

Çocukluk çağında karaciğer nakli/ Endikasyonlar & Hazırlık

Prof Dr Özlem Durmaz

*i.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Şişli/Ataşehir Memorial Hastanesi*

ozlem.durmaz@memorial.com.tr

*Karaciğer nakli, medikal tedaviyle iyileştirilemeyen
karaciğer kaynaklı hastalıklarda yaşam kurtarır*



- 1963'te ilk karaciğer nakli girişimi
- 1967'de ilk başarılı karaciğer nakli

New liver = New life



Karaciğer nakli, *medikal tedaviyle iyileştirilemeyen karaciğer kaynaklı hastalıklarda yaşam kurtarır*

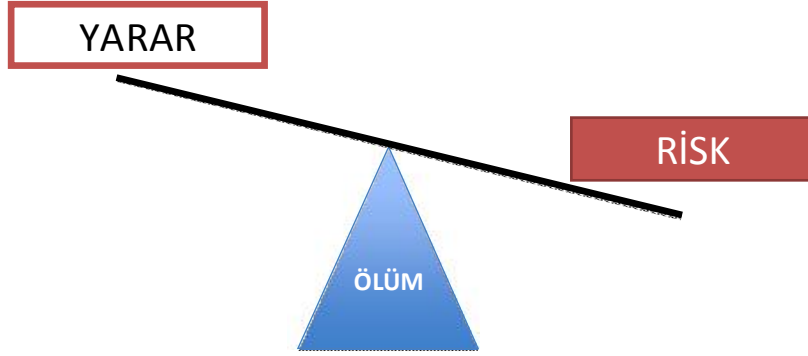


- 1963'te ilk karaciğer nakli girişimi

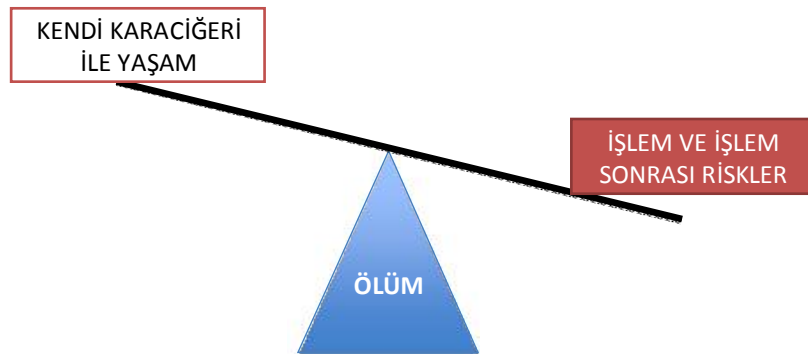
Karaciğer nakli, **yeni bir hastalık hali** yaratır

- **Kronik immün baskılanma** (enfeksiyon, malignite)
- **Kronik ilaç toksisitesi** (nefro, miyelo vd)

Karaciğer naklinde temel yaklaşım



Karaciğer naklinde temel yaklaşım

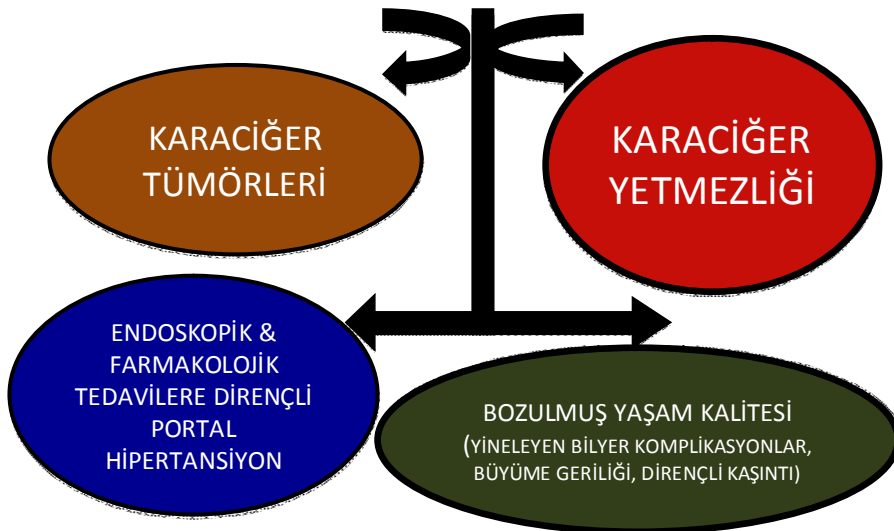


Hangi çocuklarda karaciğer nakli
bir tedavi seçeneği olabilir ?

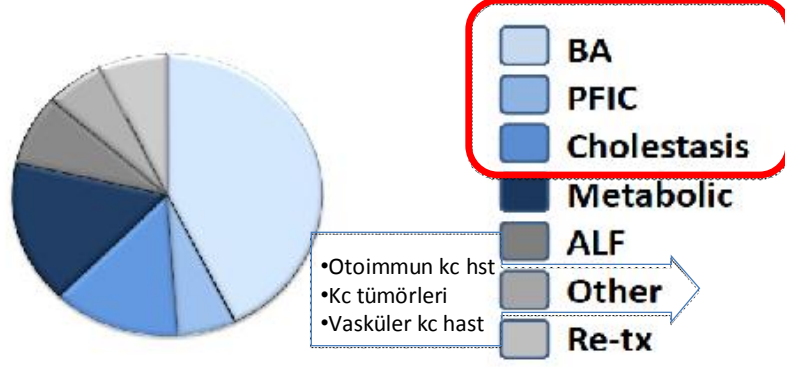
Karaciğer
hastalıkları

Karaciğer kaynaklı
karaciğer parenkimini
etkilemeyen
hastalıklar

Karaciğer hastalığı olan çocukta
karaciğer nakli



Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının genel dağılımı



Dr Valérie McLin - Hepatology Summer School, Bordeaux, June 14, 2012

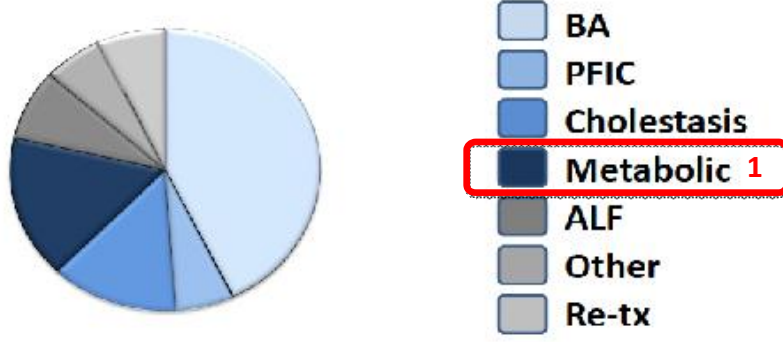
Kolestatik karaciğer hastalıkları

- Bilyer atrezi
- İntrahepatik kolestazlar

- Alagille sendromu
- Progresif ailevi intrahepatik kolestaz
- Nonsendromik intrahepatik safrayolu azlığı
- Sklerozan kolanjit
- Safra asit metabolizması bozuklukları
- TPN ilişkili kolestatik karaciğer hastalığı

1. Kronik karaciğer yetmezliği
2. Dirençli portal hipertansiyon komplikasyonları
3. Bozulmuş yaşam kalitesi
4. Hepatoselüler karsinom

Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının genel dağılımı



Dr Valérie McLin - Hepatology Summer School, Bordeaux, June 14, 2012

Metabolik karaciğer hastalıkları

- Wilson hastalığı
 - Tirozinemi
 - α -1-antitripsin eksikliği
 - Glikojen depo hastalıkları
 - Siroza yol açan karaciğer bozuklukları
 - Kistik fibroz
1. Uygun metabolik tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi
 2. Karaciğer yetmezliği
 3. Dirençli portal hipertansiyon komplikasyonları
 4. Hepatoselüler karsinom / multipl hepatik adenomatosis

Kistik fibroz (mortalitenin % 2.5'u Kc yetm ile ilişkili)

- KF'lu çocukların % 27-35'inde 18 yaşa dek kc hast
% 5-10'unda ilk dekatta multilobüler siroz
sıklıkla 10-20 y'ta PH kanama
- KF ilişkili kc hastalığında nakil endikasyonları

A. Karaciğer yetmezliği geliştiğinde

B. Karaciğer yetmezliği gelişmeden

✓Yoğun beslenme desteğine rağmen ağır malnütrisyon

✓Akciğer fonksiyonlarında bozulma (FEV1/FVC < % 50)

Debray D et al. Journal of Cystic Fibrosis 2011; 10 (supp 2): S29-36

1. Kronik karaciğer hastalığında nakil kararını belirleyecek karaciğer yetersizliğini nasıl tanımlayalım ?

Ayrım sağlayıcı objektif kriterlere gereksinim var:

•Portal hipertansiyon bulguları ?

•CHILD skoru ?

•PELD skoru ?

•Ya da başkası ?

2. Çocuğun karaciğer naklinden fayda göreceğini nasıl anlayalım ?

*Freeman RB et al. Am J Transplant 2004; 4: 114-131
McDiarmid SV et al. Liver Transplant 2004; 10: s23-s30
Kamath BM, Olthoff K. Pediatr Clin N Am 2010; 57: 401-414*

Karaciğer işlev bozukluğunun yoğunluğu ?

Karaciğerin genel fonksiyon kategorileri:

1. Protein sentezi / pıhtılaşma
2. Safra oluşumu/ ekskresyonu
3. Metabolik işlevler (örnek: glikoz homeostazi)
4. Hemodinamik işlevler (portal akımın yönetimi)

İki ya da daha fazla işlevde bozukluk varsa karaciğer naklinden fayda görmesi beklenir

CHILD SINIFLAMASI

Table 1
Child-Pugh-Turcotte scoring system to assess liver disease severity

Variable	1 Point	2 Points	3 Points
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Prothrombin time (INR)	1-2	2-3	>3
For cholestatic liver disease	1-4	4-10	>10
Bilirubin	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Albumin	1-4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Class A (5-6 points); class B (7-9 points); class C (> 10 points).

UNOS Model for End Stage Liver Disease/ Pediatric End Stage Liver Disease

OPTN/UNOS MELD

$$\text{MELD} = (0.957 \times \text{LN}(\text{creatinine}^{**})) + 0.378 \times \text{LN}(\text{bilirubin}^{**}) + 1.12 \times \text{LN}(\text{INR}^{**}) + 0.643$$

PELD ≤ 11 yaş

$$\text{PELD} = (0.436 \times \text{age}^{\dagger}) - (0.687 \times \log(\text{albumin})) + (0.480 \times \log(\text{bilirubin})) + (1.857 \times \log(\text{INR})) + (0.667 \times \text{growth failure}^{\ddagger})$$

*Cholestatic liver disease = 0; all others = 1

** Values <1.0 rounded up to 1.0

† Age <1 year = 1; all others = 0

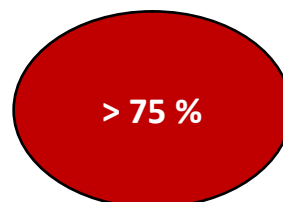
‡ Values >2 standard deviations from the norm = 1; all others = 0

www.unos.org/resources/meldmeldcalculator.asp

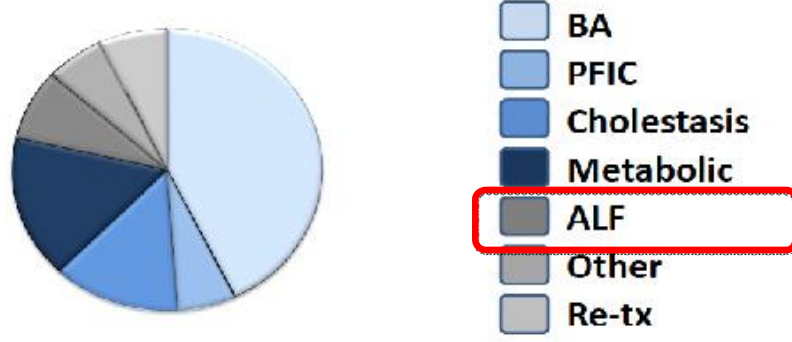
Mortality rate in cirrhotic patients

MELD Score	<9	10-19	20-29	30-39	≥40
3 Month death rate	4 (8/148)	27 (28/103)	76 (16/21)	85 (9/8)	100 (4/4)
CTP Score	A	A	B	C	C
3 Month death rate	4 (3/77)	4 (3/77)	14 (13/93)	87 (35/40)	100 (4/4)

Note: values expressed as percentages (num/den). Source: Kamal et al., 2001 (13).



Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının genel dağılımı

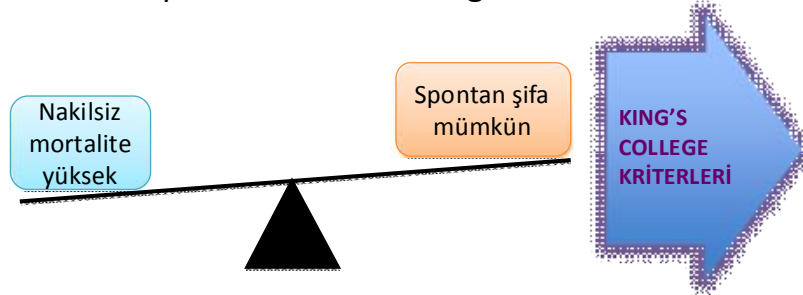


Dr Valérie McLin - Hepatology Summer School, Bordeaux, June 14, 2012

Akut karaciğer yetersizliği

Tanım: INR > 1.5 & ansefalopati
INR > 2 (ansefalopati aranmaz)

Ansefalopati varsa acil karaciğer nakli



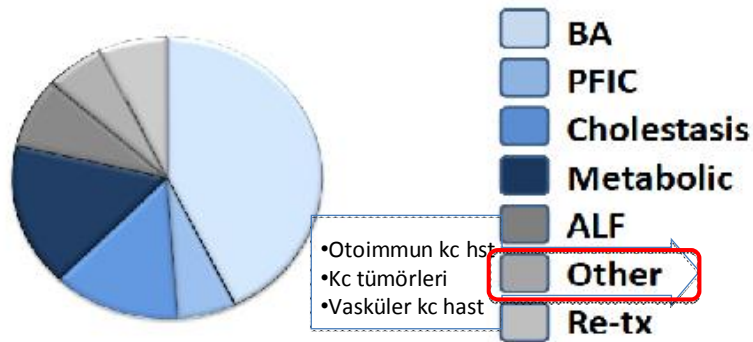
King's College Kriterleri

- **INR** > 6.5

5 kriterden 3'ünün varlığı:

- **Yaş** < 11 ya da > 40
- **Serum bil** > 300 mikromol/L ya da 17.5 mg/dL
- Sarılık başlangıcından yetersizlik gelişmesine dek geçen süre > 7 gün (= hiperakut dışı AKY)
- **INR** > 3.5
- **İlaç toksisitesi**

Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının genel dağılımı



Otoimmün karaciğer hastalığı

- Otoimmün hepatit
- Overlap sendromu
- Primer sklerozan kolanjit

1. Karaciğer yetersizliği
2. Dirençli portal hipertansiyon komplikasyonları

Hastalığı karaciğer nakli yapılmaksızın immünyüpresyon ile kontrol altında tutmak mümkünse nakilsiz immünyüpresyon tedavisi öncelikli tercih !!!

Karaciğer tümörleri

1. Yaygın rezeksiyon gerekiyorsa (PRETEXT IV)
2. Damar invazyonu yoksa
3. Ekstrahepatik metastaz olmadan

- PRİMER: *Hepatoblastom, hemangiomatozis, fibrolameller HCC, I*

Rezeksiyon vs karaciğer nakli ?

Altta yatan karaciğer hastalığı c
tümörü

- SEKONDER: *Hepatosellüler karsino adenomatozis, rejeneratif nodüler hipe*

Karaciğer nakli

- a) Kolestatik karaciğer hastalığı ya d
- b) Metabolik hastalık zemininde

Karaciğerin Vasküler Hastalıkları

- Budd Chiari sendromu
- Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
- Konjenital şantlar
 - ✓ İntrahepatik
 - ✓ Ekstrahepatik (Abernethy malformasyonu)

Polikistik hastalık/ Konjenital hepatik fibroz-Caroli

- Kistik böbrek hastalığı & KBY ile birliktelik sık
- Karaciğer fonksiyonları sıklıkla korunmuş
- İzole kc nakli % 14, kc-böbrek kombine nakil % 2
- Karaciğer nakil endikasyonları:
 - ✓ Dirençli portal hipertansiyon
 - ✓ Kolanjit
 - ✓ Malignite (kolanjiyokarsinom)

Ko JS et al. Pediatr Transplantation 2012; 16: 195-200
Srinath A et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54:580-7

Hangi çocuklarda karaciğer nakli bir tedavi seçeneği olabilir ?

Karaciğer hastalıkları

Karaciğer kaynaklı
karaciğer
parenkimini
etkilemeyen
hastalıklar

Karaciğer kaynaklı karaciğerin sistemik işlevlerini etkilemeyen hastalıklar



Karaciğer kaynaklı karaciğer parenkimini etkilemeyen hastalıklar / sağlıklı ancak fonksiyonel olarak izole kusurlu kc

- Crigler Najjar sendromu tip 1
- Primer hiperoksalüri
- Üre siklüs bozuklukları (başlı)
- Organik asidemiler (en sık pr)
- Glikojen depo hastalığı tip 1
- Familial hiperkolesterolemi

1. Tıbbi tedavi ile metabolik kontrol sağlanamıyorsa
2. Geridönüşümsüz uç organ hasarı ortaya çıkmadan önce

Disease	Expression	Metabolic control post LT	Outcome & deficits
OTC	Liver	✓	Neurocog deficits
MSUD	Liver, muscle	✓	Neurocognitive
Hyperoxaluria	Liver	✓	Kidney → timing?
GSD I	Liver	✓	Neurocog
GSD III	Liver, muscle, heart	+/-	Heart, muscle, neuro
Fructose intolerance	Liver	✓	Neuro, kidney
Acyl-CoA oxidase deficiency	Liver	✓	Lung?
Crigler-Najar	Liver	✓	Neuro?
Familial hypercholesterolemia	Liver	✓	Cardiovascular

Maierana 2011, Aron 2010, Mazariegos 2012, Moini 2011

Karaciğer transplantasyonunun kontrendikasyonlarına dikkat !!!

Mutlak kontrendikasyonlar

1. Karaciğer dışı malignite (standart onkolojik kriterler ile tedavisi mümkün olmayan)
2. Sepsis
Kontrol altına alınamayan sistemik infeksiyon
Edinsel immünyetmezlik sendromu
3. Karaciğer dışı tedavisi mümkün olmayan ciddi hastalık
 - ✓ Geridönüşümsüz masif beyin hasarı
 - ✓ Majör organları etkileyen ve yaşamsal işlevleri aksatan düzeltilemeyen konjenital anomaliler

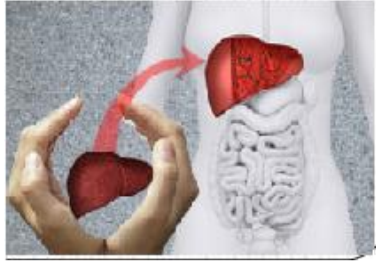
Kamath BM, Olthoff K. Pediatr Clin N Am 2010; 57: 401-414

Karaciğer transplantasyonunun kontrendikasyonlarına dikkat !!!

Relatif kontrendikasyonlar

1. Standart onkolojik kriterlerle tedavi edilebilme olasılığı olan sistemik maligniteler
2. Sepsis
Tedavi edilebilir infeksiyon
İnsan immün yetmezlik virüsü varlığı
3. Karaciğer dışı hastalık varlığı
İlerleyici ekstrahepatik hastalık
Madde bağımlılığı

Kamath BM, Olthoff K. Pediatr Clin N Am 2010; 57: 401-414



odsuoğlu@istanbul.edu.tr
ozlem.durmaz@memorial.com.tr