60'a varan oranlarda orta zincirli yağlar eklenmelidir.

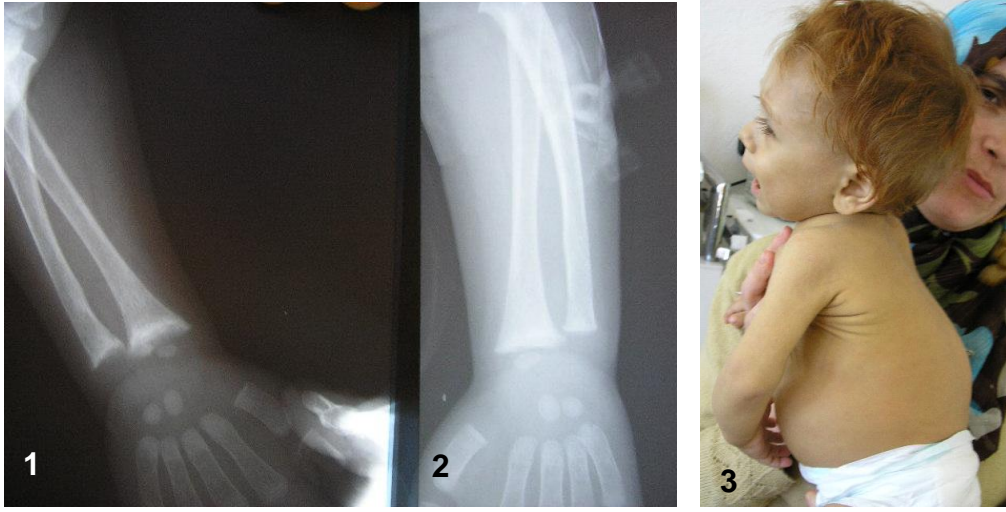
**Resim-3. Son dönem karaciğer hastalarında ağır malnütrisyon ( 1:alfa-1 antitripsin eksikliği 2: kriptojenik siroz 3: ARC sendromu)**



### Osteoporoz Önlemleri

Osteoporoz ağır kolestatik süreçlerin önemli bir komplikasyonudur. Nakil öncesi ve sonrasında kırıklara, nakil sonrası aç kemik sendromuna ve hipokalsemik nöbetlere neden olabilir. Osteoporoz biyokimyasal (osteokalsin, PTH), radyolojik (el bilek grafisi) ve dansimetrik olarak değerlendirmeli ve aktif vitamin D profilaksisi yapılmalıdır (Resim-4). Ayrıca tüm hastaların ve özellikle hastaneye bağımlı olanların güneşten yararlanmasına olanak sağlanmalıdır. Bu hastalarda, intestinal kayıplar ve İM enjeksiyonların yapılamayışı nedeni ile vitamin D en etkin güneşten deri yoluyla sağlanmaktadır.

**Resim-4. Ağır rahitisli terminal KC hastasında 1) tedavi öncesi ve 2) tedavi sonrasında el-bilek grafisi 3) PFIC'li bir hastada nakil öncesi bel bölgesinde kavislenme**



### **Aşı Programı**

Aşılama durumları serolojik olarak kontrol edilmeli ve yaşına uygun aşı programı sürdürülmelidir. Kolestaz varlığı aşılama için kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak ülkemiz koşullarında ne yazık ki; nakil adayı bebekler ilk gün aşıları dışında hiçbir aşı yapılmadan nakil merkezlerine gelmekte ve aşılama için yeterli süre kalmadığında nakil sonrası için risk almaktadırlar. Ayrıca nakil sonrası ilk bir yıl canlı aşı (BCG, MMR, su çiçeği) uygulanması kontrendiktir. Nakil öncesi tüm hastaların HBV, HAV, MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak), su çiçeği, Pnömonok, HIB (hemofilus influenza tip B) yönünden immünizasyonları yapılmalıdır.

### **Diğer Sistemlerin Taranması**

Tüm hastalarda hepatopulmoner sendrom (HPS) ve kardiyak fonksiyonlar EKO ile, renal fonksiyonlar, hepatorenal sendrom (HRN), kreatinin klirensi, Doppler USG'de renal resistif indekslerle, portal hipertansiyon Doppler USG ve üst GİS endoskopisi ile değerlendirilmelidir. Portal hipertansiyon ve özefagus varisleri saptanan hastalar nakil zamanına kadar propranolol profilaksisi, skleroterapi ve/veya band ligasyon programına alınmalıdır. Dış bakısı dahil, fokal enfeksiyon odakları araştırılmalıdır.

### **Aile ve Alıcının Hazırlanması**

Operasyon öncesi aile ve alıcının eğitimine özel bir önem verilmelidir. Yeni dönemin koşulları, olası sorunlar ve beklentiler karşılıklı tartışılmalıdır. Enfeksiyondan koruyucu yöntemler öğretilmeli, eğitime ara verileceği gerçeği anımsatılmalıdır. İlk 6 ay günde 8-10 farklı ilacın aksatılmadan kullanılması, ev ortamının yeni dönemin koşullarına göre yeniden düzenlenmesi gerektiği aktarılmalıdır. İlk aylarda yakın izlem gerekliliği, yaşadıkları yerden, en az 3 ay süreyle, uzakta kalacakları bildirilmelidir.

## **Canlı Verici Hazırlığı**

Canlı vericiler erişkin gastroenterolog tarafından fiziksel, biyokimyasal ve serolojik olarak uygun bulunduktan sonra spiral karaciğer tomografisi ile olası segment volümleri hesaplanmalı ve vasküler yapılar anjiyografik olarak değerlendirilmelidir. Son yıllarda MR anjiyografi kullanımının yaygınlaşması invazif girişimleri sınırlandırmıştır. Alıcıya uygun lob veya segmentin seçimi, alıcının ağırlığının %1-4'ü arasında olmasına göre saptanır.

## **KARACİĞER NAKİL SONRASI İZLEM**

Tüm hastalar nakil esnasında ve sonrası 48 saat süreyle 1. jenerasyon sefalosporin veya merkezin belirlediği bir antibiyotik profilaksisine alınır. Nakil sonrasında 6 ay süre ile PO, asiklovir (10 mg/kg/G), sülfametaksazol-trimetoprim (40-4 mg/kg/G), mukostatin (4X100.000 IU/G), asit inhibisyon tedavileri uygulanır. Tromboz riski taşıyanlarda profilaktik tedaviye aspirin 100mg/G olarak eklenir. İmmünsüpresif olarak post-op 1. veya 2. günden itibaren, tümü PO olmak üzere, merkezin deneyimine göre siklosporin+ azatioprin+steroid veya son yıllarda yaygın kabul gören takrolimus+steroid kombinasyonları uygulanır. Siklosporin veya takrolimus kan düzeyleri yatış süresince her gün ve ayaktan izlemde her kontrolde monitorize edilmelidir. Tam kan takrolimus düzeyi ilk ay 10-15 ng/ml, daha sonrasında 5-7 ng/ml'de tutulmaya özen gösterilmelidir. Hastalar, ilk hafta her gün hemogram, hemorajik diyatez, biyokimyasal testlerle ve tam kan takrolimus düzeyleri ile izlenmelidir. Sorun gelişen hastalar öncelikle ultrasonografik (Doppler), serolojik ve gerektiğinde histopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Akut rejeksiyonlarda geçmişte 3 gün üst üste, 8-10 mg/kg/G, sonra giderek azalan dozlarda IV, metil prednisolon uygulanırken, günümüzde takrolimus dozlarının artırılması ile kontrol edilmektedir. Otoimmün hepatit nedeni ile nakil olanlarda başlangıçtan itibaren tedaviye mikofenolat mofetil (MMF) eklenmelidir. HCC'li olgularda rapamisin öncelikli seçenek olmalıdır.

## **NAKİL SONRASI UZUN SÜRELİ İZLEM**

Hastalar hastaneden çıkıştan sonra ilk 2-3 ay haftada bir, sonra 15 gün, giderek bir, iki ay aralarla ayaktan izlenir. Her kontrolde ağırlık, boy, tansiyon ölçümleri, hemogram, rutin idrar, hemorajik diyatez testleri, biyokimyasal parametreler ve ilaç düzeyleri değerlendirilir. Sorunsuz hastalarda 3-6 ayda bir rutin Doppler USG bakısı ve viral serolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tüm hastalara yılda bir kez rutin olarak göz ve diş bakısı yapılır, her sonbahar grip aşısı uygulanır, HAV ve HBV profilaksileri antikor titreleri (total anti HAV ve anti HBs) ile izlenir. Pre-op saptanan osteoporoz 6 aylık aralarla yapılan kemik dansimetre ölçümleri eşliğinde aktif vitamin D ile tedavi edilmelidir. Tedavi süresi bir yıldan başlayarak hastanın durumuna göre 3-4 yıla kadar kontrollu bir şekilde sürdürülmelidir.

## **KARACİĞER NAKİL SONRASI BÜYÜME**

Nakil sonrası büyümenin izlenmesi çocuk KC nakil programlarının en önemli farklılığıdır. Temel KC sorunun radikal tedavisi büyümenin devamlılığı ile tamamlanmalıdır. Nakil sonrası steroidlerin

yüksek doz kullanıldığı ilk 3-6 ay büyümede duraklama gözlenebilir. Ancak bu süreçte tüm alıcılarda malnütrisyon kaybolur, vücut konfigürasyonu değişir ve daha sağlıklı bir görünüm kazanılır. Özellikle biliyer atrezili çocuklar çok hızlı bir gelişme gösterir (Resim-5). Yıllık 14-16 cm'ye ulaşan boy uzamaları ile hızla persantil kanalları yükselir. PFIC'li olgular, temel sorunun sistemik ve kısmen metabolik hastalık olması nedeni ile büyüme sorunları yaşayabilirler. Tirozinemili olgularda da böbrek tutulumu nedeni ile daha yavaş bir büyüme görülebilir. Biliyer atrezili çocuklar ilk yılda akranlarını yakalar hatta onları geçebilirken, diğer hastalıklarda akranlarını yakalama süreci 2-3. yıla uzayabilir. Özellikle rejeksiyon ataklarının yüksek doz (8-10 mg/kg/gün) steroidle kontrol edildiği olgularda büyüme sorunu olabilir.

**Resim-5. Biliyer atrezili bir hastanın nakil öncesi (9 aylık, 5 kg), nakil sonrası 2. ay ve 2. yıl sonrası ve günümüzdeki (6. yaş) görünümleri**



### **KARACİĞER NAKİL SONRASI KOMPLİKASYONLAR**

Nakil sonrası erken post-op dönemde metabolik komplikasyonlar ön plandadır. Hiperglisemi, elektrolit dengesizlikleri en sık rastlananlardır. İlk 3 ayda 2. sırada geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı gerektiren bakteriyel komplikasyonlar (abdominal koleksiyonlar veya sepsis) yer almaktadır. Bu süreç fungal enfeksiyonlar açısından iyi izlenmelidir. Öncelikle flukonazol, kültür sonucuna göre diğer antimikotikler (amfoterisin B, kaspafungin vb.) gündeme gelmelidir. Canlı vericili nakillerde kesit yüzeyinden sızmalar nedeni ile safra kaçakları oluşabilir. Çok şiddetli karın ağrısına neden olur ve gram (-) bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. İlk 3 ay içinde daha az sıklıkta, başta CMV olmak üzere, viral reaktivasyonlar da görülebilir. Özellikle CMV (-) alıcıya (+) vericiden nakiller 3 ay süreyle gansiklovir tedavisini gerektirir. Ülkemizde alıcılar %95-98 oranında pozitif olduğundan reaktivasyon daha önemlidir. Viral enfeksiyonlarda 2. sırayı EBV almaktadır. Özellikle süt çocuklarında nakil öncesi seroloji genellikle negatif olduğundan akut enfeksiyon ve ardından posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişme riski yüksektir. Viral enfeksiyonlar seyrinde immünsüpresyonun azaltılması veya sonlandırılması ve antiviral ajanların kullanımı gerekmektedir.

**Rejeksiyonlar** KC nakil programlarının nispeten kolay kontrol edilebilir komplikasyonlarından. Özellikle ilk ay içinde %50-80'lere varan oranlarda saptanan akut selüler rejeksiyon yüksek doz (8-10 mg/kg/gün) steroid ile tedavi edilir. Günümüzde siklosporinden 100 kat güçlü takrolimus kullanımının rutine girmesi akut atakları %30'lara kadar geriletmiştir. İlaç dozunun ve kan düzeyinin

artırılması, yüksek doz steroid kullanmadan rejeksiyon kontrolü sağlamaktadır. Kronik rejeksiyon %5-7 sıklıkla organ kaybına neden olan ciddi bir komplikasyondur. Mikofenolat mofetil vb. immünsüpresiflerin eklenmesi, ilaç dozlarının artırılması ile önlenebilir. Kontrol edilemezse ikincil nakil gerektirir. Akut veya kronik rejeksiyon atakları erken ve geç dönemde her zaman karşımıza gelebilir. Özellikle geç dönemde oluşan biyokimyasal anormallikler Doppler USG ve viral seroloji (CMV, EBV, HCV enfeksiyonları) ile açıklanamıyorsa KC biyopsisi ile tanıya gidilmelidir.

Daha sonraki süreçte biliyer ve vasküler anastomoz komplikasyonları gündeme gelmektedir. **Vasküler komplikasyonlar** anastomoz ve tromboz sorunları ile önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak bilinmekte ve sıklığı %20-30'lu oranlara ulaşmaktadır. Bu tür komplikasyonlar çocuklarda erişkinlerden daha sık bildirilmektedir. Özellikle hepatik arter trombozu greft kaybına yol açacağından yaşamsal önem taşımaktadır. Şüphe halinde Doppler USG ve anjiyografi ile değerlendirilmeli ve cerrahi rekonstrüksiyona gidilmelidir. Süt çocuklarında organın sıkışması ve basısı vena porta trombozuna yol açabilir. Mortalite oluşturmayan bu komplikasyon varis profilaksileri ile izlenmeli, gerektiğinde skleroterapi ve/veya band ligasyon programına alınmalıdır. Nakil sonrası uzun süreli ve tedaviye dirençli asit varlığında vena kava anastomoz sorunları anımsanmalı ve Doppler USG ile değerlendirilmelidir. Tanısal sorun yaşanan olgularda vena kavagram planlanmalıdır. Tedavide anjiyografik balon dilatasyonu etkindir. Dirençli olgularda stent uygulaması gerekebilir.

**Biliyer komplikasyonlar** özellikle canlı programların başladığı ilk yıllarda önemli sorun oluşturmaktaydı. Beş, altı kiloluk çok küçük bebeklerin nakil şansının artması bu tür komplikasyonların sıklığını artırmıştır. Yüzde %30'lara ulaşabilen biliyer anastomoz sorunları, günümüzde verici, alıcı seçimlerinin daha ayrıntılı yapılması, alıcıların nakil öncesi daha iyi hazırlanması, bebeklerin bir yaşa ulaştırılabilmesi sayesinde oldukça gerilemiştir. Bu tür komplikasyonlar radyolojik (PTK) ve anjiyografik (balon dilatasyon, stent uygulaması) yöntemlerle tedavi edilebilir. Sekonder biliyer siroz gelişimi ikincil nakil gerektirebilir.

Ülkemiz verileri de dahil olmak üzere son yayınlarda kadavra ve canlı vericili nakillerde tüm komplikasyonlar benzer düzeydedir. Bu sorunların tanı ve özellikle organ kaybına yol açmadan tedavi aşamasında çözülebilmesi deneyimli bir radyoloji ekibini gerektirmektedir.

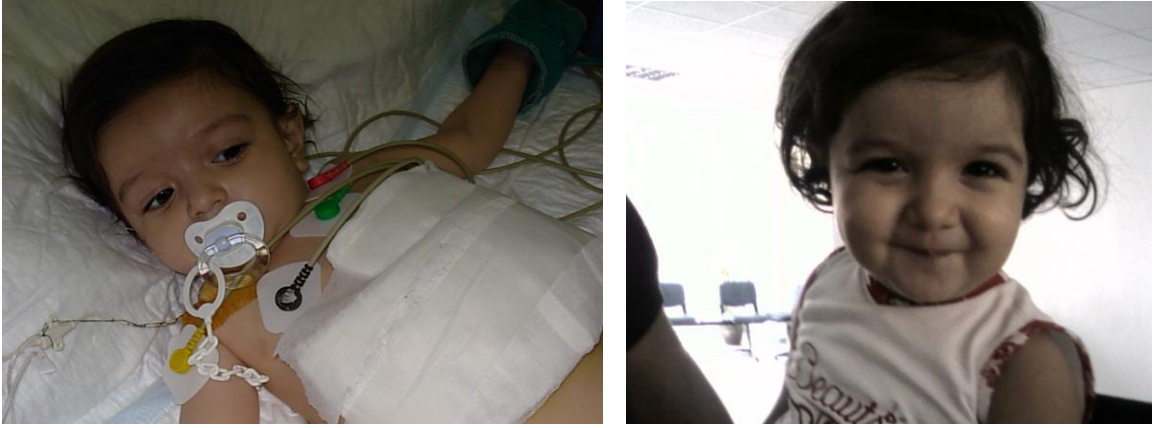
### **KARACİĞER NAKİL SONRASI YAŞAM**

Yüzde 100 mortalite gösteren dokmanpanze sirozdaki KC nakli ile yaşama dönen bireyler ömür boyu hastaneye bağımlıdır (Resim-6). Ayaktan kontrollerin sıklığı bir yıldan sonra giderek açılır ve en fazla 4-6 ayda bire ulaşır. Her sorunlu durumda biyokimyasal, ultrasonografik, serolojik ve gerektiğinde histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu kontrollerin dışında ilk 6 aydan sonra büyük çocuklar okullarına devam edebilir. Bebekler ise 3-4 yaştan sonra kreş veya anaokuluna başlamalıdır. Ancak ilk 6 ayda kalabalıklardan sakınılmalı, maske kullanılmalıdır. Açık havada ise



maske kullanımı gereksizdir. Kapalı alışveriş merkezlerinden, sinema, tiyatro vb. toplu yaşam alanlarından uzak durulmalıdır. Okula giden diğer aile bireyleri enfeksiyon kaynağı olabilir. İlk aylarda ilişkiler sınırlandırılmalıdır. İlk 6 aydan sonra steroidin kesilmesi ve takrolimus dozlarının düşmesi ile yukarıda sıralanan aşırı korumacı davranışlara yavaş yavaş son verilmelidir.

#### **Resim-6. Biliyer atrezili bir bebekte erken post-op dönem ve bir yıl sonrası**



Günlük yaşamda, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi, ayaküstü gıdalar (fast-foods), market ürünleri, tüm abur-cuburlar sınırlı tüketilmelidir. Havuz yerine deniz tercih edilmelidir. İmmünsüpresifler nedeni ile uzun dönemde hiperkolesterolemi, hiperürisemi ve diyabetes mellitus (takrolimus kullanımı) riski taşırlar. Bu nedenlerle önleyici davranışlar örgütlenmelidir. İstedikleri eğitimi görmeye, evlenmeye ve çocuk sahibi olmalarında herhangi bir engel yoktur. Sonuçta KC nakilli bireylerin daha kontrollü ve daha planlı yaşamaları gerekmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Kelly D: Liver transplantation. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IA(eds): Pediatric gastrointestinal disease, vol 2, 4th edition. Ontario, BC Decker Inc, 2004: 1532-1551.
2. Ryckman FC, Alanso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Liver transplantation in children. In: Suchy FC, Sokol RJ, Balistreri WF(eds): Liver disease in children, 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 949-975.
3. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M, Ozgenc F, Akman S, Unal F, Yagci RV, Tokat Y. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: Single center experience. *Pediatr Transplant* 2005;9:723-728.
4. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Turgor G, Yuksekkaya HA, Yılmaz F, Kılıc M. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological finding, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant*. 2007;11:634-640.
5. Aydogdu S, Ozgenc F, Atik T, Unal F, Tokat Y, Yagci RV. Biliary atresia in Turkish children. *Pediatr Int* 2004;46:158-61.
6. Özelkaya E, Özkan T, Erdemir G, Aydoğdu S. Çocukluk çağı kolestazında Alagille Sendromu ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi verileri. *Güncel Pediatri* 2006;4:146-152.



7. Arıkan C, Kilic M, Nart D, Ozgenc F, Ozkan T, Tokat Y, Yagci RV, Aydogdu S. Hepatocellular carcinoma in children and effect of living-donor liver transplantation on outcome. *Pediatr Transplant.* 2006;10:42-47.
8. Arıkan Ç, Çakır M, aydoğdu S, Kılıç M. Çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 155-161.
9. Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. Çocukluk çağının tanısız problemlili kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* -2005; 48: 355-360.
10. Aydogdu S, Akil I, Akil T, Kabasakal C, Killi R, Mir S, Yagcı R. Renal resistive indexes and some renal functions in liver cirrhotic children. *Pediatr Int* 2004; 46: 67-71.
11. Aydoğdu S, Özgenç F, Cenk C, Yılmaz F, Yağcı RV, Tokat Y. Çocuklarda kadavra karaciğer nakli: Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nin deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 118-124.
12. Aydoğdu S, Ünal F, Cenk C, Yüce G, Yağcı RV, Tokat Y. Çocuklarda canlı vericili karaciğer nakli: Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nin deneyimi. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 113-117.
13. Aydoğdu S, Arıkan Ç, Tümgör G. Çocuklarda karaciğer nakli, Dünya, Türkiye ve Ege Üniversitesi verileri. *Türkiye Klinikleri – Pediatrik Bilimler* 2005;1:94-102.
14. Aydoğdu S. Çocuklarda karaciğer nakli. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:55-62.
15. Kılıç M. Çocuklarda karaciğer nakli. Editörler: Aydoğdu S, Arıkan Ç, 1. *Çocuk Hepatoloji Güz Okulu Kurs Kitabı, Okur Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2009: sayfa353-356.*
16. Aydogdu S, Cakir M, Arıkan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yılmaz F, Kılıç M. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological finding, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant.* 2007;11:634-640.
17. Aydın U, Yazıcı P, Yuksekkaya H, Arıkan C, Aydogdu S, Zeytinli M, Kilic M. Timing of Roux-en-Y limb reconstruction for pediatric live donor liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85:1431-5.
18. Aydogdu S, Ozgenc F, Yurtsever S, Akman SA, Tokat Y, Yagcı RV. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: Etiology and outcome. *J Trop Pediatr* 2003;49: 367-370.
19. Kilic M, Aydın U, Noyan A, Arıkan C, Aydogdu S, Akyildiz M, Karasu Z, Zeytinli M, Alper M, Batur Y. Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation.* 2007;84:475-9.
20. Akman SA, Cakir M, Baran M, Arıkan C, Yuksekkaya HA, Tumgor G, Saz UE, Zeytinli 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]
21. Aydoğdu S. Çocukluk Çağında Fulminan Karaciğer Yetmezliği. *Pediatric Aciller, Onağ A, Kasırga E, Coşkun Ş (eds.), Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 2003: 215-224.*
22. Arıkan Ç. Akut karaciğer yetmezliğinde tedavi seçenekleri ve transplantasyon zamanlaması. Editörler: Aydoğdu S, Arkan Ç, 1. *Çocuk Hepatoloji Güz Okulu Kurs Kitabı, Okur Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2009; sayfa 340-351.*
23. Aydoğdu S. Karaciğer nakli yapılmayan merkezlerin görevi. Editörler: Aydoğdu S, Arıkan Ç, 1. *Çocuk Hepatoloji Güz Okulu Kurs Kitabı, Okur Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2009: sayfa 369-371.*

24. Aydoğdu S, Akil I, Darcan Ő, Öztürk C, Köse T, Yağcı RV. Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalıklarında kemik mineral dansitesi ölçümleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1998;41:313-325.
25. Aydoğdu S. Kronik karaciğer hastalıklarında beslenme. GümüŐdiŐ G, Kokuludağ A (eds) II. Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı 2003:145-14.
26. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, Baran M, Arıkan C, Yagci RV, Aydogdu S. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. Dig Dis Sci. 2008;53:803-8.
27. Yeğen B, Yüksekaya H, Özalkaya E, Öztekin O, Aydoğdu S, Yağcı RV. Sirozlu çocuklarda beslenme durumu ve antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007;50:102-110.
28. Aydoğdu S, Tümgör G. Karaciğer nakilli çocuklarda aşılama programı. Ege Ped Bül 2004; 11: 221-226.
29. Tumgor G, Arıkan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, Kilic M, Aydogdu S. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. Pediatr Transplant. 2008;12:353-7.
30. Cakir M, Arıkan C, Akman SA, Baran M, Saz UE, Yagci RV, Zeytunlu M, Kilic M, Aydogdu S. Infectious complications in pediatric liver transplantation candidates. Pediatr Transplant. 2010;14:82-6.
31. Yilmaz A, Arıkan C, Tumgor G, Kilic M, Aydogdu S. Vascular complications in living-related and deceased donation pediatric liver transplantation: single center's experience from Turkey. Pediatr Transplant. 2007;11:160-4