

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ÇOCUKLARDA

Siroz Kehberi

Gökhan TÜMGÖR
Maşallah BARAN
Sema AYDOĞDU



İÇİNDEKİLER

Sunuş.....	2
Tanım.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Siroz Tipleri.....	3
Çocukluk Çağında Siroz Nedenleri.....	3
Fizyopatolojik Mekanizmalar.....	4
Tanı.....	5
Klinik Bulgular	
Laboratuvar İncelemeler	
Radyolojik Tanı	
Hepatik Fibrozis Direkt Belirteçleri	
Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan İndirekt Belirteçler	
Karaciğer Biyopsisi	
Sirozda Skorlama Ve Evreleme.....	8
Child-Pugh Skorlama Sistemi	
PELD ve MELD	
Sirozda Hematolojik Bulgular.....	9
İmmün Sistemde Değişiklikler.....	11
Sirozun Komplikasyonları.....	11
Asit	
Portal Hipertansiyon	
Akciğer Komplikasyonları	
Hepatopulmoner Sendrom	
Portopulmoner Hipertansiyon (PPH)	
Kardiyak Komplikasyonlar	
Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları	
Metabolik Komplikasyonlar	
Renal Komplikasyonlar	
Hepatorenal Sendrom	
Sirozda Medikal Tedavi.....	24
Hastalığa Özel Tedaviler	
Antibiyotik Uygulamaları	
Asit tedavisi	
Sirozlu Çocuklarda Beslenme.....	25
Sirozda Prognoz.....	27
Karaciğer Nakli.....	28
Sirozlu Çocuklarda Aşılama.....	30
Kaynaklar.....	30

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Çocuklarda karaciğer naklinin yaygınlaşması ve son dönem karaciğer hastalıklı çocukların yaşam şanslarının artması ile sirozlu çocukların doğru yönetimi daha da önem kazanmıştır.

Tanı anından başlayarak doğru yönetim hastalığın morbiditesi ve mortalitesini azaltmakta, karaciğer nakli gerektiren olguların erkenden belirlenmesi ve doğru hazırlanması ile karaciğer naklinin başarısını artırmaktadır. Bu düşüncelerle yola çıkılarak hazırlanan bu rehber sirozlu çocukların sadece karaciğer nakil deneyimli merkezlerde değil, çocuk gastroenterologlarının bulunduğu her merkezde izlemine sağlayacak ve kolaylaştıracaktır.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerimle

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Haziran 2019

TANIM

Karaciğer sirozu, devamlılık gösteren bir hasarlanma sonucu gelişen ve zaman içinde hepatosit kitlesinde azalma ile beraber diffüz fibrozis, rejeneratif nodüller, bozulmuş lobüler yapı ve karaciğer içi vasküler şantların görüldüğü ciddi bir hastalık tablosudur.¹

EPİDEMİYOLOJİ

2010 yılında dünyada bir milyondan fazla kişinin ölümüne (tüm ölümlerin %2'si) neden olmuştur.² Sağlık Bakanlığı 2011 verilerine göre hekim tarafından tanı konulan siroz oranı Türkiye'de %0,5 olarak rapor edilmiştir. Çocuklarda siroz nedenlerine bakıldığında erişkinlere göre doğumsal hastalıkların ön plana çıktığı görülmektedir.³ Ülkemizde 23 yıllık tek merkezin çocuklardaki nakil sonuçlarına bakıldığında, nakil endikasyonunun %69'unu kolestatik, %8'ini metabolik karaciğer hastalıkları oluşturmaktadır.⁴ Ancak günümüzde obezitenin önemli bir toplumsal sorun haline gelmesi, yağlı karaciğer hastalığına bağlı sirozun da önümüzdeki yıllarda önemli bir neden olabileceğini göstermektedir.

SİROZ TIPLERİ

Klinik olarak siroz kompanse ve dekompanse formda görülebilir. Kompense formda hiçbir klinik belirti görülmeyebilirken, dekompanse formda sarılık, ensefalopati, asit, portal hipertansiyona bağlı kanamalar görülebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik Siroz Tipleri.

Kompense Siroz	INR
Evre 1: Varis yok- Asit yok	Evre 3: Asit var, varis ±
Evre 2: Varis var- Asit yok	Evre 4: Kanama var, asit ±

Ayrıca histolojik olarak inflamasyon varlığı, hepatosellüler nekroz ve apoptoz varlığına göre aktif siroz, bu bulguların yokluğunda inaktif siroz olarak sınıflandırılır. Morfolojik olarak ise mikronodüler, makronodüler ve miks tip siroz olarak sınıflandırılmaktadır. Mikronodüler tipte nodüller 3 mm'den küçük iken makronodüler sirozda ise 5 cm'e kadar ulaşmaktadır ve düzensiz bir septa oluşumu vardır. Bu sirotik süreç yıllar içinde gelişmektedir.⁵

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SİROZ NEDENLERİ

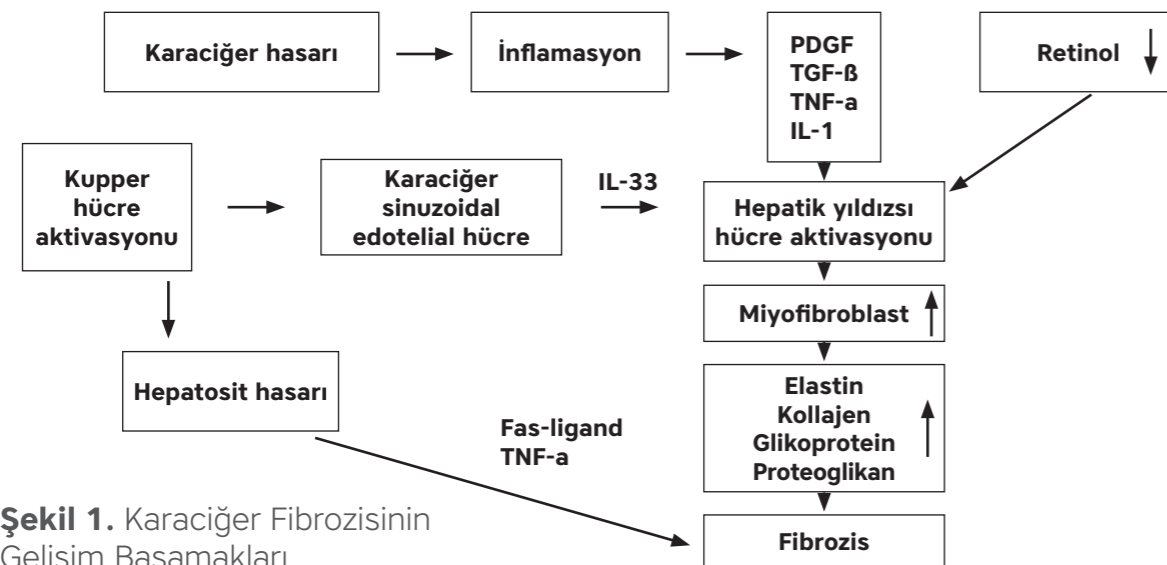
Çocukluk yaş gurubunda siroz nedenleri Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2. Çocuklarda Siroz Nedenleri.^{1,5}

Biliyer obstrüksiyon Biliyer atrezi Koledokal kist Biliyer stenoz Caroli hastalığı	Mitokondriyal hepatopati Oksidasyon zinciri defektleri
Ailesel intrahepatik kolestaz Alagille syndrome FIC1 yetmezliği (ATP8B1) BSEP yetmezliği (ABCB11) MDR3 yetmezliği (ABCB4)	İlaçlar ve Toksinler Total parenteral beslenme Izoniazid Metotreksat Vitamin A intoksikasyonu Mantar intoksikasyonu Peliozis hepatit (anabolic steroid, azotioprin)
Safra asit sentez bozukluğu	Vasküler patolojiler Budd-Chiari sendromu Veno-oklüziv hastalık Konjenital kardiyopati Konjestif kalp yetmezliği Konstruktif perikardit Nodüler rejeneratif hiperplazi Sinuzoidal obstruktif sendrom Arteriyo venöz fistül Venokaval web, vena kava inferior obstrüksiyonu Portal ven trombozu
Hepatotropik viral enfeksiyonlar Hepatit B Hepatit C Hepatit E Schistosomiasis Tüberküloz Sitomegalovirüs Tekrarlayan neonatal sepsis Assendan kolanjit	Otoimmün Hastalıklar Otoimmün hepatit Primer sklerozan kolanjit
Kalıtsal genetik-metabolik hastalıklar Alfa-1-antitripsin eksikliği Glikojenez tip III ve IV Galaktozemi Fruktozemi Tirozinemi tip 1 Wilson hastalığı Üre siklus defektleri Neonatal hemokromatozis Gaucher- Niemann Pick hastalığı Kistik Fibrozis Wolman hastalığı	Diğer Yağlı karaciğer hastalığı Histiositoz X Neonatal hepatit Geç kutanöz porfiri Zellweger sendromu Fibropolikistik nedenler

FİZYOPATOLOJİK MEKANİZMALAR

Hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, karaciğer dokusunun yerini fibrotik dokunun ve rejeneratif nodüllerin alması, karaciğer fonksiyon kaybı, sirozdaki ortak bulgulardır.⁶ Şekil 1 karaciğer fibrozisinin gelişim basamaklarını göstermektedir.



Şekil 1. Karaciğer Fibrozisinin Gelişim Basamakları.

Sirozda karaciğer fibrogenezi, fibrozisi, rejeneratif nodül oluşumu ve karaciğer yapısının bozulması sürecinde, hepatik vasküler ve biliyer yapıların kompresyonu ile karaciğerde kan akışının değişmesi ve hepatik arterden portal ven ve hepatik ven dallarına kanın şantı portal hipertansiyon gelişmesi ile sonuçlanır. Kardiyak arteriolar tonusun artışı ve splanknik arteriolar tonusun azalışı ile, portal akışın arttığı bir hiperdinamik dolaşım mevcuttur. Bu hemodinamik bozukluk hepatositlere düzensiz oksijen ve besin öğelerinin iletimi ile sonuçlanır. Karaciğer hasarına neden olan süreç durdurulsa bile bir kısır döngü olarak devam edebilir.⁷

TANI

Klinik Bulgular

Sirozlu hastalarda başvuru kliniği hastanın kompanse ya da dekompanse olma durumuna göre değişir:

Dekompanse hastalarda ensefalopati, asit, varis kanaması,

Kompansede hastalarda en sık büyümede duraksama, yetersiz ağırlık artışı görülür.

Bulantı, kusma, anoreksi, halsizlik, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir. Karaciğer normal boyutta, normalden küçük veya düzensiz kenarlı palpe edilebilir. Sirotik hastada cilt bulguları da tanıda yardımcı belirtilerdir (Tablo 3).^{1,8,9} Altta yatan hastalığa bağlı olarak kalp, böbrek gibi diğer organ problemleri de görülebilir. Osteoporozla bağlı rikets bulguları, bazı metabolik hastalıklarda (örn. tirozinemi) ağır rikets bulguları ve fraktür oluşabilir.¹

Tablo 3. Sirozda Görülen Cilt Bulguları.

Spider anjioma Palmar eritem Ciltte kaşıntı izleri (PFIC, Alagille sendromunda) Yüzde veya gövdede telenjektazi Çomak parmak Ksantomlar (Alagille sendromu)
--

Laboratuvar İncelemeler

Sirozlu çocuklarda tanısal yaklaşım için önerilen laboratuvar testler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Sirozlu Çocuklarda Önerilen Laboratuvar İncelemeleri.^{1,8}

<p>Hematolojik testler Tam kan sayımı Prothrombin zamanı (INR) Coombs testi Kan grubu</p> <p>Biyokimyasal testler Bilirubin Transaminazlar, Alkalen Fosfataz Gamma-glutamyl transferaz Albümin and globülin 25-OH D vit, paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor, magnezyum Üre, kreatinin Laktik asit, açlık glukoz, ürik asit Transferrin , ferritin Seruloplazmin, bakır, 24 h idrar bakır (yaş > 3 yıl) Alfa-1-antitripsin fenotipi Alfa-fetoprotein</p> <p>Asit varlığında Parasentez (ateş ve ani asit artışı): Hücre sayısı, albümin, total protein, nötrofil, amilaz Sitoloji PCR and Mikobakteriyel kültür (şüpheli varsa) İdrar Na atılımı</p>	<p>İmmünoji ASMA, AMA, ANA, anti-LKM-1 antikorları Hepatit B serolojisi Anti-HCV İmmünglobülinler HIV</p> <p>Genetik-metabolik hastalıklar Metabolik tarama (idrar ve serum amino asitleri, idrar organik asitleri) Genetik testler (alfa-1-antitripsin, Alagille sendromu, vb.) Ter testi İdrar ve serum safra asit analizi</p> <p>Diğer: Endoskopi Abdominal ultrasonografi, Doppler ultrasonografi Seçilmiş vakalarda Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans Grafi Karaciğer biyopsisi (Koagülasyon durumuna göre) EEG Kemik iliği incelemesi, cilt fibroblast kültürü (glikojen depo hastalığı şüphesi varsa)</p>
--	---

Radyolojik Tanı¹⁰

Konvansiyonel abdominal ultrasonografi (USG) tanı anında kullanılan, karaciğer parankimi, safra yollarının durumu, dalak boyutları hakkında bilgiler veren bir yöntemdir. Hastanın vasküler akımlarının değerlendirilmesi, portal ven ve hepatik arter kan akımının değerlendirilmesinde Doppler USG kullanılabilir. Normal portal kan akımı karaciğere doğru olup hepatopetal akım olarak adlandırılır. Portal kan akımının karaciğer dışı yollara olması durumu hepatofugal akım olarak adlandırılır, Bu durum portosistemik şant durumudur ve portal hipertansiyonda görülen akım tipidir. Doppler USG ile portal ven trombozu da saptanabilir. Kontrast bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile portal ven trombusu saptanabileceği gibi intraabdominal kollateral görüntüler elde edilebilir. Kontrast kullanılmaması durumunda trombusun tespit edilmesi kısıtlıdır. Siroza bağlı hepatosellüler karsinoma (HCC) önemli bir komplikasyon olup görüntüleme yöntemleri izlem ve tedavide önemli rol oynamaktadır. USG ile küçük çaplı HCC'nin sirotik nodülden veya rejeneratif nodülden ayrımı zordur, bu durumda kontrast BT ve MRG yapılması önerilmektedir.

Hepatik Fibrozis Direkt Belirteçleri¹¹

Karaciğer fibrozisinin saptanmasında, tedaviye yanıt ve izlemde kullanılan invaziv olmayan serum matriks metalloproteinazlar (MMPz), doku inhibitör metalloproteinaz (DIMPz) gibi yöntemler mevcuttur (Tablo 5).

Tablo 5. Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan Biyobelirteçler.

<p>Kollajenler – PICP – PIIINP – Tip IV kollajen Sitokinler ve proteomic belirteçler – TGF-β1 – PDGF – Mikrofibril ilişkili protein-4</p>	<p>Glikoprotein ve polisakkaritler – Hyalüronik asit – Laminin – YKL-40 Kollajenaz ve inhibitörleri – MMPz – DIMPz</p>
---	--

Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan İndirekt Belirteçler¹¹

Bu amaçla kullanılan biyokimyasal testler karaciğer hücre fonksiyonunu yansıtır. Bu amaçla Alanin ve Aspartat aminotransferazlar (ALT, AST), Alkalen Fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) enzimlerinin ölçümü yanında serum bilirubin ve albümin kullanılmaktadır.

Transaminazların yükselmesi prognoz açısından gösterge olamamakla birlikte düşüşü karaciğerde kötüleşmeyi gösterebilir. AST/ALT oranının >1 olması siroz açısından prediktiftir. ALP yüksekliği intrahepatik obstrüksiyondan ziyade ekstrahepatik obstrüksiyonu gösterir. İnfektif olaylarda artabilir, normal de olabilir. İlaç tedavisine yanıt olarak da artabilir. GGT, biliyer atrezi, Alagille sendromu, alkolik hepatitte yükselmektedir. PFIC 1 ve 2 de düzeyinin normal olması bu hastalıklar için tipiktir. Antikonvülzan ilaçlara bağlı yükseklik görülmektedir. Plazma albümin düzeyi hastalığın kronisitesi ve ağırlığı hakkında fikir verebilmektedir, ancak akut böbrek hasarında da düşebilmektedir. Albümin düzeyi Child-Pugh skorlama sisteminde kullanılmaktadır. Protrombin zamanı, ağır karaciğer hasarında, kolestazda malabsorbsiyona bağlı K vit eksikliğine bağlı olarak uzar.

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi fibrozisin sınıflamasında altın standart bir metottur. Bu amaçla histopatolojik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanlar Ishak skorlaması, Metavir skorlaması ve Desmet/Scheuer sınıflamasıdır. Karaciğer biyopsisinin dezavantajı invaziv bir yöntem olmasıdır. Kanama riski %0,5 oranındadır, safra yolu hasarlanma oranı ve mortalite oranı 1/1000 olarak bildirilmektedir. Karaciğer biyopsisi kontrendikasyon durumları:⁹

- Bilinci kapalı hasta
- Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon (safra yolu hasarı riski, biliyer peritonit)
- Bakteriyel kolanjit
- Asit varlığı
- Trombosit sayısı 60000 üzerinde tutulmalı, düşük sayıda ise trombosit süspansiyonu önerilir.
- INR değerinin 1,5 üzerinde ise kanama riski artar, ancak normal INR değerinde de kanama riski vardır. Koagülopati varsa işlem öncesi ve ilk 24 saatte TDP desteği verilmesi önerilir.
- Hemofili varlığında, Faktör konsantresi inhibitörlerinin yokluğunda, pıhtılaşma anormallikleri biyopsiden önce ve 24 saat sonra düzeltilirse karaciğer biyopsisi güvenlidir.
- Karaciğerde çoklu kistik lezyon (biliyer peritonit)

SİROZDA SKORLAMA VE EVRELEME

Karaciğer sirozunda prognozun nasıl gideceği ve transplantasyon zamanlamasının bilinmesi açısından objektif kriterler geliştirilmiştir.

Child-Pugh Skorlama Sistemi¹²

Yatak başı kolay uygulanabilir bir skorlama sistemidir ancak bazı verilerin subjektif olması dezavantajdır (Tablo 6). Bu sınıflama sistemine göre 2 yıllık yaşam beklentisi Sınıf A hastada %90 civarında iken, Sınıf C hastada %50 oranına düşmektedir.

Tablo 6. Child Pugh Skorlama Sistemi.

Puan	1	2	3
Ensefalopati	yok	Hafif	Orta-Ağır
Asit	yok	Kontrollü	Orta-Ağır
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı (sn)(Normalden farkı)	1-3	4-6	>6

Sınıf A: 5-6 puan Sınıf B: 7-9 puan Sınıf C: 10-15 puan

PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

PELD skorlama sistemi 12 yaş altı çocuklarda, MELD ise büyük çocuk ve erişkinlerde kullanılmaktadır (Tablo 7). Bu skorlama sistemine göre hastaların mortalite riski belirlenmiştir.¹³ Özellikle fulminan karaciğer yetmezliğinde MELD/PELD skorlama sistemleri kullanılırken, akut karaciğer yetmezliği süreci nedeniyle fulminant hepatitli hastalarda Child-Pugh skorlaması önerilmemektedir.

Tablo 7. PELD ve MELD Skorlama Sistemleri.

$$\text{PELD} = (0,436 \times \text{yaş} (<1 \text{ yıl})) - (0,687 \times \log(\text{albümin g/dl})) + (0,480 \times \log(\text{total bilirubin mg/dl})) + (1,857 \times \log(\text{INR})) + (0,667 \times \text{büyüme geriliği} (<-2 \text{ SD}))$$
$$\text{MELD} = (0,957 \times \log(\text{kreatin})) + 0,378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1,12 \times \log(\text{INR}) + 0,643 \times 10$$

Fibrozisi belirlemede invaziv olmayan olan skorlama sistemlerinin duyarlılık ve özgünlüğü Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Fibrozisi Belirlemede Kullanılan Skorlama Sistemlerinin Duyarlılık ve Özgünlüğü.¹²

Test	Parametreler	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)
APRI	AST/Trombosit sayısı	57	93
AST/ALT	AST/ALT	51	71
Bonacini indeksi	ALT/AST, INR, Trombosit sayısı	46	98
ELF indeksi	Yaş, HA, PIIINP and TIMP-1	90	69
FIB-4	Trombosit sayısı, AST, ALT, yaş	65	97
Fibro indeksi	Trombosit sayısı, AST ve γ -globulin	35	97
Fibrometer testi	Trombosit sayısı, INR, AST, α 2 makroglobulin, HA, üre ve yaş	80	84
FibroSpect II	HA, TIMP-II ve α 2 makroglobulin	76	73
Forns testi	Yaş, trombosit sayısı, γ GT ve kolesterol	30	95
Globulin-albümin oranı	Globulin ve albümin	43	98

SİROZDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Hematolojik komplikasyonlar sirozlu hastalarda yaygın olarak görülmektedir ve patogenezi multifaktöriyeldir:

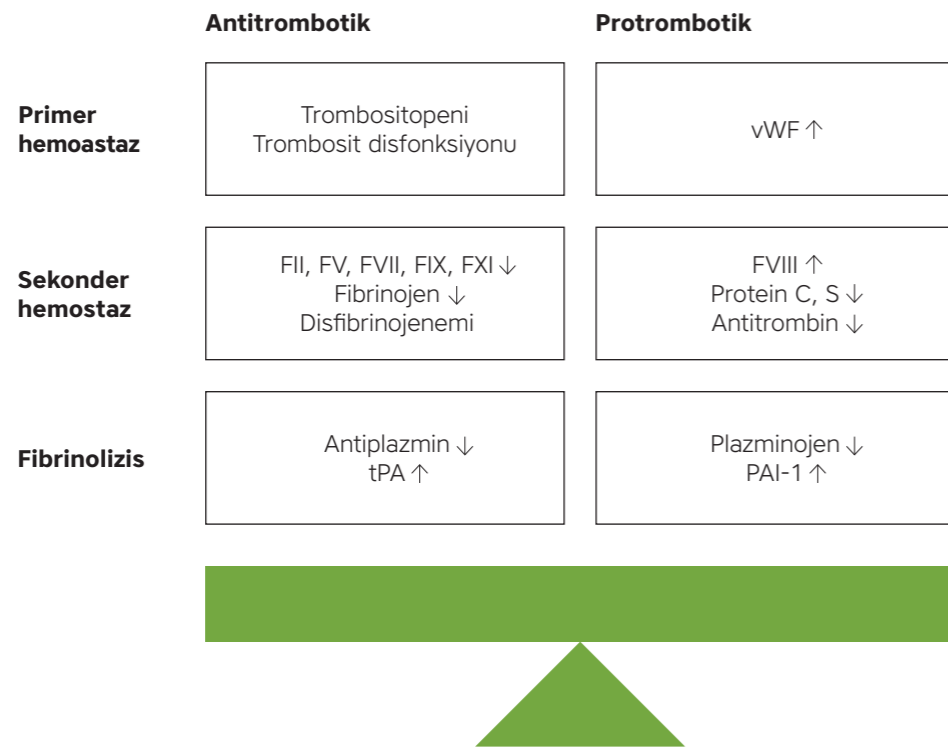
- Portal hipertansiyon ve splenomegali trombosit, lökosit (WBC) ve eritrositlerin (RBC) splenik sekestrasyonu ve yıkımına yol açar. Bu tablo hipersplenizm olarak tanımlanmaktadır.^{13,14}
- Trombopoetin karaciğer, böbrek, kas ve kemik iliği tarafından üretilmekte ancak sentezi temel olarak hepatik fonksiyona bağlı olmaktadır.
- Eritropoetin sentezi başlıca böbrekte olmakla birlikte karaciğerde de üretilmektedir.
- Protrombin zamanı (PZ) karaciğer yetmezliğinin şiddetini gösteren değerli ve evrensel bir göstergedir ancak en iyi gösterge protrombin aktivitesidir.⁷ INR, K vitamini antagonistleri alan hastaların antikoagülasyon düzeyini saptayarak PT’yi standart hale getirmek için geliştirilmiştir.
- Fibrinojen fonksiyon bozuklukları siroz, kronik aktif karaciğer hastalığı ve hepatik yetmezliği olan hastalarda % 80-90 oranında görülmektedir.⁷
- Siroz karaciğerden prokoagülan proteinlerin II, V, VII, IX, X ve XI sentezinin azalmasına yol açar. Özellikle sirozlu hastalarda antitrombin III, protein C ve S düzeyleri azalmaktadır. Ancak karaciğer hastalıklarında prokoagulan üretimi de azaldığından sirotik hastalarda trombozdan ziyade kanama gözlenmektedir.⁷

Sirozlu hastalarda trombositopeniye yol açan mekanizmalar Tablo 9’da, diğer hemostaz nedenleri Şekil 2’de görülmektedir.

Tablo 9. Sirozda Trombositopeni Nedenleri.

Portal hipertansiyon-ilişkili splenik sekestrasyon
Trombopoetinin etkilenmesi
Toksinler-virüslere bağlı kemik iliği supresyonu
Tüketim koagülopatisi (örn, dissemine intravasküler koagülasyon, fibronolizis)
Artmış kan kaybı (örn, hemoraji)

Tedavide proton pompa inhibitörleri gibi asit baskılayıcı profilaksisi gastrointestinal kanamaları önler, invaziv işlem öncesi trombosit transfüzyonu hematolojik etkilenmenin oluşturacağı komplikasyonların riskini azaltabilir. Portal basıncın azaltılması ve hematopoetik büyüme faktörleri tedavide kullanılan yöntemlerdir. Portal hipertansiyonun cerrahi veya transjuguler portosistemik şantlar ile tedavi sonrası hematolojik parametrelerde düzelme olabilmektedir. Portal hipertansiyon ile ilişkili hematolojik etkilenme düşünülen hastalarda nonselektif beta-bloker ilaçların kullanımı etkili olabilir. Trombosit üretimini arttırmak için trombopoetin reseptörü (TPO-R) agonistleri kullanılabilir.



Şekil 2. Sirozlu Hastalarda Hemostatik Bozukluklar.

Siroz ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar sıklıkla K vitamini alırlar ancak, sentez fonksiyonu azaldığı için yeterli etkinlikte olmayabilir. Taze donmuş plazma (TDP), sirozlu hastalarda invaziv işlemlerden önce profilaksi için sıklıkla kullanılmaktadır ve fibrinojen haricindeki tüm faktörler için yeterli olmaktadır. Fibrinojen gerektiğinde kriyopresipitat her torbada 200-300 mg fibrinojen içerdiğinden ve hacim yüküne neden olmadığı için daha etkilidir. Akut kanama sırasında fibrinojen düzeyinin >100 olması tavsiye edilir. Akut kanama sırasında hedef hemoglobin değeri 7-8 g/dl ve trombosit değeri > 50.000 olacak şekilde eritrosit ve trombosit transfüze edilmelidir. Varis kanaması olan hastalarda portal hipertansiyon artışı ile kanamanın tekrarlama riski nedeniyle büyük hacimli transfüzyonlardan kaçınılmalıdır. Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) uzamış PT/INR'i düzeltmekte etkindir. Ancak sirozlu hastalarda varis kanamasını azalttığına dair kanıt yoktur.¹⁵ Splenektomi, portal hipertansiyonun azaltılması için karaciğer

sirozu tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca özofageal veya gastrik varis kanaması gibi ölümcül komplikasyonların tedavisinde faydalı olabilir.¹⁵ Açık splenektomi çoğu sirozlu hastada genel durumun kötü olması nedeniyle uygun olmayabilir ve portal ven trombozu, sepsis gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle açık splenektomi yerine hastalarda parsiyel splenik arter embolizasyonu, radyofrekans ablasyon ve mikrodalga ablasyonu gibi farklı yöntemler kullanılabilir.⁷

İMMÜN SİSTEMDE DEĞİŞİKLİKLER

Karaciğer vücudun immün dengesi için önemli bir rol oynamaktadır; siroz hem doğumsal hem edinsel immün sistemde değişikliklere neden olmaktadır. Artmış sistemik inflamasyon ve immün yetmezlik durumu sirozda %30 mortalite nedenidir. İmmütedeki değişiklikler Şekil 3'de görülmektedir.¹⁶



Şekil 3. Siroz İlişkili Immün Disfonksiyon Mekanizmaları.¹⁶

SİROZUN KOMPLİKASYONLARI

Asit

Asit peritoneal kavitede patolojik sıvı birikimidir ve sirozlu hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Birbiri ile ilişkili üç ana patofizyolojik işlem sonucu gelişmektedir: portal hipertansiyon, vazodilatasyon ve hiperaldosteronizm.

Portal hipertansiyona ikincil gelişen periferik arteriyel vazodilatasyon patogeneizde ana rol oynar. Fibrozisten dolayı intrahepatik vasküler basınç artışı, portal akımda dirence ve portal hipertansiyona, kollateraller ve sistemik dolaşım ile şant gelişimine neden olur. Ayrıca splanknik dolaşım boyunca artmış hidrostatik basınç gradienti lenf yapımında artışa ve hepatik kapsül yolu ile peritona sızmaya neden olur.¹⁷ Lokal vazodilatör olan nitrik oksit üretimi splanknik arterde vazodilatasyona yol açmaktadır.

Öykü, fizik muayene, görüntüleme, laboratuvar değerleri ve tanısal parasentez ile asit varlığı ve özellikleri ortaya konulur:

- Asitin tespitinde ultrasonografi en sensitif tekniktir.
- Asit sıvısı eksüda ise dansite >1020; sıvı/asit albümin: > 0,5; sıvı/serum LDH > 0,6 saptanmaktadır. Serum-asit albümin gradienti (SAAG) <1,1g/dl ise eksüdayı, SAAG > 1,1g/dl ise transüdayı düşündürmektedir (Tablo 9).¹⁷ Portal hipertansiyona bağlı asit transüdadır.

Asitin tıbbi tedavisinde sodyum kısıtlaması temeldir. Diüretik tedavisi ile negatif sodyum ve sıvı dengesi yaratılması amaçlanmaktadır. Çocuklarda negatif sıvı dengesi, günde vücut ağırlığının %0,5-1'inin azalması veya 10 ml/kg/gün negatif sıvı dengesi ile olmaktadır.

- Günlük sodyum alımını 1-2 mEq/kg sınırlamak diürezi artırmaktadır.¹⁷
- Medikal tedaviye dirençli asitlerde terapötik parasentez güvenli ve etkilidir; albümin infüzyonu ile birlikte yapıldığında komplikasyonları azaltacağı bildirilmektedir.¹⁷
- Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) portal sistem ile sistemik dolaşım arasında direk bağlantı sağlar, sinüzoidal basınç ve hepatik lenf üretiminde azalmaya neden olur. Siroz ve dirençli asitlerde transplantasyona kadar bir köprü görevi yapar¹⁸.
- Spontan bakteriyel peritonit (SBP) asitin yüksek mortalite oranına sahip bir komplikasyondur ve intraabdominal kaynak kanıtı olmaksızın asitin enfeksiyonudur. Asemptomatik olabileceği gibi karın ağrısı, distansiyon, ateş, kusma, karaciğer hastalığında ve ensefalopatide kötüleşme veya renal yetmezlikle de bulgu verebilir. Çocuklarda en sık izole edilen organizma Streptococcus pneumoniae'dir. Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae sıklıkla izole edilmektedir. Asit sıvısı incelemesinde 250 hücre/ml PML görülmesi tanısaldir. Hücre sayısı ve kültürle tanı koymada 3 yöntem vardır.
- Nötrositik + Kültür (+) (PMN>250 hücre/ml ve pozitif kültür)
- Nötrositik+ Kültür (-) (PMN>250 hücre/ml + negatif kültür)
- Monomikrobiyal nonnötrositik bakterasitler (PMN<250 hücre/ml ve tek organizma için pozitif kültür)
- Tanı konulduğunda ilk basamak tedavi olarak 3. kuşak sefalosporinler önerilmektedir. Kültüre göre antibiyotik değiştirilebilir. Antibiyotik kültür negatif oluncaya kadar devam edilir. Tedavi yanıtı 48 saat sonra yeniden parasentez önerilmektedir. SBP gelişimini önlemek için profilaktik antibiyotikler de kullanılabilir (Florokinolonlar, trimetoprim-sülfametaksazol gibi).¹⁷
- Hidrotoraks sirotik asitlerin önemli bir komplikasyonudur, genellikle sağ tarafta (%85,4) ve %5 oranında görülür.¹⁷

Tablo 9. Asit Sıvısının Analizi.

	Görünüm	SAAG	Dansite	Protein (g/dl)	Lokosit/ μ l	Diğer testler
Siroz	Saman rengi veya safralı	>1,1	<1016	<25 (95%)	<250	
Kalp yetmezliği	Saman rengi	>1,1	Değişken, <1016	Değişken, 15-53	1000	
Nefrozis	Saman rengi veya şilöz	<1,1	<1016	<25 (100%)	<250	Eğer şilöz ise Sudan ile boyama
Neoplazm	Saman rengi, hemorajik veya şilöz	<1,1	Değişken, >1016	>25 (75%)	>1000	Sitoloji, periton biyopsisi
Pankreatik asit	Bulanık, şilöz veya hemorajik	<1,1	Değişken, >1016	Değişken, sıklıkla >25	Değişken	Serum ve sıvıda amilaz artışı
Biliyer asit	Safra boyalı	<1,1	<1016	Değişken, <25	Değişken	Sıvıda artmış bilirübin
Tüberküloz peritonit	Açık, bulanık, hemorajik, şilöz	<1,1	Değişken, >1016	>25 (50%)	>1000	Boyama ve kültürde asit dirençli basil, periton biyopsisi
Piyojenik peritonit	Bulanık ve pürülan	<1,1	Eğer pürülan ise >1016	Eğer pürülan ise >2.5	>250	Gram boyama pozitif, Kültür

SAAG: Serum-asit albümin gradienti

Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon (PHT) portal venöz sistem basıncında artış demektir; prehepatik (portal ven veya süperior mezenterik ven trombozu) veya intrahepatik nedenli olabilir. İntrahepatik basınç artışı; presinüzoidal (konjenital hepatik fibrozis, şistozomiyazis), sinüzoidal (siroz), postsinüzoidal ve posthepatik (ör: Budd-Chiari sendromu, hepatik vende tıkanıklık, sağ kalp yetmezliği) nedenlerle oluşabilmektedir.¹⁹ Çocuklarda portal hipertansiyonun en sık nedeni biliyer atrezi ve portal ven trombozudur. Portal sistem basıncı normalde 5-10 mmHg'dır, >10 mmHg portal hipertansiyondur.¹⁹

Karaciğer hastalığında hepatik sinüzoidal hücrelerin nitrik oksit gibi vazodilatatörlere yanıtı ve sekresyonları bozulurken, endotelin-1 gibi vazokonstrükterlere yanıtı artmıştır. Fibrotik bandlar ve rejeneratif nodüllere ek olarak hücre şişmesi ve sinüzoidlerin kapillerizasyonu hipertansiyona neden olan diğer mekanik faktörlerdir. Hiperdinamik sirkülasyon portal hipertansiyon gelişimine önemli derecede katkıda bulunmaktadır.¹⁹

Hepatik venöz basınç gradiyenti (HVBG) normalde 1-4 mmHg olup erişkinlerde >5 mmHg olması PHT belirticidir. HVBG presinüzoidal PHT'de normal, sinüzoidal ve postsinüzoidal PHT da ise > 5 mm Hg'dır. HVBG >10mmHg varis gelişimi, >12 mmHg ise varis kanaması ile ilişkilidir.

Portal hipertansiyonun komplikasyonları:

- Asit
- Varisler
- Splenomegali, trombositopeni
- Bağırsak geçirgenliğinde artış
- Hepatik ensefalopati

- Hepatopulmoner sendrom, portopulmoner HT
- Büyüme geriliği
- Vasküler koagülasyon
- Biliyopati
- Yaşam kalitesinin kötüleşmesidir.¹⁹

Özofageal varisler sirozlu olguların %40'ında vardır, daha önce varisi olmayanların %8'inde bir yıl içerisinde varis gelişmekte, %15'inde de küçük varisler büyük varislere ilerlemektedir.¹⁹ Çocuklarda orta ve büyük varislerin 5 yıl içinde kanama riski sırası ile %59-100'dür.

Özofagus varislerin derecelendirilmesi şu şekilde yapılabilir:^{19,20}

- Grade 0: özofageal varis yok
- Grade 1: küçük ve kıvrımlı olmayan varisler
- Grade 2: kıvrımlı özofageal varisler fakat distal özofagusun 1/3'den yukarı geçmiyor.
- Grade 3: büyük kıvrımlı özofageal varisler distal özofagusun 1/3'den yukarı geçmekte

Gastrik varisleri sınıflamak için Sarin sınıflaması kullanılmaktadır:

- GOV1: Gastroözofageal bileşkenin 2-5 cm aşağısına yayılan ve özofagus venleri ile devamlılık gösteren varisler
- GOV2; kardial/fundusta ve özofageal varislerle devam eden varisler
- IGV1; özofageal varis yok iken fundik varis olması
- IGV2; antrum, pilor veya korpusta varis olması

GOV2 ve IGV1 varisler genellikle kanamaya daha yatkındırlar. Portal hipertansif gastropati (PHG) midede mukozal ve submozal damarların dilatasyonu ile karakterizedir ve prevalansı yaklaşık %30 ve insidansı her yıl için %12'dir.^{19,20}

Rektal kanama inferior mezenterik internal iliak venöz kollateraller sonucu oluşabilmektedir. Semptomatik hemoroidler ve rektal varisler PHT'lu çocuklarda %4,2 oranında görülür; ince bağırsakta da varisler tanımlanmıştır.¹⁹ İlk varis kanaması ile ilişkili mortalite için prospektif veri olmayıp, son dönemde %1-3 arası olduğu bildirilmektedir.

Varislerin endoskopik tedavisinde iki yöntem kullanılır, endoskopik skleroterapi (EST) ve endoskopik varis bant ligasyonu (EBL).

- Endoskopik skleroterapi varis içi veya çevresine sklerozan madde enjeksiyonu
- Endoskopik varis bant ligasyonu varisin bir bantla sıkı bir şekilde bağlanması esasına dayanmaktadır. Hem EST hem EBL ile başarı şansı %90'dır. Endoskopik varis bant ligasyonu daha yaygın kullanılmaktadır; kolay ve güvenli bir yoldur.

Farmakolojik tedavide portal sistem basıncını azaltmak için nonselektif beta blokerler (NSSB; sıklıkla propranolol) kullanılmaktadır.^{19,20}

Şant cerrahisi olarak ekstrahepatik PVT'lu çocuklarda Meso-rex Bypass (MRB) işlemi uygulanmaktadır. Anatomi ve uygun cerrahi deneyimle MRB profilaktik olarak yapılabilir ve anatomik olarak uygun ise en favori cerrahi işlemdir.¹⁹

Hasta seçimi için kriterler:

- Altta yatan karaciğer hastalığı olmaması

- Protrombotik eğilim olmaması
- Portal venografi ve/veya aksiyel görüntüleme ile portal venöz sistemin görüntülenmesidir.

Kronik karaciğer hastalıklı çocuklarda dirençli PHT'da transjuguler portosistemik şant (TİPS) yapılabilir.

Akut varis kanamalarında hemodinami sağlanmalı, aşırı transfüzyondan kaçınılmalı (hemoglobin düzeyi 70-90 g/l), ciddi koagülasyon bozukluğu (INR>1,5) ve trombositopeni (<100x10⁹/l) hızla düzeltilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Farmakolojik tedavi endoskopi öncesi başlanmalı ve 2-5 gün devam edilmelidir.¹⁹

- Oktreotid tedavisi etkili ve güvenlidir; 1µg/kg yavaş bolus, takibinde 1-3 µg /kg/saat verilmesi önerilmektedir.
- Alternatif tedavi vazopressinin sentetik analogu terlipressindir. Çocuklarda terlipressin ile ilgili bir çalışma yoktur. Erişkinlerde 2 mg İV verilmesi sonrası, her 4-6 saatte bir 1-2 mg verilmesi önerilmektedir.

Endoskopi mümkün olduğunca çabuk yapılmalıdır; ideal zaman kanama sonrası 24-36 saattir. EBL özofageal varisli çocuklarda tercih edilen yöntemdir ancak özellikle 10 kg altında küçük çocuklarda etonamin ile EST yapılabilir. Gastrik varisler doku yapıştırıcılarının (siyanoakrilat) endoskopik enjeksiyonu ile tedavi edilebilir.

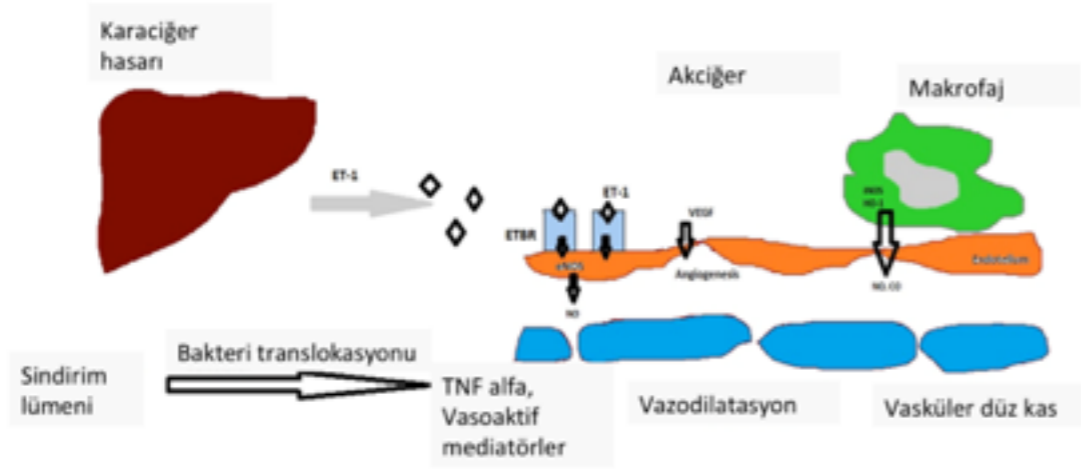
Beslenme kesilmeli katı gıdalara sıvı gıdaları tolere ettikten sonra geçilmelidir ve 5-7 gün sükralfat veya antiasitler verilmelidir.¹⁹ Farmakolojik ve endoskopik tedavi yetersizliğinde TIPS erken dönemde düşünülmelidir. EBL ilk varis kanamasını takiben her 2-4 haftada gastroözofageal varisler sönünceye kadar yapılmalıdır. Sonradan 6-12 aylık aralarla varis kontrolü yapılmalı tekrarlayan varislere band ligasyonu yapılmalıdır.

Balon tamponat etkili bir tedavi olup %90 olguda kanama kontrolü sağlamakta ancak olgular balon indirildiğinde yeniden kanayabilmektedir. Hemostatik sprey basit bir tekniktir. Endoskopi kanama yerinin üzerine püskürtülerek mekanik bir bariyer oluşturulur. Rekombinan faktör VIIa geleneksel tedaviye dirençli olgularda düşünülmelidir.

Akciğer Komplikasyonları

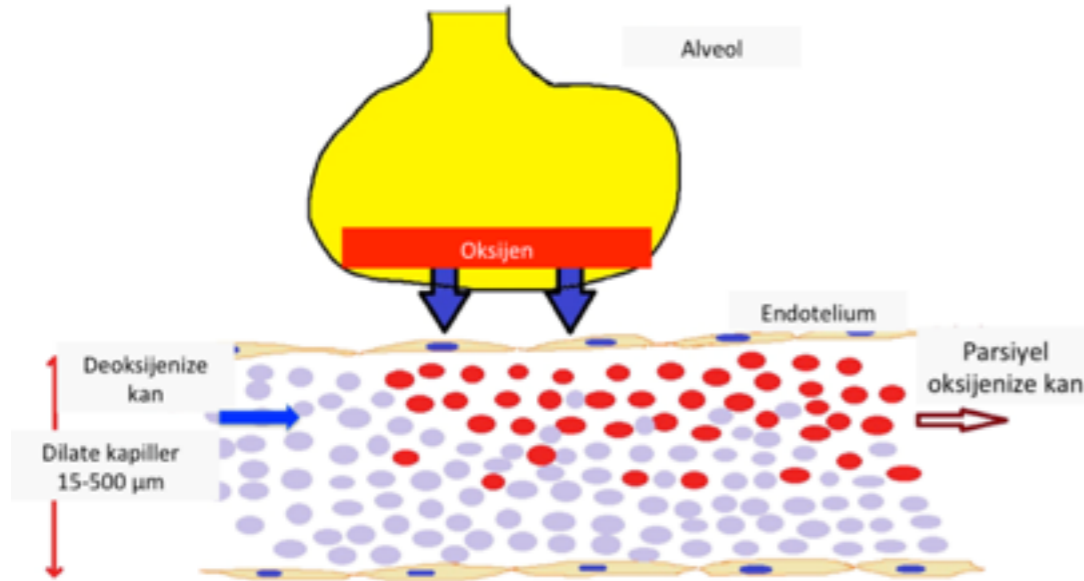
Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner komplikasyonlara sıklıkla rastlanılmaktadır. Bunlar içinde en önemli iki komplikasyon hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyondur (PPHT). Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda intrapulmoner vasküler anormalliklerin sıklığı %4-47 arasında bildirilmektedir. Kronik karaciğer hastalarında HPS, PPHT'a göre daha sık gözlenmektedir.²¹

Hepatopulmoner Sendrom: HPS karaciğer hastalığı, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve arteryel hipoksemi ile karakterizedir. HPS ayrıca kronik karaciğer hastalığı olmaksızın prehepatik portal hipertansiyonu olan olgularda, Budd-Chiari sendromunda ve hatta siroz ve portal hipertansiyon kanıtı olmayan inflamatuvar karaciğer hastalıklarında da gösterilmiştir. HPS'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır.²² HPS' de mekanizmalar Şekil 4'te gösterilmiştir.²³



Şekil 4. HPS'de Muhtemel Mekanizmalar. TNF- α , tümör nekrozis faktör- α ; ET-1, endotelin-1; ETBR, endotelin B reseptör; NO, nitrik oksit; eNOS, endotelial NO sentaz, iNOS, inducible NO sentaz, HO-1, hem oksijenaz-1; CO; karbon monoksit; VEGF, vasküler endotelial growth faktör; (23)

Yukardaki muhtemel mekanizmalar sonucunda ventilasyon perfüzyon bozulmakta ve oksijen difüzyonu sınırlanmaktadır. Daha az sıklıkta direk arteriovenöz şantlar oluşmaktadır. HPS'de kapiller damarların 15-500 μ m (normali:8-15 μ m) dilate olduğu bilinmektedir. Hepatopulmoner sendromda pulmoner vazodilatasyondan dolayı artmış kardiyak output ve genişlemiş pulmoner mikrokapillerden hızla geçen kanın oksijenlenmesi iyi olmadığından hipoksi oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. HPS'de Dilate Kapiller Damarlar 15-500 μ m. Ventilasyon /Perfüzyon Oranı Bozulmakta ve Oksijenlenme Azalmaktadır.²³

HPS'li olgular tamamen asemptomatik olabildikleri gibi, gelişme geriliği, siyanoz, dispne, platipne, ortopne, spider angioma, çomak parmak kliniği ile başvurabilirler.^{23,24} En sık semptom progresif dispnedir. Ortodeoksi anormal şantların pozisyonel modifikasyonudur ve oturur pozisyonda PaO₂ \geq %5 veya 4 mmHg düşme gözlenir. Platipne hastanın oturur pozisyonda dispneik olmasıdır.

İki tip HPS tanımlanmıştır:

•Tip 1 lezyon prekapiller dilatasyon ile ilişkili iken, tip 2 lezyonlarda fokal büyük dilatasyonlar (arteriovenöz şantlar; AVŞ) vardır.

•Tip 1 oksijen desteğine yanıt verir iken, tip 2 vermemektedir. Eğer hastaya %100 oksijen verildiğinde PO₂ \geq 600 mmHg oluyor ise muhtemelen AVŞ olmadığı düşünülmektedir. PO₂ 150-200 mmHg üzeri değerlere yükselemez ise hipoksi muhtemelen AVŞ nedenlidir.

Kontrast Ekokardiyografi (KE) HPS'li olgularda en sensitif tarama testi olarak kabul edilmektedir. Transözofageal kontrast ekokardiografide kalp daha iyi görüntülenebildiği için transtorasik ekokardiyografi ile gözden kaçan erken HPS'leri teşhis edebilir.

Diğer tanısal işlemler Teknisyum99-işaretili makroagregat albümin tarama, bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografidir.

Hipoksemi PaO₂ < 70 mmHg olması, ciddi hipoksemi PaO₂ < 50 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (Tablo 10). Deniz seviyesinde oda havasında dinlenme anında PA-a₀₂ (alveolar-arterial oksijen tansiyon farkı) \geq 2.0 kPa (\geq 15 mmHg) olması anormaldir.²³ Son yıllarda transkutanöz oksijen satürasyon ölçümünün HPS tanısında basit, ucuz ve yaygın olarak kullanılabilir bir yöntem olduğu bildirilmektedir.

Tablo 10. HPS'nin Ciddiyetinin Derecelendirilmesi.

Derece	PA-aO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg
Hafif	\geq 15	\geq 80
Orta	\geq 15	<80 - \geq 60
Ciddi	\geq 15	<60 - \geq 50
Çok ciddi	\geq 15	<50 (<300 on 100% O ₂)

PA-a₀₂: alveolar-arterial oksijen tansiyon farkı; PaO₂: arteriyel oksijen tansiyon

Karaciğer nakli bu sendromun tedavisi için tek radikal yöntemdir.²² Hepatopulmoner sendromu gelişimini azaltmaya yönelik NO verilmesi, metilen mavisi, aspirin, somatostatin, almitrine, indometazin, sarımsak, pentoksifilin denenmiştir. Fakat bu ilaçların uzun dönem HPS tedavisinde etkisi bilinmemektedir.

Hepatopulmoner sendromlu sirotik olgularda sağkalım önemli derecede azalmıştır. Oda havasında oturur pozisyonda PaO₂ <60 mmHg olan olguların MELD puanlarına eklemeler yapılması ve bekleme sırasında her üç ayda bir, MELD skorunun 2-3 puan artırılması önerilmektedir.^{23,25}

Portopulmoner Hipertansiyon (PPH): Pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) yol açacak diğer etiyolojik nedenlerin olmadığı (kronik tromboembolizm, kronik akciğer hastalığı, kronik sol kalp hastalığı) portal hipertansiyonlu bir olguda PAH olması olarak tanımlanmaktadır.²¹

PPH, pulmoner arter basıncının dinlenme anında >25 mmHg veya egzersiz anında >30 mmHg olmasıdır.^{21,22} Patogenezi bilinmemektedir. Karaciğer tarafından normalde metabolize edilen hormonal substansların portosistemik kolleteraller yolu ile pulmoner dolaşıma ulaşarak pulmoner vazokonstriksiyon, tromboz, endotelial proliferasyona yol açması nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Portal hipertansiyonu olan olguların %1-2'sinde, karaciğer nakli için bekleyen hastaların %5-10'unda PPH saptanmaktadır. Portal hipertansiyonun tanısı konulduktan ortalama 4-7 yıl sonra PPH gelişmektedir.²²

PPH sıklıkla halsizlik, egzersizle dispne, senkop ve göğüs ağrısı yakınması ile gelmektedir.²⁵ Triküspit valv regürjitasyonu, üfürüm ve sağ ventrikül yetmezliği göstergesidir. Akciğer grafisinde kardiyomegali vardır ve pulmoner arterler belirgin ancak periferde kaybolmuşlardır. Elektrokardiyografide sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloku

gözlenebilmektedir. PPH'un kesin tanısı sağ ventrikül kateterizasyonu ile konur:^{22,25}

- Ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) > 25 mmHg
- Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) < 15 mmHg
- Pulmoner vasküler direnç (PVR) > 240 dynes s/cm

Ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) < 35mmHg ise karaciğer nakli yapılabilir. PPH karaciğer nakli sonrası normale dönmektedir. OPAB ≥45 mmHg ise mortalitede yükselme ile ilişkilidir ve kontrendike kabul edilmektedir. OPAB ≥35 mmHg ise sağ ventrikül disfonksiyonunu düzeltmek için medikal tedavi yapılabilir. Sağ ventrikül fonksiyonları periyodik olarak değerlendirilmelidir. Beta blokerler stoplanmalıdır ve varisler endoskopik olarak tedavi edilmelidir. Tedavide sildenafil ve epoprostenol gibi vazoaaktif ilaçlar kullanılabilir.^{25,26}

Kardiyak Komplikasyonlar

Çocuklarda sirotik kardiyomyopati (SKMP) sıklığı hakkında bilgi sınırlıdır. Portal hipertansiyonu olan sirotik çocukların %20'sinde SKMP olduğu, %2'sinin belirgin, %18'inin gizli SKMP olduğu bildirilmiştir.²⁷ SKMP elektrofizyolojik bozukluklar, diastolik ve/veya sistolik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Sol ventriküler hipertrofi ve/veya düzeltilmiş-QT(QTc) süresinde uzama görülebilir.²⁸ Siroz ve portal hipertansiyon sonucu oluşan arteriyel vazodilatasyon, santral hipovolemi ve hiperdinamik sirkülasyon SKMP gelişimine neden olur.²⁸ Serum safra asitlerinde artış (kolestaz), sitokinler ve endotoksinlerin kardiyomyozitler üzerinde olumsuz etki yarattığı bildirilmektedir.²⁸

Ekokardiyografi (EKO) bulgularında anormallikler varsa "belirgin", EKO bulguları normal iken uzamış QTc bulgusu mevcutsa "gizli" SKMP olarak tanımlanır.

Hepatorenal sendrom, asit ve yüksek Child-Pugh skoru olan hastalarda risk daha fazladır. İstirahat halinde hastalık bulguları belirgin olmayıp, egzersiz, enfeksiyon, yüksek volümde parasentez, intravasküler volüm değişiklikleri ile ortaya çıkabilir.^{28,29}

Kardiyak fonksiyonlar fizik muayene, telekardiyografi, EKG ve EKO ile değerlendirilebilir. Tanıda çocuklar için erişkin kriterler modifiye edilerek kullanılmaktadır (Tablo 11).^{28,29}

Tablo 11. Sirotik Kardiyomyopati İçin Tanısal Kriterler.

	Elektrofizyolojik bozukluk	Sistolik disfonksiyon	Diastolik disfonksiyon
Major kriter	Uzamış QTc süresi*	İstirahat SV EF<%55	E/A oranı<1,0 veya >2 Uzamış deselerasyon süresi (>200 ms) Uzamış izovolumetrik gevşeme süresi (>80 ms)
Minör kriter	Taşikardi Anormal kronotropik yanıt Elektromekanik ayrılma Genişlemiş sol atrium Miyokardial kütlede artış		

SV:Sol ventrikül; E/A oranı: E dalgasının A dalgasına oranı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu

*Elektrolit bozukluğu, kardiyak ilaçlar ve kronik hastalık gibi diğer nedenlerin dışlanmalı

Gizli SKMP; ekokardiyografi anormalliği dışında 1 major kriter (en az bir minor kriter ile), belirgin SKMP; en az 2 major kriter.

Stres etkenlerinden korunma, istirahat ve oksijen desteği önemlidir, beta blokerler QT süresini azaltmada faydalı olabilir.²⁷ Erken tanı, gerektiğinde kardiyoprotektif ajanların uygulanması, karaciğer nakli sırasında ve sonrasında komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Kardiyak yetmezlik olmadığı sürece farmakoterapiye gerek yoktur. SKMP karaciğer nakli için bir kontrendikasyon değildir, nakil sonrası kardiyak fonksiyonlar düzelebilir; yeterli düzelmeyen hastalarda retransplantasyon riski artar.²⁷⁻²⁹

Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları

Hepatik ensefalopati (HE) karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şantların neden olduğu, beyin fonksiyonunda bir dizi geri dönüşümlü nöropsikiyatrik değişikliklerle karakterize bir sendromdur.

Klinik olarak; mental fonksiyonlardaki hafif farklılaşmadan derin komaya kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Enfeksiyonlar başta olmak üzere; gastrointestinal kanama, aşırı miktarda diüretik dozu, elektrolit dengesizliği, kabızlık, aşırı protein alımı ve anestezi de HE'ye neden olabilirler.³⁰

Kronik (minimal) ensefalopati belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formudur. Sirozlu hastaların yaklaşık %60-80'inde bulunduğu saptanmıştır. Yaşam kalitesini etkileyebilir, uyku bozuklukları, konsantrasyon eksikliği, performans düşüklüğü, mizaç değişiklikleri görülebilir.^{31,32}

Klinik semptomlara dayanılarak tanı konulur. Hafif ensefalopatili hastalarda psikometrik testlerden en sık kullanılanları Wechsler İstihbarat Ölçeği ve Hollanda Çocuk İstihbarat Testidir.^{31,32} Bu hastalarda en erken değişiklikler; uyku düzeninin bozulmasıdır. Ayrıca kişilik değişiklikleri, öfori ve anksiyete, asteriksis, hiperaktif derin tendon refleksi, geçici deserebre pozisyon da görülebilir. Bazı hastalarda nefeste fotor hepatikus olabilir; hiperventilasyon eşlik edebilir. Hepatik ensefalopati bu klinik özelliklerin görülme durumuna göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 12).³²

Tablo 12. Hepatik Ensefalopatide Klinik Evreleme.

Evre 0 (subklinik) Bilinçte, entellektüel fonksiyonlarda, kişilik veya davranışta bir değişiklik yok
Evre 1 Hipersomnia, insomnia, öfori veya anksiyete, dikkat zamanında azalma, irritabilite, tremor, inkoordinasyon, apraksiya
Evre 2 Letarji, desoryantasyon, idrak bozukluğu, uygunsuz davranış, konuşma bozukluğu, ataksi, asteriksis
Evre 3 Somnolans, belirgin konfüzyon, ağırlı uyaranlara yanıt (+), hipoaktif refleksi, nistagmus, klonus ve mükümler rijidite
Evre 4 Stupor ve Koma, 4a - ağırlı uyaranlara yanıt(+) ancak lokalizasyon yok 4b - ağırlı uyaranlara yanıt (-) dilate pupiller ve deserebre pozisyon, okulosefalik refleksi

Amonyak hepatik ensefalopati için spesifik olmamakla birlikte hepatik ensefalopatide en iyi karakterize edilmiş nörotoksindir ancak amonyak düzeyinde artış her zaman görülmez.³² Görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımda yeri yoktur. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile HE'de görülen nörotransmisyon ve astrosit fonksiyonu değişiklikleri, MR spektroskopisi ile

de interserebral glutamin, glutamat, ve aspartat düzeylerinde artma, miyoinozitol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilebilmektedir.³²

Hepatik ensefalopatide amonyağın en önemli kaynağı bağırsak olduğundan kolon temizliği sağlanmalıdır. Bağırsak temizliği için oral olarak emilmeyen disakkaridler (laktuloz 0,3-0,4 ml/kg), katartikler ve magnezyum sülfat, bilincin bulanık ya da kapalı olan hastalarda ise lavman tedavisi kullanılmalıdır. Ayrıca emilmeyen neomisin, gentamisin gibi aminoglikozit grubu antibiyotikler, metronidazol, aminopanisilinler, vankomisin de kullanılabilir. Sodyum benzoat özellikle üre siklus defekti olan çocuklarda kullanılır ancak amonyağı bağlayarak hippurat oluşturup idrarla attığı için HE'de de kullanılabilir.³⁰

Sirozlu bir hastanın günlük protein gereksinimi 1-1,2 g/kg/gün'dür. Daha düşük değerler katabolik süreci hızlandırır, enfeksiyonlara eğilim ve HE'nin kötüleşmesine neden olabilir. Bazı hastalar ise bitkisel proteinleri dahi tolere edemezler ve bu hastalarda dallı-zincirli aminoasitlerden zengin (0,25 g/kg) diyet uygulaması protein toleransını artırır. HE de yeterli kalori alımı sağlanmalı, gerektiğinde çinko ve diğer vitamin takviyeleri yapılmalıdır Protein intoleransı olan ve ancak 1 g/kg/gün altında protein alabilen hastalarda bu miktar bitkisel proteinlerden sağlanarak tolerans arttırılabilir. Bu toleransı sağlayan içerdiği fiberdir. Bu nedenle 25-30 g/gün fiberli diyet önerilmektedir.³³

Tedaviye dirençli HE durumlarında plazmaferezden fayda görülebilir. Standart tedavilere ve plazmafereze cevap vermeyen hepatik ensefalopati ve siroz hastaları için ise portosistemik şantlar ve karaciğer nakli düşünülmelidir.³⁰

Metabolik Komplikasyonlar

Kronik karaciğer hastalıklarında malnütrisyon birçok nedene bağlıdır ve azalmış besin alımı, artmış intestinal kayıp, malabsorpsiyon, artmış enerji tüketimi ve çeşitli maddelerin bozulmuş metabolizması gibi birçok mekanizmayı barındıran karmaşık bir durumdur.³⁴ Bu mekanizmalar Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Karaciğer Hastalığı Olan Çocuklarda Malnütrisyon Mekanizmaları.^{33,34}

Oral alımın azalması
Anoreksiya Tat algısının değişmesi, tadı iyi olmayan diyetler Asit ve hepatomegali nedeniyle erken tokluk hissi İnflamatuvar sitokinler ve ilaçlar nedeniyle bulantı, kusma
Besin öğelerinin sindirim ve emiliminde bozulma
Luminal safra miktarında azalma Primer hastalığa bağlı egzokrin pankreas yetmezliği Portal hipertansiyona bağlı konjestif enteropati İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma
Enerji ihtiyacının artması
Primer hastalığın etkisi(Örn; İnflamasyon) İyileşme dönemi(varis kanaması, ameliyat veya enfeksiyon sonrası) Asit veya organomegali nedeniyle solunum işinin artması
Bozulmuş substrat kullanımı
Glikojen depolarının azalması Karbonhidrat kullanımının bozulması ve insülin direnci Negatif protein dengesi Artmış yağ oksidasyonu

Osteodistrofi

Hepatik osteodistrofi, kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili osteoporoz ve osteomalaziyi kapsar.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemiğin mikro yapısının malformasyon ve zayıflığı olarak tanımlanırken, osteomalazi kemik oluşum bölgelerinde düşük osteoid mineralizasyon bozukluğudur. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir. Kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar, kolestatik D vitamini metabolizması ile etkileşimi nedeniyle osteoporozla özellikle duyarlıdır. Sirozda kemik mineralizasyonunu etkileyen faktörler Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo 14. Sirozda Osteodistrofi.^{36,37}

D vit ve kalsiyum metabolizması IGF-1 RANKL/OPG IL-6 Hipogonadizm	Yetersiz emilim ve sentez Yetersiz sentez, BH aksını etkileme
Artmış konjuge olmayan bilirubin	Osteoklast aktivitesinin artmasından dolayı hızlandırılmış kemik kaybı ile ilişkili Primer osteoblastların primer fonksiyonlarına farklılaşmasına müdahale Osteokalsin sentezi için gerekli
K vit eksikliği: Otoimmün hepatitte steroid tedavisi	Osteoblastların inhibisyonu, kemik oluşumunun azalması, D vitamini metabolizması ve kalsiyum emilimine müdahale Alkol tüketimi, sigara, hareketsiz yaşam tarzı, zayıf beslenme; Düşük VKİ
Çevresel faktörler	

BH, Büyüme hormonu; VKİ, Vücut kitle endeksi; IGF-1, insulin-like growth factor 1; RANKL/OPG, reseptör aktivatör nükleer faktör α B ligand/osteoprotegerin; IL-6, interlökin 6.

Kırık gelişme riskini tespit etmek için kronik karaciğer hastalığı olan hastalara densitometri testleri yapılmalıdır. Açıklanamayan huzursuzluğu olan kolestatik bebeklerde mutlaka kırıktan şüphe edilmelidir.

Kronik karaciğer hastalarında 25-OH-D vitamini gereksinimleri sağlıklı bireylerden daha yüksektir ve 30 ng/ml'nin üzerindeki 25-OH-D vitamini kan seviyelerine ulaşılmalıdır. Özellikle kolestatik karaciğer hastalarında, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği kalsiyum (1000–1200 mg/gün) ve D vitamini (400–800 IU/gün) ile takviye yapılmasını önermektedir.³⁷ Kolestatik kronik karaciğer hastalıklı çocuklarda 50-100 ü/kg/gün dozunda D vitamini verilmelidir. Ayrıca fosfor (25-50 mg/kg/gün) desteği de verilmelidir.³⁶

Alendronat veya diğer bifosfonatlar, T skorları $-2,5$ 'ten küçük veya $-1,5$ 'ten küçük veya osteoporotik kırığın meydana geldiği durumlarda önerilir.^{36,37}

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kemik homeostazi bozuklukları hem karaciğer hastalığı hem de immünsüpresif tedavi ile etkilenir. Bu nedenle bu hastalara özellikle ilk 2 yıl aktif D vit (vit D3) desteği önerilmektedir.

Steroid tedavisi gibi nedenlerle kemikler etkilenmiş olabileceği için karaciğer nakli öncesinde hastanın D vitamini durumunu düzeltmek önemlidir böylece erken posttransplant kemik kaybı önlenir.³⁶

Renal Komplikasyonlar

Böbrek disfonksiyonu, son dönem karaciğer yetmezliği olanlarda sık görülen, mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir komplikasyondur. Siroz hastalarında akut böbrek hasarının

en sık nedenleri prerenal azotemi, hepatorenal sendrom (HRS), akut tübüler nekroz ve postrenal böbrek hastalığıdır. Bunlar içinde, ağır portal hipertansiyon ve dolaşım fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hepatorenal sendrom en kötü prognoza sahiptir. Hepatorenal sendrom geliştiren hastaların özellikle hemen hepsinde asit vardır.³⁸

Hepatorenal Sendrom: Akut böbrek hasarı (ABH), hastaneye başvuran dekompanze siroz hastalarının %25-50'sinde görülür. Prerenal nedenler hipovolemi ve HRS ABH nedenlerinin %60-70'ini oluşturmaktadır. Akut iskemik hasar, akut tübüler nekroz, akut glomerülonefrit ve akut interstisyel nefriti içeren intrensik nedenler ABH nedenlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.³⁸ Çocuklarda HRS insidansına ait yeterli veri olmamakla birlikte erişkinlere oranla çok daha nadir olduğu düşünülmektedir.

Hepatorenal sendrom tanısına yönelik spesifik tanı testleri yoktur. Siroz hastalarında diğer böbrek yetmezliği yapan nedenlerin dışlanmasıyla HRS tanısı konur. Kreatinin kas atrofisi olan bu hastalıkta iyi bir gösterge değildir; Uluslararası Asit Grubunun (The International Ascites Club) tanı kriterleri ve ABH tanımlaması ve evrelemesi Tablo 15 ve Tablo 16'da gösterilmiştir.³⁹

Tablo 15. Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri.

1. Asit ve siroz tanısının olması
2. ABH tanı kriterlerini karşılaması
3. En az 2 gün 1 g/kg albümin ile volüm genişletilmesi ve diüretik kullanımının sonlandırılmasına rağmen yanıt alınmaması
4. Şok bulgularının olmaması
5. Nefrotoksik ajanların kullanılmaması ve yakın zamanda kullanılmamış olması
6. Renal parankimal hastalık bulgularının olmaması (Proteinüri >500 mg/gün, hematüri >50 eritrosit her bir büyütme alanında ve/veya anormal ultrasonografi bulgusunun olması)

Tablo 16. Uluslararası Asit Grubu- Sirozlu Hastalarda ABH Tanımı ve Evrelemesi.

ABH Tanımı

Serum kreatinininde son 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg / dL ($\geq 26,5$ mmol/l) artış veya Serum kreatinininde son 7 gün içinde \geq % 50 artış

ABH Evre

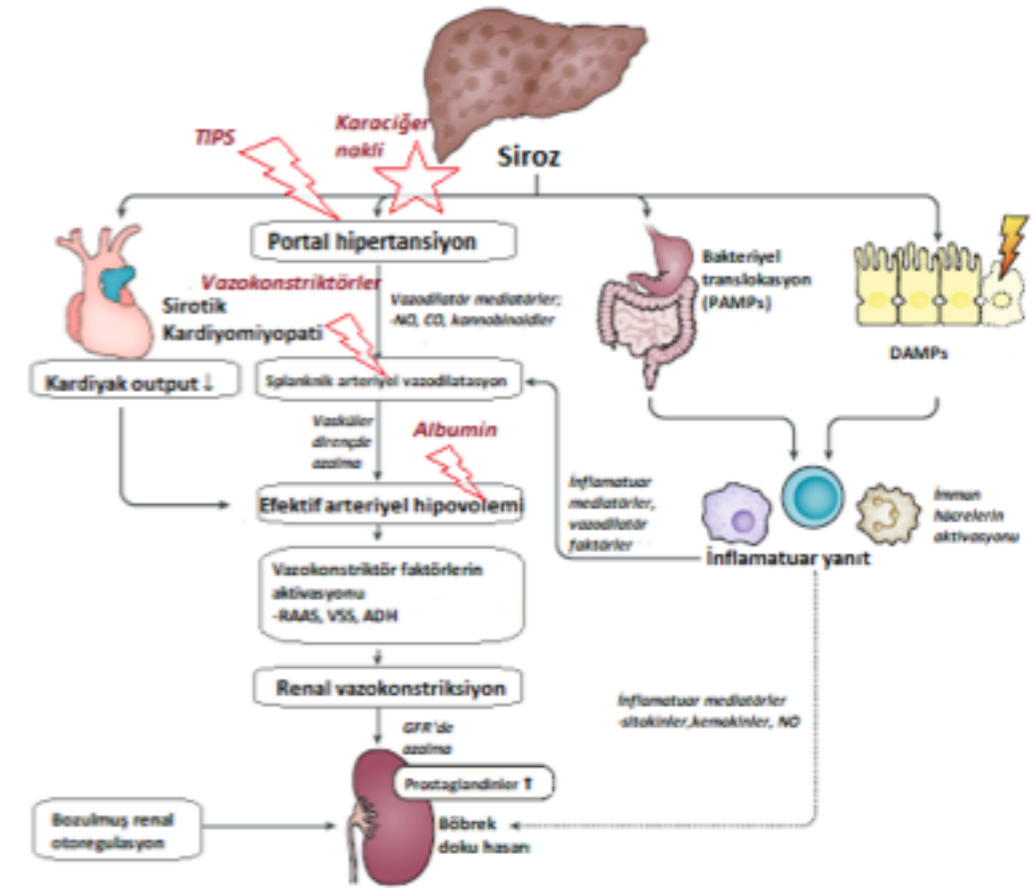
Evre 1 Serum kreatinininde $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 mmol/l) artış veya serum kreatinininde bazale göre $\geq 1,5$ - 2 kat artış

Evre 2 Serum kreatinininde bazale göre >2-3 kat artış

Evre 3 Serum kreatinininde bazale göre >3 kat artış veya $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 mmol/l) artış ile serum kreatinin değerinin $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 mmol/l) olması veya renal replasman tedavisi başlanması

Çocukluk çağı sirozunda hepatoselüler fonksiyon bozukluğu hafif olsa ve bazı standart böbrek fonksiyonları normal olsa bile erken hemodinamik değişiklikleri incelemek için non-invaziv bir yöntem olan doppler ultrason ile renal direnç indekslerinin değerlendirilmesi ve izlemde tekrarlanarak takip edilmesi önerilmektedir.³⁸⁻⁴⁰

Hepatorenal Sendromda ana patofizyolojik mekanizma özellikle böbreklerin korteksini etkileyen artmış renal arteriyel direnç sonucu gelişen renal hipoperfüzyon ve arteriyel hipotansiyondur (Şekil 6). Siroz hastalarında böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında tip 1 HRS ve akut tübüler nekroz (ATN) ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Her ikisinde de acil tedavi gereklidir ve tedavi yaklaşımları farklıdır.



Şekil 5. HPS'de Dilate Kapiller Damarlar 15-500µm. Ventilasyon /Perfüzyon Oranı Bozulmakta ve Oksijenlenme Azalmaktadır.²³

Karaciğer nakli, HRS'nin en iyi tedavi yöntemidir.⁴¹ Tüm hastaların karaciğer nakli için uygun olmaması nedeniyle en kısa zamanda farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Öncelikle kullanılan nefrotoksik tedaviler kesilmelidir. Birinci basamak tedavi splanknik arteriyel vazodilatasyonu önlemek için albumin ile birlikte vazokonstriktör ajanların kullanılmasıdır.^{41,42} Günümüzde üç farklı vazokonstriktör ajan kullanılmakla birlikte en çok terlipressin tercih edilmektedir. Adrenerjik ilaçlar alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Oral Midodrin ile subkutan oktreotid veya intravenöz norepinefrin infüzyonu kullanılmaktadır. İzlemde santral venöz basınç monitorize edilmeli ve 10-15 cmH₂O arasında tutulmalıdır. Hastaların %20'sinde tedavinin kesilmesi sonrasında HRS tekrar gelişebilir ve tedavinin tekrar başlanması genellikle etkilidir.⁴⁰⁻⁴²

Antibiyoterapi hastanın kan, idrar veya asit kültürlerinde enfeksiyon etkeni üretilmesi veya yüksek enfeksiyon şüphesi göstermesi durumunda uygulanır. Profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

Portal hipertansiyonu azaltması ve kardiyak debiyi arttırması nedeniyle TIPS HRS'li hastalarda etkin bir tedavi yöntemidir. Tip 2 HRS için parasentez ile asitin uzaklaştırılması etkin, basit ve hızlı yöntemdir. Nakil öncesi olan HRS'nin düzeltilmesi nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltır (HRST1). Hepatorenal sendrom geliştirmiş böbreğin karaciğer naklinden 1 ay sonra HRS bulgularının tamamen düzeldiği gösterilmiştir.^{43,44} Eş zamanlı böbrek-karaciğer nakli, dört haftadan daha uzun süren ABH ile birlikte aşağıdaki bulgulardan biri olması halinde göz önünde bulundurulmalıdır:

- Evre 3 ABH, 0,5 mg/dl akut artış ile veya RRT ile kreatinin $\geq 4,0$ mg/dl olması
- Persistan GFR ≤ 35 ml/dak veya 4 hafta boyunca GFR ≤ 25 ml/dk olması.

•8-12 haftadan uzun süreli renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması ve böbrek biyopsisinde >%30 fibrozis ve glomerüloskleroz gösterilmesi halinde eş zamanlı böbrek-karaciğer nakli önerir.^{43,44}

Hepatorenal sendrom gelişmesini önlemede etkili bir yöntem spontan bakteriyel peritoniti olan sirozlu hastalara albümin uygulanmasıdır.⁴⁴

SİROZDA MEDİKAL TEDAVİ

Hastalığa Özel Tedaviler

Hepatit B ve C’de antiviral tedaviler, otoimmün hepatitte immunsupresifler, Wilson hastalığında diyet ve bakır şelasyonu, galaktozemide galaktoz ve laktoz içermeyen diyet, tirozinemide tirozin ve fenilalaninden kısıtlı diyet ve NTBC tedavisi ile siroza ilerleşmiş önlenir.¹

Sirotik hastalar enfeksiyona eğilimlidir. Spontan bakteriyel peritonit, üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonları sık görülür. Bu enfeksiyonlar ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlara neden olur. Enfeksiyon durumlarında geniş spektrumlu antibiyoterapi uygulanmalıdır.

Asiti olan çocukta ateş varlığında spontan bakteriyel peritonite yönelik tedavi planlanmalıdır. Bu durumda 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim) 14 gün süre ile uygulanmalıdır. Tekrarlayan spontan bakteriyel peritonitlerde profilaktik antibiyoterapi; ko-trimetaksazol, siproflaksasin uygulanabilir.¹

İnvaziv işlemler sonrasında da antibiyoterapi düşünülmelidir. Üst sindirim sistemi kanamasında antibiyotik kullanımı kanama riskini ve enfeksiyon riskini azaltır. Bu amaçla 3. kuşak sefalosporinler önerilmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶

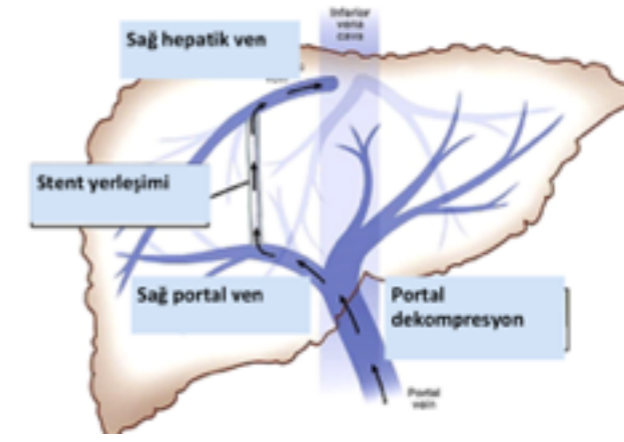
Koleritik Ajanlar

Kolestiramin ve ursodeoksikolik asit hem güvenlidir hem de kolestatik pruritus için çocuklarda etkinliği kanıtlanmıştır. Antihistaminik ve rifampisin kaşıntıda geçici rahatlama sağlamaktadır. Oral opioid antagonisti naltrekson, çocuklarda kolestatik karaciğer hastalığı nedeniyle şiddetli pruritlerde kullanım için ortaya çıkmıştır.⁴⁶ İlerleyici ailesel intrahepatik kolestazlı çocuklarda medikal tedaviye direnç varlığında yoğun kaşıntı varlığında biliyer diversiyon kullanılabilen bir tedavi yöntemidir.⁹

Asit tedavisi

Evre 1 asit (sadece USG ile saptanan) tedavisinde sodyum kısıtlaması (1-2 meq/kg/g), Evre 2 asit (muayene ile tespit edilen) tedavisinde ek olarak spironolakton 2-4 mg/kg/gün verilir. Spiranolaktona yanıt yetersiz ise furosemide 1 mg/kg/g verilebilir. Furosemid 12 mg/kg/güne kadar artırılabilir (maksimum 80 mg <12 yaş). Evre 3 asitte (belirgin distansiyon ve solunum güçlüğü) yüksek volümlü parasentez yapılır (50 ml/kg-kuru vücut ağırlığına göre) ve eş zamanlı albumin verilir (her litre için 8 g).⁴⁴⁻⁴⁷ Parasentez uygulanan hastalarda splanknik arteriyel vazodilatasyonun artması ile ilişkili olarak dolaşım fonksiyonu bozulur. Bu nedenle parasentez ile birlikte volüm genişleticiler kullanılmalıdır.

Transjuguler portosistemik şant (TIPS) transjuguler yol ile portal ven ile hepatik ven arasında stent yerleştirilerek intrahepatik portosistemik şant oluşturulmasıdır (Şekil 7). TIPS uygulamasının ardından hepatik ensefalopati de gelişebilir ancak medikal tedaviye yanıtı iyidir. Bu nedenle bu yöntem nispeten karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda kullanılmalıdır. TIPS endikasyonları Tablo 17’de gösterilmiştir.⁴⁸



Şekil 7. TIPS Uygulaması.

Tablo 17. TIPS Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.

TİPS Endikasyonları	Kesin Kontrendikasyonları
Dirençli veya tekrarlayan özofagus varis kanamaları*	Primer varis kanaması profilaksisi
Akut varis kanaması	Multipl hepatik kist
Dirençli gastrik varis kanaması	Konjestif kalp yetmezliği
Hepatik hidrotoraks	Ağır triküspit yetmezliği
Budd-Chiari sendrom	Ağır pulmoner hipertansiyon
Dirençli asit*	Kontrol altına alınamamış sepsis
Hepatorenal sendrom	Biliyer obstruksiyon
Portal hipertensif gastropati	
Hepatopulmonar sendrom	
Hepatik veno-oklusiv hastalık	

*Kontrollere göre güçlü kanıt içeren TİPS endikasyonu

SİROZLU ÇOCUKLARDA BESLENME

Sirotik hastalarda malnütrisyon %65-100 sıklıkta rastlanmaktadır.⁹ Nütrisyonel durumun ilerleyici olarak bozulması prognozu kötü yönde etkilemektedir.⁴⁹ Beslenme desteği; karaciğer nakli öncesi yaşam kalitesi ve büyümeyi arttırırken nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Her hasta için tam bir klinik muayene ve antropometrik ölçümler yapılmalı ve boy büyümesi değerlendirilmelidir. Hepatosplenomegali, ödem ve asit gibi bulguları olan bu hasta grubunda bazı parametreler sağlıklı bir şekilde değerlendirilemeyebilir. Bu nedenle triceps deri kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi ölçümleri vücut yağ ve kas kitlesini tahmin etmek için kullanılabilir. Albumin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein ve transferrin gibi serum proteinleri karaciğer tarafından sentezlenmeleri nedeniyle büyüme değerlendirmesinde güvenilir değildir.^{49,50}

Nütrisyonel tedavinin amacı; enerji için yeterli enerji, protein sentezi için yeterli aminoasit ve nitrojen ile normal büyüme ve aktivitenin sağlanması, vitamin ve eser element eksikliğini önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Pedyatrik kronik karaciğer hastalarında beslenme önerileri ve takip planı Tablo 18’de özetlenmiştir.^{49,50}

Tablo 18. Pediatrik Kronik Karaciğer Hastalarında Beslenme Önerileri ve İzlem.

Besin Enerji Yağ Protein A vitamini D vitamini	Tedavi	Takip
	%130-180'ı MCT/LCT:50/50 2,5-3 g/kg/gün 5000-25000 U/gün Kolekalsiferol Ağırlık>40 kg <10 ng/ml: 5000 U/gün 11-19 ng/ml: 4000 U/gün 20-29 ng/ml: 3000 U/gün Ağırlık<40 kg <10 ng/ml: 100 U/kg/gün 11-19 ng/ml: 75 U/kg/ gün 20-29 ng/ml: 50 U/kg/ gün 15-25 U/kg/gün	Haftalık/aylık ağırlık kontrolleri Triseps deri kıvrım kalınlığı Plazma lipit profili Triseps deri kıvrım kalınlığı Ayda bir orta kol çevresi Replasman tamamlanana kadar aylık Replasman tamamlanana kadar aylık
E vitamini K vitamini Kalsiyum Fosfor Çinko Demir	Haftada 2-7 kez 2,5-5 mg 25-100mg/kg/gün elementer Ca 25-50 mg/kg/gün 1-2 mg/kg/gün elementer Zn 5-6 mg/kg/gün	Replasman tamamlanana kadar aylık Günlük-haftalık INR kontrolü Replasman tamamlanana kadar aylık Aylık hemogram ve demir kontrolü

Kronik karaciğer hastalarında bazal metabolik hız ideal vücut ağırlığı için gerekli enerjinin %130-150'ine göre hesaplanır.⁴⁹ Enerjinin %60-70'i kompleks ve basit karbonhidratlardan (15-20 g/kg/gün) gelmelidir. Artmış enerji ihtiyacını karşılamak için kolestatik bebeklerin formülaları glukoz polimerleri ile desteklenebilir. Hipoglisemi durumunda sürekli veya daha sık beslenme, düzelmeyen hipoglisemide intavenöz dekstroz infüzyonu gerekebilir (bebeklerde 8-9 mg/kg/dk, çocuklarda 5-7 mg/kg/dk, ergenlerde 2-4 mg/kg/dk).^{49,50}

Protein kısıtlaması şiddetli veya inatçı ensafalopati, akut fulminan yetmezlik ve koma dışında gerekli değildir. Günlük protein gereksinimi ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır ve 2,5-3 g/kg'dır.³³ Hasta ensefalopatik ise protein miktarını azaltmak gerekebilir (1-1,5 g/kg/gün) ve dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izolösin) içeren ürünler düşünülebilir.

Enerjinin %30-40'ı yağlar (8 g/kg/gün) tarafından sağlanmalıdır. Bebek formülalarının çoğu orta zincirli trigliseritleri yeterli miktarda içermez. Miçel formasyonuna ihtiyacı olmayan ve enterositlere doğrudan geçen orta zincirli trigliseritlerin (MCT) diyeteye eklenmesi avantaj sağlar.³³ Total yağın yaklaşık %30-60'ı orta zincirli trigliserit, esansiyel yağ asidi yetmezliğini önlemek için en az %40'ı da uzun zincirli trigliserit (LCT) olarak sağlanmalıdır (MCT/LCT:50/50). Kolestatıda MCT içeren formülalar önerilir. Anne sütü alan ancak iyi büyümeyen bebekte de bu formülalar destekleyici olarak verilebilir.

Vitamin ve eser elementlerin klinik ve laboratuvar periyodik olarak değerlendirilmesi eksikliklerin ve desteğin monitörizasyonu açısından gereklidir. Yağda eriyen vitaminlerin toksisitesi de görülebilir. Tablo 18'de günlük vitamin ve mineral desteği gösterilmiştir.^{34,49,50}

Beslenme desteği için mümkünse enteral yol tercih edilir. Gerekli enerji ihtiyacı sağlandığı sürece tüm hastalarda oral beslenme desteklenmelidir. Oral alımı yetersiz veya iştahsız çocuklarda nazogastrik sonda ile besleme gerekebilir. Ağır karaciğer hastalığı olan bebek ve çocuklar bolus beslemeyi bile tolere edemeyebilir, bu durumda pompa ile devamlı besleme nütisyonel durumu düzeltme yöntemidir. Enteral beslenme sırasında portal hipertansiyon nedeniyle fonksiyonları etkilenmiş olan gastrointestinal sistemin uyum gösterebilmesi için konsantrasyon ya da volüm artışı yavaş yapılmalıdır. Organomegaliye bağlı yerleştirme güçlüğü, aside bağlı periton enfeksiyon riski ve portal hipertansiyona bağlı stomal varis kanamasından dolayı kronik karaciğer hastalığında gastrotomi beslenmesi nadiren kullanılır.⁵⁰

Enteral beslenme mümkün olmadığı veya enteral beslenmenin etkili olmadığı parenteral beslenme düşünülmelidir. Özellikle 8 kg'dan küçük bebeklerde, gerekli enerji sağlanmasına rağmen büyüme durmuşsa veya ozmotik intoleransa bağlı düzelmeyen ishal varsa parenteral beslenme başlanmalıdır. Mümkünse parenteral beslenmenin yanında trofik enteral beslenmeye devam edilir ve tolere edildikçe enteral beslenme hacmi artırılır.^{49,50}

Nakil öncesi enerji gereksinimi ortalamanın %130-150'i, sonrasında %120'idir. Nakil öncesi ve sonrası nütisyonel gereksinimler Tablo 19'da özetlenmiştir. Nakil sonrası beslenme mümkün olan en erken, ideal olarak ilk 72 saat içinde başlanmalıdır. Artmış nitrojen kaybına bağlı olarak erken dönemde 1,5-2 g/kg/gün protein verilmelidir.³³ Nakil sonrası verilen enerji miktarı bazal enerji harcamasının %120-130'u kadar olmalıdır. Erken dönemde multivitamin desteği verilmelidir. Nakil sonrası büyümeyi yakalama 18 ay içinde görülür.

Tablo 19. Nakil Öncesi ve Sonrasında Nütisyonel Gereksinimler.

Gereksinim	Preoperatif	Postoperatif
Karbonhidrat(g/kg/gün)	Glikoz polimeri; 15-25	Glikoz polimeri; 6-8
Protein(g/kg/gün)	3-4	2,5-3
Yağ(g/kg/gün)	8; %50-70 MCT	5-6; LCT
Enerji	% 130-150	%120

SİROZDA PROGNOZ

Karaciğer fibrozisinde etiyojideki hastalığın tedavi seçeneği varsa, fibrozisin ilerlemesini engellemek ve geri döndürmek mümkün olabilir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda prognostik skorlama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 20).^{1,51,52}

Tablo 20. Çocuklarda Kronik Karaciğer Hastalığından Ölüm Riski için Prognostik Skorlama.

Ağırlık faktörü	Değişken
+15	Kolesterol <100 mg/dl
+15	Asit öyküsü
+13	İndirekt bilirubin >6 mg/dl
+11	Direkt bilirubin 3-6 mg/dl
+10	Parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) >29 saniye

Skor 0-28; düşük risk (6 ay içinde ölüm riski <%25), skor 28-39; orta risk (6 ay içinde ölüm riski %25-75), skor >39; yüksek risk (6 ay içinde ölüm riski >%75)

Sirozda klinik uygulamada, mortalite riski genellikle albumin, MELD, PELD, Child-Pugh skoru ve vücut kitle indeksi temelinde tahmin edilir. Sirozda mortalite nedeni olabilecek birçok komplikasyon gelişebilir.¹ Özellikle asit ve kanaması olan olgularda enfeksiyonlar mortaliteyi arttırmaktadır. Çocuklarda kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğinde mortalite %19-59 aralığında bildirilmektedir.⁵¹

Tanı ve tedavideki teknolojik gelişmeler ve karaciğer nakli sirozlu çocukların yönetimine önemli katkılar sağlamıştır. Günümüzde yaşamın ilk yılında siroz tanısı alan çocuklar erişkin yaşa ulaşabilmektedir. Bu durumu etkileyen en önemli faktör etiyojistik nedenin erken dönemde aydınlatılması ve tanıya yönelik uygun tedavinin başlanabilmesidir.^{1,52} Hastaların yakın takibi ve doğru yönetimi uzun bir yaşam ve komplikasyonların engellenmesi açısından önemlidir. PELD ve MELD skorlama sistemleri de mortalite riskini belirler ve karaciğer nakil zamanlaması için kullanılan skorlama yöntemleridir.

KARACİĞER NAKLİ

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda, hepatoselüler karsinom gelişen hastalarda ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda endikedir. Çocuklarda karaciğer nakli endikasyonları Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Çocuklarda Karaciğer Nakli Endikasyonları.

Kolestatik karaciğer hastalıkları Bilier atrezi Alagille sendromu Sendromik olmayan bilier hipoplazi Progresif familial intrahepatik kolestaz Primer sklerozan kolanjit İdiopatik neonatal hepatit	Siroz Kriptojenik siroz Otoimmün hepatit Neonatal hepatit Hepatit A,B,C ve diğerleri Konjenital hepatik fibrozis
Metabolik hastalıklar Alfa-1 antitripsin eksikliği Tirozinemi tip 1 Üre siklüs defekti Glikojen depo hastalığı tip IV Wilson hastalığı Kistik fibrozis Crigler-Najjar sendromu Ailesel hiperkolesterolemi Hiperoksalüri	Tümörler Hepatoblastom Hepatoselüler karsinom Sarkom
	Hemanjiyotelyoma Hemokromatozis Budd-Chiari sendromu Total parenteral beslenme Kısa bağırsak sendromu
	Fulminan karaciğer yetmezliği Otoimmün Parasetamol toksikasyonu Diğer toksik hepatitler (mantar, halotan vs)

Karaciğer nakli hastanın yaşam süresini ve kalitesini iyileştirme olasılığı olan son evre karaciğer hastalığı olan herhangi bir hastada düşünülmelidir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların komplikasyonlar gelişmeden ve bu komplikasyonlar hasta ve ailelerinin yaşam kalitelerini ve gelişimsel süreçlerini etkilemeden transplantasyona yönlendirilmelidir. Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle izlenen hastalarda aşağıdaki bulgular varsa karaciğer nakli için nakil merkezlerine yönlendirme yapılmalıdır:

1. Tedaviye dirençli asit
2. Büyüme hızının yavaşlaması ya da durması
3. Ciddi hipoksiye sebep olabilen hepatopulmoner sendrom
4. Hayatı tehdit eden gastrointestinal sistem kanamasına sebep olan portal hipertansiyon
5. Safra asitlerine bağlı gelişen ve yaşam kalitesinin bozan kaşıntı

Ayrıca metabolik dengenin sağlanamadığı metabolik hastalıklarda, primer hastalık zemininde gelişen hepatik adenoma ya da hepatoselüler karsinom gelişmesi durumunda da karaciğer nakli endikedir. Nakil sonrası prognoz esasen nörolojik durum tarafından belirlenir, ancak aynı zamanda diğer organlardaki hasardan da hızlı bir şekilde etkilenir. Bu nedenle bu hastalar en kısa sürede nakil merkezlerine sevk edilmelidir.^{10,53,54}

Hastalığa bağlı ölüm riskini belirlemede Child-Pugh-Turcotte, PELD ve MELD sınıflaması kullanılır. MELD skoru ≥ 15 olduğunda hastalar nakil listesine alınmalıdır (1). PELD skoru -11 ile 6 arasında seyreden çocuklarda bekleme listesinde 1 yıllık beklenen yaşam oranı % 86,8

iken 7-17 arasında % 76,3 ve 17’nin üzerindeki puanlarda ise % 65 civarında bulunmuştur.

Aslında PELD ve MELD skora sistemlerinin, sirozun pulmoner komplikasyonları, hepatik ensefalopati, amiloidoz, primer hiperoksalüri, hepatoselüler karsinom vb. gibi bazı istisnaları vardır (Tablo 22). Bu durumlarda, nakillerine öncelik vermeleri için hastalara ek puanlar verilebilir. Nakil endikasyonu koyulmuş hastalar için en uygun zaman ameliyattan hem fayda sağlayacak hem de hayatta kalabilecek kadar iyi durumda oldukları dönemdir.^{10,53,54}

Tablo 22. MELD-PELD Skorlama Sisteminin İstisnai Durumları.

Siroz belirtileri Refrakter asit Tekrarlayan gastrointestinal kanama Tekrarlayan ensefalopati ya da kronik ensefalopati Portopulmoner sendrom Medikal tedaviye dirençli kaşıntı	Çeşitli karaciğer hastalıkları Budd-Chiari sendromu Kistik fibrozis Ailesel amiloidotik polinöropati Hereditör hemorajik telenjiyektazi Polikistik karaciğer hastalığı Primer hiperoksalüri Rekürrent kolanjit Metabolik hastalıklar
Maligniteler Kolanjiokarsinom Hepatoselüler karsinom Diğer karaciğer tümörleri	

Nakil öncesi optimal tedavi, karaciğer hastalığı ve komplikasyonları konusunda deneyimli, çok disiplinli bir ekip gerektirir. Bu ekip hepatologlar, cerrahlar, hemşireler ve beslenme uzmanlarını içerir.¹⁰ 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.¹⁰

Karaciğer nakli için bir hastanın değerlendirilmesinde aşağıdakileri gözden geçirip değerlendirmeyi amaçlar:

- Transplantasyon endikasyonu
- Alternatif tedavi seçenekleri
- Transplantasyona kontrendikasyonlar
- Aktif enfeksiyonlar
- İmmünolojik durum
- Diğer organ disfonksiyonları (örn. kardiyak, pulmoner ve renal)
- Beslenme ve metabolik durum
- Çocuğun ve ebeveynlerin psikososyal durumu

Karaciğer hastalarında başarılı karaciğer naklinin temel belirleyicilerinden biri, nakil sırasındaki beslenme durumudur.⁶ Malnütrisyon, karaciğer nakli sonrası düşük sağkalım oranı ile ilişkilidir, VKİ<18,5 olan hastalar kötü sonuç riski en yüksek olan gruptur. Nakil öncesinde nütrisyonel durumun düzeltilmesi transplantasyon sonrası yaşam oranlarını arttırdığı gibi enfeksiyon ve cerrahi komplikasyon oranlarını da azaltmaktadır.^{10,53} Nakil öncesi enfeksiyon varsa

tedavi edilmeli ve zaman varsa hastaların eksik aşuları mutlaka tamamlanmalıdır. Kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle canlı vericisi olmayan hastalar nakil merkezlerindeki organ nakil komitesiyle görüşülerek kadavra listesine eklenmelidir.

SİROZLU ÇOCUKLARDA AŞILAMA

Sirozda daha sık veya daha ağır geçirilen enfeksiyonlardan korunmanın en basit yolu aşılama değildir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda, yakın zamanda karaciğer nakli yapılanlar ve biliyer atrezi nedenli portoenterostomi operasyonu geçirenler dışında, rutin çocukluk çağı aşılması uygulanmalıdır. Karaciğer nakil adayları olan sirozlu çocuklar ise hızlandırılmış aşılama programı açısından değerlendirilmelidir. Bu nedenle çocukların aşılama öyküsüne göre aşılama programı çıkarılmalı, nakil öncesi bekleme süresinde aşılama uygulanmalı ve düzenli değerlendirilmelidir. Karaciğer nakli geçirmiş hastalarda ise canlı virus aşuları kontrendikedir. Bu nedenle canlı aşular tercihen transplantasyondan en az 1 ay önce yapılmalıdır.^{55,56}

Yakın zamanda hepatoportoenterostomi yapılan hastalarda, aşılama sonrası gelişebilen ateş ve huzursuzluk kolanjit kliniği ile karışabileceği için, ayrıca aşılama sonrası ateş ve oral alım azlığına bağlı gelişebilen dehidratasyon ve safra akımında azalma safra stazı ve kolanjiti tetikleyebileceği için difteri-boğmaca-tetanoz aşısı ertelenebilir.

Karaciğer nakli planlanan ve 12 aydan büyük olan çocuklarda kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşuları tercihen transplantasyondan en az 1 ay önce yapılmalıdır.

Nakil için hazırlanan veya ileri derece karaciğer hasarı olan çocuklarda inaktif polio aşısı uygulanır. Bu hastaların ev içi ve yakın temaslılarına da canlı polio aşısı uygulanmaması, inaktif polio aşısı yapılması gereklidir.

Hepatit A ve B aşularıda önerilen en erken yaşta rutin olarak uygulanmalıdır.

İnfluenza ve pnömokok aşısında kontrendikasyon olmadığı sürece teşvik edilmelidir. İnfluenza aşısı, olağan uygulanma mevsiminde altı aylıktan büyük tüm kronik karaciğer hastalarına, nakil adaylarına ve nakil yapılanlara önerilir. Ancak canlı tipte olmayan split virus aşısı uygulanmalıdır.^{55,56}

Streptococcus pneumonia, sirozu ve asidi olan çocuklarda spontan bakteriyel peritonitin en sık etkenidir. Pnömomokal antijen aşısı ile aşılama bu açıdan koruyulucuk sağlayabilir. Ayrıca sirozlu hastalarda pnömokok ve meningokok aşılama portal hipertansiyon nedenli fonksiyonel asplenisi olan hastalarda uygulanmalıdır.¹

Diğer enfeksiyonlarda maruziyet sonrası profilaksi için immunglobulin ile pasif immunizasyon uygulanabilir (Suçiçeğinde varicella-zoster immunglobulin gibi).

Karaciğer nakli yapılmış hastalarda Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu bulunanların anogenital malign hastalık ve deri kanseri açısından riski sağlıklı insanlardan yüksektir. Bu nedenle HPV aşısı 9-26 yaş aralığında toplam üç dozda önerilmektedir.⁵⁶

KAYNAKLAR

1. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. World J Hepatol 2015;7:392-405.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
3. Değertekin H, Şit D. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirozu vakalarında HCC sıklığı. Turk J Gastroenterol 1998;9:217-20.

4. Zeytinli M, Uğuz A, Ünalp Ö, et al, 1001 Liver Transplantations in 23 years: Ege University Experience. Turk J Gastroenterol 2018;29:664-8.
5. Catherine A. Chapin, Lee M. Bass. Cirrhosis and portal hypertension in the pediatric population. In: Walker Pediatric Gastrointestinal Disease, 6. Edition, 1153-4.
6. Zhou WC, Zhang QB1, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2014;20:7312-24.
7. Hardy S, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children, 3th ed, Cambridge University Press, New York, USA, 2007:97-127.
8. Shepherd RW, Ramm GA. Fibrogenesis and Cirrhosis. Kleinman RE. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, 6th ed, People's Medical Publishing House Ltd, North Carolina, USA, 2018:2984-3018.
9. Aydoğdu S, Arıkan Ç. Türk Çocuk Gastroenteroloji Derneği Çocuk Hepatoloji Kurs Kitabı 2009:33-46
10. Kreuer S, Elgethun M, Tommack M. Imaging findings of cirrhosis. J Am Osteopath Coll Radiol 2016;5:5-13.
11. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, et al. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression Future Sci OA 2018;4:250
12. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM. Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: The United States experience. Indian J Pediatr 2007;74:387-92.
13. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. The incidence, prevalence and clinical significance of abnormal hematological indices in patients with compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:689-95.
14. Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? Hepatology 1996;24:1392-4.
15. Kujovich J. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:243-9.
16. Noor MD, Manoria P. Immune dysfunction in cirrhosis. J Clin Transl Hepatol 2017;5:50-8.
17. Lin HC, Piccoli DA. Ascites. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M(eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 5th, Philadelphia, Elsevier, 2016:194-205.
18. Baran M, Cakir M, Yüksekaya HA, et al. Chylous ascites after living related liver transplantation treated with somatostatin analog and parenteral nutrition. Transplant Proc 2008;40:320-1.
19. Bass LM, Alonso EM. Portal Hypertension. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M(eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2016: 928-43.
20. Duché M, Ducot B, Ackermann O, et al. Progression to high-risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia with low-risk signs at first endoscopy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:664-8.
21. Tumgor G, Arıkan C, Yüksekaya HA, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation Pediatr Transplantation 2008;12:353-7.
22. Naeije R: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Swiss Med Wkly 2003;133:163

23. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:2586-94.
24. Tumgor G, Berdeli A, Arıkan C, et al. Mcp-1, eNOS, tPA and PAI-1 gene polymorphism and correlation of genotypes and phenotypes in hepatopulmonary syndrome *Dig Dis Sci* 2008;53:1345-51.
25. Krowka M, Wiseman G, Burnett O. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after TC 99m MMA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-24.
26. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
27. Celtik C, Gerenli N, Emiroglu H, et al. Cardiomyopathies types and treatments. In: Kırallı K (ed). *Cirrhotic Cardiomyopathy*. Intectopen Ltd, London, United Kingdom, 2017:259-71.
28. Celtik C, Durmaz O, Oner N, et al. Investigation of cardiomyopathy in children with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:177-81.
29. Arıkan C, Kilic M, Tumgor G, et al. Impact of liver transplantation on rate-corrected QT interval and myocardial function in children with chronic liver disease. *Pediatr Transplant* 2009;13:300-6.
30. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
31. Shanmugam NP, Karthikeyan P, Dhawan A. Chronic liver disease cirrhosis, and complications: part 2: hepatic encephalopathy and other systemic effects. In: Murray KF, Horslen S (eds), *Disease of The Liver in Children. Evaluation and Management*. New York, Springer, 2014:497-516.
32. Hsu EK, Murray KF. Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy F (ed). *Liver Disease in Children*. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2014:1-46.
33. Yeğen B, Yüksekaya H, Öztekin O, et al. Sirozlu çocuklarda beslenme durumunun antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:102-10.
34. Varol Fİ, Selimoğlu MA. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında beslenme. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2017;13:231-9.
35. Selimoğlu MA, Aydogdu S, Yagci RV, et al. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int* 2001;43:391-5.
36. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, et al. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:128-35.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
38. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2012;18:3035-49.
39. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-9.
40. Aydogdu S, Akil I, Akil T, et al. Renal resistive indexes and some renal functions in liver cirrhotic children. *Pediatr Int* 2004;46:67-71.
41. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010;53:1135-45.
42. Kastelan S, Ljubicic N, Kastelan Z, et al. The role of duplex-doppler ultrasonography in the diagnosis of renal dysfunction and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1408-12.
43. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-8.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol* 2010;53:397-417.
45. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 2015;21:12322-33.
46. Mortada HF, El-Shabrawi, Kamal NM. Medical management of CLD in children. *Pediatr Drugs* 2011;13:371-83.
47. Bes DF, Fernández MC, Malla I, et al. Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:385-90.
48. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
49. Özkan T, Özgür T. Çocuklarda akut ve kronik karaciğer hastalığında beslenme. Selimoğlu A, editör. *Sağlıkta Ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi*. 1. baskı. İstanbul; 2014:323-36.
50. Öztürk Y. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda beslenme. Öztürk Y, editör. *Pediatric Beslenme*. 1. baskı. Ankara; 2017:191-9.
51. Hardy S, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver Disease in Children*, 3th ed, Cambridge University Press, New York, USA, 2007:97-127.
52. Alam S, Lal BB, Sood V, et al. Pediatric acute-on-chronic liver failure in a specialized liver unit: prevalence, profile, outcome, and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:400-5.
53. Ergün O, Sözbilen M. Çocuklarda karaciğer nakli. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2012;26:4-19.
54. Aydoğdu S, Arıkan Ç, Tümgör G. Liver transplantation for children data of the world, Turkey and Ege University. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:94-102.
55. Hardy S, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*, 3th ed, Cambridge University Press, New York, USA, 2007:97-127.
56. Polat S, Çağlar Çıtak E, Erkasar Çıtak F. Immunization in children with chronic liver disease. *J Pediatr Infect* 2012;6:18-23.

