

Karaciğer transplantasyon önceliğini belirlemede hangi model etkin; MELD skoru? CHILD Skoru?

Which model is more effective for prioritizing liver transplantation: MELD or CHILD score?

Meral AKDOĞAN¹, Necdet ÖZÇAY², Nahide DOĞRUCAN³, Sabite KAÇAR¹, Burçak KAYHAN⁴, Zeki Mesut Yalın KILIÇ¹, Mehmet İBİŞ¹, Osman YÜKSEL⁴

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji¹ ve Gastroenteroloji Cerrahisi Klinikleri², Sosyal Hizmetler Bölümü³, Ankara

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği⁴, Ankara

Giriş ve Amaç: Karaciğer transplantasyon kararı verilen ve bekleme listesine alınan olgularda, transplantasyon zamanının belirlenmesi, özellikle organ bulma sıkıntısının olması, bekleme listesindeki hasta sayısının giderek artması ve canlı donörden karaciğer nakillerinin gündeme gelmesi ile daha da önem kazanmış durumdadır. Bu çalışmada erken transplantasyonu önlemek, bekleme listesindeki hasta kaybını en aza indirmek, transplantasyon zamanını ve önceliğini saptamak açısından MELD (Model for End-stage Liver Disease) ve CHILD (Child-Pugh) skorlarının yerini belirlemek amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Karaciğer sirozu tanısı alan ve KCTx programına alınan olguların CHILD ve MELD skorlarını belirlemek için PT, INR, Albümin, bilirubin, üre, kreatinin değerlerine bakıldı. Asit varlığını belirlemek için tüm olgulara batın ultrasonografisi yapıldı. Ensefalopati varlığı ve derecesi belirlendi. CHILD skoruna göre olgular CHILD A, B, C diye üç gruba ayrıldı. MELD skoruna göre ise olgular <10; 10-20 arası ve 20< (21-40) olacak şekilde kategorize edildi. İstatistiksel işlemler için Kaplan-Meier, student-t testi ve korelasyon testleri (SPSS for Windows 10) kullanıldı. **Bulgular:** Transplantasyon programına alınan 110 olgu (22 kadın, 88 Erkek, ortalama yaş:40.35±11.99 sınırlar:16-64 yıl) retrospektif olarak incelendi. Hastaların transplantasyon listesinde bekleme sürelerince hem CHILD, hem de MELD skorlarında anlamlı progresyon gözlemedi (8.23±1.87 vs. 9.18±2.89; 15.20±5.02 vs. 16.59±6.09, p<0.0001, p=0.02, sırasıyla). CHILD ve MELD skoru arasında pozitif korelasyon vardı (r=0.687, p=0.01). Child A'da ortalama yaşam süresi 64 ayken, bu süre Child C'de 24 aydı. MELD skoru <10'un altında olan 10 olgunun hepsi yaşarken, MELD skoru 10-20 arasında olanların ortalama sağkalım süresi 50 ay, 20'nin üzerinde olanlarda ise bu süre 14 aya düşmüştür. **Sonuç:** transplantasyon bekleme listesinde hasta önceliğinin belirlenmesinde MELD skoru CHILD skoruna göre daha üstün gibi gözükmeyle birlikte çalışmanın retrospektif olması bu sonuca varmada yetersiz olabilir. Transplantasyon zamanını belirlemede, kadavra bulma sıkıntısının çok olduğu ülkemizde pek çok parametrenin kombine kullanımının gerekeceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, MELD, CHILD

GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde en etkin yöntemdir. Bununla birlikte organ bulmadaki zorluk, her geçen

Background and Aims: Prioritization in liver transplantation is very important because of the ever-growing liver transplant waiting list and the shortage of deceased donors and even more new options of liver-living donors. The aim of our study was to evaluate the Child-Pugh and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores with respect to their value in predicting the priority of liver transplantation, to prevent early transplantation and reduce waiting-list mortality. **Materials and Methods:** Patients diagnosed with end stage liver disease on the waiting list for liver transplant were included in this study. Prothrombin time, INR, serum albumin, bilirubin, urea, and creatinine levels were determined for measurement of Child-Pugh and MELD score. Child-Pugh and MELD values were calculated at baseline and in the follow-up period. All patients underwent abdominal ultrasonography for the detection of ascites. The grade of encephalopathy was noted. According to the Child-Pugh classification, the patients were categorized as A: 5 to 6, B: 7 to 9, and C: 10 to 15. MELD score was computed for each patient according to the original formula. MELD score was stratified into three groups: 0 to 10; 11 to 20; and 21 to 40. Student's t-test and correlation test were used for statistical analysis. Survival over the entire period was examined with Kaplan-Meier analysis (SPSS for Windows 10). **Results:** One hundred and ten patients (22 F, 88 M; mean age: 40.35±11.99, range: 16-64 years) on the transplant waiting list were evaluated retrospectively. During the follow-up, progression of both MELD and Child-Pugh scores was compared to the time of listing (r=0.687, p=0.01). While the mean survival time in the patients with Child A was 64 months, in Child C, mean survival was 24 months. While all patients with MELD score less than 10 points were alive, mean survival time was 50 months between 10-20 points, and 14 months for MELD score over 20 points. **Conclusions:** It was concluded that the MELD score seems more reliable than Child-Pugh with respect to selecting the priority of liver transplantation; however, more prospective studies are required. Analysis of many parameters for prioritization of liver transplantation is needed in our country, in view of the very low rate of donation of deceased organs.

Key words: Liver transplantation, MELD, Child-Pugh score

gün bekleme listesindeki hasta sayısındaki artış, pek çok hastanın transplantasyon yapılamadan kaybına neden olmaktadır. Günümüze kadar

transplantasyon önceliğini belirlemede pek çok skorlama yöntemi kullanılmıştır. Child-pugh sınıflaması, UNOS (United Network of Organ Sharing) sınıflaması ve son yıllarda MELD (Model for End-stage Liver Disease) skorlaması en çok kullanılan sınıflamalardandır (1). Child-Pugh ve MELD sirotik hastanın yaşam süresini belirlemede oldukça güvenilir sınıflamalardır (2). Bununla birlikte bu yöntemler kendi içerisinde eksikleriyle tartışılmakta ve ideal sınıflama arayışı devam etmektedir (3, 4). Bizde bu çalışmada ülkemizde kadavradan donör bağışının kısıtlılığının belirgin olduğu ve canlı donörden karaciğer nakillerinin arttığını göz önüne alarak, transplantasyon önceliğini belirlemede MELD ve CHILD skorlarının hangisinin daha etkin olduğunu araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyonu olan ve karaciğer transplantasyonu endikasyonu konarak 1998-2005 yılları arasında bekleme listesine alınan, 110 olgu (22 kadın, 88 erkek, ortalama yaş; 40.35±11.99 sınırlar; 16-64 yıl) retrospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm olguların transplantasyon programına alındıkları sıradaki başlangıç CHILD ve MELD skorlarını belirlemek için PT, INR, albümin, bilirubin, üre, kreatinin değerlerine bakıldı, batın ultrasonografisi yapıldı. Assit değerlendirilmesi; assit yok, kontrol edilebilir veya tedaviyle kontrol edilmesi güç olacak şekilde CHILD sınıflaması içinde skorlandı. Ensefalopati varlığı ve derecesi belirlendi (5). CHILD skoruna göre olgular, 5-6 puan olanlar CHILD A; 7-9 CHILD B, 10-15 CHILD C olarak üç gruba ayrıldı.

MELD skoru: $[0.957 \times \log_e(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643] \times 10$, formülüne göre hesaplandı. Tek bir olguda hepatosellüler kanser olduğu için bu olguya ek puan eklenmedi.

MELD skoruna göre ise olgular <10; 10-20 arası ve 20< olacak şekilde kategorize edildi.

CHILD ve MELD skorlarının hasta yaşam süresine etkisini belirlemek için Kaplan-Meier istatistik yöntemi kullanıldı. Diğer istatistiksel işlemler için student-t testi ve korelasyon testleri (SPSS for Windows 10) kullanıldı.

BULGULAR

Transplantasyon programına alınan 110 olgu (22 kadın, 88 erkek, ortalama yaş; 40.35±11.99 sınırlar;

16-64 yıl) retrospektif olarak incelendi. Etiyolojide en sık neden kronik viral hepatit olup, en sık hepatit B virus (46, %42), takibinde hepatit C, B+delta virus enfeksiyonu gelmekteydi. 1 olguda HBV, HCV ve hepatosellüler kanser vardı. Hastaların transplantasyon listesinde bekleme süreleri ile doğru orantılı olarak hem CHILD, hem de MELD skorlarında anlamlı progresyon gözlemlendi (8.23±1.87 vs. 9.18±2.89; 15.20±5.02 vs. 16.59±6.09, p<0.0001, p=0.02, sırasıyla). CHILD ve MELD skoru arasında pozitif korelasyon vardı (r=0.687, p=0.01). Ortalama 27 (sınırlar; 1-70 ay) aylık takip süresince otuz iki hasta kaybedildi. Ölüm sebebi karaciğer yetersizliği ve buna bağlı komplikasyonlardı. Onaltı hastaya karaciğer transplantasyonu yapıldı, bunlardan 2'si kaybedildi. Kaybedilen her iki olgunun da transplantasyon öncesi MELD skoru yüksekti (skor; 25 ve 30). Bekleme süresince Child A'da ortalama yaşam süresi 64 ayken, bu süre Child C'de 24 aydı. Üç grubun sağ kalım eğrisi arasında anlamlı fark vardı (Şekil 1). MELD skoru <10'un altında olan 10 olgunun hepsi yaşarken, MELD skoru 10-20 arasında olanların ortalama sağkalım süresi 50 ay, 20'nin üzerinde olanlarda ise bu süre 14 aya düştü. MELD skoruna göre hasta yaşam süresi Şekil 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığının en etkin tedavisi olmakla beraber bekleme listesinde hasta sayısının her geçen gün artması, buna karşın kadavra donörden organ bulma sıkıntısı tüm Dünya'da ciddi bir sorundur. Ülkemizde organ bağışı, gelişmiş ülke rakamlarının çok altındadır. Bu nedenle canlı donörden organ nakli sıklıkla başvurulmuş bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Karaciğer transplantasyonu uğraşan merkezlerin ana hedefi bekleme listesindeki hasta kaybını en aza indirmek ve mevcut organı ihtiyacı olan en uygun hastaya nakletmektir. Bununla birlikte zamanlamayı belirlemek her zaman kolay olmayabilir. Tüm Dünya'da yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için pek çok skorlama kullanılmakla birlikte hala ideal olan bir yöntem arayışı devam etmektedir (3, 4).

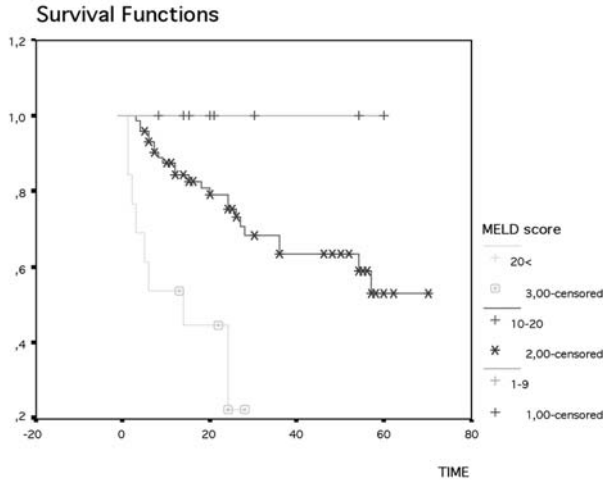
Bir diğer amaç bekleme listesindeki hasta sayısını azaltmaktır. Günümüzde mevcut tedaviler içerisindeki en etkin tedavi HBV'ye bağlı karaciğer sirozunda antiviral ilaçların kullanımı ile sağlan-

mıştır. Lamivudinun kullanımı ile özellikle Child skoru A olan olgularda belirgin düzelme gerçekleşmiş ve hastalar transplant listelerinden çıkarılmıştır (6). Bu başarı kısmen Child A kronik hepatit C'de interferon ribavirin kombinasyonu, alkolik sirozda alkol kesilmesiyle, Wilson Sirozunda D-penisilamin kullanılmasıyla sağlanmakla birlikte yetersizdir ve bekleme listesindeki hasta sayısındaki artışı azaltacak boyutta değildir. Kendi kliniğimizde HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan olgular antiviral tedavi almakta olup, antiviral tedavinin hastalık progresyonundaki etkinliği literatürle uyumlu olacak şekilde görülmüştür (7).

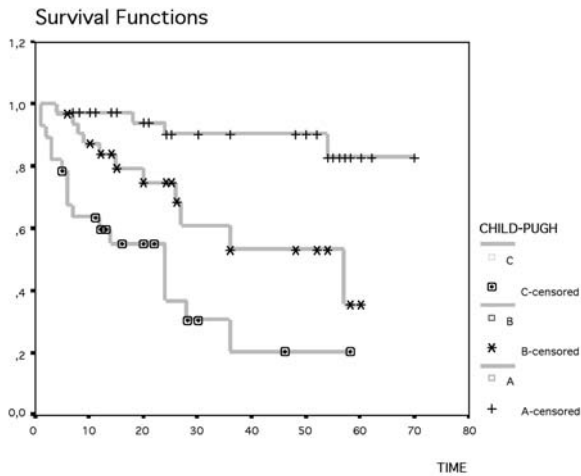
Amerika Birleşik Devletlerinde, 2002 yılından önce Child skoru ve yoğun bakımda kalma gerekliliğini temel alan UNOS (United Network for Organ Sharing) sınıflaması transplantasyon önceliğini belirlemede kullanılmış, ancak bu skorumun temel problemi hangi hastanın gerçekten yo-

ğun bakımda kalma gerekliliğinin belirlenmesinde olmuştur. Mortalite, bekleme listesindeki bekleme süresi ile doğru orantılı bulunmamıştır (8). Child skoru karaciğer rezervini belirlemede yıllarca güvenilir bir yöntem olarak kullanılmakla birlikte, özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve ensefalopati gibi sübjektif kriterler içermesi sorun oluşturmaktadır. MELD skoru 2002 yılından beri kullanılan, matematiksel bir modeldir. Başlangıçta TIPS yapılan olgularda prognozu değerlendirmede kullanılmıştır (9). Renal fonksiyonlarında skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla birlikte Child skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir. Bununla birlikte portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamasında prognozda en önemli parametre bilirübin değeri olduğundan MELD skorunun burada kullanımını güvenilir gözükmetedir (10). Transplantasyon önceliği gerektiren hepatosellüler kanser (HSK) için ekstra puan verilmesi, bekleme listesinden hastalığın progresyonundan dolayı çıkarılması veya kaybedilmesini azaltmıştır. UNOS verilerine göre MELD skorunun kullanıma girmesiyle bekleme listesindeki hasta kaybı azalmış ve yine hastalar daha iyi durumda karaciğer transplantasyonuna verildikleri için postoperatif mortalite düşmüştür (11,12). Yapılan başka bir çalışmada postoperatif mortaliteyi belirlemede MELD skoru etkin gözükmele birlikte, primer hastalık etiyojisi özellikle hepatit C'de prognoz kolestatik hastalıklara göre daha kötü bulunmuştur (13). Hepatosellüler kanserde ekstra puan verilmesi, puan miktarı, gereksiz erken transplantasyon ya da diğer hastaların önceliğinin HSK olgularına tanınması gibi konulardaki problemler nedeniyle defalarca revize edilmiştir. MELD skorunun HSK'de kullanılmasıyla birlikte, HSK'ya bağlı transplantasyon oranı %8.8'den %21.7'e çıkmıştır.

MELD skorunun asitli olguları değerlendirmede yetersiz olduğu ifade edilmekle birlikte düşük MELD skoru olanlarda şiddetli asit varlığının mortaliteye etkisi nadirdir. Ancak son yıllarda düşük Na değerinin prognozla ilgili olduğu ve Na'da içine katıldığı skorlamanın daha güvenilir olacağı ileri sürülmektedir (10,14). Hepatik ensefalopati özellikle şiddetli olduğunda mortaliteye etkisi belirgindir ve MELD skoru burada yetersizdir (15). Child skorunda ise hepatic ensefalopati skorlamaya dahil edilmiştir. MELD skoru yaklaşık %15-20 olgunun yaşam süresini belirlemede yetersiz kalmaktadır (3).



Şekil 1. MELD skorunun hasta yaşam süresi üzerine etkisi



Şekil 2. CHILD skorunun hasta yaşam süresi üzerine katkısı

Biz bu çalışmada bekleme listesindeki hastaların yaşam süresini belirlemede MELD skorunun CHILD skoruna üstün olduğunu bulduk. Child A olan olguların yaşam süreleri uzun olmakla birlikte bekleme listesinde hastaların bir kısmı karaciğer yetersizliğinden kaybedilmiştir, buna karşın düşük MELD skorlu hiçbir hasta bekleme süresince kaybedilmemiştir. Ülkemizde kadavradan transplantasyon imkanının kısıtlı olduğunu düşünürsek özellikle beklenen yaşam süresinin 6 aydan kısa olduğu düşünülen ki bunlar MELD skoru 20'nin üzerinde olan, olguların canlı donörden karaciğer nakli için yönlendirilmesi uygundur. Özellikle MELD skoru 20'nin üzerinde olanlarda yaşam süresi belirgin olarak kısalmıştır. Child skoru A olan olgularda mortalite düşük olmakla birlikte, tek başına prognozu belirlemede etkinliği MELD skoruna göre düşük bulunmuştur. Olgularımız arasında HSK olgusu az olduğundan survi üzerine malitenin etkinliği bu çalışmada belirlenememiştir. Yine transplantasyon yapılan olgu sayımız yetersiz olduğundan, postoperatif dönemde CHILD ve MELD skorunun morbidite ve mortaliteye etkinliği belirlenememiştir. Bununla birlikte karaciğer transplantasyonu sonrası kaybedilen her iki olgunun da operasyon öncesi MELD skoru 24'ün üzerindedir.

Ülkemiz koşullarında transplantasyon önceliğini belirlemek pek çok faktöre bağlı olabilmektedir. Kadavra organ yetersizliği, canlı donörden transplantasyon uygunluğunun olmaması, transplantasyon yapan merkezin deneyimi bu faktörlerden biridir. Mevcut skorlamalar içerisinde MELD skorunun kullanımı güvenilir gözükmemektedir. Hastaları yönlendirmede skorlamalar yanında pek çok faktöründe göz ardı edilmemesi gerektiği kanaatindeyiz.

Ülkemiz koşullarında transplantasyon önceliğini belirlemek pek çok faktöre bağlı olabilmektedir. Kadavra organ yetersizliği, canlı donörden transplantasyon uygunluğunun olmaması, transplantasyon yapan merkezin deneyimi bu faktörlerden biridir. Mevcut skorlamalar içerisinde MELD skorunun kullanımı güvenilir gözükmemektedir. Hastaları yönlendirmede skorlamalar yanında pek çok faktöründe göz ardı edilmemesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
3. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
4. Lladó L, Figueras J, Membra R, et al. MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8:795-8.
5. Mullen KD, Dasarthy S. Hepatic encephalopathy. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, *Disease of the Liver*, 8th edition, Philadelphia; Lippincott-Raven, 1999,545-81.
6. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
7. Kilic ZM, Kuran S, Akdogan M, et al. The long-term effects of lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative liver cirrhosis. *Adv Ther* 2008;19:190-200.
8. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000;6:543-52.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
10. Freeman RB, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSA-GE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12:128-36.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
12. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006;12:85-7.
13. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, et al. A Correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:117-23.
14. Biggins SW, Colquhoun S, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for ascites. *Liver Transpl* 2006;12:88-90.
15. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy *Liver Transpl* 2006;12:102-4.