

16. BÖLÜM / CHAPTER 16

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLAN ÇOCUĞUN İZLEMİ VE TOPLUMDA BAKIMI

FOLLOW-UP AND COMMUNITY CARE OF THE CHILD WITH CHRONIC LIVER DISEASE

Zerrin ÖNAL¹, Özlem DURMAZ²

¹Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: onalzerrin@gmail.com

²Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: odsuoglu@istanbul.edu.tr

DOI: 10.26650/B/CH32.2024.010.016

ÖZ

Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer parankiminde ilerleyici hasar ve rejenerasyon sonucunda fibrozis gelişmesi ile geri dönüşümü olmayan değişikliklerin oluştuğu ve sonuçta sirozun ortaya çıkabildiği bir süreçtir. Çocukluk yaş grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Prognozu ve tedavisi, hastalığın etiyojisine bağlıdır. Etiyoloji tedavi edilebilir olanların yanı sıra potansiyel olarak tedavi edilebilir veya tedavi edilemez hastalıkları içerir. Hedefilerleyici karaciğerin hastalığının önlenmesi veya ilerleme hızının yavaşlatılmasıdır. Çocuklarda kronik karaciğer hastalığı, sağlık hizmeti veren ekip için zorlu bir dizi tıbbi ve psikososyal sorunu içerir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda en sık portal hipertansiyon ve /veya malnütrisyonun oluşturduğu komplikasyonlar gözlenir. Son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda özellikle beslenme sorunları mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkiler. Malnütrisyon fizyopatolojisi multifaktöriyeldir. Etkili bir şekilde yönetilmezse, bu durum karaciğer nakli öncesi sonrasında geç dönem sonuçları ve sağ kalımı önemli ölçüde etkiler. Optimal sonuçlara ulaşmak ve yüksek kaliteli pediatrik sağlık bakımı sağlamak için aşılama durumuna ve sağlık hizmetinin verildiği klinik ortama dikkat edilmesi elzemdir. Kronik hastalığın getirdiği sorunlar, çocuklarda ve ebeveynlerde yaşam kalitesinde bozulma ve azalmayla birlikte tedaviye uyum zorluğunu da beraberinde getirir. Kronik karaciğer hastalığına bağlı gelişebilecek tıbbi ve psikososyal komplikasyonlar sağ kalımı ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyeceğinden bunların ön görülmesi, önlenmesi ve kontrol edilmesi çok önemlidir. Bunun için kronik karaciğer hastalığı olan çocuğun yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, kronik karaciğer hastalığı, komplikasyon, yönetim, izlem

ABSTRACT

Chronic liver disease is characterized by irreversible changes in liver parenchyma accompanied by progressive damage and regeneration resulting in fibrosis and possible cirrhosis. Chronic liver disease is an important cause of morbidity and mortality in childhood. Therefore, its prognosis and treatment depend on the diagnosis of the underlying disease including potentially treatable or incurable diseases. Management is aimed at preventing or slowing down the progression of liver disease. Pediatric chronic liver disease involves a wide range of medical and psychosocial challenges for the healthcare team. Portal hypertension-related complications and those caused by malnutrition are common. Nutritional problems directly affect mortality and morbidity in children with end-stage liver disease. The pathophysiology of malnutrition is multifactorial and, if not managed efficiently, worsens long-term outcomes and survival before and after liver transplantation. Vaccination status should be reviewed carefully, and healthcare should be provided in the optimal clinical setting, to optimize outcomes and ensure high-quality pediatric care. Issues associated with chronic liver disease lead to difficulty in patient compliance to the treatment, as well as disease progression and decrease in the life quality of patients and their parents. Since possible medical and psychosocial complications associated with chronic liver disease directly affect survival and quality of life, timely prediction, prevention, and control is very crucial. To achieve this, a multidisciplinary approach is ideal.

Keywords: Pediatric patients, chronic liver disease, complication, management, follow-up

Extended Abstract

Chronic liver disease may develop due to a genetic, metabolic, and autoimmune predisposition; (viral) infection; hypoxia; toxicity of drugs; total parenteral nutrition; obesity; congestion; hypoperfusion; or systemic diseases. However, in 5%–15% of patients, its etiology cannot be clarified. The clinical findings of chronic liver disease may be specific and distinctive, yet sometimes they can be nonspecific such as malnutrition, anorexia, pallor, fatigue, and abdominal pain. Chronic liver disease are manifested by jaundice, pruritus, skin lesions (xanthoma, palmar erythema, ecchymosis, and spider angioma), clubbing, edema, petechiae, acholic stool, dark urine, agitation, somnolence, dyspnea, cyanosis, osteopenia, osteoporosis, hepatomegaly, or splenomegaly. Extrahepatic manifestation of chronic liver disease due to portal hypertension includes ascites and gastrointestinal system bleeding, as well as renal failure. Thus, it is important to take a detailed medical history and physical examination as well as specific evaluation of these signs and symptoms. Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease (PELD) scoring systems may indicate prognostic implications based on objective information about functions of the native liver and the ideal timing of transplantation. To decrease morbidity and mortality, early diagnosis of disease-related complications is important. Portal hypertension develops as a result of cirrhotic changes in the liver, and the associated variceal veins can lead to life-threatening bleeding, which requires immediate stabilization by somatostatin analogs and other vasoactive agents. As soon as stabilization is maintained, endoscopic interventions should be performed. In case of medical treatment failure, salvage treatment can be carried out by surgical or interventional radiologic methods. The risk of spontaneous bacterial peritonitis in patients with ascites are also a concern. During follow-up, ascites should be carefully examined, and to confirm their presence, abdominal ultrasound shall be performed. Differential diagnosis of ascites should be

verified by serum–ascites albumin gradient (calculated by subtraction of measured ascites albumin level from simultaneous blood albumin value) upon confirmed ascite development. Additionally, ascites samples should be sent for microbiological analysis for culture and PCR. In patients with chronic liver disease, the first symptom of peritonitis can be either fever or abdominal pain per se. Especially in cholestatic liver diseases, pruritus significantly reduces the quality of life. Medical and surgical interventions targeting its alleviation should be evaluated on a case-by-case basis, and biliary diversion or liver transplantation can be planned as indicated. Treatment of malnutrition is another important issue in patients with chronic liver disease as it significantly affects mortality and morbidity including for those scheduled for transplantation. Nutritional support should be provided appropriately, and growth monitoring should be a part of routine follow-up. Fat-soluble vitamin supplementation should be administered, especially in cholestatic patients. Hepatic encephalopathy (HE) is another life-threatening complication triggered by infections, constipation, and variceal bleeding. HE is an absolute indication for liver transplantation despite improvement with conservative treatment, but not an urgent indication of acute liver failure. HE has various neurological and psychiatric symptoms. In young children, agitation and drowsiness may be the first sign. In older children, decreased school performance, sleep disorders, behavioral changes, regression in cognitive skills, personality changes, depression, and speech disorders can be seen. Thus, awareness of HE is very critical during follow-up. Pulmonary complications due to portal hypertension should be considered in patients with dyspnea, cyanosis, and decreased effort capacity. Contrast-enhanced echocardiography should be considered as a first-line investigation. During follow-up of children with chronic liver disease, immunizations must be reviewed and completed as full immunization before liver transplantation is essential. The accelerated vaccination program should be implemented when necessary. In order to protect chronic liver patients from sarcopenia and to prevent bone mass loss, regular physical activity should be accompanied by proper nutrition. Exercise programs should be patient-specific, and muscle mass should be evaluated beforehand. Physical activities should be sustainable and feasible. Resistance and endurance exercises should be planned together with the patients. In children and adolescents, school performance is an important functional aspect. Complication by cognitive retardation, decrease in school performance, and absenteeism. Ensuring attendance to school with appropriate support from childhood to adolescence and adulthood is one of the most important goals. For ensure effective integration to the society, supportive medical and psychosocial programs should be provided to the patients and their parents. Though a holistic multidisciplinary approach toward this goal is essential, the management of patients should be patient-centered and individualized.

1. Genel Bilgiler

Portal Hipertansiyon

Karaciğerde ortaya çıkan kalıcı değişiklikler sonucunda gelişen siroz, kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon (PHT) oluşmasına neden olur. Sirozlu olguların %40 kadarı uzun süre asemptomatik olabilir; bununla birlikte, komplikasyonlar geliştiğinde, karaciğer nakline veya mortaliteye yol açan ilerleyici durum olma hali tipiktir. Varis ve asit yokluğunda 1 yıllık mortalite %1 iken, varis veya asit varlığında 1 yıllık mortalite %20, gastrointestinal kanamada ise 1 yıllık mortalite %57'dir. Gastroözofageal varisler sirozlu olguların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve varis varlığı PHT ciddiyeti ile ilişkilidir. Kronik karaciğer hastalığında (KKH) kan akımında artış ve/veya kan akımına karşı direncin artması portal ven basıncı arttırarak PHT'ye neden olur. Portal hipertansiyonun bulguları; splenomegali, varis gelişimi ve sinüzoidal basıncın arttığı durumlarda, asittir. Portal hipertansiyon bulguları gelişen KKH dekompanse siroz olarak adlandırılır (1-3). İleri evrelerde PHT'ye bağlı kanama, asit ve ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar gözlenir. Portal hipertansiyona bağlı kanama yaşamı tehdit eden tıbbi bir acil durum olup en sık özofagus varislerinden kaynaklanır. Portal hipertansiyon gelişen hastalarda varis kanamasının önlenmesi önemlidir. Varislerin tanısı ve değerlendirilmesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi kullanılır. Ayrıca eş zamanlı olarak band ligasyonu veya skleroterapi gibi endoskopik tedaviler de uygulanabilir. Kanama durumunda kanamanın kontrolü sağlanarak tekrarlayan kanamaların önlenmesi hedeflenmelidir. Gastrointestinal kanamanın yönetiminde genellikle farmakolojik ve endoskopik tedaviler kullanılmakla beraber bunların yeterli olmadığı durumlarda mekanik, radyolojik ve cerrahi yöntemler de kullanılabilir (4, 5).

Asit

Peritonda seröz özellikte sıvının birikmesidir. Asit örneklemesinde; serum-asit albümin farkının (SAAG) $\geq 1,1$ gr/dl olması, PHT'ye bağlı asit (%97) olduğunu düşündür. Asit, sirozlu olguların tanıdan sonraki 10 yıl içinde yaklaşık %60'ında ortaya çıkan sirozun en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. KKH'de asit ve hiponatremi varlığı sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerdir. Asit gelişimi, sirozun doğal seyrinde bir dönüm noktasıdır ve 3 yıl içinde %50 mortalite ile kötü prognozu öngörmektedir. Asit tedavisinde; diyetteki sodyum ve sıvı kısıtlaması ile birlikte diüretik tedavisi planlanır. Sıvı kısıtlaması özellikle dilüsyonel hiponatremi geliştiğinde (Na < 125 mEq/L) önemlidir. Diüretik tedavisi sırasında sıvı kaybının fazla olması plazma hacminin azalmasına ve böbrek işlevlerinin bozulmasına neden olabilir. Bunun için tedavi sırasında; üre, kreatinin, serum elektrolitleri ve idrar sodyumu izlenmelidir. Sadece böbrek işlevlerinde bozulmanın eşlik ettiği durumlarda, ağır hipoalbuminemi ile birlikte olduğunda yada solunum sıkıntısına yol açıp diğer tedavi yaklaşımlarının hiçbirine yanıt vermediğinde parenteral albümin ile tedavi edilir (1, 5, 6).

Hepatik Ensefalopati

Karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şantlar sonucunda karaciğerin detoksifikasyon işlevinin aksamasına bağlı olarak ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir tablodur. KKH olan çocukların %50'sinde minimal hepatik ensefalopati (HE) vardır. Minimal HE'nin tek bulgusu okul yada mesleki performansda azalma olabilir. Santral sinir sistemi disfonksiyonunun göstergesidir. Patogenezinde amonyak önemli bir faktör olmakla beraber, merkaptanlar, kısa ve orta zincirli yağ asitleri, fenoller, metionin türevleri, serebral kan akımı ve plazma aminoasit dengesi gibi birden fazla faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Hepatik ensefalopati subklinik değişikliklerden komaya kadar çeşitli nörolojik ve psikiyatrik belirtiler ile kendini gösterebileceğinden tanısı için yüksek şüphe indeksi gerekir. Küçük çocuklarda değerlendirmek zordur. Uyku hali veya ajitasyon ilk bulgu olabilir. Büyük çocuklarda okul başarısında azalma, uyku bozuklukları, davranış değişikliği, bilişsel becerilerde gerileme, kişilik değişikliği, depresyon, konuşma bozuklukları görülebilir. Hepatik ensefalopatinin ilerlemesi ile 'flapping tremor' (asteriksiz) bulgusu ortaya çıkar. Bu bulgu, el bileği ekstansiyona getirilip bırakıldığında fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinin spontan, ardışık olarak görülmesidir. (2, 7, 6). İstirahatte titreme yoktur, ancak istemli hareket sırasında ortaya çıkar. Evre 2-3 ensefalopatide derin tendon refleksleri artmış olabilir, ancak daha geç evrelerde kaslar gevşer ve refleksler kaybolur. Hiperventilasyon kötü prognoza işaret eder. Tedaviye erken başlanabilmesi için minimal HE'nin tanınması önemlidir. Hipertoni, hiperrefleksi, hipotoni ve arefleksi ile çocuk komaya doğru ilerleyebilir. Hepatik ensefalopati; çocuğun refleksleri, nörolojik bulguları ve elektroensefalografi (EEG) değişikliklerine göre değerlendirilir (Tablo 1). Bu evreleme küçük çocukları değerlendirmede yeterli değildir.

Evre	Klinik bulgu	Refleksler	Nörolojik bulgular	EEG değişiklikleri
1	Huzursuzluk, kişilik değişikliği, hafif düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, konfüzyon, unutkanlık, ortanyasyonda bozulma	Normal	Tremor, yazıda bozulma, psikometrik testlerde anormal bulgu	Yok yada diffüz yavaşlama, teta ritmi, trifazik dalga
2	Uykuya meyil, uyuşukluk, uygunsuz davranış, davranış ve ruh hali değişikliği	Hiperrefleksi	Dizartri, ataksi	Genel yavaşlama, trifazik dalga
3	Büyük çocuklarda stupor; sadece basit emirlere yanıt vardır, küçük çocuklarda uyandırılabilir uyku hali	Hiperrefleksi Babinski bulgusu	Kaslarda rijidite	Anormal genel yavaşlama trifazik dalga
4	Koma Ağrılı uyaranla uyandırılıyorsa 4a Uyandırılmıyorsa 4b	Arefleksi	Deserebre Dekortike	Çok yavaş delta aktivitesi

Hepatik ensefalopati gelişiminde enfeksiyon, gastrointestinal kanama, dehidratasyon, kabızlık, elektrolit dengesizlikleri, ilaçlar tetikleyici rol oynar. Hepatif ensefalopati tedavisi; potansiyel hızlandırıcı faktörlere yönelik önleyici bir yaklaşımı, bağırsaktan amonyağın üretimini ve emilimini azaltmak için tıbbi tedaviyi ve cerrahi veya girişimsel radyolojik tedavileri içerir (7-9). Karaciğer transplantasyonunun gerekip gerekmediğini ve ne zaman gerekli olduğunu belirlemek için nörolojik bozukluğun ciddiyetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Çocukluk çağının büyüme çağı olduğu unutulmamalı bu yüzden gereksiz protein kısıtlaması yapılmamalıdır. Günlük protein alımı 1.2-1.5 g/kg'den az olmamalıdır (9-12). Proteinin süt ürünleri ve bitkisel kaynaklardan sağlanması ensefalopati yönünden daha güvenlidir.

Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS) KKH veya PHT bağlı gelişen bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar (İPVD) ya da pulmoner arter ile pulmoner venöz sistem arasındaki arteriovenöz şantlar sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Sirozlu çocuklarda HPS hafif, orta ve ağır formda görülebilir. Prevalansı %3- %20 arasında değişmektedir. HPS derecesi karaciğer hastalığının şiddeti ile eşit olmayabilir. Hepatopulmoner sendrom pulmoner prekapiller ve kapiller damarlarda dilatasyonların yanısıra plevral ve pulmoner arteriovenöz şantlarda da görülebilmektedir. Temel sorun yetersiz oksijenasyona yol açan İPVD gelişmesidir. İntrapulmoner vasküler dilatasyon gelişiminde hasarlı karaciğerin pulmoner vazodilatasyona yol açan maddeleri temizleyememesi, karaciğerden salınan vazodilatatör maddelerde artış ve vazokonstriktör maddelerin inhibe edilmesi rol oynar. Esas rol oynayan mediatör nitrik oksittir (NO). Normalde 8-15 mikron çapında olan arteryel kapiller HPS'de 15-100 mikron çapına kadar dilate olur. Bu kapiller dilatasyona bağlı ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve oksijen difüzyon kapasitesinde azalma gelişir. Klinik belirtiler erken evrede hafiftir. Genellikle çabuk yorulma, dispne ve/veya siyanoz başlangıç semptomudur. Ayrıca çomak parmak, ve spider anjiom görülebilir. Dispne daha çok oturur pozisyonda veya ayakta (platipne) gözlenir. Çocuk sırustü yatarken daha rahattır. Ortodeksi olarak tanımlanan, yatar pozisyondan oturur pozisyona geçildiğinde oksijen satürasyonunda %5'lik yada 4 mmHg'lık azalma HPS için tipik bulgudur. Bozulmuş oksijenasyonun en duyarlı göstergesi oda havasında bakılan alveolo-arteryel oksijen gradiyentinin (A-a oksijen gradiyenti) 15 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Parsiyel arteryel oksijen basıncının (PaO₂) 80 mmHg'nın altında olması da bozulmuş oksijenasyonu gösterir (1, 4, 10). Kontrast ekokardiyografi (EKO) HPS'nin birinci basamak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Düşük dereceli intrapulmoner şantlar birçok karaciğer hastasında görülmekteyse de şant miktarının fazla olduğu ağır hepatoplumoner sendromlu çocuklarda mortalite yüksektir. Karaciğer nakli tek etkin tedavi şeklidir (6, 10, 13).

Portopulmoner Hipertansiyon

Portal hipertansiyona bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon portopulmoner hipertansiyon (PPHT) olarak adlandırılır. Portopulmoner hipertansiyon, çocukluk çağında yeterince tanınmadığından, semptomlar çok belirgin olduğunda sıklıkla tanı alırlar. Bu yüzden sıklığı küçük vaka serileri ile sınırlıdır. portopulmoner hipertansiyon; pulmoner dolaşımdaki vazokonstriktörlerin etkisi ile pulmoner arter basıncının artması sonucunda sağ ventrikül işlevlerinin bozulması durumudur. Patogenezinde; portosistemik şantlarla akciğer dolaşımına ulaşan, karaciğer tarafından yıkılamayan vazokonstriktör mediatörler suçlanmaktadır. Erken dönemde klinik bulgu vermez. Daha ileri dönemde ortaya çıkan başlangıç belirtisi efor dispnesidir. Senkop, göğüs ağrısı, halsizlik, hemoptizi de görülebilir. Fizik muayenede sistolik üfürüm, S2 sertleşmesi ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Tarama testi olarak transtorasik EKO kullanılır ve EKO'da sağ ventrikül sistolik basıncının yüksek bulunması uyarıcıdır; bu bulgunun saptandığı durumlarda pulmoner arter basıncını öngörmeye yönelik ileri kardiyo-lojik değerlendirme gerekir. Tedavide spesifik olarak vazodilatör olan NO, prostasiklin analogu (epoprostenol, iloprost), endotelin-1 reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) kullanılsa da çocuklarda bu konudaki veriler yeterli değildir. Hafif/orta şiddette PPHT'nin karaciğer nakli ile düzelmesi beklenir, ancak ağır vakalarda düzelme beklenmez, nakil sonrası mortalite yüksektir (10, 13, 14).

Hepatorenal Sendrom

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda dekompanasyonun ilerlemesiyle birlikte işlevsel böbrek yetmezliği gelişmesi hepatorenal sendrom (HRS) olarak adlandırılır. Son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda renal disfonksiyon ve HRS geniş serileri içermeyen vaka raporları şeklinde bildirilmiştir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan çocuklarda HRS'nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Dekompanse sirozun erken evresinde renal vazodilatör faktörlerin (başlıca prostaglandinler) artmış sentezi sayesinde böbrek perfüzyonu korunurken geç dönemde vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonu, renal vazodilatör faktörlerin üretiminde azalma veya her ikisi sonucunda HRS gelişir. Splanknik alan ise vazodilatörlerin lokal üretimini artırması sonucu vazokonstriktörlerin etkisinden korunur. Splanknik vazodilatasyon, mezenterik anjiogenezis, etkisiyle efektif kan volümünde ve böbrek perfüzyonunda azalma renin anjiotensin sistemini aktive eder. HRS'a yönelik tedavi yaklaşımları da bu süreci kırmayı hedefler. Tanı için 6 major kriter gerekli olup ilave kriterler de eşlik edebilir (Tablo 2) (10, 14, 15). Hiponatremiye eğilim ve yaşa uygun kreatinin değerinde artışın birlikte olması tipiktir.

Tablo 2. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri	
Major kriterler	İlave kriterler
Siroz ve asit olması Serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL veya 24 saat kreatinin klirensi <40 ml/dak Albümin desteği ve diüretik tedavinin kesilmesine 48 saat içinde yanıt alınmaması Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı veya nefrotoksik ajan kullanımının olmaması Parankimal böbrek hastalığının olmaması Renal ultrasonografide tıkaçıcı üropatinin olmaması	Serum sodyum <130 meq/l İdrar hacmi <500 ml/gün İdrar sodyumu < 10 meq/l İdrar osmolaritesi>plazma osmolaritesi İdrar eritrosit sayısı <50 her büyük büyütmede

Farklı özellikleri ve prognozları olan iki tip HRS bulunmaktadır. Tip 1’de 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatininini hızla artış göstererek erişkinlerde 2,5 mg/dl’nin üstüne çıkar veya kreatinin klirensi %50 azalarak 20 ml/dk’nın altına iner. Tip 2’de ise serum kreatininini devamlı ve yavaş artış gösterir. Tedavide öncelikle kullanılan nefrotoksik tedaviler kesilmelidir. Birinci basamak tedavi olarak splanknik arteriyel vazodilatasyonu önlemek için albumin ile birlikte vazokonstriktör ajanlar kullanılmalıdır. En çok vazopressin analogu terlipressin tercih edilmektedir. Vazopressin analogu ornipressin, somotastin analogu (oktreotid) ve alfa adrenerjik agonistler (midodrin, norepinefrin) HRS tedavisinde daha az sıklıkla tercih edilen tedavi seçenekleri içinde yer alır. KN, HRS’nin etkin tedavi yöntemidir (10, 15, 16).

Sirotik Kardiyomiyopati

Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili sistolik ve diastolik fonksiyonlarda bozulma ve elektrofizyolojik anormalliklerle karakterize kardiyak işlev bozukluğuna sirotik kardiyomiyopati (SKMP) denir. Sirotik kardiyomiyopatinin en erken bulgusu kalp kasının katılaşmasına bağlı sol ventrikül doluşunda gecikme sonucu ortaya çıkan diastolik disfonksiyondur. Sirotik karaciğer hastalığı olan çocuklarda SKMP ile ilişkili kardiyak değişiklikler sık, genelde hafif ve kolestaz ile ilişkili olup karaciğer nakli sonrası geri dönüşümlüdür. Daha geç ortaya çıkan sistolik disfonksiyon, özellikle farmakolojik ya da fiziksel stres ile ortaya çıkar ve hepatorenal sendrom gelişimini de kolaylaştırır (17). Portal hipertansiyonu olan Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada çocukların %18’inde latent SKMP saptanmıştır (18). Sirotik kardiyomiyopati bulguları olan çocuklar karaciğer nakli sonrası hastanede ve YBÜ’de daha uzun süre kalmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda SKMP’nin ilk bulgularından olan QTc uzaması çocukların %18-45’inde gözlenir. Tanıda fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi ve EKO’dan yararlanır. Belirgin sol ventrikül yetmezliğinin olmaması, diastolik ve/veya sistolik işlev bozukluğu, elektrofizyolojik bozukluklar (tipik olarak EKG’de QT uzaması) ile tanı konur. Erken tanı, hastada invaziv işlemler ve stres yaratan durumlarda ortaya çıkacak dekompanseasyon yönünden önlemlerin alınabilmesi açısından ve karaciğer

nakli sırasında ve sonrasında komplikasyonların azaltılmasında önemlidir. Klinikte β -adrenerjik blokaj ve destekleyici tedavi önerilmiş olmasına rağmen özgün medikal tedavi yoktur. Karaciğer nakli etkili tek tedavi yöntemidir (10, 16-18).

Osteodistrofi

Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili kemik hastalığı hepatik osteodistrofi (HOD) olarak adlandırılır ve osteoporoz ve osteomalaziyi kapsar. Kemik materyalini ve büyüme plakalarını etkiler. Çocuklarda düşük kemik kütlesi, kırıklar, raşitizm, omurga anormallikleri ve büyüme geriliği gelişmesinde rol alır. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi genellikle düşüktür. Hepatik osteodistrofi özellikle kolestatik hastalıklar olmak üzere KKH'lerin %30'unu etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Patogenezi multifaktoriyeldir. Başlıca; D vitamini eksikliği ve kalsiyum emilim bozuklukları, K vitamini eksikliği, genetik faktörler, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) eksikliği, hiperbilirubinemi, hipogonadizm, gonadal hormon eksiklikleri, ilaçlar (öz. steroid, antiviral) fibronektin ve leptin aktivitesinde azalma, sitokin-kemik etkileşimi, malnütrisyon, sedanter yaşam, hiperhomosisteinemi, rol almaktadır. Osteoporoz kemik kütlesinde azalma, osteomalazi ise kemik mineralizasyonun azalmasıdır. Kolestatik KKH olanlarda osteoporoz daha sık gözlenir. Kolestatik bebeklerde açıklanamayan huzursuzluk tablosunda kırıktan şüphe edilmelidir. Vertebra kırıkları asemptomatik de olabilir. İzlemede hastalar kırık riskini belirlemek için 6-12 ayda bir kemik dansitometrisi ile taranmalıdır (10, 16, 19, 20).

Hematolojik Sorunlar

Hematolojik bulgular KKH'de siktir. En sık koagulopati, anemi ve trombositopeni gözlenir. Hematolojik sorunlar KKH hastalığının kompanse veya dekompanse evrede olmasına göre %6-84 sıklıkta gözlenir. Patogeneizde; splenomegaliye bağlı tüm kan hücrelerinin splenik sekestrasyonu ve yıkımı (hipersplenizm), trombopoetin sentezinde azalma, eritropoetin sentezinde azalma, prokoagülan proteinlerin (faktör II, V, VII, IX, X, XI) sentezinin azalması, fibrinojen fonksiyon bozukluğu, antitrombin III, protein C ve S sentezinde azalma, malnütrisyon, malabsorpsiyon, kan kaybı, enfeksiyonlar ve hemolitik anemi rol oynar. Protrombin zamanı (PT) ve PT'yi standart hale getirmek için geliştirilmiş INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) KKH şiddetini göstermede önemlidir. Uzun süreli PT/INR'de parenteral K vitamini takviyesi yapılmalıdır. Çocuklara haftada üç gün, günde bir kez 2-10 mg intravenöz, ya da haftada 5-10 mg intramüsküler K vitamini yapılması önerilmektedir. İnvazif işlemler veya kanama anında gereklilik halinde taze dondurulmuş plazma, kriyopresipitat, trombosit transfüzyonu, rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) verilebilir (6, 10, 21).

Kaşıntı

Çocuklarda karaciğer hastalığından kaynaklanan kaşıntı sık gözlenir. Kaşıntının sıklığı ve şiddeti, kolestazın altında yatan nedene göre değişir. Çocuklarda, Alagille sendromu, progresif ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC) da çok şiddetli olup biliyer atrezi ve sklerozan kolanjitte de, şiddetli kaşıntı gözlenir. Ancak karaciğer kaynaklı kaşıntının her zaman sarılık ile beraber olmayabileceğinin bilinmemesi nedeniyle bazı hastalar dermatolojiye başvurabilir. Bu da tanı gecikmesine yol açar. İntrahepatik hastalıklarda daha sık görülmekle beraber kolestatik hastalıkların hepsinde kaşıntı görülmez. Kaşıntı günlük aktivite, uyku, okul performansını etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. Kaşıntı ile ilişkili ekskoriyasyon yaralara, ciltte hiperkeratinizasyona ve enfeksiyona yol açar. Özellikle ergenlerde kaşıntının psikososyal etkileri, hastanın kendisine zarar vermesine neden olabilir. Ursodeoksikolik asit, kolik asit, safra sekestrasyon ajanları, rifampisin gibi ajanlar, kolereziyi uyarmaları veya safra asidi havuzunun bileşimini değiştirebilmeleri nedeniyle sık kullanılmaktadır. Ayrıca antihistaminikler, fenobarbital ve opioid antagonistlerinden de tedavide faydalanılır. Ancak bu ilaçlara yanıt yetersiz olabilmektedir. Son zamanlarda ileal safra asidi taşıyıcısının (IBAT) inhibe edilmesine yönelik yeni araştırmalar ümit vericidir. İleal safra asidi taşıyıcısı inhibitörlerinin, safra asitlerinin kolestatik karaciğere dönüşünü azaltarak, safra asidi birikiminin hepatotoksisite ve kolanjiyopatiye sebep olarak yaptığı karaciğer hasarını azaltabileceği veya geciktirebileceği düşünülmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli kaşıntısı olan seçilmiş olgularda parsiyel eksternal/internal biliyer diversiyon faydalı olabilir. Dirençli kaşıntısı olan çocuklarda karaciğer nakli de etkili bir tedavi seçeneğidir (10, 22-24).

Malnütrisyon

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda malnütrisyon sıklığı %65-100 olarak bildirilmektedir. Çocukluk döneminde büyüme devam ederken ilave kronik hastalık varlığı beslenme ihtiyaçlarının belirlenmesini karmaşık hale getirmektedir. Özellikle kolestatik KKH' de ciddi nutrisyonel sorunlar daha sık gözlenir. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon; yaşam kalitesi, morbidite ve mortaliteyi ciddi etkilemektedir. Bu nedenle; nutrisyonel durumun iyi değerlendirilmesi ve nutrisyonel tedaviye ihtiyacı olan çocuklara uygun desteğin sağlanması asıl hastalık tedavisinin bir parçası olmalıdır. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon başlıca şu faktörlere bağlı olarak gelişir; artmış besin gereksinimi, azalmış besin alımı, iştah bozuklukları, mide boşalmasının gecikmesinden dolayı erken doyma, asit veya hepatomegali ve/veya splenomegali varlığında gastroözofageal reflü veya gastrik çıkış yolunda tıkanıklık oluşması, besin metabolizmasında değişim, sindirim ve emilimin bozulmasıdır (mal dijeksiyon/malabsorpsiyon). Malnütrisyon, işlemlere bağlı gereğinden fazla açlık, gereksiz protein kısıtlamaları, tadı kötü mamalarla beslenmek gibi iyatrojenik olarak da ortaya çıkabileceğinden özellikle bunlara dikkat etmek önemlidir (10, 25-28).

Hepatosellüler Karsinom

Sirozlu çocuklarda malign karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinom (HCC) sıklığı artmıştır. Özellikle; genetik (progresif ailevi intrahepatik kolestaz/ PFIC2, PFIC3, PFIC4, Alagille sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği), metabolik (tirozinemi, glikojen depo hastalığı tip I, III, IV) ve vasküler (konjenital portosistemik şantlar), enfeksiyöz nedenler (hepatit B,C), biliyer atrezi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı en sık predispozan faktörlerdir. Çocukluk çağı HCC>sinde siroz bir risk faktörüdür ancak %26-62 hastada siroz yoktur. Budd Chiari sendromu, Wilson hastalığı ve otoimmün hepatitte de HCC vakaları bildirilmiştir. Çocukların çoğu (%87) beş yaşından büyüktür. Pediatrik HCC genellikle semptomsuz veya minimal semptomlarla gelişir. En sık semptomu karında şişkinlik, kitle, iştahsızlık ve ağrı olup KKH semptom ve bulgularına eşlik eder. Ancak pediatrik HCC'lerin yarısının görüntüleme de tesadüfen saptandığı unutulmamalıdır. Alfa-fetoprotein düzeyleri ancak %50 olguda yüksektir, normal olması HCC'yi dışlamaz. Sirozlu çocuklarda HCC tespit edildiğinde, karaciğer nakli tedavi seçeneğidir ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu yüzden KKH olan çocukları HCC açısından rutin izlem gerekmektedir. Hepatosellüler karsinom ultrasonografi gibi noninvaziv tanı yöntemleriyle erken teşhis edilebilir. Şüpheli durumlarda histopatolojik değerlendirme gerekir. Fokal nodüler hiperplazi gibi selim kabul edilen durumlarda da uzun vadede tümör transformasyonu gelişebileceği için izlem önemlidir (29-31).

2. İzlem Prensipleri

Kronik karaciğer hastalığının etiolojisinin belirlenmesi bu hastalarda hedefe yönelik tedaviye olanak verir (Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, kronik hepatit B&C gibi). Hedefe yönelik tedavi alanlar da dahil olmak üzere tüm hastalarda KKH bağlı oluşabilecek PHT ve diğer komplikasyonların izlenmesi ve gecikilmeden etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Yaşam kalitesini iyileştirmek ve uygun zamanda transplantasyon yapılmasını sağlamak önemlidir.

Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların objektif olarak izlenmesinde prognozu belirleme ve transplantasyon zamanlamasına karar vermek için skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar; çocukların kendi karaciğerleri ile sağkalım beklentisini öngörmeye yarayan Child-Turcotte-Pugh (CTP) ve PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) & MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlama sistemleridir. On iki yaşından küçük hastalarda PELD, daha büyüklerde ise MELD skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3,4). Sağ kalım beklentisi CHILD B evresindeki çocuklarda bir yıllık % 95 iken 5 yıllık %75, CHILD C evresindeki çocuklarda ise bir yıllık %85 iken, 5 yıllık sağ kalım %50'ye düşer.

Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi			
Puan	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif	orta-ağır
Asit	Yok	Kontrollü	orta-ağır
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Kolestatik hastalık bilirubin (mg/dl)	<4	4-10	>10
Albumin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT uzama (sn) veya INR	1-3 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Evre A: 5-6 puan, Evre B: 7-9 puan, Evre C: 10-15 puan			

Tablo 4. PELD & MELD skorlama sistemi	
PELD (Pediatric End Stage Liver Disease)	$(0,436 \times \text{yaş} (<1 \text{ yıl})) - (0,687 \times \log(\text{albümin g/dl})) + (0,480 \times \log(\text{total bilirubin mg/dl})) + (1,857 \times \log(\text{INR})) + (0,667 \times \text{büyüme geriliği} (<-2 \text{ SD}))$
MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	$0,957 \times \log(\text{kreatin}) + 0,378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1,12 \times \log(\text{INR}) + 0,643 \times 10$

Prognostik modeller, hastalık şiddetini ve sağ kalımı tahmin etmenin yanı sıra spesifik tıbbi müdahalelerle ilgili kararlar vermek için de faydalıdır (32-34). Child-Turcotte-Pugh skorlaması yaygın olarak kullanılmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Aslında CTP yetişkinlerde portal hipertansif kanama riskini tahmin etmek için tasarlanmış olup asit ve ensefalopati subjektif olarak değerlendirilmektedir. Bu iki bulgudaki anormallik derecesinin niceliği, gözlemciden gözlemciye, saptanma yöntemine ve tıbbi müdahale ile büyük ölçüde değişebilir. INR artışı veya albümin azalmasının sürekliliğini değerlendirmez. MELD & PELD skorlama sistemi özellikle transplantasyon yapılacak bireylerde kadavra organ dağıtımı açısından daha objektif verilere dayanan bir değerlendirme yapılabilmesine olanak sağlamıştır. MELD&PELD skoru karaciğer nakli öncesi 3 aylık mortalite olasılığını öngörmek üzere geliştirilmiştir. Son yıllarda MELD skorlamasında değerlendirilen parametrelere serum sodyum değeri de eklenerek MELD-Na geliştirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların izlemi genellikle yaş grubu, altta yatan hastalık, prognostik skorlama sistemlerine göre hastalığın evresi, eşlik eden diğer sistem bulguları veya komplikasyonlara göre değişmekle beraber stabil olan çocuklarda 3 ayda bir yapılır. Kontrollerde CTP, PELD&MELD skorlamaları tekrarlanmalı, malnütrisyon açısından değerlendirme yapılmalı ve bağışıklık durumu gözden geçirilmelidir. Özellikle PHT komplikasyonlarına ait bulgular değerlendirilmeli, varislerin derecesine ve endoskopik girişim yapılmasına göre 2 hafta-1 yıl arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi tekrarlanmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı, HCC açısından risk oluşturduğu için en az yılda bir kez abdominal ultrasonografi ve serum AFP ölçümü ile düzenli tarama

yapılmalıdır. Her fizik muayenede nutrisyonel durum değerlendirilmelidir. Antropometrik ölçümlerde asit ve /veya organomegali ağırlıkta yanıltıcı olduğundan uzunluk (<2 yaş) veya boy (>2 yaş) ağırlıktan daha anlamlıdır. Yetersiz büyüme (bodurluk) kronik malnütrisyon açısından yol gösterici olup uzunluk/yükseklik ölçümleri ile kronik malnütrisyon saptanabilir. Akut malnütrisyonda üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ve triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK), kısa süreli beslenme değişikliklerine hassas olup KKH komplikasyonlarından etkilenmesi daha az olduğu için faydalıdır. Üst orta kol çevresi kas kütlesi ve yağ dokusunu, TDKK ise yağ dokusunu yansıtır. Antropometrinin sıklığı yetersiz beslenmenin şiddetine göre 2 hafta-3 ay arasında tekrarlanmalıdır, tek bir ölçüm değil seri ölçümler yapılmalıdır (35-38).

Kronik Karaciğer Hastalarında Beslenme, Vitamin Desteği ve Genel İlaç Kullanma İlkeleri

Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların beslenme değerlendirilmesinde; çocuğun diyeti ve beslenme durumu gözden geçirilerek kişiselleştirilmiş diyet reçeteleri ve beslenme müdahaleleri planlanmalıdır. Beslenme durumunun değerlendirilmesi rutin muayenenin bir parçası olmalıdır. Değerlendirmede; öykü, fizik muayene, antropometrik ölçümler, üç günlük besin tüketim kaydı ve laboratuvar testleri kullanılır. Yaşamın ilk yıllarında normal büyüme için daha yüksek kalori gereksinimi olduğu ayrıca nörolojik gelişim için de beslenmenin önemli olduğu unutulmamalıdır. Yeterli kalori, vitamin ve mineral desteği sağlanmalıdır. Sarkopeni (kas kaybı) prognozu olumsuz etkiler, motor gelişim geriliğine sebep olur. Yağ emilim bozukluğu özellikle kolestatik hastalıklarda gözlenir. Yağda eriyen vitaminlerin nörolojik gelişim, kemik ve diş sağlığı üzerine önemli etkileri olduğundan yeterli destek sağlanmalıdır. Uygun erken müdahale yapılmazsa, deri döküntüsü, periferik nöropati, raşitizm, tekrarlayan kırıklar, morarma gibi yağda çözünen vitamin veya esansiyel yağ asidi eksikliklerinin belirtilerine sıklıkla rastlanır. Beslenme, sağlıklı çocuklarla benzer içerikte başlanmalı, kalori gereksinimleri >130 (%140-200) olarak düzenmelidir. Enerjinin ~%40'ının yağdan (kolestazın şiddetine bağlı değişir) %40-60'ının karbohidrattan sağlanması hedeflenmelidir. Düşük proteinli diyetlerden kaçınılmalıdır. Ensefalopati durumunda bile protein içeriği 1gr/kg'dan az olmamalı, diyetdeki proteinin bitkisel kaynaklar ve süt ürünlerinden sağlanmasına öncelik verilmelidir. Çocuklar 2-4 hafta aralıkla tolerans yönünden ve antropometrik ölçümlerle değerlendirilmelidir.

Sütçocuklarında anne sütüne devam edilmeli gerekirse zenginleştiriciler ilave eklenmelidir. Formula ile beslenenlerde orta zincirli trigliserid (MCT) açısından zengin (başlangıçta ~%30) beslenme kolestazla ilişkili malabsorpsiyon yönünden avantajlı olabilir. Ancak formülün lezzeti dikkate alınmalı ve bebek reddediyorsa sorunsuz tükettiği bir formül ile beslen-

meye devam edilmelidir. Beslenmenin tamamı MCT olmamalı, uzun zincirli trigliseridlerin (LCT) esansiyel yağ asidi içerdiği unutulmamalıdır. Daha büyük çocuklarda başlangıçta por-siyon miktarı artırılmalı, gastroözofajial reflü yönünden önlemler alınarak ara öğün olarak sağlıklı atıştırılabilir ve/veya enteral ürün (1-1,5 kcal/ml) eklenmesi yapılmalıdır. İzlemede yeterli büyüme sağlanamazsa; daha az hacimli daha sık beslenmeye başlanmalı (bebeklerde her 1-2 saatte bir, büyük çocuklarda 3-4 saatte bir) gerektiğinde %50 MCT formül, gastro-intestinal toleransa göre yüksek konsantrasyonlu formüller (>1kcal/ml) ve/veya tüple beslenme uygulanmalıdır. Nazogastrik veya nazojejunal tüple beslenme; hipoglisemi riskinde, enerjinin yeterli verilemediği ve/veya antropometrinin düzelmediği çocuklarda gece beslenmesi ve/veya sürekli beslenme tercih edilmelidir. Bu durumda da etkin beslenme sağlanamazsa parenteral beslenme tedavisi eklenmelidir. Yağda eriyen vitamin desteğinde suda çözünür ADEK multivitamin formülasyonu tercih edilmelidir. Suda çözünen vitaminler, değişen hepatik metabolizmaları nedeniyle önerilen dozun iki katı olarak verilmelidir (Tablo 5). Yağda çözünen vitaminler ve mikro besin eksikliklerinin engellenmesi komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Büyüme ve beslenmenin en az üç ayda bir değerlendirilmesi destekleyici tedavilerin zaman içinde değişen ihtiyaçlara göre ayarlamasına olanak tanır. Son dönem karaciğer hastalığına ilerleyen çocuklar için beslenmeyi optimize etmek, karaciğer nakli sonrası seyri de olumlu etkilemektedir (39-41).

Tablo 5. Kronik karaciğer hastalarının besin gereksinimleri ve beslenmenin izlemi		
Besin	Tedavi seçenekleri	İzlem
Enerji	Enerji RDA %130-150'i Karbonhidrat toplam kalorisinin %40-60'ı	Malnütrisyonu olan çocukta ayda bir ağırlık, 3 ayda bir boy, ÜOKÇ, TDKK
Protein	2-4 gr/kg/gün	Malnütrisyonu olan çocukta ayda bir ağırlık, 3 ayda bir ağırlık, boy, ÜOKÇ, TDKK
Yağ	Toplam kalorisinin %30-50'si yağ bileşiminde MCT/LCT= 30/70	Malabsorpsiyonu olan çocukta ayda bir ağırlık, 3 ayda bir ağırlık, boy, ÜOKÇ, TDKK
Vitamin A	1000 IU/kg/gün maks; 25,000 IU/gün <10 kg 5000 IU/gün >10 kg 10,000 IU/gün	Malabsorpsiyon eşlik eden çocuklara replasman verilir, replasman başlanan çocuklara 3-6 ayda bir vitamin A düzeyi
Vitamin D	kolekalsiferol <10 ng/ml: 5000 U/gün 11-19 ng/ml: 4000 U/gün 20-29 ng/ml: 3000 U/gün	Malabsorpsiyon eşlik eden çocuklara replasman verilir, replasman başlanan çocuklara 3-6 ayda bir vitamin D düzeyi
Vitamin E	5-25 IU/kg/gün α-tocopherol: 10-200 IU/kg/gün	Malabsorpsiyon eşlik eden çocuklara replasman verilir, replasman başlanan çocuklara 3-6 ayda bir vitamin E düzeyi

Tablo 5. (Devamı)		
Vitamin K	oral 2,5-5 mg/gün 2-7 kez/hafta iv 1-10 mg/gün	Malabsorpsiyon eşlik eden çocuklara verilir, replasman başlanan çocuklara 3 ayda bir INR
Kalsiyum	25-100 mg/kg/gün elemental kalsiyum, bölünmüş dozda	D vitamin başlanan çocuklara replasman verilir, 3-6 ayda bir serum Ca düzeyi
Fosfor	25-100 mg/kg/gün	Malabsorpsiyonu olan ve serum fosfor düşüklüğü saptanan çocuklara replasman verilir. 3 ay sonra serum fosfor düzeyi
Çinko	1 mg/kg/gün elemental çinko	Malabsorpsiyonu olan klinik olarak çinko eksikliği olan çocuklara, 3 ay kullanılır
Demir	5-6 mg/kg/gün/3 dozda elemental demir	Endikasyonu olan çocuklara 3 ay verilir. İzlemede, 3 ay sonra ferritin, Fe bakılır
RDA: Recommended Dietary Allowances- tavsiye edilen günlük alım; ÜOKÇ: üst orta kol çevresi; TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı; MCT: Medium Chain Triglyceride- orta zincirli trigliserid; LCT: Long-chain triglycerides-uzun zincirli trigliseridler		

Bağışıklama

Kronik karaciğer hastalarının viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı vardır. Fago-sit işlevlerinde ve opsonizan antikor yapımında bozukluk, PHT'ye ikincil dalak işlevlerinde yetersizlik, asit gelişen hastalarda immünglobulin yapım ve dağılımında sorunlar gözlenir. Bu nedenle rutin çocukluk çağı aşılarının yapılmasına özen gösterilmelidir. Karaciğer nakli planlanan çocuklara hızlandırılmış aşılama programı uygulanabilir. Aşılanma öyküsüne göre aşılama programı planlanmalı nakil bekleme süresinde aşılamalar tamamlanmalıdır. Canlı aşılarda tercihen transplantasyondan en az 1 ay önce yapılmalıdır. Portal hipertansiyonlu hasta-ların fonksiyonel asplenisi olduğundan, bu hastalar Streptococcus pneumoniae ve Neisseria meningitidis gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlara karşı savunmasızdır. Bunun için hem kuad-ri-valan meningokok konjugat aşısı (MCV4) hem de meningokok polisakkarit aşısı (MPSV4) ve pnömokok konjuge aşılarda onaylandıkları en erken yaşlarda yapılmalıdır. Hastalara her yıl influenza aşısı da önerilmelidir (42). Kronik karaciğer hastalığı ve ek klinik durumları olan çocukların aşılanma durumları detaylı olarak “Kronik Hastalığı Olan Çocukta Aşı Uygula-maları” bölümünde anlatılmıştır.

Fiziksel Aktivite

Kronik karaciğer hastalarını sarkopeniden korumak ve kemik kütle kaybını önlemek için beslenme ile beraber düzenli fiziksel aktivite gereklidir. Egzersiz programlarından önce kas kütlesi değerlendirilmelidir. Poliklinik şartlarında kolayca uygulanan el kavrama kuvveti, kas kuvveti hakkında bilgi verir. Fiziksel aktivitelerin sürdürülebilir ve uygulanabilir olma-sı önemlidir. Ancak KKH'li çocuklar için en uygun egzersiz şeklinin hangisi olduğu bilin-

memektedir. Son yıllarda evde yapılan fiziksel aktiviteler daha ön plandadır. Erişkinlerde KKH'de kas direncini geliştiren egzersizler ve aerobik ile haftalık minimum 150 dakikalık aktivite önerilmektedir. Hafif ve orta şiddette egzersiz yapılmalı, ağır egzersizden kaçınılmalıdır. Büyük çocuklarda ve ergenlerde, yaşa ve cinsiyete göre yeterli beslenme ile birlikte günde 5000 adım önerilebilir. Maksimum kalp atış hızının %60-70'ine ulaşmak için haftada 3 gün 1 saat yürüyüş-pedal çevirme tavsiye edilebilir. On-on iki haftalık aerobik egzersiz programları oksijen tüketimini artırır. Kardiyopulmoner kapasiteyi iyileştirir. Direnç egzersizleri kas kütlelerini arttırırken, dayanıklılık egzersizleri fonksiyonel kütleliyi arttırıp sarkopeniyi etkilemediğinden her iki egzersiz programı birlikte planlanmalıdır. Egzersiz programları hastaya özel olmalıdır (43-47).

3. Okul Dönemi İçin Öneriler

Çocuk ve ergenlerde en önemli işlev alanlarından biri okul performansıdır. Okul performansı onların gelişim durumlarını yansıtır ve onları yetişkinlikte bağımsız işlevlere hazırlar. Kronik hastalıklarda bozulmuş bilişsel gelişim, okul performansının ortalamasının altında olması ve yetersiz katılım bildirilmiştir. Bilişsel işlevi olumsuz etkileyen bazı faktörler vardır. Özellikle hastalık bebeklik döneminde başladığında, hastalığın beyin üzerindeki etkisi ve çoklu hastaneye yatışlar psikososyal gelişim ve davranış üzerine olumsuz etki yapar. Kronik karaciğer hastalığında HE, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, vitamin ve mineral eksiklikleri de tabloyu negatif etkiler. Bu yüzden beslenme, fiziksel aktivite ve aşılama konusunda hassas olunmalıdır. Çocukların okula gitmesi konusunda aileler desteklenmelidir. Bazı ebeveynler damgalanma endişeleri nedeniyle çocuğun hastalığını öğretmenine açıklamamayı tercih edebilir. Bu nedenle okullardaki tüm personele temel farkındalık eğitimi verilmesi koruyucu bir yaklaşımdır. Teşhisleriyle ilgili acil durum riskleri öğretmen ve/veya okul ile paylaşılarak bir doküman halinde bildirilmelidir. İletişim bilgileri güncel olmalıdır (48, 49).

4. Mevcut Sosyal Destek Uygulamaları

Kronik hastalıklarla yaşayan çocuk ve ergenler üzerinde yapılan araştırmalar, hastalıkla yüzleşmek için sosyal desteğin önemini göstermektedir. Sosyal destek, kronik hastalıklarla başa çıkmanın anahtarıdır. Kronik hastalığın iniş çıkışlarına rağmen, çocuğun sosyal yaşamının sürdürülmesi hedeflenir. Sosyal destek programları; kronik hastalıkla başa çıkmak için bir strateji oluşturarak çocuğun ve ailesinin karşılanmamış ihtiyaçlarını en aza indirmeyi amaçlar. Sosyal ağ, kurumlar aracılığıyla daha geniş kitlelere ulaşabilmektedir. Çocuğa kronik hastalığın tüm aşamalarında destek sunabilen etkili bir sosyal ağ oluşturulması zorluklar ile daha kolay başa çıkabilmesini sağlar. Bazı ülkelerde 'Children's Liver Association for Support Ser-

vices (C.L.A.S.S.)', çocuk karaciğer hastalıkları vakfı (Children's Liver Disease Foundation) gibi sosyal ağların yanı sıra bazı hastalıklara özel vakıflar da (Bilyer atrezi, Wilson, Alagille, PFIC gibi) etkin bir şekilde çocuk ve ailesi için sosyal destek sağlamaktadır (50).

5. Acil Durum ve Yaklaşım Prensipleri

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda başlıca acil durumlar akut varis kanaması, HE ve spontan bakteriyel peritonit olarak sıralanabilir.

Kronik karaciğer hastalığında akut varis kanaması hayati tehdit edici bir durumdur. Tedavi genel önlemlerden, farmakolojik, endoskopik, mekanik, radyolojik ve cerrahi girişimlere kadar ilerleyebilir. Akut kanama şüphesi ya da aktif kanama durumunda hasta ilk önce monitörize edilmeli ve stabilizasyonu sağlanmalıdır. Dikkatli bir şekilde nazogastrik tüp yerleştirilmelidir. Non selektif β -bloker kullanan çocuklarda akut kanama geliştiğinde refleks taşikardi gelişmeyebileceği göz önüne alınmalıdır. Sıvı replasman tedavisinde kristalloid, gereklilik halinde eritrosit transfüzyonu verilmelidir. Sıvı replasmanı dikkatli bir şekilde uygulanmalı, fazla ve bolus replasmanın portal basıncı arttırarak kanama tekrarına yol açabileceği akılda tutularak bu tür uygulamalardan olabildiğince kaçınılmalıdır. Akut kanamada hemoglobin hedefi 7-8 gr/dl olmalıdır. Farmakolojik tedavi olarak zaman kaybetmeden vazopressör ilaç tedavisi başlanmalıdır. Vazopressör ilaçlar; somatostatin, oktreotid, terlipressin ve vazopressindir. Daha çok tercih edilen somatostatin sentetik analogu oktreotid olup 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maksimum 100 μg) IV bolus, sonra 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ (maks.50 $\mu\text{g}/\text{saat}$) devamlı infüzyon olarak uygulanır. Kanama durduktan sonra 24-48 saat daha devam edilerek, her 12 saatte bir %50 azaltılarak başlangıç dozunun %25'ine inildiğinde tedavi kesilir. Gerekğinde trombosit, taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat, faktör VIIa (trombosit sayısı $<50 \text{ bin}/\text{mm}^3$, INR $>1,5$ & kanama kontrol edilemiyorsa) verilebilir. Kolestatik karaciğer hastalıklarında intravenöz vitamin K verilmelidir. Stress ülseri veya gastrik erozyonlar olabileceği için intravenöz proton pompa inhibitörü uygulanmalıdır. Kanama enfeksiyonla tetiklenebileceğinden klinik şüphe halinde antibiyotik tedavisi başlanabilir. Çocuğun durumu stabil olunca endoskopik değerlendirme yapılarak endoskopik tedavi yöntemleri (endoskopik band ligasyon, skleroterapi) uygulanmalıdır (4, 6, 11, 12).

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda HE acil tedavi yaklaşımı gerektiren bir diğer durumdur. Medikal tedavi biriken nörotoksinleri azaltmayı hedefler. Çeşitli ajanlar kullanılmakla beraber bir disakkarit olan laktuloz en sık tercih edilen ajandır. Katartik disakkarit olan laktuloz, kolonik bakteriler tarafından kısa zincirli yağ asitlerine metabolize edilir. Amonyagin amonyuma (NH_4^+) dönüşmesine yardımcı olarak amonyak emilimini azaltır, katartik etki

sağlar ve azotlu bileşiklerin amonyağa parçalanmasını azaltır. Yan etkileri; gaz, karın şişliği ve ishaldir. Pediatrik dozu günde 2-3 kez 0.3-0.4 ml/kg'dır. Doz günde 3 kere yumuşak dışkılama sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Laktitolda, emilemeyen bir disakarittir. Başlıca avantajı, toz halinde ve laktuloz göre daha az tatlı olmasıdır. Gastrointestinal sistemde amonyak üreten bakteri sayısını azaltmak için neomisin, vankomisin, metronidazol ve rifaksimim gibi çeşitli antibiyotikler de kullanılabilir. Bu antibiyotikler içinde rifaksimimin etkili olduğu gösterilmiştir. Rifaksimim ve laktulozun bir arada kullanımı tek kullanımlarına göre daha etkilidir. L-ornitin L-aspartat (LOLA) beyin ve perifer dokularda ornitin ve aspartatı artırarak glutamat yapımını artırır. Çocuklarda standart bir dozu yoktur. Maksimum 20 g/gün (maks 5 g/saat) olarak kullanılabilir. Akut yetersizlik durumunda köprü tedavisi olarak plazmaferez kullanılabilir (7,9-11). Altta yatan kolaylaştırıcı faktörün düzeltilmesi ile hastanın kliniğinde çoğunlukla düzelmeye sağlansa da bir defa HE geçiren hasta KN açısından değerlendirilmelidir (9, 12).

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) asiti olan çocukta gelişen enfeksiyon olarak tanımlanır. Asiti olan çocukların SBP riski vardır. Siroza bağlı bağırsak florasındaki değişiklikleri, bağırsıklık sistemi eksiklikleri, tamamlayıcı fiksasyon ve opsonizasyondaki değişiklikler, azalmış kupffer hücre işlevleri ve nötropeni SBP için risk oluşturmaktadır. Bakteriyel aşırı çoğalma ve bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler bakteriyel translokasyona yol açmaktadır. Enfeksiyon monomikrobiyaldir. Sıklıkla etken *E. coli*, *Klebsiella spp.* veya *Enterococcus faecalis*'tir. Polimikrobiyal enfeksiyonlar bağırsak perforasyonu gibi sekonder peritonitin bir göstergesidir. İlk kez asit geliştiğinde portal hipertansif asit tanısı için, var olan asitin başka bir neden olmaksızın hızla artışında veya asiti olan çocukta odağı gösterilemeyen ateş varlığında SBP tanısı için parasentez yapılmalıdır. Asit sıvısından hücre sayımı, gram boyama, kültür ve biyokimya değerlendirilmesi yapılmalıdır. SBP tanısı için asit sıvısında $>250/\text{mm}^3$ polimorfonükleer hücrenin olması gerekir. SBP kesin tanısı asit sıvısında etkenin gösterilmesi ile konur. Antibiyogram sonucuna kadar sefotaksim gibi III. kuşak sefalosporinler ile tedavi başlanır. Antibiyogram sonucu ve klinik izleme göre antibiyotik tedavisi tekrar değerlendirilir. Tedavi süresi etkene bağlı olarak 7-14 gün arasında değişir (1, 5, 6, 16).

6. Özel Durum Nedeniyle Kullanılan İlaçlar ve Buna Bağlı İzlem İlkeleri

Tedavide kullanılan ilaçların emilimi açlık-tokluk durumundan etkileniyorsa çocuklara ayrıntılı bir şekilde anlatılmalı ve yazılı bilgilendirme verilmelidir. Hastalığa spesifik ilaçlardan Wilson hastalığında şelatör tedavi ilaçlarının yemekten 1 saat önce yada 2 saat sonra alınması, çinkonun tok alınması önemlidir. Bazı ilaçların da eş zamanlı kullanımı ilaç etkinliğini azaltabilir (örn: safra bağlayıcı reçinelerin ursodeoksikolik asitle eş zamanlı alınması, çinko

ile D-penisilamin yada trientinin eş zamanlı alınması gibi). İzlemede klinik ya da laboratuvar değerlerinde kötüleşme olduğunda ilk önce uygun ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan kortikosteroid tok olarak alınması, mide mukoza koruyucunun ve kalsiyum desteğinin tedaviye eklenmesi önemlidir. Kortikosteroid tedavisi alan çocuklarda her yıl kemik ve göz taramaları yapılmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalıkları tedavisinde kullanılan azatioprin tedavisi öncesinde tiopürin metiltransferaz aktivite düzeyi ölçümü azatioprin metabolizması ve toksisitesi hakkında öngörü sağlar. Azatioprin tedavisi sırasında, kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite ve pankreatit gelişebilecek önemli yan etkiler olduğundan çocuklar bu açıdan izlenmelidir. Wilson hastalığına bağlı ilaç yan etkilerini değerlendirmek için izlem sırasında tam kan sayımı (anemi, nötropeni) ve idrar analizi (proteinüri) yapılmalıdır (51, 52).

7. Ruh Sağlığı - Çocuk ve Ailesi

Son dönem karaciğer hastalığı olan çocukların tıbbi yönetiminin karmaşıklığı ve yükü, aile bireyleri üzerinde duygusal, psikososyal ve finansal stres yaratır. Çocuğa kronik hastalık tanısı koyulduğu zaman aile üyeleri, çocuğun durumu ve kendi içsel duyguları nedeniyle yas yaşamaktadırlar. Ebeveynler genellikle, çocuklarının ölebileceği veya onların hastalığına “kendilerinin neden oldukları” kaygısına kapılırlar (örn; KKH genetik bir hastalıktan kaynaklanıyorsa). Ailenin kronik hastalığa olan tepkileri, stres düzeyleri ve baş etme yöntemleri çocuğun yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Aile bireyleri ve çocuk üzerindeki hastalığa bağlı etkilerin sağlık personelleri tarafından göz önüne alınması gerekmektedir (38). Çoğu aile, sık doktor ziyaretleri ve bunlara bağlı tıbbi işlemler, hastalığa bağlı komplikasyonlar ve bunların getirdiği sorunlar ile mücadele eder. Sosyal ve finansal hizmetler sağlansa bile bu durum; ailelerin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmakta ve kaliteli bakım sunabilmelerini zorlaştırmaktadır. Çocuklar büyüme ve gelişme döneminde hastalığın getirdiği olumsuz sonuçlar ile karşılaşmaktadırlar. Her muayenede ebeveyn ve çocuğun hastalık ve tedaviye uyumu sorgulanmalıdır. Kronik hastalığın uzun süren tedavisi; çocuğun fiziksel, sosyal, duygusal açıdan sorun yaşamasına, düşük benlik saygısı, yetersizlik ve güvensizlik hissine sebep olmaktadır. Korku, kaygı, üzüntü, öfke gibi duyguları daha yoğun yaşarlar. Çocuklar ve ebeveynleri sağlıklı yaşatlarına göre daha düşük yaşam kalitesi algısına sahiptir. Bunun sonucunda yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmekte ve yaşamdan aldıkları doyum azalmaktadır. Kronik karaciğer hastalığının psikososyal sağlık üzerindeki etkisi on yaşından büyük çocuklarda daha belirgindir. Yaşam kalitesi, hastalığın şiddeti ile ters orantılıdır. Yaşam kalitesinin artırılması için öncelikle çocuğun hastalığa bağlı fiziksel ve psikososyal gereksinimleri belirlenmelidir. Ailelerin çocuğun yaşam kalitesi ile hastalık algıları hakkında iyi bilgi sahibi olmaları önem-

lidir. Aile ve çocuğun sorunlarının bütüncül bakış açısıyla multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi gerekir (53-55). Bu ekibin içerisinde çocuk gastroenteroloji uzmanlarının yanısıra çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının, genel izlem yapan hekimleri ve sosyal pediatrişilerin olması yararlı olacaktır.

Kaynaklar / References

1. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol.* 2015;7(3):392-405.
2. Dhole SD, Kher AS, Ghildiyal RG, Tambse MP. Chronic liver diseases in children: clinical profile and histology. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(7):SC04-SC07.
3. Ruzman I, Mikolasevic I, Baraba Dekanic K, Milic S, Palcevski G. Advances in diagnosis of chronic liver diseases in pediatric patients. *World J Pediatr.* 2018;14(6):541-7.
4. Nobrega S, Varma S, Stephenne X, Sokal Em. Diagnostic approaches to common pediatric liver problems. Kleinman R, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman Pm, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease.* North Carolina: PMPH USA;2018. p.3052-61.
5. Shepherd RW, Ramm GA. Fibrogenesis and cirrhosis. Kleinman R, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease.* North Carolina:PMPH USA;2018p.2984-3025.
6. Hsu EK, Murray KF. Cirrhosis and chronic liver failure. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children.* Cambridge: Cambridge University press; 2014. p. 5-46.
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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(2):715-35.
8. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). *ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease.* *Clin Nutr.* 2006; 25(2):285-94.
9. Dara N, Sayyari AA, Imanzadeh F. Hepatic encephalopathy: early diagnosis in pediatric patients with cirrhosis. *Iran J Child Neurol.* 2014; 8(1):1-11.
10. Shanmugam NP, Dhawan A. Complication of cirrhosis. Guandalini S, Dhawan A, Branski D, editors. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p.843-59.
11. Rajanayagam J, Kelly DA. Liver Failure. Wyllie R, Hyams J, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia: Elsevier; 2016. p.944-62.
12. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1407-32.
13. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Pulmonary complications of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):683-711.
14. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Medical management of chronic liver diseases (CLD) in children (part II): focus on the complications of CLD, and CLD that require special considerations. *Paediatr Drugs.* 2011;13(6):371-83.
15. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. *BMJ.* 2020;370:m2687.

16. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka P, et al. EASL Clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
17. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(5):1141-51.
18. A Celtik C, Durmaz O, Oner N, Yavuz T, Gökce S, Aydoğan A, et al. Investigation of cardiomyopathy in children with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(2):177-81.
19. Handzlik G, Holecki M, Wilczynski K, Dulawa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7 (3):128-35.
20. Barbu EC, Chitu EC, Lazar M, Olariu C, Bojinca M, Lonescu RA, et al. Hepatic osteodystrophy: a global (re)view of the problem. *Acta Clin Croat.* 2017;56(3):512-25.
21. Nwabukol OC, Eke R. Hepatic related hematologic disorders in children. *Int J Child Health Hum Dev.* 2020;13(1):21-32.
22. Jagadisan B, Srivastava A. Child with jaundice and pruritus: how to evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016; 83(11):1311-20.
23. Kriegermeier A, Green R. Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med.* 2020;7:149.
24. Karpen SJ, Kelly D, Mack C, Stein P. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. *Hepatol Int.* 2020;14(5):677-89.
25. Ferreira LG, Martins AIF, Cunha CE, Anastacio LR, Lima AS, Correia MITD. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition.* 2013;29(10):1252-8.
26. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end stage liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):317-29.
27. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007;11(8):825-34.
28. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnel J, Pai N, et al. Nutrition support of children with chronic liver Diseases: A joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):498-511.
29. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980-99.
30. Hadzic N, Finegold MJ. Liver neoplasia in children. *Clin Liver Dis.* 2011;15(2):443-62.
31. Sintusek P, Phewplung T, Sanpavat A, Poovorawan Y. Liver tumors in children with chronic liver diseases. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(11):1680-95.
32. Arora G, Keeffe EB. Management of chronic liver failure until liver transplantation. *Med Clin North Am.* 2008;92(4):839-60.
33. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberger CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
34. Mediarmid SV, Ravinder A, Lindblad AS, Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74(2):173-81.
35. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Haghghat M, Imanieh MH, Nikeghbalian S. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3175-7.
36. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.

37. Causey MW, Steele SR, Farris Z, Lyle DS, Beitler AL. An assessment of different scoring systems in cirrhotic patients undergoing nontransplant surgery. *Am J Surg.* 2012;203(5):589-93.
38. Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end stage liver disease in children. *Gastroenterology.* 2008;134 (6):1741-51.
39. Yang HC, Perumpail JB, Yoo ER, Ahmed A, Kerner JA. Nutritional needs and support for children with chronic liver Disease. *Nutrients.* 2017;9 (10):1127.
40. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 485-521.
41. Lacaille F. Nutrition and liver disease. D'Antiga L. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation.* Switzerland: Springer International Publishing; 2019. p.397-407.
42. Leise MD, Talwalker JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(1):300.
43. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology.* 2016; 63(3):1026-40.
44. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Aldo J, Montano-Loza JA, Macias-Rodriguez RU, Ferrando A, et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2018;24(1):122-39.
45. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2012;18 (2):146-51.
46. Kappus MR, Mendoza MS, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Sarcopenia in patients with chronic liver disease: can it be altered by diet and exercise? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18 (8):43.
47. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(3):1611-44.
48. Gilmour SM, Sorensen LG, Anand R, Yin W, Alonso EM, SPLIT Research Consortium. School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. *Liver Transpl.* 2010;16(9):1041-8.
49. Gereige SR, Gross T, Jastaniah E. Individual medical Emergencies occurring at school. *Pediatrics* 2022; 150(1): e2022057987.
50. Silva MEA, Moura FM, Albuquerque TM, Reichert APS, Collet N. Network and social support in children with chronic diseases: understanding the child's perception. *Texto Contexto Enferm.* 2017;26(1):e6980015.
51. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, Dantiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66 (2):334-44.
52. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66 (2):345-60.
53. Sezer TA, İlhan SE. Kronik hastalığa sahip çocuk-ergen ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi algıları. *STED* 2019;28 (2): 127-36.
54. Tehranian S, Jafari S, Yousofi J, Kiani M, Seyedin S, Khashour A, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in children with chronic liver disease in North East Iran using PedsQL™ 4.0. *Electron Physician.* 2015;7(4):1214-9.
55. Demiral M, Özkan TB, Özgür T, Özkan B, Eren G, Altay D. The assessment of the quality of life in children with chronic liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(9):774-81.