

Çocuklarda Karaciğer Nakli

Sema Aydoğdu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

Karaciğer nakli, bebek, çocuk, erişkin tüm yaş gruplarında fulminan, son dönem karaciğer (KC) yetmezliği, hepatoselüler kanser ve KC kökenli metabolik hastalıkların günümüzdeki etkili ve radikal tedavi yöntemidir. Teknolojik ilerlemelere paralel olarak cerrahi tekniklerin ve immünsüpresif tedavi protokollerinin gelişmesi sonucu bir yıllık sağ kalım oranları %80-90'lara ulaşmıştır. Ancak yaşam kurtarıcı bu tedavi yönteminin, ömür boyu süren immünsüpresyon ile birlikte günümüzün en pahalı tedavilerinden biri olduğu unutulmamalıdır. KC nakli ile hasta bireyin tüm sorunlarının bir anda sona ereceği ve bir daha hastaneye bağımlılığının kalmayacağı düşünülmemelidir. Düzenli ve sürekli bir doktor kontrolü gerektirdiğinden hastalığın şekil değiştirerek daha konforlu ve sağlıklı bir yaşama dönüştüğü düşüncesi ile hareket edilmelidir.

KC Nakil Programının Başarısını Etkileyen Etmenler

KC naklinin başarısında; nakil merkezinde çalışan tüm disiplinlerin (cerrahi, anestezi, pediatrik ve erişkin hepatoloji, patoloji, radyoloji, psikiyatri, mikrobiyoloji vb.) ekip anlayışı ile hareket etmesi, merkezin iyi bir teknik donanımına, zengin bilgi birikimine ve deneyime sahip olması ve ülkemiz koşullarında en az yukarıda sıralananlar kadar önemli olan, ailenin kabul edilebilir sosyo-ekonomik ve kültürel yapıda olması büyük rol oynamaktadır. Hasta bireyin ailesi de nakil ekibinin bir parçası olarak görülmelidir. Hastanın yakınlıklarının ve gereksinimlerinin sağlıklı ve doğru değerlendirilerek tıbbi ekibe aktarılmasında, günlük yaşamının organizasyonunda, hastanın her türlü bakımında aile çok önemli bir role sahiptir.

KC Nakil Tipleri

KC nakli yüksek sağ kalım oranları ile %100 mortaliteye sahip dekompanze sirotikleri hayata döndürürken, dünyada ve ülkemizde çok ciddi bir organ kıtlığı sorunu yaşanmaktadır. Özellikle süt çocuklarına uygun kadavra bulma zorluğu tüm dünyada önemli bir sorundur. Bu durum tüm (full-size) kadavra KC nakli yanı sıra, "split" (bir kadavra karaciğerin bölünerek iki kişiye takılması), "reduced size" (bir kadavranın alıcıya göre küçültülerek takılması), "living related transplantasyon" (canlı vericili nakil) gibi çeşitli tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde "reduced size" hemen hemen terk edilmiş durumdadır. Büyük ekipleri gerektiren (kadavra çıkarılması, ikiye ayrılması ve iki kişiye takılması gibi) "split" nakil ise daha popülerdir. Ancak kadavra ve canlı vericili nakillere göre komplikasyon oranları henüz daha yüksektir. Sonuçların daha başarılı olması daha fazla bilgi ve deneyim gerektirmektedir. Tüm dünyada kadavradan sonra en yaygın uygulanan yöntem canlı vericili (sağ, sol lop veya sol lateral segment) nakildir. Erişkin ve çocuk programlarını yüksek performansa ulaştıran bu yöntem, tamamen sağlıklı bir vericinin riske edilmesi anlamındadır ve dünyada resmen yazılmasa da bazı merkezlerde verici kaybı nedeni ile programların durdurulmasına neden olmuştur. Bu nedenlerle tüm KC nakil merkezleri donör (verici) seçimine ve donör cerrahisine ayrı bir önem vermektedir. Son verilere göre, bizim merkezimizde de olduğu gibi, kadavra ve canlı vericili nakillerde sağ kalım ve komplikasyon oranları benzerdir.

Ülkemizde Çocuk Karaciğer Nakilleri

Ülkemizde çocukluk çağına karaciğer nakilleri 1990'lardan sonra ve erişkinlerde olduğu gibi Başkent grubunun öncülüğünde başlamıştır. Günümüzde, kadavra ve canlı vericili olmak üzere, 13 merkezimizde çocuk karaciğer nakil programları sürdürülmektedir. Ancak aktif çalışan merkez sayısı 4-5 arasında değişmektedir. Aşağıda verilerini aktaran 7 merkeze ait toplam 148 hastanın sonuçları sunulmuştur (Tablo 1).

Türkiye'de, aktif merkezlerin sonuçlarına göre çocukluk çağına birincil KC nakil nedeni biliyer atrezidir. Bunu Wilson sirozu, fulminan hepatitler ve kriptojenik nedenler izlemektedir. Biliyer atrezinin belirgin önceliği, hastalığın doğası gereği bebek nakillerini ve uygun kadavra bulma zorluğu nedeni ile canlı vericili nakilleri işaret etmektedir. İkinci sırada OR geçişli ve medikal tedavisi olan KC hastalıklarından Wilson hastalığı yer almaktadır. Bu durum akraba evliliği oranı yüksek olan toplumumuzda her türlü karaciğer hastalığı varlığında Wilson hastalığının düşünülerek, KC nakil aşamasına varmadan bu hastaların tanınması gereğini ortaya koymaktadır. Ayrıca indeks vakaların olduğu her ailede aile taramalarına önem verilmelidir. Üçüncü sırada, yaklaşık %50'sini aşı ile korunabilen Hepatit A enfeksiyonunun oluşturduğu fulminan hepatitler yer almaktadır. Bu veri toplumumuzun %90'nını etkileyen HAV enfeksiyonunda aşı profilaksisinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Aşı ile korunabilen bir hastalıktan, çok şanslı ise, KC nakli olmak veya 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. Ülkemizde KC nakil endikasyonlarının 5.sirasında ciddi bir metabolik hastalık olan hepatoselüler Ca'nın (HCC) eşlik ettiği veya etmediği tirozinemi tip-1 yer almaktadır. Yüksek akraba evliliği oranımız ve hızlı HCC gelişimi nedeni ile bebek ve çocukların her türlü KC hastalıklarında idrar-kan aminoasit kromatografisi rutin olmalı ve tirozinemi tip-1 ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıca merkezimizin deneyimine göre; 6 aylıktan önce de HCC gelişme şansı olduğundan, bu bebeklerin diyet ve NTBC tedavileri esnasında da KC nakil merkezi ile birlikte izlenmesinde yarar vardır.

Ege Üniversitesi Çocuk Karaciğer Nakil Programı

Mart 1997'de kadavra nakilleri ile başlayan program, ilk 3 yıl, yılda 2-5 hasta performansı ile sürdürülmüştür. Aralık 1999'dan itibaren canlı vericili programın başlamasıyla merkezin yıllık çocuk performansı 10 nakilin üstüne çıkmış ve süt çocukları da hizmet alır duruma gelmiştir. Özellikle 2003'de çocuk nakilleri pik yaparak 20 sayısına ulaşmıştır. Ocak 2005'e geldiğinde toplam nakil sayısı 70 çocukta (39 erkek, 31 kız) 76'ya (6 re-Tx) ulaşmıştır (Tablo-2). Bu tarihte merkezin toplam nakil sayısı 380'ne ulaşırken, çocuk nakilleri, literatür verilerine benzer olarak, merkez performansının %20'sini oluşturmaktadır. Toplam 76 nakilin 37'si (%49) kadavra (4 spilt), 39'u (%51) canlı vericilidir. Çocuk nakilleri merkezin toplam kadavra performansının %19'unu, canlı nakillerin ise %22'sini oluşturmaktadır. Canlı nakillerin 37'si sol lateral segment, 2'si sağ lop şeklindedir. Aktif bekleme listesinde 20 dolayında hasta bulunmaktadır.

Toplam 8 yıllık süreçte karşılaşılan en önemli komplikasyon, yüksek mortalite gösteren ve %64 sıklıkla saptanan enfeksiyonlardır. Bunların %39'u bakteriyel, %17'si viral ve %8'i fungal orijinlidir. İkinci sıklıktaki komplikasyon, %43 oranında rastlanan cerrahi, teknik sorunlardır. Vasküler (hepatik arter, hepatik ven, portal ven) veya biliyer traktus sorunları anjiyografik yöntemlerle (balon di-

Merkez	Nakil Sayısı	Tanımlar
Istanbul Çapa	24 Yaş dağı: 9 ay – 13 yaş Yaş ort : 4.5 yıl	Kolestatik 9 Fulminan 4 Metabolik 4 Kriptojenik 3 Crigler-Najjar 2 Otoimmün 1 KHF 1
Hacettepe	4	
Dokuz Eylül	12 4 kadavra - 8 canlı	
Çukurova	4 Yaş dağı: 3.5 ay – 11 yaş Kadavra: 2 Canlı : 2	Biliyer atrezi 2 Wilson 2
Akdeniz	9 Yaş dağı: 6 ay – 11 yaş	Biliyer atrezi 2 Wilson 2 KHF 2 Otoimmün 1 Oksalozis 1 Kriptojenik 1
Başkent	29 3 kadavra - 26 canlı Yaş dağı: 1-7 yaş	Metabolik 11 Kolestatik 11 Fulminan 5 Otoimmün 1 Kriptojenik 1
Ege	76 37 kadavra – 39 canlı	

Yıllar	Nakil Sayısı	Nakil Tipi	
		Kadavra	Canlı
1997	4	4	-
1998	2	2	-
1999	5	4	1
2000	13	6	7
2001	7	1	6
2002	16	5	11
2003	20	12	8
2004	9	3	6

latasyon, endovasküler stent uygulaması v.b.) aşılabilmektedir. Böbrek nakillerinden farklı olarak, üçüncü sırada yer alan komplikasyon, %39 sıklıkta rastlanan akut rejeksiyonlardır. Ciddi sorun olarak yaşanmamıştır. Merkezimizin kronik rejeksiyon oranı ise %7 dolayındadır.

Bu grupta 8 yıllık süreçte 20 hasta (%28) kaybedilmiştir. Bunların 13'ü (%65) ilk bir ayda, geri kalan 7 hasta (%35) ise ort. 3 yıllık süreçte kaybedilmiştir. Erken dönem mortalitenin %77'si (10 hasta, tüm mortalitenin %50'si) ilk bir haftada görülmüştür. Bu sonuç mortalitede cerrahi, teknik sorunların ön planda olduğunu işaret etmektedir. Re-tx'lerin 5'inin erken dönemde kaybedilen hastalara yapılmış olması da merkezin önemli performans göstergelerinden biridir. Geç dönemdeki kayıpların 3'ünden de-novo hepatit C infeksiyonu, 2'sinden kronik rejeksiyon sorumludur. Geri kalan 2 hasta ise ülke içinde dolaşım sonucu, yanlış tanı ve tedavilerle kaybedilmiştir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KC Nakil Endikasyonları

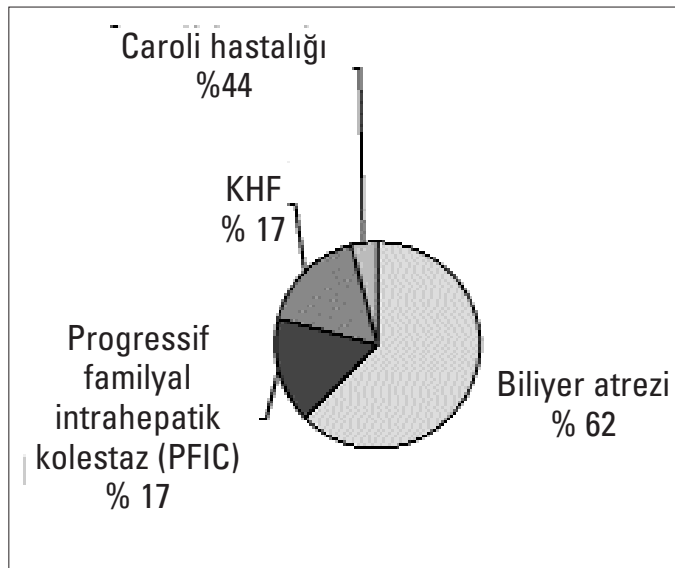
Merkezin nakil endikasyonlarının yaklaşık 1/3'den fazlası (%37), Türkiye verilerine benzer olarak, safra yolu sorunlarıyla ilgilidir. Bu grupta literatüre uygun olarak biliyer atreziler, özellikle canlı vericili nakillerde (%31), başı çekmektedir (tüm çocuk nakillerinin %20'si) (Grafik-1). Metabolik nedenler 2. sırada yer alırken, Wilson hastalığı ve tirozinemi tip-1 en sık nakil yapılan (%17) metabolik nedenlerdir (Grafik-2). Üçüncü sırada otoimmün (%12) ve onu izleyerek fulminan hepatitler (%11) yer almaktadır. Fulminan yetmezlik nedeni olarak hepatit A infeksiyonu (n=4), fulminan Wilson hastalığı (n=2) ve Non A non B non C hepatit (n=2) saptanmıştır. Merkezin performansının %5'inin, günümüzde aşıyla korunulabilir bir hastalık olan hepatit A infeksiyonuna bağlı olması (nakil yapılamadan ex olanlar hariç !!!), genel pediatri pratiği açısından büyük önem taşımaktadır (Tablo-3).

Ege ÜTF nakil merkezinin erişkin grubunda endikasyonların %70'ini hepatit B sirozu oluştururken, çocuk grubunda bu oran %4'dür. Bu oran aşıyla korunulabilir ve toplumumuzun %50'sini etkileyen bir diğer hastalık, HBV infeksiyonu açısından, ileriye dönük iyimser bir veri olarak kabul edilebilir.

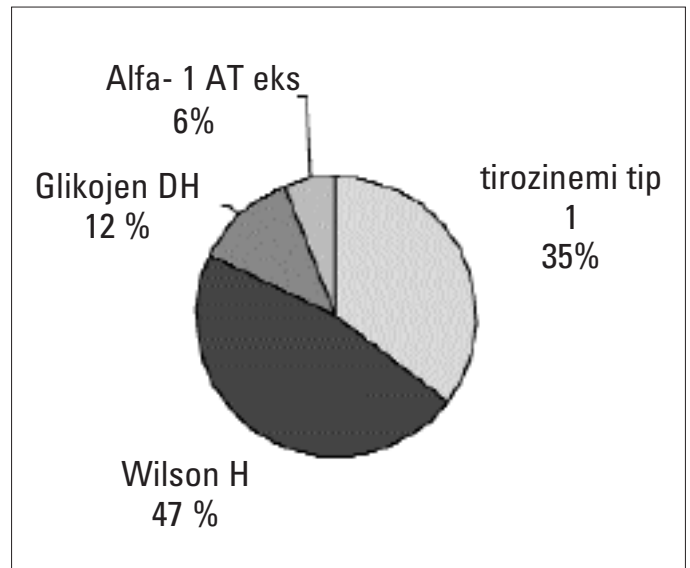
Bu merkezde kriptojenik nedenler literatür verilerine benzer ve %6.5 oranında saptanmıştır. Aslında son dönem KC hastası olarak nakil merkezine başvuran ve sorunu bebekte başlayan pek çok hastada, etiyolojik nedenin saptanması hemen hemen olanaksızlaşmaktadır. Bu olumsuzluğa karşın, farklı merkezlerde tanı almış hastaların bir merkezde toplanması, etiyolojileri bilinen ve nakil sonrası gidişleri tahmin edilebilen sorunların daha başarılı yönetilmesini sağlamıştır. Bu durum ülkemiz pediatri pratiği açısından büyük önem taşımaktadır. Karaciğer hastalarının doğru tanı alabilmeleri, ilk gören çocuk hekimleri tarafından erkenden hepatoloji merkezlerine göndermelerine bağlıdır. Pek çok metabolik veya safra yolu sorunu, daha uzun süre veya hiç nakil gerektirmeksizin, hepatoloji ve nakil merkezlerinde tanımlanabilir ve tedavi edilebilir.

Gerek canlı, gerek kadavra nakillerde ülke düzeyinde ve EgeÜTF verilerinde safra problemlerinin ve özellikle biliyer atrezilerin ön

Tablo 3. Ege ÜTF Çocuk Nakil Endikasyonları		
ENDİKASYONLAR	N	%
İntra-ekstra hepatik safra yolu sorunları	28	37
Metabolik	16	21
Otoimmün	9	12
Fulminan	8	10.5
Re-Tx	6	8
Kriptojenik	5	6.5
Viral	4	5



Grafik 1: KC Nakil Endikasyonu Olarak İntra-Ekstra Hepatik Safra Yolları Sorunlarının Dağılımı.



Grafik 2: KC Nakil Endikasyonu Olarak Metabolik Hastalıkların Dağılımı.

planda yer alması ülkemiz koşullarında canlı vericili nakilleri zorunlu kılmaktadır. Her iki nakil tipinde de ikinci sırada yer alan metabolik nedenler ve özellikle tirozinemiler de canlı vericili nakilleri işaret etmektedir.

Merkezin kadavra nakil grubu yaş ortalaması, canlı vericili grubun iki katına ulaşmaktadır. Bu durum ülkemiz koşullarında 5 yaş altında uygun kadavra bulma zorluğunun anlamlı bir göstergesidir.

KC Nakil Öncesi Hastaların Durumları

Hastalarımızı nakil öncesi performansları ve KC fonksiyonları açısından değerlendirdiğimizde büyük bir kısmının terminal dönemde, diğer bir deyişle sirozun sistemik komplikasyonları ile başvurduğunu görüyoruz. Child-Pugh skorlaması açısından %86'sının Child C (skor>9) tabloda başvurduğu, son üç yıldır kullanılan PELD skoruna göre ise ort. 22 (12-53) gibi yüksek skorlar gösterdiği saptanmıştır. Hastaların %68'i malnütrisyona, %86'sı önemli dekompanzasyon kriteri asitle, %71'i ise portal hipertansiyona (özefagus varisleri var !!!) başvurmaktadır. Sirozun diğer önemli komplikasyonları hepatopulmoner sendrom %26, hepatorenal sendrom %10 sıklıkla var !!!) başvurmaktadır. Özetle hastalar ölüme beş kala KC nakil merkezine ulaşabilmekte ve tüm sistem dağılmışken, KC değiştirilip yaşama dönmeyi ummaktadırlar. Bu performanstaki hastalarda post-op mortalite oranı çok yüksektir. Bu nedenlerle nakil sonrası yüksek başarı şansı için tüm sirotik hastaların ilk tanıdıkları andan itibaren nakil merkezlerinde izlenmesi gerekmektedir. Bu durum genel pediatri pratiğimiz ve yaşama sağlıklı nesiller kazandırmamız açısından çok önemlidir.

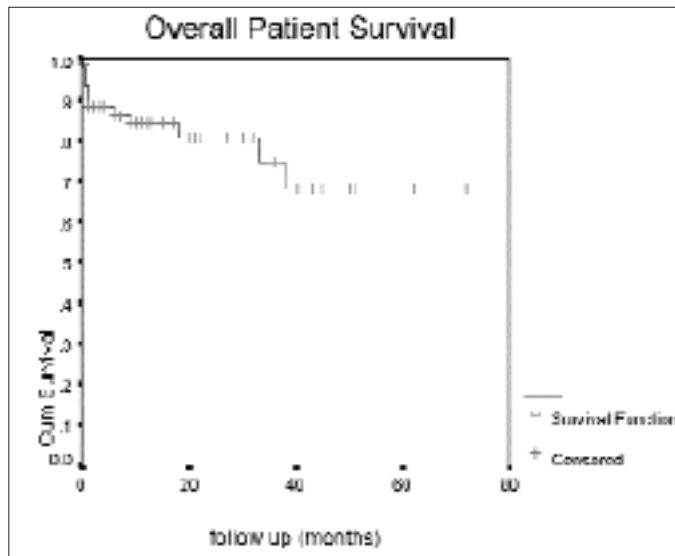
Ege ÜTF KC Nakil Merkezinin Sağlık Oranları

Bu merkezde kadavra nakilleri erişkinlerde, canlı vericili nakil programı ise çocuklarda başlatılmıştır. Tüm nakillerde bir yıllık sağ kalım %87, beş yıllık sağ kalım %70 dolayındadır (Grafik-3). Kadavra nakillerde bir yıllık sağ kalım %88 iken canlı vericili grupta bu oran %78 dolayındadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu fark cerrahların ve tüm ekibin canlı deneyimini 2 yaş civarı çocuklarda öğrenmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu kadar küçük çocukların erişkin disiplini içinde yönetilmesi çok çeşitli ve ciddi sorunlarla uğraşılmasına neden olmuştur. Son yıllarda daha fazla ve daha sorunsuz bebek nakillerinin yapılmış olması ileriye dönük olarak sağ kalım oranlarını iyileştirecektir.

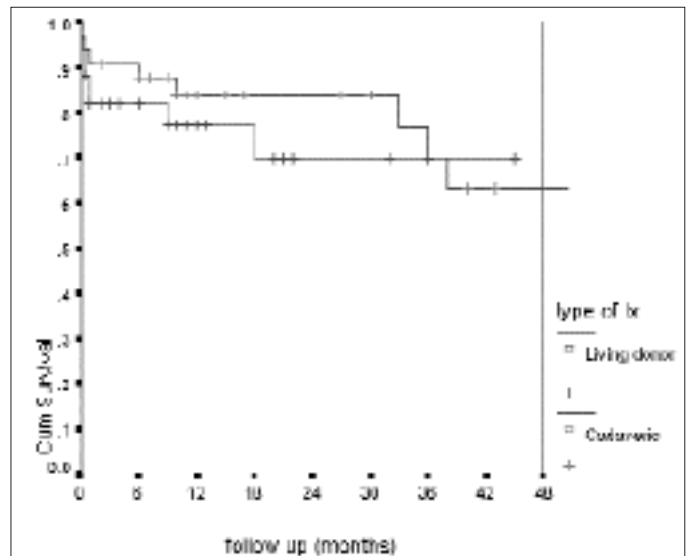
KC Nakil Sonrası Büyüme-Gelişme

KC nakline giden tüm sorunların yol açtığı anoreksi, malabsorpsiyon, hipermetabolik süreçte bağlı enerji gereksiniminde artış ve büyüme hormon direnci malnütrisyon ve büyüme geriliğine neden olmaktadır. Kolestatik KC hastalıkları ve özellikle bilier atrezili ço-

Tablo 4. Kadavra ve canlı vericili nakillerde endikasyonlar			
Kadavra Nakiller	% 37 - %49	Canlı Vericili	% 39 - %51
İntra-ekstra hepatik safra yolu sorunları	% 15 - %40.5	İntra-ekstra hepatik safra yolu sorunları	% 13 - %33
Metabolik	% 9 - %24	Metabolik	% 7 - %18
Fulminan	% 6	Otoimmün	% 6
Otoimmün	% 3	Viral	% 2
Viral	% 2	Fulminan	% 2
Kriptojenik	% 2	Kriptojenik	% 3
Re-Tx	% 2	Re-Tx	% 4
Yaş ortalaması (yıl)	10.3±4.9	Yaş ortalaması (yıl)	5.1±4.1



Grafik 3: Ege ÜTF Tüm Nakillerde Sağlık



Grafik 4: Ege ÜTF Farklı Nakil Tiplerinde Sağlık

çocuklar büyüme geriliği açısından en riskli gruptur. İlk aylarda anne sütü miktar olarak yeterli olsa bile, ağır malabsorpsiyon nedeni ile bu bebeklere ek ürün desteği [orta zincirli yağ asitlerinden zengin (MCT'li) mamalar] gerekmektedir. KC nakil sonrası sirotik KC'nin sağlıklı organla yer değişimi sirotik süreci sonlandırır, malnütrisyon etkenini ortadan kaldırır ve büyüme hızlanır.

KC nakil sonrası büyüme, Ne zaman, Ne kadar, Nereye kadar, hızlanır ?

Literatüre göre; nakil sonrası ilk 6 ayda büyüme geriliği sürmektedir. Cerrahi, teknik sorunlar, viral-bakteriyel v.b. enfeksiyonlar, rejeksiyon atakları, yüksek doz steroid kullanımı temel nedenlerdir. Büyüme ancak 6. aydan sonra hızlanmaktadır. Hedef ölçülere ulaşma ise 6-24 ay, 6-36 ay arasında gerçekleşmektedir. Bu süreç 7 yıla kadar da uzayabilmektedir. Nakil sonrası büyüme, nakil anında hastanın yaşı ne kadar küçükse o kadar hızlı gelişmektedir. Adolesan döneme yakın veya bu dönemde nakil yapılan çocuklar bu anlamda şanslı değildir. Bu nedenlerle nakil zamanlaması nakil başarısının yanı sıra çocukların büyümeleri açısından da kritik bir karardır. Pre-op büyüme geriliği ne kadar ağırsa, cinsiyet ve nakil tipinden bağımsız olarak, post-op büyüme hızı da o kadar düşüktür.

Ege ÜTF Verilerine Göre KC Nakil Sonrası Büyüme-Gelişme

Ortalama izlem süresi 20 ay olan 35 nakilli çocuk (17 kız, 18 erkek) büyüme açısından değerlendirildi. Fulminan hepatitli çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Median yaş 7.4 yıl (dağılım: 0.6-16 yıl) olan bu grupta nakil öncesi değerlendirmede ortalama PELD skoru 22 (12-48), Child-Pugh skoru 10 (8-13) bulundu. Diğer bir deyişle sirozun sistemik komplikasyonlarına sahip, ağır hastalardı. Otuz beş hastanın 18'ine canlı vericili, 17'sine kadavra nakli yapılmıştı.

Hastaların Boy SDS Değerleri:

Nakil öncesi	-3.4 ± 1.7
Nakil sonrası	
6. ay	-2.8 ± -1.7
12. ay	-1.9 ± -1.4
24. ay	-1.5 ± -0.9

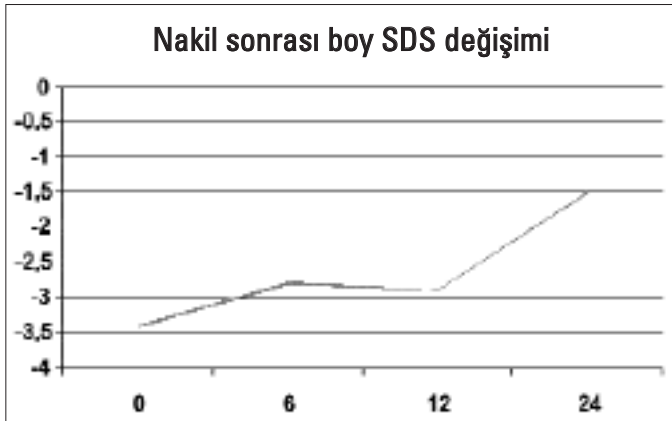
Grafik ve rakamlara göre; çocukların KC nakil sonrası, literatürden farklı olarak, ilk aylardan başlayarak sürekli bir uzama sürecine girdikleri görülmektedir. Bu grup için 24. aya kadar olan izlemde gelişimin devam ettiği, ancak halen hedef boya ulaşamadığı görülmektedir. Ancak nakil öncesi hepatoselüler fonksiyonlar yönünden ağır skorlar gösteren bu hastaların sürekli gelişim göstermeleri, bu tedavi yönteminin etkinliği açısından önemli bir göstergesidir.

Hastalara KC nakil öncesi ve sonrası vücut kitle indeksleri açısından baktığımızda, boy uzamasında olduğu gibi, gelişimin sürdüğü görülmektedir.

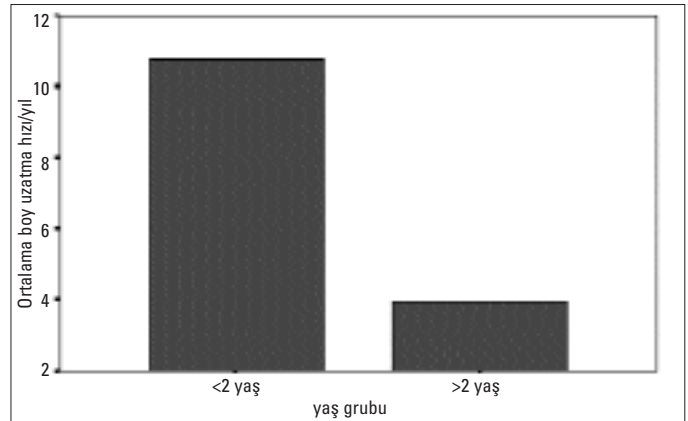
• KC Nakil Öncesi	17.6 ± 2.6	(13.3-25)
• KC Nakil Sonrası		
3. ay	17.6 ± 1.8	(15.4-23)
12. ay	18.0 ± 1.7	(14.3-21)
24. ay	23.7 ± 1.2	(15.5-35)

Bu grupta hastalık tipi (kolestatik, nonkolestatik), nakil tipi (kadavra, canlı), immünsüresyon tipi boy uzamasına etkili bulunmamıştır. Ancak 2 yaş altı ve üstünde nakil olanlara yıllık boy uzaması açısından bakıldığında, 2 yaş altındakiler lehine, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tüm bu verilerle; günümüzün en radikal, en pahalı tedavi yöntemlerinden biri olan KC nakli, çocukluk çağında sadece yaşam kurtarıcı, modern bir tedavi olmanın ötesinde, daha konforlu, daha sağlıklı bir yaşam ve çocuklar için olmazsa olmaz büyümenin devamlılığını sağlayan etkin bir tedavi yöntemidir. Sonuçların başarılı olmasında en kritik kararlardan biri nakil zamanlamasıdır. Hastaların nakil merkezlerine sistemik komplikasyonlar oluşmadan gönderilmesi, nakil olan birey ve ailesi kadar, nakil merkezinin performansını ve ülkemize maliyetini olumlu yönde etkileyecektir.



Grafik 5: KC Nakil Sonrası Boy SDS Değişimi.



Grafik 6: Nakil Yaşına Göre Yıllık Boy Uzama Hızı. (p<0.05)