

## ÇOCUKLARDA KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM

### *Approach to Chronic Liver Diseases in Children*

**Burcu GÜVEN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji B.D., TRABZON, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

Kronik karaciğer hastalığı (KKH), karaciğer parankiminde progresif bir yıkım ve rejenerasyon ile giden, fibrozis ve siroz ile sonuçlanan kronik bir süreçtir. Enfeksiyöz nedenlerden otoimmün nedenlere kadar birçok farklı hastalık etiolojisinde rol almasına karşın hastalar karşımıza benzer klinik bulgularla çıkmaktadır. Ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene ayırıcı tanıda dikkate değer bilgi verir. Ancak kesin tanı için özgül testlere ihtiyaç vardır. Herşeye rağmen etiyojisi bulunmayan bir grup hala mevcuttur.

Çocukların önlerinde daha uzun bir yaşam olduğu göz önüne alınarak komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle beslenme durumları, kemik metabolizması ve aşı programları yakın takip edilmelidir. Gerekli durumlarda hastalara erken müdahale edilmelidir.

Chronic liver disease (CHD) is a chronic process in the liver parenchyma with progressive destruction and regeneration resulting in fibrosis and cirrhosis. Although many different diseases, ranging from infectious causes to autoimmune causes, are included in the etiology, patients present with similar clinical findings in childhood. A detailed history and careful physical examination give remarkable information for differential diagnosis. However, specific tests are needed for a definitive diagnosis. Nevertheless, there is still a group with no etiology.

Because of longer life span of these children compared to adults, More attention should be paid to the complications. Specially nutritional status, bone metabolism and vaccination programs of these patients should be monitored closely. When necessary, patients should be treated earlier.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik karaciğer hastalığı, çocuk, komplikasyonlar

**Keywords:** Chronic liver disease, child, complications



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üniversite Mah. Farabi Cd. No:64, TRABZON, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +90 532 4757169

**Geliş Tarihi / Received:** 21.02.2020

**Dr. Burcu GÜVEN**

**E-posta / E-mail:** burcuguen55@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.03.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-5142-8168

## GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı (KKH), karaciğer parankiminde progresif bir yıkım ve rejenerasyon ile giden, fibrozis ve siroz ile sonuçlanan kronik bir süreçtir. KKH'nın, özellikle çocuklarda mortalite ve morbiditesi giderek artmaktadır. Prevelansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak ABD'de her yıl 15000 çocuk KKH nedeni ile hastanede yatmaktadır (1).

### Etiyoloji

Etiyolojisinde enfeksiyöz nedenlerden otoimmün nedenlere kadar birçok farklı hastalık rol almasına karşın hastalar benzer klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Burada ayırıcı tanı hastanın yaşı ve öyküsü yol göstericidir. Ancak kesin tanı, hastalığa özgül testler ve genetik analiz ile konulmaktadır. Etiyolojide birçok hastalık rol almaktadır (Tablo 1).

### Biliyer Atrezi

Biliyer atrezi (BA), çocuklarda kronik kolestaz ve karaciğer naklinin en sık nedenidir (2). İdiopatik, ilerleyici inflamatuvar süreçler sonucunda karaciğer dışı ve/veya içi safra yollarında fibrozis ve tıkanıklıklar gelişimi ile karakterizedir. Avrupa ülkelerinde insidansı 8.000-18.000 canlı doğumda bir, uzak doğu ülkelerinde ise 2.400 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (3,4). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 2017 yılında 1 milyon 310 bin canlı doğum olduğu dikkate alındığında, her yıl yaklaşık 100 biliyer atrezili bebek doğduğu tahmin edilmektedir (5).

Biliyer atrezinin iki formu mevcuttur. Klinik olarak en sık karşılaşılan formu "perinatal veya kazanılmış" form olup, hastaların %80-90'ında görülür. Bu form izole BA olup, diğer konjenital anomaliler duruma eşlik etmez. Bu hastalar bir süre normal dışkı çıkardıktan sonra yaşamın 2-4. haftalarında uzamış sarılık ve dışkı renginin beyazlaması (akolik dışkı çıkarma) yakınması ile başvururlar.

**Tablo 1:** Çocuklarda kronik karaciğer hastalığına yol açan hastalıklar (2).

Biliyer obstrüksiyon
Biliyer atrezi
Koledokal kistler
Safra yolu darlıkları
İlerleyici familial intrahepatik kolestaz (PFIC)
Alagille sendromu
PFIC1
PFIC2
PFIC3
Safra asidi sentez defektleri
Hepatotropik viral enfeksiyonlar
Hepatit B ve D
Hepatit C
Hepatit E
Kalıtsal genetik-metabolik hastalıklar
Alfa 1 antitripsin eksikliği
Galaktozemi
Fruktozemi
Tirozinemi Tip 1
Wilson hastalığı
Mitokondrial hepatopatiler
Geç kütanöz porfiri
Kistik fibrozis
Hematokromatozis
Wolman Hastalığı
Niemann-Pick Hastalığı
Gaucher hastalığı
Glikojen depo hastalığı Tip 3 ve 4
İlaçlar ve toksinler
Total parenteral nütrisyon (TPN)
İzoniazid
Metotreksat
Vitamin A intoksikasyonu
Otoimmün hastalıklar
Otoimmün hepatit
Primer sklerozan kolanjit
Vasküler nedenler
Budd-Chiari Sendromu
Venooklüziv hastalıklar
Konjenital kardiyopati
Konjestif kalp yetmezliği
Konstrüktif perikardit
Diğer nedenler
Yağlı karaciğer hastalığı
Neonatal hepatit
Zellweger sendromu

Hastaların %10-20'sinde ise "fetal veya embriyoner" form görülür ve bu formda diğer konjenital anomaliler duruma eşlik eder. Bu anomaliler arasında başlıca dalak, kardiyak veya intraabdominal anomaliler sayılabilir. Bazı hastalarda polispleni sendromu (polispleni, karaciğerin orta hatta olması, vena kava inferior yokluğu, hepatik venlerin azygos sistemi ile devamlılığı, situs inversus, preduodenal portal ven, malrotasyon), özofagus atrezisi ve daha ender olarak da anorektal ve ürogenital malformasyonlar görülebilir (2).

Bu hastalıkta cerrahi tedavi ilk seçenektir. Yenidoğan döneminde biliyer drenajın sağlanması amacıyla palyatif hepatik portoenterostomi (Kasai operasyonu) uygulanır. Operasyonun başarısı cerrahinin uygulanma yaşı ile ters orantılıdır. Eğer 2 aydan önce başarılı bir operasyon yapılırsa safra akışı yaklaşık %80 sağlanabilir. Ancak 90 günden daha sonra yapılan operasyonların başarı oranı %20 civarındadır (6). Bu yüzden erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu operasyon ile biliyer drenajın istenilen düzeyde elde edilemediği ve/veya son dönem karaciğer yetmezliği geliştiği durumlarda ise karaciğer transplantasyonu tek seçenektir (7).

#### *Koledokal Kistler*

İntra ya da ekstra-hepatik safra yollarının kistik dilatasyonlarına koledokal kistler denilmektedir. Oldukça nadir görülürler. Günümüze kadar tarif edilen olguların %75'i Japonya'dan bildirilmiştir (8). Genelde kızlarda görülür (5/1). Antenatal tanı konulabilmektedir. Beş grup altında toplanmıştır:

- Tip 1: ekstrahepatik safra yollarının dilatasyonu;
- Tip 2: koledok ya da safra kesesinin divertikülü;
- Tip 3: koledok intraduodenal kısmının dilatasyonu (koledokosel);
- Tip 4a: intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında multipl kistik dilatasyonlar;
- Tip 4b: ekstrahepatik safra yollarında multipl kistler;

- Tip 5: intrahepatik safra yollarında tek ya da multipl kistler (Caroli hastalığı) şeklinde sınıflandırılmıştır (9).

Hastalar kliniğe karın ağrısı, sarılık ve sağ üst kadranda ele gelen kitle şikayetleri ile başvururlar. Tedavide ise kist eksizyonu ve biliyoenterik anastomoz uygulanmaktadır. Sonuçlar yüz güldürücüdür, ancak nadiren de olsa geriye kalan safra traktından kolanjiokarsinoma gelişebilmektedir (10).

#### *Alagille Sendromu*

Alagille sendromu, familial intrahepatik kolestazın en sık nedenidir. 100.000 doğumda bir görülür. 20p12 bölgesinde yer alan JAG1 genindeki mutasyon nedeni ile oluşmaktadır (11). Hayatın ilk döneminde tanı koymak zordur. Olgular genellikle ilk 6 ayda semptomatik hale gelirler. En sık görülen klinik tablo orta ya da şiddetli derecede kolestazdır. Splenomegali %70, hepatomegali %93-100 oranında saptanabilir. Hepatit sık değildir. Sarılık semptomatik hastaların en sık görülen bulgusudur ve neonatal dönemde mikso hiperbilirubinemi ile karşımıza gelir. Ayrıca karakteristik yüz (Belirgin alın, derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, sivri çene, yuvarlak burun) (Resim 1), kardiyak anomaliler (En sık pulmoner arter stenozu/hipoplazisi), vertebra anomalileri (En sık kelebek vertebra) (Resim 2) ve posterior embriyotokson duruma eşlik etmektedir. Tanı öncelikle histopatolojik olarak intrahepatik safra kanallarının azlığının gösterilmesi ve kronik kolestaz, kalp hastalığı, oküler anormallikler, iskelet anormallikleri, karakteristik yüz özelliklerinden en az üçünün bu duruma eşlik etmesi ile konur (11). Hastaların %50' sinin destek tedaviye ihtiyacı vardır. Hastaların %20-25'inde ise biliyer siroz gelişir (2).



**Resim 1:** Alagille sendromunda tipik yüz görünümü (11)



**Resim 2:** Kelebek vertebra

### *Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz*

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) infantil dönemde hepatosellüler kaynaklı kolestazla seyreden, genellikle bebeklik ile erişkin arasında değişen yaşlarda karaciğer yetmezliğine yol açan, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalık grubudur. Bu hastalık moleküler ve genetik çalışmalarla üç alt tipe (PFIC 1, PFIC 2, PFIC 3) ayrılmış olup, bu alt tiplerle ilişkili sorumlu genler tanımlanmıştır (12).

Klinikte kaşıntı ve serum bilirubin seviyesi ile orantısız sarılık görülür. Hastalığın şiddeti ve ilerlemesi hastalık tipine göre değişiklik gösterir (Tablo 2). Etkilenen çocukların çoğunda yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak koagülasyon bozuklukları (K vitamini eksikliği), raşitizm (D vitamini eksikliği) ve hemolitik anemi (E vitamini eksikliği) gelişir. Ekstrahepatik bulgular PFIC-1 hastalık tipinde tanımlanmış olup başlıcaları; sensorinöral işitme kaybı, kronik öksürük, kronik ishal, kolesistit, pankreatit, büyüme gelişme geriliği, artmış ter klorür konsantrasyonu, gecikmiş pubertedir (13,14).

**Tablo 2:** Progressif familial intrahepatik kolestaz alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri (13)

	<b>PFIC-1</b>	<b>PFIC-2</b>	<b>PFIC-3</b>
Başlangıç yaşı	İnfantil dönem	Yenidoğan-erken infantil dönem	Geç infantil-erken adölesan dönem
Kromozom	18q21-q22	2q24	7q21
Genetik defekt	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Etyoloji	FIC1 eksikliği	BSEP eksikliği	MDR3 eksikliği
Kaşıntı	Ciddi	Çok ciddi	Orta
Ekstrahepatik bulgular	Var	Yok	Yok
Kolesterol	Yüksek	Yüksek	Normal
ALT	Hafif artmış	Orta derecede artmış	Hafif artmış
GGT	Normal	Normal	Artmış
AFP	Normal	Artmış	Normal
Serum safra asitleri	Artmış ++	Artmış +++	Artmış ++
Son dönem karaciğer hastalığı	İlk dekat	Hızlı birkaç yıl	İlk ya da 2. dekat

PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz. ALT: Alanin aminotransferaz. AFP: Alfa-fetoprotein. GGT: Gamma glutamil transferaz.

Tedavide ursodeoksikolik asit (UDCA), kolestiramin ve fenobarbital gibi koloretik tedaviler kullanılır. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda parsiyel eksternal biliyer diversiyon, ileal bypass ve parsiyel internal biliyer diversiyon gibi nontransplant cerrahi yöntemler öncelikli tercih edilir. Bu tedaviler de başarısız olursa son tercih karaciğer transplantasyonudur (12,15).

#### *Viral Hepatitler*

Hepatit B/D (HBV/HDV), çocuklarda en sık kronik karaciğer hastalığına yol açan viral nedenlerdir. Hepatiti C çocukluk döneminde kazanılmış olsa bile ileri yaşta kronik karaciğer hastalığına yol açar. HBV enfeksiyonunda klinik seyir enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir. Genellikle, çocukluk çağında %90 sıklıkta asemptomatik seyrederken, yetişkinlerde %20-30 sıklıkta semptomatiktir. HBsAg pozitif olanların yaklaşık %25-40'unda siroz ya da karaciğer kanseri gelişebilmektedir. HBV perinatal dönemde bulaşır %90, beş yaşına kadar bulaşır %20-30 ve erişkinlerde bulaşır %2-5 oranında kronikleşir (15). Çocuklarda hepatit aşısının rutin aşılama programına girmesi ile sıklığı azalmıştır. Ancak vertikal geçişler hala büyük sorun oluşturmaktadır. Yüksek viremisi olan annelerin gebeliğin son üç ayında medikal tedavi (telbuvudine, lamivudine, tenofovir) alması, doğumda çocuğa immunglobülin ve hepatit B aşısı uygulanması intrauterin ve perinatal geçişi azaltmaktadır (17). Hepatit D enfeksiyonuna neden olan HDV zarfsız bir RNA virüsüdür. HDV sadece HBV enfeksiyonu olan kişilerde viral hepatit yapabilir. HDV, kronik HBV zemininde kronikleşir. Koenfeksiyonda daha çok akut hepatit görülürken, superenfeksiyonda kronikleşme daha sıktır.

Hepatit C enfeksiyonu, çocuklarda daha nadir görülmektedir. Özellikle transfüzyon öncesi yapılan viral taramalar ile bulaşıcılık çok azalmıştır. Çocuklarda asıl sorun vertikal geçiştir. Maternal HCV virüs yükünün (>10<sup>6</sup> kopya/ml) yüksek olması, HIV

koenfeksiyonu veya annenin IV ilaç kullanması vertikal geçiş oranını arttırmaktadır. Bununla beraber çocuklarda hepatit semptomları ve ağır karaciğer hastalığı daha nadir görülmektedir. Yaş ortalaması 10 olan 121 çocuk kronik HCV hastasında yapılan bir çalışmada %2 oranında siroz bulunmuştur (18).

#### *Alfa 1 Antitripsin Eksikliği*

Alfa 1 antitripsin eksikliği (AAT eksikliği) otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Beyaz ırkta 2000-5000'de bir görülür. Bir glikoprotein olan AAT' nin asıl görevi plazmada serin proteaz inhibitörü olmaktır. Normalde bulunması gereken yapı MM formunda iken, S ve Z allellerinin bulunması sorun yaratmakta, AAT'nin hepatositi terk edemeyerek hücre içinde birikmesine neden olmaktadır. Klasik formu PİZZ genotipidir. Özellikle Z allelinde bulunan mutasyonlar karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Kliniği de mutasyona göre çeşitlilik göstermektedir. Asemptomatik olabileceği gibi neonatal kolestaz, karaciğer disfonksiyonu, kronik hepatit ve siroz ile hastalar gelebilmektedir. Ayrıca bu hastalarda hepatosellüler karsinom da gelişebilir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Karaciğer nakli son tedavi seçeneğidir (19).

#### *Wilson Hastalığı*

Wilson hastalığı (WH), 30000 canlı doğumda bir görülen metabolik otozomal resesif bir hastalıktır. WH' dan 13. kromozomun kısa kolunda bulunan ATP7B'deki mutasyon sorumludur. Bu gen bakırın metabolizması, transportu ve safra ile atılımı ilgili proteini kodlamakta olup, bu proteindeki anormallikler bakırın çeşitli organlarda birikmesine yol açmaktadır. En belirgin tutulan organlar, karaciğer, beyin ve gözdür. Genellikle 3 yaştan sonra klinik bulgu verir. Hastalığın seyri, yıllar içerisinde asemptomatik tablodan karaciğer sirozuna kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, akut hepatit, otoimmün hepatiti andıran tablo şeklinde de hastalar karşımıza çıkabileceği gibi çocuklar asemptomatik olup, karaciğerde büyüme veya enzim yüksekliğiyle de gelebilirler. WH saptanamayan





**Tablo 3:** Otoimmün hepatit alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	OİH Tip 1	OİH Tip 2
Otoantikolarlar	ANA, ASMA, ANCA	Anti-LKM1, Anti-LCM1, Anti-LKM3
Tanı yaşı	Büyük çocuk- Ergen	Süt çocuğu
Genetik	HLADR3, DR4	HLADR7
Klinik	Değişken	Ağır klinik
Histopatoloji	Hafif hastalıktan siroza değişken	Daha ilerlemiş
Tedavi başarısızlığı	Ender	Sık

#### Mitokondrial Hastalıklar

Mitokondrial sitopatiler, mitokondrial disfonksiyonlar ve/veya mtDNA defektlerine bağlı multisistemik etkilenmeye neden olan hastalıklar grubudur. Mitokondrial DNA mutasyonlarında önemli bir özellik doku dağılımıdır; çünkü mutant mtDNA her dokuda aynı oranda bulunmamaktadır. Bazı dokularda yüksek oranlardayken, bazılarında hiç bulunmayabilir. Sonuçta bunlar fenotipe de yansiyarak aynı mutasyonun farklı hastalarda, farklı semptom vermesine neden olur. Aynı mutasyon asemptomatikten, ölümcül tabloya kadar geniş bir spektrumla karşımıza çıkabilir (29). Hepatik tutulum sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, hastaların yaklaşık %10-20'sinde hepatik disfonksiyon görülmektedir. Genelde neonatal dönem veya erken infant döneminde bulgu verir. Hipoglisemi ve karaciğer yetmezliği sık görülür (30). Ağır hayatı tehdit eden multiorgan tutulumu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu kontrendikedir.

Dikkatli ve ayrıntılı alınan bir öykü altta yatan karaciğer hastalığı hakkında iyi bilgi verecektir. Ayrıca öyküde sadece karaciğer hastalıklarına odaklanılmamalı, diğer sistemler de sorgulanmalıdır. Tekrarlayan kan ve plazma transfüzyonları,

yenidoğanda sarılık öyküsü, ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü, geçirilmiş ameliyat ve total parenteral beslenme öyküsü de mutlaka öğrenilmelidir.

Alfa 1 antitripsin eksikliği olan hastalarda neonatal kolestaz görülebilir. Uzun süre parenteral nutrisyon alan (özellikle intestinal yetmezliği olan) hastalarda ise farklı derecelerde karaciğer hasarı oluşabilir. Prenatal öykü de mutlaka sorulmalı, özellikle gebelikte hepatit B ve C sorgulanmalıdır. Büyük çocuklar ve ergenlerde dövme ve piercing öyküsü, madde kullanımı varsa hasta hepatit C açısından değerlendirilmelidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjitin daha sık olabileceği unutulmamalıdır. Çocuğun yaşı üç yaşından büyükse, ailede nöropsikiyatrik hastalıklar veya hemolitik anemi öyküsü varsa hasta Wilson hastalığı açısından değerlendirilmelidir (2). Akrabalık ve aile öyküsü mutlaka sorulmalıdır. Özellikle ailede diğer bireylerde sarılık öyküsü varsa PFIC açısından değerlendirilmelidir.

Öncelikle her hastada olduğu gibi bu hastalarda da sistemik muayene yapılmalıdır. Bu hastalar genelde halsiz, yorgun ve sarılığı olan hastalardır. Kilo kaybı mevcuttur. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak da hastalarda palmar eritem, “spider nevi (örümcek nevüs)”, kaput medusa ve asit gibi bulgular görülebilir.

Bu hastalarda, hepatomegali değerlendirilirken karaciğerin boyutu ile birlikte kıvamına da bakılmalıdır. Çocukluk çağında hepatomegaliye yol açan nedenler; depo hastalıkları, infiltratif hastalıklar, enfeksiyöz nedenler, vasküler konjesyon, biliyer obstrüksiyon, konjenital hepatik fibrozis gibi hastalıklardır. Normal bir karaciğer düzgün yüzeyli olup, kenarı yuvarlak ve yumuşaktır. Sert, ince bir kenar ve nodüler bir yüzey, fibrozis ve sirozu düşündürür. Siroz olgularında genellikle karaciğer küçülmüştür. Epigastriumda karaciğerin palpasyonu ise normal riedel lobu olabileceği gibi siroz olgularında da saptanabilir. Splenomegali mevcutsa portal hipertansiyon düşünülmeli ve özofagus varisleri açısından hastalar değerlendirilmelidir (2, 24).

Yenidoğan döneminde saptanan katarakt, galaktozeminin bulgusu iken, karakteristik yüz görünümü, retinal pigmentasyon ve posterior embriyotokson, eşlik eden kalp ve iskelet anomalileri ile Alagille sendromunu düşündürmelidir.

Nöromusküler bulgular ise bebeklik çağında genellikle lipid depo hastalıklarının bir bulgusu olup, büyük çocuklarda Wilson hastalığını akla getirmelidir. Kayser-Fleischer halkası, Wilson hastalığı için karakteristiktir. Hepatomegalisi olan bir olguda, böbrekler de büyükse konjenital hepatik fibrozis ve polikistik böbrek hastalığı akla gelmelidir. Özellikle adolesan yaş grubunda, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında artrit görülebilir.

Karaciğer hastalıklarında görülen laboratuvar bozuklukları, karaciğer hastalığının klinik bulguları ortaya çıkmadan çok önce saptanabilir. Bu bozukluklar başlıca iki tip karaciğer hastalığının göstergesi olabilir. Bunlar, kolestatik (obstruktif) ve karaciğer hücre hasarı (hepatosellüler) olarak sınıflanabilir. Alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transpeptidaz (GGT) ve direkt bilirubin, özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında artış gösterir. Viral ya da toksik hepatitler gibi karaciğer hücre hasarının birincil olduğu durumlarda aminotransferazlar (AST, ALT) yüksekliği ön plandadır. Ancak bu iki tip karaciğer hasarı arasında kesin ayırım her zaman olanaklı olmayabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını değerlendirmek için ise INR ve albümin istenmelidir.

Hepatobiliyer ultrasonografi (USG), karaciğer büyüklüğü, parankim yapısı, özellikle 1 cm'den büyük yer kaplayan lezyonlar, safra kesesi, safra yolları hakkında bilgi verir. Her hastadan anatomik anormallikleri (biliyer atrezi, koledokal kistleri) dışlamak için öncelikli olarak USG istenmelidir. Ayrıca kolelitiazis veya koledokolitiazis de USG ile tespit edilebilir. Doppler USG ise portal venöz sistem ve hepatik arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılır. Akımın ters dönmüş olması (hepatofugal) portal hipertansiyonu (PHT) gösterir.

Hipersplenizm açısından tam kan sayımı (trombosit ve lökosit sayısı) bakılmalıdır. Ayrıca Wilson hastalığında Coombs negatif hemolitik anemi olabileceği de unutulmamalıdır.

Enfeksiyöz nedenleri dışlamak için viral seroloji (Hepatit B, C, HIV, EBV, CMV) çalışılmalıdır. Diğer etiyolojilere yönelik Tablo 4'te belirtilen tetkikler anamnez ve klinik bulgulara göre sistematik olarak istenmelidir (2).

**Tablo 4:** Kronik Karaciğer hastalarında istenecek tetkikleri

---

Tam kan sayımı
Coombs testi, kan grubu tayini
Serum aminotransferazlar (AST, ALT)
GGT ve ALP
Total ve direkt bilirubin
Seum albümin
Protrombin zamanı, INR
Kolestrol
HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HBc IgG, HBeAg, and anti-HBe, Anti HCV
HIV seroloji
CMV ve EBV serolojik testleri
Alfa-1- antitripsin
Serum seruloplazmin ve 24 h idrarda bakır atılımı
İmmunglobülinler
Ter testi
Karaciğer otoantikörleri (ANA, ASMA, AMA, anti-LKM)
Metabolik taramalar
Karın ultrasonografisi
Portal venöz sistem doppler ultrasonografi
Karaciğer biyopsisi
Genetik analiz
Kemik iliği aspirasyonu

---

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında çok sık kullanılmaz. BT ve MRG özellikle küçük fokal lezyonların tanımlanmasında yararlıdır. Ayrıca BT, karaciğerde glikojen, demir ve lipid depolanmasını gösterebilir (30).

Karaciğer hastalıklarının tanısı için, etkin, hızlı, güvenli bir yöntemdir ve her yaşta uygulanabilir. Bu yöntemle histolojik ve biyokimyasal incelemeler için yeterli doku örneği elde edilir. Karaciğer histolojisi;



fibrozis derecesi ve siroz varlığı, glikojen, lipid, bakır, demir ve alfa 1 antitripsin depolanmalarını gösterir. Biyopsi, neonatal hepatit, biliyer atrezi, intrahepatik safra yolları azlığı ve konjenital hepatik fibrozis tanısının konulmasına, metabolik-genetik hastalıklar açısından enzimatik çalışmaların yapılmasına olanak sağlar (2).

Birçok genetik ve metabolik hastalıkta göz ve kalp tutulumu görülmektedir. Bu yüzden bu hastalara ekokardiyografi ve göz muayenesi yapılması hem tanı hem de komplikasyonların izlemi açısından önemlidir.

KKH olan çocukların tedavisinde en önemli faktör diğer organların tutulumudur. Transplantasyona gitmeden önce hastaların beslenme, hematolojik fonksiyonları, kemik metabolizması, renal fonksiyonları, immünitesi, kardiyopulmoner ve santral sinir sistemi tutulumları muhakkak değerlendirilmelidir.

Çocuklarda prognozu belirleyen en önemli faktör beslenmedir. Malnütrisyon nakil öncesi ve sonrası sağ kalımı belirgin olarak etkilemektedir. İştahın azalması, bulantının ve bazal enerji ihtiyacının artması, bağırsakta absorpsiyonun azalması ve hepatik hemostazın bozulması malnütrisyonu zemin hazırlamaktadır.

Malnütrisyonun değerlendirilmesinde en önemli ve en kullanışlı yöntem antropometrik ölçümlerdir. Özellikle trisept deri kalınlığı ve üst orta kol çevresi bu konuda yardımcıdır. En önemli parametre hastaların düzenli takiplerinde antropometrik ölçümlerde istenilen ilerlemenin olmamasıdır.

Tedavide günlük kalori ihtiyacı %20-80 arttırılmalıdır. Protein alımı hiperamonyemi nedeni ile kısıtlanmamalıdır. Günlük 2-3 g/kg protein alımı sağlanmalıdır. Yağlar total kaloringin %30-35' ini karşılamalı, intestinal epitelden safra tuzlarına ihtiyaç duymadan absorbe olan orta zincirli trigliseridler (MCT), toplam yağ alımının %30-50'sini sağlamalıdır. Bu arada hastalardan uzun zincirli trigliseridler de kısıtlanmamalıdır. Yağda eriyen vitaminler (ADEK) açısından hasta mutlaka desteklenmelidir (31).

Oral beslenme ilk tercih olmakla beraber, yeterli kilo alımı sağlanamazsa nazogastrik ve gastrostomi ile beslenme sağlanmalıdır. Bunlarla da yeterli beslenme sağlanamazsa parenteral nütrisyonu başlanmalıdır.

Bu hastalarda hepatik osteodistrofi de görülmektedir. Malnütrisyon ve malabsorpsiyona sekonder Vitamin D eksikliği önemli bir sorundur. Kalsiyumu normal sınırlarda tutmak için paratiroid hormonu (PTH) artar. Artmış PTH ise kalsitriolün artmasına ve kemikte resorpsiyona yol açar. Hepatik disfonksiyon ayrıca vitamin D bağlayıcı protein sentezinin azalmasına da sebep olur. Bu hastalara tedavide D vitamini ve kalsiyum desteğinin yanında, mutlaka güneş ışığı ve hareket önerilmelidir (32).

Karaciğer, parankim hücrelerinin yanında immün (Kupffer hücreleri, NK hücreleri, T ve B lenfositler) ve nonimmün hücreler (endotelyal, biliyer epitel, stellat hücreleri) içerir. Normal koşullarda hepatik immün sistem enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Ancak KKH'da bu sistem yeterli çalışmaz ve bakteriyel translokasyon artar. Bu da intestinal permeabilitenin artmasına, bakteriyel aşırı çoğalmaya ve safra asidi sekresyonunun azalmasına yol açar (31).

Sirozlu hastalarda en sık gördüğümüz enfeksiyon spontan bakteriyel peritonittir (SBP). Çoğu monomikrobiyaldir. Genelde etken *E. coli*, *Klebsiella* türleri ve *Enterococcus faecalis*'tir. Hastalar karın ağrısı, ateş ve lökositoz ile prezente olurlar. Risk faktörleri asit, hipoalbuminemi, gastrointestinal kanama ve yoğun bakımda yatıştır. Tedavide 3. kuşak sefalosporin 14 gün süre ile intravenöz uygulanır. Tekrarlarsa proflaktik olarak ko-trimoksazol, siprofloksasin veya norfloksasin kullanılabilir.

Bu hastaları enfeksiyondan korumanın birinci şartı nutrisyon desteğinin iyi sağlanmasıdır. Bunun dışında aşılama ve girişimsel işlemler öncesi proflaktik antibiyotik kullanımına dikkat edilmelidir. Portal hipertansiyona ikincil gelişen fonksiyonel aspleni vakalarında pnömokok ve meninkokok aşılı yapılmalıdır. Karaciğer nakil öncesinde, tüm aşılama

programa uygun olarak yapıldığından emin olunmalıdır (32).

#### Portal Hipertansiyon

KKH' da portal hipertansiyon (PHT), intrahepatik vasküler rezistans ve portal venöz sisteme gelen kan akımının artışı sonucu gelişir. İntrahepatik vasküler rezistansı başlatan mekanizma ise sinuzoidal hipertansiyondur.

PHT, portal basıncın 6-10 mmHg üzerinde olması ya da vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Gradient 10-12 mmHg üzerine çıkarsa özofageal varisler gibi klinik olarak ortaya çıkar.

PHT' nin komplikasyonları, gastroözofageal varis kanamaları, splenomegali, hipersplenizm ve ensefalopati (32).

Sirozu olan çocuklarda, gastrointestinal kanamanın en sık nedeni özofagus varis kanamalarıdır. Hayatı tehdit edicidir. Tablo 5'te varis kanamalı hastada yapılması gerekenler basamak basamak verilmiştir (3). Özofagus varisleri olan hastalarda profilaktik olarak non selektif  $\beta$  blokörler (en sık propranolol) ve uzun etkili vazodilatörler (isosorbid-5-monohidrat) kullanılmakta, ayrıca gerektiğinde endoskopik band ligasyonu ve skleroterapi de uygulanmaktadır.

**Tablo 5:** Özofagus varis kanamasında acil müdahale basamakları

- Havayolunu güvence altına al
- Hemodinamik stabiliteyi sağlamak için intravenöz sıvı desteğini (kan, kristalloid veya kolloid) sağla
- Hem kanamanın miktarını tespit etmek, hem de kanı mideden boşaltmak için nazogastrik tüp tak
- Hemoglobin değerini 7-8 gr/dl'de tutmaya çalış
- Octreotide 1 mcg/kg yükleme, 1 mcg/kg/saat idame dozu olacak şekilde başla
- Trombosit sayısı ve INR bak.
- Vitamin K yaptır

- Antibiyotik (sefotaksim) başla
- Kanama devam ediyorsa, hemodinami stabil değilse acil endoskopik müdahale için hazırlık yap
- Octreotide ve sıvı desteği ile stabilizasyon sağlandıysa elektif koşullarda endoskopi yap.

Periton boşluğunda sıvı birikimi olarak tanımlanan asit, sirozun en sık görülen komplikasyonlarından biridir. PHT, nitrik oksit üretiminin artması ve splanknik vazodilatasyon asit oluşumunun temel patofizyolojisini oluşturmaktadır. Hipoalbuminemi de intravasküler volümde azalmaya ve aldosteron sekresyonunda artışa yol açmaktadır. Asit gelişimi kötü prognostik faktördür (2). Tedavide öncelikle sodyum kısıtlaması (1-2 mEq/kg/gün) uygulanır.

Özellikle sodyum değeri 125 mEq/L' nin altında olan hastalarda sıvı kısıtlaması da yapılmalıdır. Diüretik olarak öncelikle "potasyum tutucu" sprirolakton (1-6 mg/kg/gün) tercih edilir, gerekli ise loop diüretikleri (Furosemide 1-6 mg/kg/gün) ile kombine edilir. Refrakter asit varsa, solunum sıkıntısına yol açıyorsa geniş volümlü parasentez yapılmalıdır. 100ml/kg'dan daha fazla sıvı alındıysa albumin (1 gr/kg) desteği verilmelidir. Tedaviye dirençli durumlarda nakil öncesi köprü tedavisi olarak transjugular intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanabilir. Bu hastalarda aminoglikozitlerden (Böbrek yetmezliği riskini attırır) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan (Sodyum retansiyonu, hiponatremi, ve böbrek yetmezliğine yol açar) uzak durulmalıdır (32).

Hepatik Ensefalopati, KKH olan bir hastada, başka nedenlerle açıklanamayan tüm nörolojik ve psikolojik semptomları kapsayan bir tanımlamadır. Entellektüel fonksiyonlardaki minimal yetersizlikten komaya kadar değişen geniş bir spektruma sahip klinik bir durumdur. En sık sebebi enfeksiyonlardır. Bunun dışında gastrointestinal kanama, yüksek dozda diüretik kullanımı, elektrolit imbalansı ve konstipasyon da ensefalopatiyi tetikler. Çocuklarda tanı için öncelikle şüphelenmek gerekir. Görüntüleme yöntemleri diğer

ensefalopati nedenlerini ekarte etmek için kullanılır, ancak hepatik ensefalopati tanısı koydurmaz. Hafif olgularda psikometrik testler olmadan tanı koymak çok zordur. Tedavide, ensefalopatiyi kötüleştirdiği için sedatiflerden (Özellikle benzodiazepin ve opiatlar) uzak durulmalıdır. Protein kısıtlaması yapılabilir, ancak çok azaltılmamalı ve uzun süreli olmamalıdır. Absorbe olmayan disakkaridazlar (Laktuloz) 0.3-0.4 ml/kg/doz (3-4 defa/gün) önerilir. Amonyak üreten bakterileri azaltmak için de neomisin, vankomisin, metronidazol ve rifaksimin gibi antibiyotikler tercih edilmelidir (32). Hepatopulmoner sendrom (HPS); karaciğer hastalığı, bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler anormalliklerle karakterize klinik bir sendromdur.

Çoğu hastada genellikle karaciğer yetmezliğinden yıllar sonra gelişen dispne görülür. HPS'da kullanılan henüz etkili bir medikal tedavi bulunmamaktadır. En çok önerilen, başarı şansı yüksek tedavi karaciğer transplantasyonudur. Oksijen desteği hipoksemik semptomları olan hastalarda sıklıkla önerilmektedir. Medikal tedaviler nitrik oksit ürünleri ve portal basıncın düşürülmesi hedeflenerek uygulanan tedavilerdir (34).

Hepatorenal sendrom (HRS), ileri siroz ve ciddi sistemik dolaşım fonksiyon bozukluğu olanlarda gelişen fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. İki tipi vardır. Tip 1, ilerleyici böbrek yetmezliği ile gider. Hastalar iki hafta gibi çok kısa sürede kaybedilirler. Tip 2' de ise sürekli, daha yavaş seyirli bir dolaşım ve böbrek fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Karaciğer nakli her iki tip HRS içinde kesin tedavidir. Karaciğer nakli yapılana kadar veya nakil yapılmaya uygun olmayan hastalar için en uygun köprü tedavi terlipressin ve albumin tedavisidir. Çocuklarda karaciğer nakli sonrası böbrek fonksiyonları değişkenlik gösterir. Özellikle kalsinörin inhibitörlerinin tedavide oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (35).

## SONUÇ

Çocuklarda KKH birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık grubudur. İyi bir öykü ve fizik muayene ayırıcı tanıda dikkate değer bilgi verir. Ancak kesin tanı için özgül testlere ihtiyaç vardır. Herşeye rağmen etiyojisi bulunmayan bir grup hala mevcuttur. Hastalarda klinik seyir genelde benzerdir. Bu hastaların beslenme durumları, kemik metabolizması ve olası ek sorun getirecek önlenabilir hastalıklar için aşı programları yakın takip edilmelidir. Komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı ve gerekli durumlarda hastalara erken müdahale edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Taleb A, Ahmed A, El-Hennawy A, Pediatric Chronic Liver Diseases: A clinicopathological study from a tertiary care center. *Int J Pediatr.* 2019;7(4):9305-15.
2. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol.* 2015;7(3):392-405.
3. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol.* 1999;31(6):1006-13.
4. Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117(4):1147-54.
5. Doğum İstatistikleri. Erişim tarihi: 22 Nisan 2018: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>.
6. Gürlek-Gökçebay D, Gülerman HF, Arda N, Atavcı S. Evaluation of Infants with Neonatal Cholestasis: Experience of a Tertiary Referral Center in Turkey Türkiye Klinikleri *J Med Sci.* 2015;35(4):218-24.
7. Ergün O. Safra yolları atrezisi (Bilier atrezi), *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2017;3(ek sayı):46-55.
8. Flanigan PD. Biliary cysts. *Ann Surg.* 1975;182(5):635-43.

9. De Vries JS, de Vries S, Aronson DC, Bosman DK, Rauws EA, Bosma A et al. Choledochal cysts: age of presentation, symptoms, and late complications related to Todani's classification. *J Pediatr Surg.* 2002;37(11):1568-73.
10. Aytekin FÖ. Choledochal cysts. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8(4):144-48.
11. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):625-41.
12. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(1):26-35.
13. Bull LN, Thompson RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):657-69.
14. Folmer DE, van der Mark VA, Ho-Mok KS, Oude Elferink RP, Paulusma CC. Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of ATP8B1. *Hepatology.* 2009;50(5):1597-605.
15. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, Mckiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2019;11(5):450-63.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 21 Eylül 2017: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklardb/duyurular/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi\\_TR.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklardb/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf).
17. European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-85.
18. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology.* 2008;47(3):836-43.
19. Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis.* 2007;27(3):274-81.
20. Tursun S, Gülerman F. Wilson's disease in children: Analysis of 41 cases. *Turk J Clin Lab.* 2019;1(10):18-25.
21. Capone K, Azzam RK. Wilson's Disease: A review for the general pediatrician. *Pediatr Ann.* 2018;47(11):440-4.
22. Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring. *J Postgrad Med.* 2008;54(3):238-40.
23. Nadir hastalıklar. Erişim tarihi:28.04.2018: <https://nadirhastalik.wordpress.com/2018/04/28/wilson-hastaligi-nedir/>
24. Dalğıç B. Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının değerlendirilmesi. *STED.* 2002;11(5):173-6.
25. Uğraş M, Küçük Ö, Biçer S, Vitrinel A. Non alcoholic fatty liver disease in children, *Bozok Tıp Derg.* 2014;4(1):55-61.
26. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol.* 2007;46(6):1133-42.
27. Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60.
28. Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int.* 2011;31(10):1424-31.
29. Debray FG, Lambert M, Mitchell GA. Disorders of mitochondrial function. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(4):471-82.
30. Rahman S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):659-73.
31. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J et al. ESPEN guidelines on

- enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr. 2006;25(2):285-94.
32. Tsouka A, McLin VA. Complications of chronic liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(3):262-7.
33. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the baveno v consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Pediatr Transplant. 2012;16(5):426-37.
34. Bağlar E, Türkay C. Hepatopulmoner sendrom. Güncel Gastroenteroloji. 2012;16(2):147-55.
35. Yılmaz E, Dinçel N, Bulut İ, Mir S. Hepatorenal syndrome. Çağdaş Tıp Dergisi. 2014;4(2):106-13.