



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



KARACİĞER NAKLİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA ENDİKASYON, KOMPLİKASYON VE SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hilal ONUR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA
ENDİKASYON, KOMPLİKASYON VE SAĞKALIMIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal ONUR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Karaciğer Nakli Yapılan Çocuk Hastalarda Endikasyon, Komplikasyon ve Sağkalımın Değerlendirilmesi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 08.12.2020 tarihinde, İ10-655-20 numaralı kararlarla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hilal ONUR

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Digital Receipt

This receipt acknowledges that **Turnitin** received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Hilal Onur
Assignment title: Karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda endikasyon, kompli...
Submission title: Karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda endikasyon, kompli...
File name: TEZ.docx
File size: 7.61M
Page count: 90
Word count: 20,280
Character count: 140,551
Submission date: 30-Aug-2021 12:38PM (UTC+0300)
Submission ID: 1638168763



ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Hilal ONUR	Sınav tarihi: 03 / 09 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zarife KULOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Karaciğer Nakli Yapılan Çocuk Hastalarda Endikasyon, Komplikasyon ve Sağkalımın Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Aydan KANSU
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Serap TEBER
Nöroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Bu zorlu eğitim süreci ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, her aşamada beni destekleyen, doktorluğunu ve insanlığını örnek aldığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zarife Kuloğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, güler yüzü, deneyimi ve anlayışıyla her an yanımda olan ve her konuda bizi destekleyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Saadet Arsan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta eş kıdemime ve çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, bilim dalımızda görev yapan hemşirelere ve sağlık personellerine;

Benim bu günlere ulaşmamda en büyük emeğe sahip olan, her an desteklerini arkamda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Hilal ONUR

Ankara 2021

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. ÖZET	1
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Çocuklarda Karaciğer Nakli	7
4.1.1. Tarihçe	7
4.1.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları	7
4.1.3. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları	14
4.1.4. Karaciğer Naklinde Adayın Seçilmesi ve Değerlendirilmesi	14
4.1.4.1. Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	16
4.1.4.2. PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	17
4.1.5. Karaciğer Naklinde Alıcı ve Vericinin Hazırlığı	17
4.1.6. Karaciğer Naklinde Greft Tipleri ve Donör Seçimi	18
4.1.7. Karaciğer Naklinde Cerrahi Teknik Prosedür	20
4.1.8. Karaciğer Nakli Sonrası Tedavi ve İzlem	21
4.1.9. Nakil Sonrası İmmüsupresif Tedavi	21
4.2. Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Komplikasyonlar	23
4.2.1. Greft ve Cerrahi ile İlgili Komplikasyonlar	24
4.2.2. Nakil Sonrası Sistemik Komplikasyonlar	28
4.2.2.1. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	28
4.2.2.2. Enfeksiyonlar	28
4.2.2.3. İmmüsupresyona Bağlı Komplikasyonlar	30
4.2.2.4. Nörolojik Komplikasyonlar	30

4.2.2.6. Renal Komplikasyonlar	31
4.2.2.7. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	32
4.2.2.8. Metabolik Komplikasyonlar	32
4.2.2.9. Kemik Metabolizma Bozuklukları	33
4.2.2.10. De-novo Maligniteler	33
4.2.2.11. De-novo Otoimmün Hepatit	33
4.3. Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Hastanede Yatış Süresi ve Sağkalım	33
5. GEREÇ VE YÖNTEM	35
5.1. Hasta Seçimi	35
5.2. Yöntem	35
5.2.1. Nakil Öncesi Veriler	35
5.2.2. Cerrahi Prosedür	36
5.2.3. Nakil Sonrası İzlem	36
5.2.3.1. İmmüsupresif Tedavi	36
5.2.3.2. Komplikasyonlar	37
5.2.3.3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	38
5.3. İstatistiksel Analiz	38
6. BULGULAR	39
6.1. Demografik Veriler	39
6.2. Etiyoloji	40
6.3. Nakil Öncesi Antropometrik Ölçümler	43
6.4. Child- Turcotte-Pugh Skoru/MELD/PELD	43
6.5. Cerrahi Prosedür	44
6.6. Nakil Sonrası İzlem	45
6.6.1. İmmüsupresif Tedavi	45
6.6.2. Komplikasyonlar	46
6.6.2.1. Primer non-fonksiyon	46
6.6.2.2. Rejeksiyon	46
6.6.2.3. Enfeksiyon	46
6.6.2.4. Vasküler Komplikasyonlar	47
6.6.2.5. Safra Yolu Komplikasyonu	49
6.6.2.6. Postoperatif Hemoraji	51
6.6.2.7. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları	51
6.6.2.8. Solunum Sistemi Komplikasyonları	52

6.6.2.9. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	52
6.6.2.10. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	53
6.6.2.11. Renal Komplikasyonlar	53
6.6.2.12. Endokrin-metabolik Komplikasyonlar	53
6.6.2.13. Hematolojik Komplikasyonlar	54
6.6.2.14. Kas-iskelet Sistemi Komplikasyonları	54
6.6.2.15. Deri Komplikasyonları	55
6.6.2.16. Sekonder Malignensi	55
6.7. Nakil Sonrası Yatış Süresi	55
6.8. Sağkalımın Değerlendirilmesi	58
6.9. Nakil Sonrası İzlem Süresi	60
6.10. Nakil Sonrası Beslenme Durumu	61
6.11. Son Kontrolde Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	62
7. TARTIŞMA	64
7.1. Demografik Veriler	64
7.2. Etiyoloji	65
7.3. Nakil Öncesi Antropometrik Veriler	68
7.4. Child-Turcotte-Pugh Skoru/MELD/PELD	68
7.5. Cerrahi Prosedür	68
7.6. Nakil Sonrası Komplikasyonlar	69
7.7. Karaciğer Nakli Sonrası Hastanede Yatış Süresi	75
7.8. Karaciğer Nakli Sonrası Sağkalımın Değerlendirilmesi	75
7.9. Karaciğer Nakli Sonrası Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	77
8. SONUÇLAR	79
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	102
EK-1: Veri Toplama Formu	102

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BGA	: Boya Göre Ağırlık
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CTP	: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi
DIC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virüs
ELTR	: Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Sistemi
ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HBV	: Hepatit B Virüs
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
ILRA	: Anti-IL-2 Reseptör Monoklonal Antikorları
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IRODaT	: Uluslararası Organ Dağıtımı ve Transplantasyon Sistemi
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MR	: Manyetik Rezonans
MRKP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
PELD	: Pediatric End Stage Liver Disease
PFIC	: Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz
PKHD1	: Polikistik Böbrek ve Karaciğer Hastalığı 1

PRES	: Posterior Reverible Ensefalopati Sendromu
PT	: Protrombin Zamanı
PTK	: Perküten Transhepatik Kolanjiografi
SPLIT	: ABD Organ Tedarik ve Nakil Ağı ve Pediatrik Karaciğer Nakli Çalışmaları
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterococcus
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YGA	: Yaşa Göre Ağırlık
YGB	: Yaşa Göre Boy



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. ELTR verilerine göre 0-2 yaş aralığında karaciğer nakil nedenleri (01/1988-06/2020)	9
Şekil 4.2. ELTR verilerine göre 2-18 yaş aralığında karaciğer nakil nedenleri (01/1988-06/2020)	9
Şekil 4.3. Couinaoud tarafından oluşturulmuş karaciğerin segmenter sınıflaması	19
Şekil 4.4. Karaciğer greft tipleri	20
Şekil 6.1. Hastaların yaş dağılımı	39
Şekil 6.2. Etiyolojiye göre hasta dağılımı	41
Şekil 6.3. Nakil nedenine göre hasta dağılımı	42
Şekil 6.4. Hastalarda vasküler komplikasyon görülme oranı	48
Şekil 6.5. Hastalarda safra yolu komplikasyonu görülme oranı	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Çocuklarda Karaciğer Nakil Endikasyonları	8
Tablo 4.2.	King's Collage kriterleri	13
Tablo 4.3.	Karaciğer nakil adayı çocuğun belirlenmesinde dikkat edilecek hususlar	15
Tablo 4.4.	Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	16
Tablo 4.5.	PELD ve MELD Skorlama Sistemleri	17
Tablo 4.6.	BANFF kriterleri	25
Tablo 4.7.	Safra yolu komplikasyonları	27
Tablo 4.8.	Nakil sonrası enfeksiyon dönemleri	29
Tablo 4.9.	İmmüsupresif ilaçların yan etkileri	30
Tablo 6.1.	Demografik veriler	39
Tablo 6.2.	Karaciğer nakil endikasyonları	42
Tablo 6.3.	Kronik karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil yaşları	43
Tablo 6.4.	Hastaların nakil öncesi antropometrik ölçümleri	43
Tablo 6.5.	Hastaların nakil anında CTP, PELD ve MELD değerleri	44
Tablo 6.6.	Kronik ve akut yetmezliği olan hastaların nakil öncesi PELD ve MELD skorlarının karşılaştırılması	44
Tablo 6.7.	Hastaların cerrahi prosedür özellikleri	45
Tablo 6.8.	Hastaların karaciğer nakli sonrası kullandığı immüsupresan ilaçlar	46
Tablo 6.9.	Hastaların enfeksiyon zamanı	47
Tablo 6.10.	Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların PELD/MELD skorları	47
Tablo 6.11.	Hastaların malnütrisyon durumu ile enfeksiyon oranlarının karşılaştırılması	47
Tablo 6.12.	Hastaların vasküler komplikasyon dağılımları	48
Tablo 6.13.	Vasküler komplikasyonlar ile nakil öncesi vücut ağırlığı arasındaki ilişki	49
Tablo 6.14.	Vasküler komplikasyonlar ile nakil yaşı arasındaki ilişki	49
Tablo 6.15.	Safra yolu komplikasyonları	50
Tablo 6.16.	Safra yolu komplikasyonları ile nakil öncesi vücut ağırlığı arasındaki ilişki	50
Tablo 6.17.	Safra yolu komplikasyonları ile nakil yaşı arasındaki ilişki	50

Tablo 6.18.	Vasküler komplikasyon ile safra yolu komplikasyonu arasındaki ilişki	51
Tablo 6.19.	Hastaların postoperatif hemoraji sıklığı	51
Tablo 6.20.	Santral sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlar	52
Tablo 6.21.	Solunum sistemi komplikasyonları	52
Tablo 6.22.	Kardiyovasküler sistem komplikasyonları	53
Tablo 6.23.	Gastrointestinal sistem komplikasyonları	53
Tablo 6.24.	Endokrin-metabolik komplikasyonlar	54
Tablo 6.25.	Hematolojik komplikasyonlar	54
Tablo 6.26.	Kas-iskelet sistemi komplikasyonları	55
Tablo 6.27.	Osteopeni/osteoporoz gelişip gelişmeme durumuna göre hastane ve YBÜ yatış süreleri	55
Tablo 6.28.	Hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış süresi	56
Tablo 6.29.	Yaş gruplarına göre yoğun bakım ünitesinde ve hastane yatış süreleri	56
Tablo 6.30.	Hastaların PELD/MELD skoru ile hastanede yatış süresi karşılaştırması	56
Tablo 6.31.	Hastaların malnütrisyon durumu ile hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 6.32.	Togobag kullanılan ve kullanılmayan hastaların hastane ve YBÜ’de yatış süreleri	57
Tablo 6.33.	2014 öncesi ve 2014 yılı ve sonrası nakil olan hastaların hastane ve YBÜ yatış günleri	57
Tablo 6.34.	Ölen ve yaşayan hastaların demografik, nakil nedeni, rejeksiyon, MELD/PELD verilerinin kıyaslanması	59
Tablo 6.35.	Hastaların yıllara göre nakil sayıları ve ölüm oranları	60
Tablo 6.36.	Hastaların son kontrollerindeki antropometrik ölçümleri	61
Tablo 6.37.	Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi ve son kontroldeki antropometrik bulguların karşılaştırması	62
Tablo 6.38.	Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi ve son kontroldeki antropometrik bulguların karşılaştırması	62
Tablo 6.39.	Hastaların son kontroldeki laboratuvar değerleri	63
Tablo 6.40.	Hastaların son kontroldeki anormal laboratuvar bulguları	63

1. ÖZET

Karaciğer Nakli Yapılan Çocuk Hastalarda Endikasyon, Komplikasyon ve Sağkalımın Değerlendirilmesi

Amaç: Karaciğer nakli günümüzde akut ve kronik birçok karaciğer hastalığında başarı ile uygulanabilen ve yüksek sağkalım oranına ulaşmış bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda nakil endikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar, izlem ve sağkalımın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından izlenen, 12 Mayıs 1997 ile 7 Nisan 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Hastanesinde karaciğer nakli yapılan çocuk hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, primer hastalıkları, nakil verileri, nakil öncesi antropometrik ölçümleri, Child-Turcotte-Pugh (CTP), Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ve Pediatric End Stage Liver Disease (PELD) skorları, donör özellikleri, cerrahi prosedür ile ilgili veriler, cerrahi sonrası immüsupresif tedavi rejimi, nakil sonrası akut ve kronik komplikasyonlar, yatış süresi, sağkalım ve yaşayan hastaların son kontrol verileri geriye dönük olarak hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranarak kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya karaciğer nakli yapılan 45 hasta dahil edildi. Bu 45 hastaya toplam 46 karaciğer nakli uygulandı. Ortanca yaş 5,5 yıl, Kız/Erkek oranı 17/29 idi. Hastaların %34,5'ine (n=16) acil, %65,2'sine (n=30) elektif şartlarda karaciğer nakli yapıldı. Nakil yapılan hastaların %32,6'sına (n=5) kolestatik karaciğer hastalığı, %26'sına (n=12) kriptojenik siroz, %23,9'una (n=11) akut karaciğer yetmezliği, %15,2'sine (n=7) metabolik hastalık, %2,2'sine tümör nedeni ile nakil uygulandı. Nakillerin %93,5'i (n=43) canlı vericiden, %6,5'i (n=3) kadavradan idi. Canlı donörden yapılan nakillerin %44,2'sinde (n=19) sol lateral segment, %32,5'inde (n=14) sol lob, %14'ünde (n=6) sol lateral reduced, %9,3'ünde (n=4) ise sağ lob kullanıldı. Canlı donörden nakil yapılan hastaların %39,5'inin (n=17) donörünün anne, %34,9'unun (n=15) baba, %25,6'sının (n=11) ise anne-baba dışı 1. derece akrabalar olduğu saptandı. Hastaların %80,4'ünde (n=37) safra anastomoz tipi duct-to-duct idi. Hastaların %6,5'inde (n=3) vasküler greft, %45,7'sinde (n=21) ise togobag kullanıldı.

Hastalar karaciğer naklinden sonra ortalama 2,0 yıl (min-mak, 0,08-16,8 yıl) süre ile izlendi. Nakil sonrası hastaların hepsi protokol gereği steroid tedavisi aldı. Bir hasta dışında

tüm hastalara takrolimus tedavisi başlandı. İzlemde hastaların %78,3'ünün mikofenolat mofetil, %8,7'sinin sirolimus ve %10'unun siklosporin tedavisi aldığı görüldü. Nakil sonrasında hastaların %19,6'sında (n=9) akut rejeksiyon, %4,3'ünde (n=2) kronik rejeksiyon, %32,6'sında (n=15) vasküler komplikasyonlar, %39,1'inde (n=18) safra yolu komplikasyonu, %19,6'sında (n=9) ise postoperatif hemoraji izlendi. Karaciğer nakli sonrası izlemde 46 hastanın 23'ünde (%50) herhangi bir dönemde enfeksiyon atağı geliştiği görüldü. Hastaların %47,8'inde (n=22) bakteriyel enfeksiyon, %17,4'ünde (n=8) viral enfeksiyon, %8,7'sinde (n=4) ise fungal enfeksiyon gelişti. Hastaların %54,3'ünde (n=25) santral sinir sistemi komplikasyonu, %73,9'unda (n=34) solunum sistemi komplikasyonu, %52,1'inde (n=24) kardiyovasküler sistem komplikasyonu, %39,1'inde (n=18) gastrointestinal sistem komplikasyonu, %32,6'sında (n=15) renal disfonksiyon ve %17,4'ünde (n=8) yara yeri komplikasyonu görüldü. Nakil sonrası hastaların %47,8'inde (n=22) geçici hiperglisemi, %28,6'sında (n=6) osteopeni, %38'inde (n=8) ise osteoporoz gelişti. Bir hastada miyopati, bir hastada ise kırık gelişti. Nakil sonrası sekonder malignensi sağ kalan hastaların sadece birinde (%2,8) görüldü. Hastaların nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalama 10 gün (min-mak, 3-75 gün), hastanede toplam yatış süresi ortalama 43 gün (min-mak, 6-275 gün) olarak bulundu. Yatış süresi ile yaş, MELD skoru, togobag kullanımı ve beslenme durumu arasında ilişki yokken, PELD skoru arasında ilişki olduğu saptandı (p=0,049). Nakil sonrası 9 (%20) hasta öldü. Tüm ölümler nakil sonrası 2 hafta içinde görüldü. İlk 1 yıllık sağkalım oranı %80,4, 5 yıllık sağkalım oranı ise %76,4 idi. Mortalite ile yaş, cinsiyet, rejeksiyon, nakil tipi, vücut kitle indeksi z skoru, PELD/MELD skoru, enfeksiyon varlığı, vasküler ve safra yolu komplikasyonları sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı, ancak renal disfonksiyon ile anlamlı ilişki saptandı (p=0,03). Greft disfonksiyonu izlemde hastaların %16,7'sinde (6/36) görüldü.

Sonuç: Sağ kalım oranımız literatür ile uyumludur. Çalışmamızda yatış süresi ile PELD skoru arasında, renal disfonksiyon ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, çocuk, endikasyon, komplikasyon

2. ABSTRACT

Evaluation of Indications, Complications and Survival in Pediatric Liver Transplantation Patients

Purpose: Liver transplantation is a treatment option that can be successfully applied in chronic and acute liver diseases with high survival rates. This study aims to evaluate indications for transplantation, acute and chronic complications, and follow-up and survival in paediatric liver transplant patients.

Method: Paediatric patients who underwent liver transplantation in Ankara University Children's Hospital between 12 May 1997 and 7 April 2021 and were followed by Department of Paediatric Gastroenterology of Faculty of Medicine in Ankara University were retrospectively analysed. Demographic data of patients, primary diseases, transplant data, pre-transplant anthropometric measurements, Child-Turcotte-Pugh (CTP), Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ve Pediatric End Stage Liver Disease (PELD) scores, donor characteristics, data about surgical procedure, post-operative immunosuppressive regimen, post-transplant acute and chronic complications, length of stay, last control data of survival and surviving patients were retrospectively recorded from the hospital registry system and patient files. IBM SPSS Statistics 20 program was used for statistical evaluation and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Findings: Forty-five patients who underwent liver transplantation were included in this study. Forty-six liver transplantation were performed on these 45 patients, 16 (34.5%) for emergencies and 30 (65.2) as elective procedures. The median age was 5.5 years, and the Female/Male ratio was 17/29. The etiologies for liver transplantation were cholestatic liver disease (n=5, 32.6%), cryptogenic cirrhosis (n=12, 26%), acute liver failure (n=11, 23.9%), metabolic disease (n=7, 15.2%), and liver tumor (n=1, 2.2%). Forty-three of the patients (93.5%) were living donors liver transplantation, 3 of them (6.5%) were deceased donor liver transplantation. Of transplants from living donors, left lateral segment was used in 41.3% (n=19), left lobe in 30.4% (n=14), left lateral reduced in 13% (n=6), and right lobe in 8,7 % (n=4). The living donors consisted of 17 (39.5%) mothers, 15 (34.9%) fathers, and 11 (25.6%) first-degree relatives. Bile anastomosis type was duct-to-duct in 80.4% (n=37) of the patients. Vascular graft was used in 6.5% (n=3) of the patients while togobag was used in 45.7% (n=21) of the patients.

The patients were followed for a median of 2.0 years (min-max, 0.08-16.8 years) after liver transplantation. As per the protocol, all patients received steroid treatment after transplantation. Tacrolimus treatment was used in all except one patient. In the follow-up, 78.3% of the patients were treated with mycophenolate mofetil, 8.7% with sirolimus and 10% with cyclosporine. After transplantation, acute rejection was observed in 19.6% (n=9) of the patients, chronic rejection in 4.3% (n=2), vascular complications in 32.6 % (n=15), biliary tract complications in 39.1 % (n=18), and postoperative hemorrhage in 19.6% (n=9). Of all children, 23 (50%) experienced infections: 22 (47.8%) bacterial, 8 (17.4% viral and 4 (8.7%) fungal. Central nervous system complication was observed in 54.3% (n=25) of the patients, respiratory system complication in 73.9% (n=34), cardiovascular system complication in 52.1% (n=24), gastrointestinal system complication in 39.1% (n=18), renal dysfunction in 32.6% (n=15), and wound complication in 17.4% (n=8). After transplantation, transient hyperglycemia developed in 47.8%, osteopenia in 28.6% (n=6), and osteoporosis in 38% (n=8) of the patients. Myopathy was observed in one patient. The fracture was developed in only one patient. Among the 45 patients with liver transplantation included in the study, only one (2.8%) de novo malignancy was diagnosed. The median length of intensive care and hospital stay were 10 days (min-max, 3-75 days) and 43 days (min-max, 6-275 days), respectively. No significant differences were observed between the length of hospital stay and patients with age, MELD score, togobag use, and nutritional status, except for PELD score ($p=0.049$). Nine patients (20%) died postoperatively. All deaths occurred within 2 weeks after liver transplantation. Long-term survival rates were 80.4% and 76.4% at 1 year and 5 years after liver transplantation, respectively. A statistically significant association was seen between mortality and renal dysfunction ($p=0.03$) whereas there was no statistically significant relationship between mortality and age, gender, rejection, type of transplant, body mass index z score, PELD/MELD score, presence of infection, and frequency of vascular and biliary tract complications. Graft dysfunction on the follow-up was observed in 16.7% (6/36) of the patients.

Result: Our survival rate is consistent with the literature. Our study showed that there is a statistically significant relationship between the length of hospital stay and PELD score, and between renal dysfunction and mortality.

Keywords: Liver transplantation, child, indication, complication

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanın hasta veya hasarlı bir vücut parçasının değiştirilmesi fikri binlerce yıldır mevcuttur. Aziz Cosmas ve Damian tarafından bir bacağın tamamının nakledilmesi gibi karmaşık nakiller 3. yüzyılda birkaç ünlü tabloda tasvir edilmiştir (1). İlk başarılı solid organ naklinin başlaması ise 20. yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşmiştir. Cerrahi tekniklerin değiştirilmesi, sterilite kurallarına uyulması ve ardından immünitenin anlaşılması ile organ nakilleri hız kazanmış ve birçok solid organ nakli uygulanabilir hale gelmiştir.

İnsanda ilk başarılı solid organ nakli 1954 yılında Dr. Joseph E. Murray tarafından yapılan böbrek nakliyle başlamıştır (2). Bunu 1966'da pankreas/böbrek nakli, 1967'de karaciğer nakli, 1968'de izole pankreas nakli ve kalp nakli, 1981'de kalp/akciğer nakli, 1983'te izole akciğer nakli, 1986'da bilateral akciğer nakli, 1989'da canlı donörden karaciğer nakli ve 1990'da canlı donörden akciğer nakli izlemiştir (3).

İlk başarılı karaciğer nakli 1967 yılında Dr. Starzl tarafından Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde biliyer atrezili bir çocuk hastaya yapılmıştır (4). Karaciğer nakli 1980'lerden sonra sağkalım oranlarının %80-90'lara ulaşması sonucunda Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 1983 yılından itibaren klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (5). Pediatrik karaciğer nakilleri, karaciğer nakli yapılan tüm hastaların ABD'de yaklaşık %7-8'ini, Avrupa'da ise yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (4,6). Dünyada pediatrik karaciğer nakli en sık Kasai operasyonu geçirmiş biliyer atrezili çocuklara yapılmaktadır. Pediatrik grupta en sık karaciğer nakli gerçekleştirilen yaş aralığı 2 yaş altındaki çocuklar ile adolesanlardır (7). Teknolojik ilerlemelere paralel olarak yeni cerrahi tekniklerin ("*split*" karaciğer nakli) geliştirilmesi, yeni immünsupresif ilaçların kullanıma girmesi, nakil sonrası komplikasyonlara erken müdahale edilmesi ve nakil ekiplerinin deneyimlerinin artması ile beş yıllık sağkalım oranları %85-90'lara ulaşmıştır (8). Naklin başarılı olmasında greft tipinin yanı sıra nakil zamanı ve nakil ekibinin deneyimi büyük öneme sahiptir. Günümüzde karaciğer nakli akut karaciğer yetmezliği ve son dönem kronik karaciğer hastalıklarında, bazı seçilmiş karaciğer tümörlerinde ve bazı metabolik hastalıklarda standart tedavi haline gelmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların yaklaşık yarısına "bütün" karaciğer nakledilirken, diğer yarısına kadavradan veya canlı bir donörden "bölünmüş (*split*)" anatomik bir parça nakil edilmektedir. Bölünmüş karaciğer naklinde, tek bir donörden 2 allogreft

hazırlanır. Genellikle sol lateral segment allogreft küçük çocuklara, kalan parça ise erişkin ya da büyük çocuklara nakledilir (7).

Karaciğer naklinin erken ve geç dönemlerinde çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Karaciğer naklinde uzun süreli hayatta kalan hastalarda amaç, uzun süreli immüsupresyonla ilişkili morbiditeyi azaltırken, greft fonksiyonunu ve bireyin sağlığını korumaktır. Karaciğer nakli sonrası çocuklar erişkinlere kıyasla potansiyel olarak daha uzun bir yaşam süresine sahiptir. Kronik komplikasyonlar yetişkin solid organ alıcıları için de mevcut olsa da potansiyel yaşam süresinin daha uzun olması nedeni ile karaciğer nakli yapılan çocuklarda daha önemlidir. Bu araştırmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda nakil endikasyonları, nakil sonrası gelişen akut ve kronik komplikasyonlar ve sağkalımın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çocuklarda Karaciğer Nakli

4.1.1. Tarihçe

İlk başarılı karaciğer nakli 1967 yılında ABD’de Dr. Thomas E. Starzl’ın liderlik ettiği bir ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 1968 ve 1971 yıllarında Avrupa’da Sir Roy Calne ve Dr. Otte tarafından uygulanmıştır (8). Ülkemizde ilk karaciğer nakli 1988 yılında Dr. Haberal tarafından yapılmıştır. İlk canlı vericiden karaciğer nakli aynı ekip tarafından 1990 yılında gerçekleştirilmiştir (9).

Günümüzde karaciğer nakli binlerce çocuğun yaşaması için başarı ile uygulanabilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Deneyimli merkezlerde bir yıllık sağkalım oranları %85’lerdedir. Beş yıllık sağkalım oranları ise %75’lere ulaşmıştır (10).

Ülkemizin ve merkezimizin de içinde bulunduğu 32 Avrupa ülkesinden 174 transplant merkezinin dahil olduğu Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Sistemi [European Liver Transplantation Registry (ELTR)] programı sayesinde karaciğer nakilleri kayıt altına alınmaktadır. Bu kayıtlarına bakıldığında yıllar içinde Avrupa’da hem nakil merkezlerinin sayısının hem de yıllık karaciğer nakil sayısının arttığı gözlenmektedir. 1985 yılında Avrupa’da nakil sayısı 290 iken, 2000 yılında 3972, 2007’de ise 5624 olarak raporlanmıştır. Ülkemizden ELTR’ye kayıtlı sadece 11 merkez vardır (11). Ülkemizde organ nakli ile ilgili tüm merkezlerin ve yapılan işlemlerin denetimi Sağlık Bakanlığına bağlı olan Organ Nakil Koordinasyon Merkezinin kontrolündedir.

4.1.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları

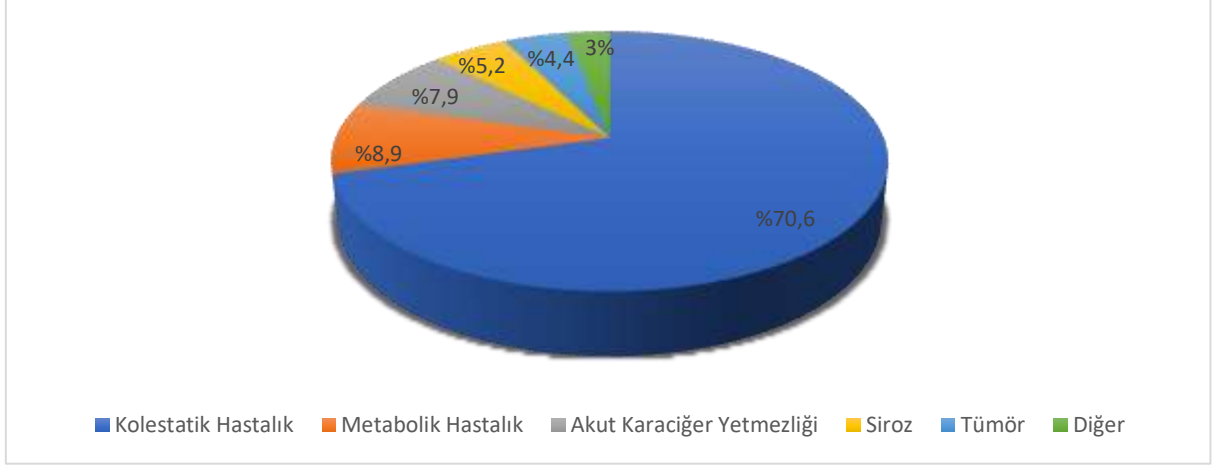
Karaciğer nakli esas olarak akut karaciğer yetmezliği veya son dönem kronik karaciğer yetmezliği (siroz) durumlarında yapılmaktadır. Bir diğer endikasyon ise primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalıklardır. Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonları **Tablo 4.1**’de gösterilmiştir (4).

Tablo 4.1. Çocuklarda Karaciğer Nakil Endikasyonları

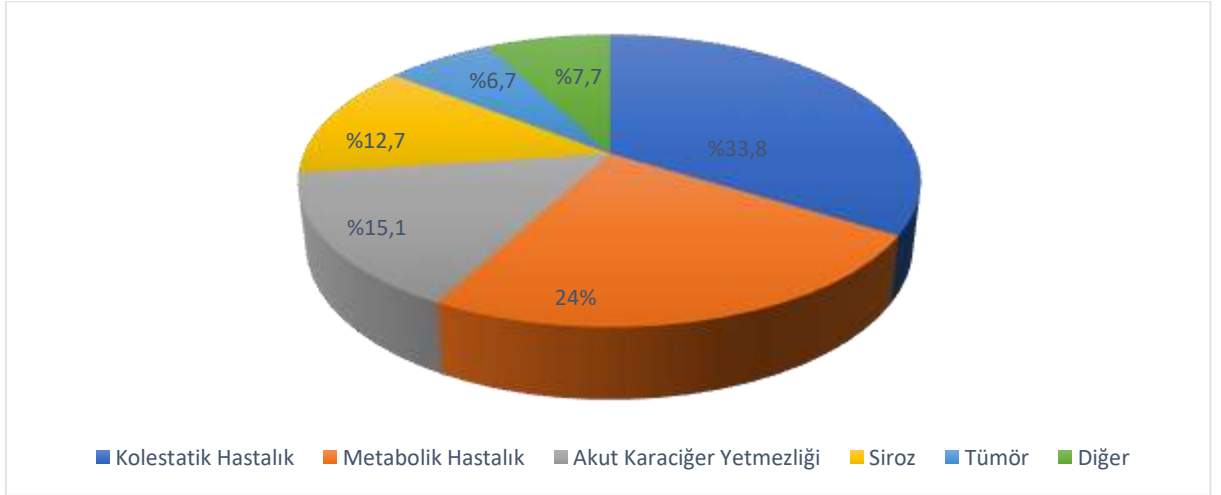
Kolestatik Hastalıklar	• Biliyer atrezi • Progresif familyal intrahepatik kolestaz • Neonatal kolestaz • Allagile sendromu • Primer sklerozan kolanjit • Caroli hastalığı • Parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz
Hepatitler	• Hepatit B • Hepatit C • Otoimmün hepatit
Metabolik Karaciğer Hastalıkları	• Alfa 1 antitripsin eksikliği • Kistik fibrozis • Tirozinemi • Wilson hastalığı • Glikojen depo hastalıkları • Neonatal hemakromatozis • Safra asit metabolizma bozuklukları
Primer olarak karaciğer disfonksiyonuna yol açmayan metabolik hastalıklar	• Crigler-Najjar tip1 • Üre siklus defektleri • Familyal hiperkolestrolemi tip Ila • Hiperoksalüri tip 1 • Yağ asidi oksidasyon defektleri
Tümörler	• Hepatoblastom • Hemanjioendotelyoma • Hepatoselüler karsinom • Sarkom
Diğer	• Kriptojenik siroz • Gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı • Budd-Chiari sendromu • Konjenital hepatik fibrozis
Akut karaciğer yetmezliği	

Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Sistemi [European Liver Transplantation Registry (ELTR)] verilerine göre Ocak 1988-Haziran 2020 yılları arasında 6171'i 0-2 yaş arasında, 8673'ü 2-18 yaş arasında olan toplam 14.844 çocuğa karaciğer nakli yapılmıştır. Karaciğer nakil endikasyonlarına bakıldığında 2 yaş altı çocuklarda %70,6'sını kolestatik hastalıklar, %8,9'unu metabolik hastalıklar, %7,9'unu akut karaciğer yetmezliği, %5,2'sini siroz,

%4,4'ünü tümörler, %3'ünü ise diğer hastalıklar oluşturmaktadır (Şekil 4.1). İki ile 18 yaş arasında ise %33,8'ini kolestatik karaciğer hastalıkları, %24'ünü metabolik hastalıklar, %15,1'ini akut karaciğer yetmezliği, %12,7'sini siroz, %6,7'sini tümörler, %7,7'sini ise diğer hastalıklar oluşturmaktadır (Şekil 4.2) (12).



Şekil 4.1. ELTR verilerine göre 0-2 yaş aralığında karaciğer nakil nedenleri (01/1988-06/2020)



Şekil 4.2. ELTR verilerine göre 2-18 yaş aralığında karaciğer nakil nedenleri (01/1988-06/2020)

Pediyatrik karaciğer nakillerinin en sık nedeni kolestatik hastalıklar olup bunlar içinde de en sık neden biliyer atrezidir. Biliyer atreziler tüm karaciğer nakillerinin %41,6'sını oluşturmaktadır (13). Biliyer atrezi yanı sıra Allagille sendromu, progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC), primer sklerozan kolanjit ve Caroli hastalığı gibi diğer kolestatik karaciğer hastalıklarında; otoimmün hepatit, neonatal hepatit gibi kronik hepatitlerde; Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, neonatal hemakromatozis, glikojen depo hastalıkları ve

safrası asit metabolizma hastalıkları gibi siroza yolaçan metabolik karaciğer hastalıklarında karaciğer nakli uygulanmaktadır. Ayrıca kistik fibrozis, Budd- Chiari sendromu, total parental nutrisyona sekonder gelişen siroz, konjenital hepatik fibrozis ve kriptojenik karaciğer yetmezliği gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarında da nakil gerekebilir (4). Bunun yanı sıra altta yatan bir karaciğer hastalığı olmadan aniden gelişen akut karaciğer yetmezliği durumlarında da karaciğer nakli hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Crigler-Najjar tip 1, hiperoksalüri tip 1, üre siklus defektleri, ailesel hiperkolesterolemi tip IIa ve yağ asidi oksidasyon defektleri gibi karaciğer sirozuna yol açmayan, ancak karaciğer nakli ile düzeltilebilen bazı metabolik hastalıklarda da karaciğer nakil endikedir (14).

Biliyer atrezi hem ekstrahepatik hem de intrahepatik safra kanallarını etkileyen, nadir görülen ve ciddi bir enflamatuvar ve obliteratif kolanjiyopatidir. Neonatal kolestazın en sık nedenidir (15). Doğuştan bir anomali olmayıp 3. trimester veya doğum sonrasındaki destrüktif, enflamatuvar bir süreç sonucu safra kanallarında gelişen fibroze bağlı oluşur. Biliyer atrezili bebekler genellikle zamanında doğarlar, doğum ağırlıkları çoğu kez normal sınırlardadır. İlk belirtiler yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan sarılık, kalıcı akolik dışkı ve koyu renkli idrardır (16). Aylar içinde hepatosplenomegali, portal hipertansiyon ve asit bulguları eklenir. Süreç kısa sürede siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Biliyer atrezili hastalarda safra akımını sağlamak için yapılan Kasai operasyonunun başarısı ameliyatın yapıldığı zamana bağlıdır (17). Postnatal 2. aydan önce yapıldığı takdirde başarılı olduğu gösterilmiştir; ancak karaciğer nakli gereksinimini tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Uzun dönem izlem sonuçlarına bakıldığında opere olan çocukların yaklaşık %90'ında ilk 10 yılda siroz gelişmektedir (18).

Progresif familial intrahepatik kolestaz bebeklik döneminde hepatosellüler kaynaklı kolestazla seyreden erken ya da geç dönemde karaciğer yetmezliğine yol açan, otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen kalıtsal 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 (19). Byler hastalığı ya da Grönland ailevi kolestazı olarak da adlandırılan PFIC 1, ilk olarak 1969 yılında Amish toplumuna mensup 7 çocukta tanımlanmıştır. Bu hastalıkta, 18. kromozomun uzun kolunda (18q21) lokalize olan ATP8B1 geninde (FIC-1) mutasyon saptanmıştır (20). Diğer bir tipi olan PFIC 2 (BSEP eksikliği)'den SPGP geni sorumludur ve bu gen kromozom 2q24'e lokalizedir. Klinik bulgular PFIC 1'e benzerdir. Hastalık, kanaliküler ATP'ye bağlı safra asiti taşıyıcısı BSEP (ABCB11) gen defektinden kaynaklanır. Kanaliküler safra asidi sekresyonundaki azalmaya sekonder safra asitlerinin birikmesi progresif karaciğer hastalığına yol açar (21). Üçüncü tipi olan PFIC 3'te ise MDR3 proteinini kodlayan ABCB4 geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bu protein (MDR3),

fosfatidilkolinin kanalikül içinden taşınmasında görev alır. Bu proteinde meydana gelen mutasyonlar, biliyer safra tuzu/fosfatidilkolin oranının yükselmesine yol açar. Artmış biliyer safra tuzu/fosfatidilkolin oranı safra tuzlarının safra epiteline hasar vermesine ve safra yoğunluğunun bozulmasına yol açarak kolestaz oluşumunu tetikler. Diğer tiplerden farklı olarak bu tipte serum gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi yüksektir (22).

Alagille sendromu; ilk olarak 1969'da Daniel Alagille tarafından tanımlanan, değişken fenotipik penetrasyona sahip, otozomal dominant geçişli birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır (23). Olguların yaklaşık yarısında yeni mutasyon sonucu gelişir. Majör kriterleri kronik kolestaz, kalp, vertebra ve göz anomalileri ile karakteristik yüz görünümüdür. Safra kanal azlığına eşlik eden herhangi ikisinin varlığı tanı için yeterlidir. Hastalıktan sorumlu tutulan gen 20p12'de bulunan, JAGGED1 genidir. Bu gen embriyogenez sırasında hücre farklılaşmasında görevli olup, ortaya çıkan mutasyonlar bu sendroma yol açar. Az sayıdaki hastada ise NOTCH2 gen mutasyonları gösterilmiştir (24). İnsidansı 2003 yılında 30.000-50.000 canlı doğumda bir olarak rapor edilmiştir; ancak değişken fenotip nedeni ile oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (25). Alagille sendromunda çoklu organ tutulumundan kaynaklanan komorbiditeler karaciğer naklinin sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yapısal kalp hastalığı, mortaliteye en önemli katkıda bulunan faktördür. Kardiyak tutulumun dikkatli bir şekilde incelenmesi, karaciğer nakil adayının değerlendirme sürecinde hayati önem taşır. Bazı seçilmiş vakalarda kombine karaciğer ve kalp nakli yapıldığı bildirilmiştir (26).

Neonatal kolestaz; hayatın ilk aylarında başlayan, safra yapımı veya atılımının bozulması sonucu direkt (konjuge) bilirubin artışı ve sarılıkla seyreden bir durumdur (27). Neonatal kolestazın en sık nedeni intrahepatik kolestaz olup, bu olguların da büyük kısmını idiyopatik neonatal hepatit oluşturmaktadır (28). Geçmiş yıllara ait çalışmalarda idiyopatik neonatal hepatit, kolestaz vakalarının yaklaşık 1/3'ünü oluştururken, tanısal testlerin gelişmesi ve kolestazın moleküler patogenezinin aydınlatılmasıyla bu oran son yıllarda giderek azalmaktadır (29).

Konjenital hepatik fibrozis, patolojik olarak duktal plak malformasyonuna yani siliyopati veya fibrokistik karaciğer hastalığına bağlı nadir bir gelişimsel bozukluktur. Hepatosplenomegali ve portal hipertansiyon ile karakterizedir (30). Çoğunlukla otozomal resesif kalıtılmaktadır. İzole olarak nadirdir, sıklıkla otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı ve Caroli sendromu gibi çeşitli gen mutasyonlarının neden olduğu bozukluklarla birlikte (31). Konjenital hepatik fibrozis, primer silia komponenti olan fibrosistin/polisistin proteinini kodlayan PKHD1 (polikistik böbrek ve karaciğer hastalığı 1) gen mutasyonunun neden olduğu otozomal resesif böbrek hastalığı olan hastalara da eşlik etmektedir. Aynı zamanda, primer silialarda protein kusurları olan Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, Bardet-Biedl

sendromu ve nadiren otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi diğer siliopatilere de eşlik edebilir (32).

Primer sklerozan kolanjit, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının enflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize, yaygın-multifokal darlık ile sonuçlanan, etiyolojisi belirsiz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Kronik enflamasyon karaciğer parankiminde fibrozis oluşumuna neden olabilir. Buna bağlı olarak karaciğer sirozu ve kanser oluşumu görülebilir (33-35). Hastaların yaklaşık %70'ine eş zamanlı enflamatuvar barsak hastalığı eşlik etmektedir ve hastalara kolonoskopik tarama gerekmektedir. Kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer nakli etkilidir; ancak hastaların en az %25'inde greftte hastalık tekrar gelişebilir (36).

Metabolik hastalıklar, pediatrik karaciğer nakil endikasyonları içinde kolestatik hastalıklardan sonra en sık karşılaşılan 2. hastalık grubudur (37). Nakillerin %19'u metabolik hastalıklar nedeni ile yapılmaktadır (38). Bazı metabolik hastalıklar doğrudan karaciğer hasarı yaparken, bazıları ise karaciğer hasarı yapmaz ancak ilgili metabolik bozuklukta karaciğer önemli rol oynar. Her iki hastalık grubunda da karaciğer nakli gerekebilir. Karaciğer hasarı oluşturan metabolik hastalıklar arasında alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi tip 1, neonatal hemakromatozis, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalığı tip 3-4 ve safra asidi sentez defektleri sayılabilir. Karaciğer hasarı oluşturmayan ancak karaciğer nakli ile düzelebilen metabolik hastalıklar içinde Crigler-Najjar sendromu tip 1, üre siklus bozuklukları, ailesel hiperkolesterolemi, yağ asidi oksidasyon defektleri, akçaağaç şurubu hastalığı sayılabilir. Metabolik hastalıklarda risk ve yararın değerlendirilmesi nakil öncesi kapsamlı bir şekilde ele alınmalıdır. Nakil kararını belirlemede her metabolik bozukluğun kendi biyokimyasal özellikleri dikkate alınmalıdır (39).

Primer karaciğer tümörleri çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarının küçük bir grubunu (%3-6) oluşturur. Hepatoblastom, hemanjiyöendotelyoma, hepatoselüler karsinom ve sarkomu olan çocuklara karaciğer nakli gerekebilir (38). Hepatoblastomalı çocuklarda tümörün çıkarılabilirliğini belirlemek için günümüzde PRETEXT evreleme sistemi kullanılmaktadır. Üç grup hastada erken dönemde karaciğer nakli düşünülmesi gereklidir. Bunlar; (1) multifokal yerleşimli PRETEXT IV hepatoblastomlar (bu tümörler kemoterapi sonra PRETEXT III'e inseler bile parsiyel rezeksiyon sonrası nüks oranı yüksektir), (2) büyük tek PRETEXT IV hepatoblastomlar ve (3) tek, santral yerleşimli, ana hiler yapılara ve venlere invaze olmuş, kısmi rezeksiyonla çıkarılması zor hepatoblastomalardır (40).

Akut karaciğer yetmezliği, çocuklarda karaciğer nakil endikasyonunun bir diğer önemli nedenlerinden biridir. Pediatrik popülasyondaki gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm pediatrik karaciğer nakillerinin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (41). Akut karaciğer yetmezliği ilk kez 1970 yılında Trey ve Davidson tarafından tanımlanmıştır. 1996 yılında bu tanımlama King's Collage Grubu tarafından yenilenmiştir. Bu tanıma göre akut karaciğer yetmezliği, ensefalopati varlığında ya da ensefalopati olmadan altta yatan kronik bir karaciğer hastalığı olmayan bir çocukta hepatosellüler nekroz sonucunda karaciğer sentez fonksiyonlarının ağır bir şekilde bozulması ile giden nadir ve multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (42). King's Collage kriterlerinin özgüllüğü yüksektir ancak duyarlılığı düşüktür. Bununla birlikte uygulanabilirliği kolay olduğu için halen prognostik bir ölçüt olarak kullanılmaya devam edilmektedir. (43). King's Collage kriterleri **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir (44).

Tablo 4.2. King's Collage kriterleri

Asetaminofen nedenli	Asetaminofen dışı nedenler
• pH<7,3 (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen üç maddenin tümü • Evre 3-4 ensefalopati • PT >100 saniye (INR> 6,5) • Serum kreatinin >300 µmol/L (3,4 mg/dL)	• PT>100 saniye (INR>6,5) (ensefalopati evresinden bağımsız) veya aşağıda belirtilen maddelerin herhangi üçü • Yaş <10 veya >40 • Etiyoloji (A-B dışı hepatitler, halotan, idiyosenkratik ilaç reaksiyonları, Wilson hastalığı) • Sarılık ile ensefalopati gelişimi arasındaki sürenin >7 gün olması • PT >50 saniye (INR >3,5) • Serum bilirubin değerinin >300 µmol/L (17,5 mg/dL)

PT: Protrombin zamanı, INR: international normalized ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)

Akut karaciğer yetmezliği, Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma grubu tarafından yeniden tanımlanmıştır. Bu çalışma grubu akut karaciğer yetmezliğini; (1) bilinen kronik karaciğer hastalığının olmaması, (2) parenteral K vitaminine yanıtızsız karaciğer kaynaklı koagülopatinin olması ve (3) klinik ensefalopati varlığında INR'nin 1,5-1,9 arasında, ensefalopati yoksa 2 veya üzerinde olması olarak tanımlamıştır (45).

Akut karaciğer naklinin nedenleri yaş gruplarına göre değişmektedir. Genel olarak akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuklarda en sık saptanan nedenler viral hepatitler, ilaçlar veya kimyasal maddelere sekonder gelişen karaciğer hasarlanmalarıdır. Bununla birlikte, birçok vakada neden saptanamaz (46). İki yaş altında saptanan nedenler içinde en sık metabolik

hastalıklar ve enfeksiyonlar yer alırken, daha büyük çocuklarda ise enfeksiyonlar daha ön plandadır. Bu yaş grubunda da metabolik ve toksik nedenler akut karaciğer yetmezliğinin önemli nedenleri arasındadır (47).

Otoimmün hepatit karaciğer nakil endikasyonlarından birisidir. Otoimmün hepatit, hepatoselüler epitele karşı tolerans kaybı ile karakterize, etiyolojisi net bilinmeyen, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Kızlarda daha siktir. Hipergamaglobulinemi ve dolaşımdaki otoantikörlara bağılı oluşur ve immünsupresyon tedavisine yanıtı iyidir; ancak hastaların %5-10'unda karaciğer nakline ihtiyaç duyulur (48).

Total parenteral nutrisyon gerektiren kısa barsak sendromu, langerhans hücreli histiyositoz, Budd-Chiari sendromu ve diğler venooklüzif hastalıklar, gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı, hepatopulmoner sendrom karaciğer nakli gerektirebilen diğler nadir hastalıklardır (4).

4.1.3. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları

Günümüzde çocuklarda karaciğer nakli kontrendikasyonları oldukça sınırlandırılmıştır. Kontrol edilemeyen sepsis, geri dönüşümsüz santral sinir sistemi hasarı, ekstrahepatik malignensiler, ana vasküler yapılar invaze hepatoselüler karsinom (HCC), ciddi kardiyopulmoner hastalıklar, madde bağımlılığı, multisistemik tutulum gösteren bazı metabolik hastalıklar, diğler sistemleri etkileyen ağır ve düzelmesi olanaksız ağır konjenital anomaliler, medikal tedaviye yanıtı az ağır portopulmoner hipertansiyon ve çoklu ilaca dirençli kontrolsüz insan bağışıklık yetmezliği virüs (HIV) enfeksiyonu pediatrik karaciğer nakli kontrendikasyonları arasında yer almaktadır (49,50).

4.1.4. Karaciğer Naklinde Adayın Seçilmesi ve Değerlendirilmesi

Nakil öncesi değerlendirmenin temel amacı; karaciğer nakli için uygun adayları tespit etmek ve ilerleyici nörolojik tutulumu olanları veya nakil sonrası tekrar edebilecek hastalıkları belirleyerek, her hastanın karaciğer dışı organ tutulumunun ve etkileniminin belirlenmesini sağlamaktır. Aynı zamanda nakil zamanının belirlenmesi, nakil sonrası dönemde karşılaşılabilecek problemlerin saptanması ve uzun dönem izleminde aile uyumunun değerlendirilmesi planlanır. Nakil adayının belirlenmesi multidisipliner yaklaşımla olmalıdır. Karaciğer nakli gerektirecek bir hastalığı olan aday, uzman bir ekip tarafından değerlendirmeye alınır. Ülkemizde bu uzman ekip içerisinde kimlerin yer alması gerektiği 13/02/2012 tarihli ve

6157 sayılı onay ile yürürlüğe girmiş olan Organ Nakli Merkezleri Yönergesinin 22. maddesinde açık olarak belirtilmiştir. **Tablo 4.3'**te nakil adayının belirlenmesi sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar belirtilmiştir (7).

Tablo 4.3. Karaciğer nakil adayı çocuğun belirlenmesinde dikkat edilecek hususlar

• Nakil endikasyonunun doğrulanması
• Hastalığın şiddetinin belirlenmesi
• Nakil ihtiyacını önleyebilecek veya geciktirebilecek alternatif tedavilerin sorgulanması
• Nakil için kontrendikasyonların dışlanması
• Nakil zamanlamasının belirlenmesi
• Çocuğun immünolojik durumunun ve aktif enfeksiyon varlığının değerlendirilmesi
• Nakil öncesi izlem ve tedavi planının oluşturulması
• Ebeveynler ve (mümkünse) hastanın nakil prosedürü ve nakil sonrası dönem hakkında bilgilendirilmesi, işlemin tüm sorunları ve olası komplikasyonları açısından aydınlatılması
• Sosyoekonomik durumun değerlendirilmesi

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar uzun dönem kompanse olabildiklerinden nakil zamanının belirlenmesinde bazen güçlükler yaşanabilir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuk hastalarda kronik komplikasyonlar gelişmeden, hasta ve ailesinin yaşam kalitesini etkilemeden transplantasyon kararı verilmelidir. Karaciğer naklinin zamanlamasında dikkate alınması gereken birkaç faktör vardır. Bunlar, karaciğer nakli olan ve olmayan hastaların beklenen sağkalımı, karaciğer nakli öncesi ve sonrası hastanın morbiditesi ve yaşam kalitesi ile genel kaynak kullanımını içerir. Günümüzde karaciğer nakli öncesi hastalığın prognozunu belirleme ve nakil zamanını planlama için birçok istatistiksel modeller geliştirilmiştir. Bu modellerle karaciğer nakli düşünülen hastada sağkalımı en üst düzeye çıkaracak ve perioperatif mortaliteyi en aza indirecek şekilde karaciğer naklinin en uygun zamanlaması için bir pencere tanımlanması amaçlanmaktadır. Bekleme listesi önceliği ile ilgili olarak, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar en yüksek önceliğe sahiptir ve ayrı bir bekleme listesinde (acil bekleme listesi) içinde yer alırlar. Acil olmayan bir hastanın listelenmesinde ise klinik bulgular (varis kanamaları, refrakter asit, hepatopulmoner sendrom, vb) yanı sıra aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanan çeşitli puanlama sistemleri kullanılır. Acil olmayan bekleme listesindeki hastaların öncelik durumunu ve aciliyetini belirlemek amacıyla genellikle karaciğer işlev bozukluğunun ciddiyetini yansıtan pediatrik son dönem karaciğer hastalığı (PELD) ve son dönem karaciğer hastalığı (MELD) skoru kullanılır.

4.1.4.1. Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

1964 yılında Child ve Turcotte, varis kanamasından kurtulan ve portosistemik şant cerrahisi geçiren sirotik hastalardaki operatif riski değerlendirmek için bir klinik deneyimle seçilen beş kriteri dikkate alan bir sınıflandırma yayınladılar. Bu beş değişken; asit, ensefalopati, beslenme durumu, serum bilirubin ve serum albümin seviyeleri olarak belirlendi. Hastalar sınıf A, B ve C şeklinde kategorize edildi. A iyi risk, B orta risk, C ise kötü prognostik risk olarak sınıflandırıldı (51).

1973 yılında Pugh ve arkadaşları, özofagus varisleri için cerrahi transeksiyon yapılan hastalar için bu sınıflandırmanın değiştirilmiş bir versiyonunu kullandılar. Beslenme durumunu protrombin zamanı (PT) ile değiştirdiler ve her bir değişkene 1-3 arasında puan verdiler. Daha sonra, bu sınıflandırma genel olarak sirotik hastalarda cerrahi tedavinin sonucunu tahmin etmek için, ardından karaciğer nakli için bekleme listesindeki hastaları sınıflandırmak için kullanılmaya başlandı (52). Bu sınıflandırmaların rutin kullanımında bazı sorunların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu sorunlardan birisi hem asit derecesi hem de ensefalopatinin subjektif bir değerlendirmeye dayanmasıdır. Diğer bir sorun ise, asit ve hepatik ensefalopatinin diüretikler, albümin infüzyonu ve laktuloz gibi tedavilerden etkilenmesidir. Bu sınıflandırmada bu parametrelerin en iyi ve en kötü şekilde mi, yoksa spesifik tedaviden bağımsız olarak mı hesaplanacağı net değildir (53).

Tüm bu dezavantajlara rağmen Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlaması yatak başı kolay uygulanabilirliği nedeni ile kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda mortaliteyi belirlemek, prognozu tahmin etmek ve transplantasyonun gerekliliğini saptamak için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi **Tablo 4.4**'te gösterilmiştir (54). Kronik karaciğer hastası olan bir bireyde nakilsiz 2 yıllık yaşam beklentisi Sınıf A grubunda %90 civarında iken, Sınıf C'de ise %50'ye düşmektedir (55).

Tablo 4.4. 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
Albümin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanı (sn) (Normalden farkı)	1-3	4-6	>6
Child A: 5-6 puan Child B: 7-9 puan Child C: 10-15 puan			

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

Child-Turcotte-Pugh skorum sistemi erişkinler için oluşturulmuş bir sınıflama sistemi olduğu için çocuklarda kullanımı sınırlıdır. “Pediatric End Stage Liver Disease” (PELD) skoru 12 yaş altındaki hastalarda kullanılan bilirubin, INR, yaş ve büyüme parametrelerini içeren bir skorum sistemidir. İlk kez 2002 yılında ABD’de tanımlanmıştır. Kronik karaciğer yetmezliği olan çocuklarda karaciğer nakli yapılmadan 3 aylık sağ kalımı ön gören bir skorum sistemi olduğu bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise hem akut hem kronik karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli zamanlamasını belirlemek için kullanılmaya başlanmıştır (56).

“Model for End-stage Liver Disease” (MELD) skoru ise 12 yaşından büyük çocuklarda başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şant takılan hastalarda kısa dönemde yaşam beklentisini belirlemek için oluşturulmuştur. Fakat son yıllarda akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastaları karaciğer nakli açısından değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu skorum; bilirubin, PT ya da INR ve kreatinin değerlerinin dahil edildiği logaritmik bir formülle hesaplanmasıdır (57). **Tablo 4.5**’te PELD ve MELD skorum sistemlerinin formülleri gösterilmiştir (58). Çalışmalara bakıldığında PELD skoru 6’nın altındaki çocuklarda bekleme listesinde 1 yıllık beklenen sağkalım %86 iken, 17’nin üzerinde ise sağkalım oranı %65’e düşmektedir (59).

Tablo 4.5. PELD ve MELD Skorum Sistemleri

PELD = (0,436 x yaş (<1 yıl)) – (0,687 × log (albümin g/dL)) + (0,480 × log (total bilirubin mg/dL)) + (1,857 × log (INR)) + (0,667 x büyüme geriliği (<-2 SD))
MELD = (0,957 x log (kreatinin mg/dL) + 0,378 x log (bilirubin mg/dL) + 1,12 x log (INR) + 0,643) x 10

4.1.5. Karaciğer Naklinde Alıcı ve Vericinin Hazırlığı

Son dönem karaciğer hastalığı tanısı alan hastalar karaciğer nakli öncesi multidisipliner yaklaşımla nakle uygunluk açısından değerlendirilir ve nakil öncesi ayrıntılı tetkikleri planlanır. Tüm nakil adaylarına nakil öncesi radyolojik değerlendirmeler yapılır. Hastanın beslenme durumu değerlendirilir, gerekli beslenme destekleri sağlanır. Mikrobesein eksiklikleri araştırılır, gereken destek yapılır. Kardiyopulmoner değerlendirme için elektrokardiyografi, telekardiyogram ve ekokardiyografi yapılır. Sirotik hastalar hepatopulmoner sendrom açısından ayrıntılı olarak değerlendirilir. Tüm nakil adayları hastalarda böbrek fonksiyon testleri bakılır.

Hastaların bağışıklık durumu gözden geçirilir. Sitomegalovirüs (CMV), Ebstein-Barr virüs (EBV), viral hepatit serolojisi denetlenir. Hepatit A ve hepatit B için gerekirse aşılama planlanır. Kısa dönem içinde nakil yapılması beklenmiyorsa rutin aşı takvimine devam edilir, nakil öncesi aşılar olabildiğince eksiksiz planlanmalıdır. Erken dönemde nakil bekleniyorsa hızlandırılmış aşı takvimi kullanılır. BCG aşısı ile nakil arasında en az 6 ay süre olmasına, canlı aşılar ile nakil arasında da en az 1 aylık süre olmasına dikkat edilmelidir. Mümkünse aile bireylerinin de aşı takvimi kontrol edilmeli, eksik aşılar tamamlanmalıdır. İnfluenza aşısı 6 aydan büyük tüm hastalar ve aile bireyleri için önerilmelidir. Aile üyelerine oral polio aşısı yapılması gerekiyorsa karaciğer naklinden en az 1 ay önce yapılmalıdır. Hasta diş ve diş eti sağlığı açısından değerlendirilir ve ağız hijyeni açısından bilgilendirilir. Nörobilişsel gelişim durumu değerlendirilir. Aile ve çocuk için psikososyal değerlendirme yapılır (60).

Karaciğer naklinde; ABO kan grubu uygunluğuna bakılmaktadır ve canlı vericinin 18-55 yaş aralığında olması önerilmektedir (61). Vericinin tıbbi ve psikolojik durumu, vasküler anatomisinin değerlendirilmesi ve karaciğer hacminin hesaplanması gerekmektedir. Verici için mutlak kontrendikasyonlar ise malignite, sistemik aktif enfeksiyon, HIV, hepatit B ve C enfeksiyonu ve kronik karaciğer hastalığının olmasıdır (62).

4.1.6. Karaciğer Naklinde Graft Tipleri ve Donör Seçimi

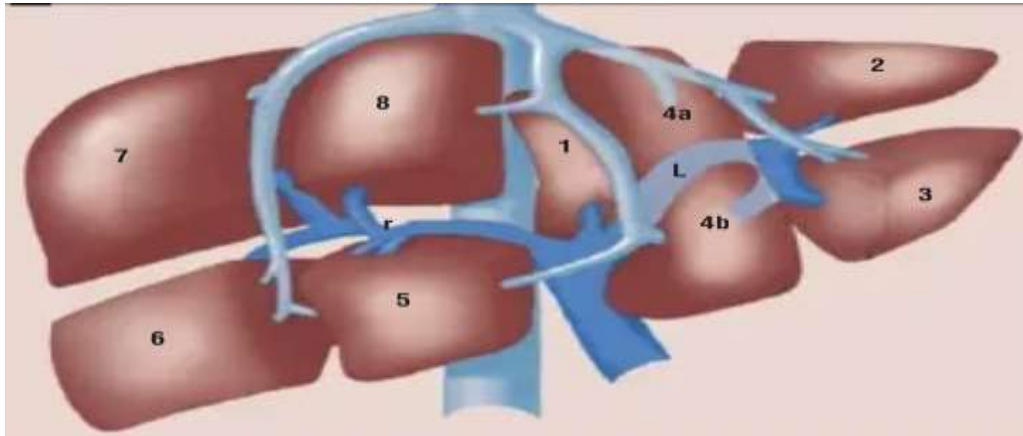
Karaciğer nakli uygulama tipine, kullanılan donöre ve kullanılan greft tipine göre sınıflandırılabilir. Uygulama tipine göre ortotopik ve destek (auxiliary) karaciğer olarak gruplandırılır. Ortotropik karaciğer nakli alıcının karaciğerinin tümüyle çıkarılıp yerine donör organın aynı anatomik pozisyonda yerleştirilmesi işlemidir ve en sık uygulanan yöntemdir. Destek (auxiliary) karaciğer nakli ise özel bir nakil tekniği olup, eski karaciğerin yerinde bırakılarak canlı donörden alınan greftin alıcı karaciğerine destek olarak transplante edilmesidir. Bu yöntemin temel endikasyonu alıcının kendi karaciğerinin zaman içinde veya tedavi ile düzelme potansiyelinin olması ihtimalidir. Hastanın kendi karaciğeri işlevselliğini yeniden kazandıktan sonra tekrar cerrahi olarak nakledilen karaciğer çıkarılır ya da immünsupresan tedavi aşamalı olarak kesilerek transplante olan karaciğerin kronik rejeksiyona uğrayıp atrofiye gitmesine izin verilir. Destek (auxiliary) karaciğer nakli karaciğer hastalığının geri dönüşümsüz olduğu durumlarda kontrendikedir (63).

Pediyatrik karaciğer nakillerinde cerrahi başarı ve sağkalımın artması nedeni ile birçok kronik karaciğer hastalığında karaciğer nakli standart bir tedavi haline gelmiştir. Bu da hem ülkemizde hem de dünyada donör yetersizliği sorununu ortaya çıkıştır. Donör sayısının sınırlı

olması nedeni ile çocuklarda donör seçeneklerini artırmak amacıyla yeni cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri “bölünmüş (split) karaciğer” tekniğidir. Burada kadaverik organdan alınan sağ lob bir yetişkin veya adölesana nakledilirken, elde edilen sol lob ya da sol lateral segment pediatrik hasta grubu için kullanılmaktadır. Kullanılan diğer teknikler ise bütün karaciğerin nakledildiği “full size” ve kadaverik organın alıcıya göre küçültülerek kullanılması olan “reduced size” tekniğidir (7, 64). Bu teknikler her ne kadar kadaverik organın daha çok hastaya nakledilmesini sağlamış olsa da bekleme listesindeki hastaların ihtiyacını karşılayacak kadar kadaverik organ bağıışı bulunmamaktadır. Ülkemizde bu durum hala ciddi bir sorundur.

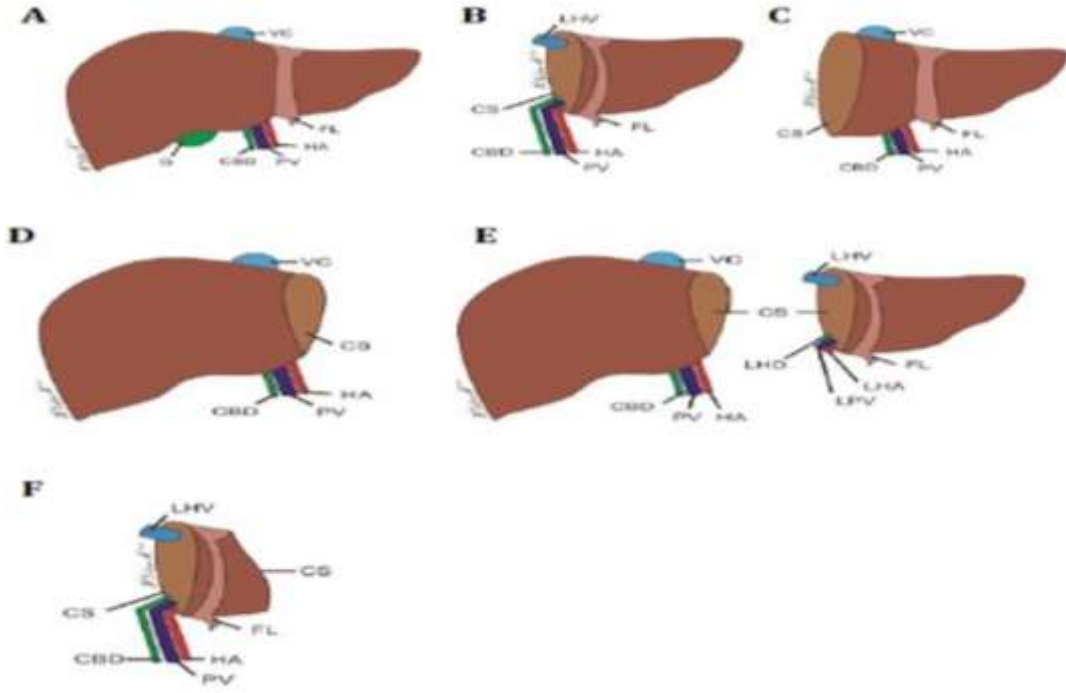
Canlı donörlerden karaciğer parçalarının alınması ve nakledilmesini sağlayan cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, pediatrik hastalarda karaciğer naklinin kaderini tamamen değiştirmiştir. İlk canlı donörden karaciğer nakli 1989 yılında Japonya’da biliyer atrezili bir çocuğa annesinden yapılan sol lateral segmentin nakledilmesi ile başlamıştır (65). Pediatrik grupta sol lateral segment transplantasyonu hem verici üzerinde az riske sahip olması hem de nakil sonrası yüz güldürücü sonuçları olması nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır (66).

Karaciğer naklinde kullanılan parsiyel hepatektomiler Couinaoud tarafından oluşturulmuş segmental anatomiye bağlı kalınarak yapılmaktadır. **Şekil 4.3**’te karaciğerin segmental anatomisi gösterilmiştir (67).



Şekil 4.3. Couinaoud tarafından oluşturulmuş karaciğerin segmenter sınıflaması (67).

Alıcı küçükse genel olarak sol lateral segment (Şekil 4.4B), büyük çocuklarda ise sol lobun tamamı kullanılır (Şekil 4.4C). Alıcı yetişkin boyutlarında ise sağ lob tercih edilir (Şekil 4.4D). Kadaverik donörden elde edilen greft sol lateral segment ve sağ lob şeklinde bölünerek iki alıcıda kullanılabilir (Şekil 4.4E). Yenidoğanlarda ise sol lateral segmentin küçültülmesi ile oluşturulan monosegment nakiller tercih edilir (Şekil 4.4F) (**Şekil 4.4**) (8).



Şekil 4.4. Karaciğer greft tipleri (8)

CBD: Ana safra kanalı, FL: Falsiform ligament, G: Safra kesesi, HA: Hepatik arter, LHA: Sol hepatic arter, LHD: Sol hepatic kanal, LHV: Sol hepatic ven, LPV: Sol portal ven, PV: Portal ven, VC: Vena cava

Transplante edilecek karaciğer greftinin uygun ve yeterli parankim hacmine sahip olması gereklidir. Greftin hacminin alıcının vücut ağırlığının %1-3'ü kadar olması ideal kabul edilmektedir. Bu oranın %0,6'nın altında olması greft ve hasta sağkalımı açısından olumsuz bir durum oluşturmaktadır. Canlı vericili nakillerde canlı vericinin güvenliği ve sağlığı birinci derecede önemlidir. Ameliyat öncesi greftin ve vericide kalacak rezüdü karaciğer volümünün hesaplanması bu nedenle çok önemlidir. Donör güvenliği için vericiye kalan karaciğer volümünün %30'un üzerinde olması gereklidir (63).

4.1.7. Karaciğer Naklinde Cerrahi Teknik Prosedür

Karaciğer naklinin en önemli basamaklarından biri karaciğerin çıkarılmasıdır (alıcı hepatektomisi). Karaciğerin primer hastalığına bağlı olarak geçirilmiş cerrahilere bağlı adezyonlar, skar dokusu, portal hipertansiyon, koagülopati ve trombositopeniye bağlı kanama bozuklukları nedeni ile hepatektomi çoğunlukla zordur. Konvansiyonel hepatektomide portal ve hepatic arteryel akımın kesilmesi ile alt ekstremiteden gelen caval akım da kesintiye uğrar. Bunun sonucunda kalbe venöz dönüş ciddi oranda azalır ve bu zaman dilimi anhepatik süreç olarak adlandırılır. Alıcı hepatektomisinin “Piggyback” tekniği ile yapılması durumunda ise portal ve hepatic arter kan akımı kesilirken, caval akım önemli ölçüde korunmaktadır.

Alıcı hepatektomisi yapıldıktan sonra verici karaciğeri nakledilmeden önce vena cava ve portal ven anastamozu yapılır. Sonrasında vena cava ve portal ven açılarak nakledilen karaciğere kan akımı tekrar sağlanır ve ardından hepatik arter anastamozu yapılır. Arter anastamozu yapıldıktan sonra intraoperatif doppler ultrasonografi (USG) ile karaciğer kanlanması ve anastamoz hatları kontrol edilir. Doppler USG’de herhangi bir sorun yoksa, sonrasında safra anastamozuna başlanır. Safra anastamoz tekniği alıcıda safra yolu patolojisi olup olmamasına göre farklı tekniklerle gerçekleştirilir. Bunlardan biri uç uca (duct-to-duct) anastamoz tekniğidir. Bu yöntem alıcıda safra yolu sorunu yoksa tercih edilir. Safra yolu sorunu olan diğer hastalarda ise safra yolu bütünlüğünü sağlanmak için Roux-en Y duktojejunostomi yöntemi uygulanır (61,63).

4.1.8. Karaciğer Nakli Sonrası Tedavi ve İzlem

Karaciğer nakil ameliyatından sonra iyileşme süreci kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Nakilden sonraki ilk hafta genellikle yoğun bakımda geçer. İlk 2 gün hastanın solunumu mekanik ventilatörle desteklenir. Yoğun bakım yatış süresini hastanın altta yatan hastalığı, acil koşullarda nakle alınıp alınmadığı ve postoperatif komplikasyonlar belirler. Yoğun bakım sürecinin ardından hasta yaklaşık 2-8 hafta kadar daha hastanede yatmaya devam eder. Daha sonra ayaktan izleme alınır. Kontrollerin sıklığı erken dönemde daha fazlayken zamanla kademeli olarak azaltılır. Bu hastaların belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerek sağkalım gerekse iyi bir yaşam kalitesi açısından çok önemlidir.

4.1.9. Nakil Sonrası İmmünsupresif Tedavi

İmmün sistem nakil sonrası grefti yabancı olarak tanır ve esas olarak T lenfositlerin aracılık ettiği destrüktif bir immün yanıtı başlatır. Bu nedenle karaciğer naklinden sonra greft reddini önlemek için ömür boyu immünsüpresif ilaçlar kullanılmalıdır. Amaç greftin sağkalım süresi ve hastanın yaşam süresinin uzamasını sağlamaktır. Özellikle kalsinörin inhibitörlerinin keşfedilmesi nakil başarısının artmasına çok önemli katkıda bulunmuştur (68,69).

Organ naklinde kullanılan birçok immünsupresif ajan mevcuttur. Bu ilaçlar monoterapi veya kombine tedaviler şeklinde kullanılmaktadır. Farklı grup ilaçların birlikte kullanılması hem immünsupresif etkiyi arttırmakta hem de ilaçların düşük doz kullanımı ile toksik etkileri azaltmaktadır. Pediatrik karaciğer nakli sonrası kullanılan ana immünsupresif ajanlar;

kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus ve anti-interlökin-2 reseptör monoklonal antikorlarıdır (70).

Kortikosteroidler nakil sonrası rejeksiyonun önlenmesi için kullanılan ilk ilaçlardır. Günümüzde karaciğer nakli sonrası akut dönemde kullanılmaktadır. T lenfositlerin sitokin salınımını inhibe ederek ve B hücrelerinden antikor oluşumunu engelleyip nötrofil ve makrofajların migrasyonunu azaltarak etki eder (69). Uzun dönem kullanımı enfeksiyon sıklığını arttırdığı ve endokrin-metabolik birçok istenmeyen yan etkilere neden olduğu için nakil sonrası kademeli olarak azaltılarak genellikle 3-6 ay içerisinde kesilmesi tercih edilir. Kortikosteroid tedavisinin bu şekilde bir süre sonra kesilmesi kronik rejeksiyon riskini arttırmaz. Akut rejeksiyon gelişmesi durumunda ise kısa süre yüksek dozlarda tekrar kullanılmaktadır (71,72).

Siklosporin ve takrolimus T hücre yanıtını inhibe ettikleri ve immunofilin olarak adlandırılan hücre içi proteinlere bağlandıkları için kalsinörin inhibitörü olarak sınıflandırılır (61). Aktive lenfositlerde kalsinörin bağımlı sitokin yapımını engellerler. Temel etki mekanizmaları IL-2 bağımlı T hücre aktivasyonunu önlemektir. Böylece lenfosit proliferasyonunu durdururlar. Takrolimus, siklosporinden 100 kat daha güçlü bir ilaçtır ve etkisini FK bağlayıcı proteine (FKBP12) bağlanarak gösterir. Bu kompleks daha sonra IL-2, IL-3, IL-4, IL-8 ve çeşitli kemotaktik faktörlerin transkripsiyonundan sorumlu olan kalsinörini inhibe eder (73). Kalsinörin inhibitörleri nakil hastalarında immünsupresif tedavinin temelini oluşturur. Kan ilaç düzeyinin izlenmesi ve uygun aralıkta tutulması çok önemlidir. Düzeyin düşük olması rejeksiyon riskinin artmasına neden olurken, yüksek düzeylerde özellikle nörotoksisite ve nefrotoksisite gibi yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Takrolimus, yan etkilerinin daha az gözlenmesi ve rejeksiyon sıklığının daha az olması nedeni ile siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir (74).

Karaciğer nakli sonrası kullanılan diğer immünsüpresif grubu MMF'tir. Mikofenolat mofetil, inosin-5'-monofosfat dehidrojenaz inhibitörü olan mikofenolik asidin (MPA) bir ön ilacıdır. Aktif metabolik olan mikofenolik asit, guanin nükleotitlerinin sentezinde hız kısıtlayan inosin-5'-monofosfat dehidrojenaz enzimini bloke ederek etki gösterir. Mikofenolat mofetil, T lenfositlerinin guanin sentezini engeller ve DNA sentezi üzerinden T lenfosit proliferasyonunu durdurur. Böylece hücre aracılı immün yanıtı ve antikor oluşumunu baskılar. Ayrıca MPA, adezyon moleküllerinin glikozilasyonu ve ekspresyonu engeller. Böylece lenfosit ve monositlerin enflamasyon bölgesine geçişini durdurur. Mikofenolik asit bunun yanı sıra tetrahidrobiopterini tüketir ve nitrik oksit üretimini azaltır. Bu iki mekanizma ile MMF, anti-enflamatuvar etki sağlar (75). Bu ilacın karaciğer nakli sonrası kullanımı 2000 yılında FDA

tarafından onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde günümüzde tüm karaciğer nakli yapılan hastaların %77'sinin hastaneden taburcu olduğunda MMF aldığı bildirilmiştir (76). Boudjema ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük doz takrolimus ve MMF kombinasyonu kullanan hastalarda metabolik ve renal komplikasyonların MMF içermeyen standart doz takrolimus kullanan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (77).

Sirolimus, interlökin-2 aracılı sinyal iletim yolunu inhibe ederek hücre döngüsünün sonraki aşamasında T lenfosit aktivasyonunu azaltır. Takrolimus ve sirolimusun aksine kalsinörin yolağı üzerine etkisi yoktur (78). Sirolimusun karaciğer nakli için onaylanmış bir endikasyonu bulunmamakla birlikte, bu ilacın karaciğer nakli alıcılarında güvenliğini belgeleyen bir dizi yayınlanmış çalışma mevcuttur. Bu ilacın klinik yan etki profili de kalsinörin inhibitörlerinden farklıdır. En önemlisi glikoz intoleransı, hipertansiyon veya böbrek yetmezliği gibi kalsinörin inhibitörlerinin kullanımına bağlı görülen bazı yan etkiler görülmez. Sonuç olarak, geleneksel immünosupresif ajanlara göre önemli potansiyel avantajları vardır; ancak hiperlipidemiye neden olabilir. Ayrıca karaciğer transplant alıcılarında hepatik arter trombozu ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli kronik rejeksiyonda ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisite ve nörotoksisite durumlarında alternatif tedavi olarak tercih edilebilir (79).

Anti-IL-2 reseptör monoklonal antikorları (IL2RA), IL-2a reseptörünün α zincirini bağlayarak IL-2 ile indüklenen aktive lenfositlerin klonal çoğalmasını engeller ve akut hücre sel rejeksiyonu önler. Basiliximab ve dacluzimab bu amaçla kullanılan monoklonal antikorlardır. Zhang ve arkadaşlarının erişkinler üzerinde yaptığı bir metaanalizde IL2RA bazlı indüksiyon tedavisinin, akut rejeksiyon oranını azalttığı, ancak mortaliteyi etkilemediği bulunmuştur. Daclizumab uzun bir süre yaygın olarak kullanılmış olmasına rağmen daha popüler alternatiflerin mevcudiyeti ve azalan talep nedeniyle 2009 yılında ABD'de kullanımı durdurulmuştur (80).

4.2. Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Komplikasyonlar

Karaciğer nakli sonrası komplikasyonlar başlıca erken ve geç dönem şeklinde sınıflandırılabilir. Erken dönemde karşımıza çıkan komplikasyonlar genellikle greft ve cerrahi teknik kaynaklıdır. Geç dönem komplikasyonlar ise daha çok kullanılan immünosupresif tedavilerin yan etkilerine bağlı olmaktadır.

4.2.1. Greft ve Cerrahi ile İlgili Komplikasyonlar

Primer Non-fonksiyon: En korkulan komplikasyonlardan biri olmakla birlikte nadir görülen bir komplikasyondur. Tüm karaciğer nakillerinin %1-2'den daha azında görülür. İnsidansı pediatrik alıcılarda erişkinlerden daha da düşüktür (8). Karaciğer naklini takiben metabolik ve sentez işlevinin bozulması primer non-fonksiyonu düşündürür. Ayırıcı tanıda hepatik arter trombozu ve hiperakut rejeksiyon düşünülmelidir. Tam işlevsizlik acil retransplantasyon gerektirir. Daha hafif düzeyde allogreft işlev bozukluğu daha sık görülür. Bu durum çoğu kez geri dönüşümlü olabilir (81).

Rejeksiyon: Nakil sonrası hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 tip rejeksiyon görülebilir. Hiperakut rejeksiyon nakil sonrası çok nadir görülen bir komplikasyondur. Transplantasyon sırasında allogreftteki sinüzoidler ve vasküler endotele karşı dolaşımda mevcut olan antikorların birikmesi sonucu oluşur. Kompleman aktivasyonu ve koagülasyon kaskadının etkisi ile trombotik ve hemorajik greft nekrozu ile sonuçlanır. Vakaların yaklaşık %60'ında ABO kan uyumsuzluğu olan greft kullanımı söz konusudur (82). Hiperakut rejeksiyona sekonder akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda acil retransplantasyon tek tedavi seçeneğidir (83).

Akut rejeksiyon histolojik olarak endotel hasarı, portal alanda lenfosit infiltrasyonu ve safra kanal hasarı ile karakterize parankimal hücre yıkımıdır (84). En sık görülen erken komplikasyonlardan biridir ve vakaların yaklaşık %20-70'inde ortaya çıkmaktadır (61,85). Sıklıkla postoperatif 5-10. günler arasında görülür. En önemli nedeni suppterapötik immünsupresyondur. Tipik bir klinik bulgusu yoktur. Genellikle belirtisizdir. Hafif ateş ve karın ağrısı gibi özgün olmayan semptomlar ile kendini gösterebilir. Asit, sarılık, greftte büyüme bazı vakalarda görülebilir. Karaciğer enzimlerinde artış akut rejeksiyonu düşündürmelidir; ancak karaciğer enzim yüksekliğine neden olan diğer sebeplerin dışlanması gereklidir. Tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır (70, 86). Histopatolojik tanıda BANFF kriterleri kullanılmaktadır. Lenfosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan mikst enflamasyon, safra duktuslarında enflamasyon ve portal ven ile terminal hepatik venüllerin subendotelial hasarı akut rejeksiyonu akla getirmelidir. **Tablo 4.6'**de BANFF kriterleri gösterilmiştir (87). Tanının doğrulanmasının ardından hemen tedavi başlanmalıdır. Suppterapötik kalsinörin inhibitörü dozu artırılır ve 3 gün pulse steroid tedavisi başlatılır. Metil prednizolon dozu ve süresi merkezden merkeze farklılık gösterir. Bazı vakalarda MMF eklenebilir. Genellikle tedaviye iyi yanıt verir. Metilprednizolon tedavisine dirençli ise siklosporine geçilebilir. Dirençli vakalarda rapamisin, sirolimus ya da anti IL-2 monoklonal antikor tedavisi gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir (70,81,88).

Tablo 4.6. BANFF kriterleri

Derecelendirme Kriterleri	Rejeksiyon aktivite indeksi
Belirsiz: Akut rejeksiyon tanı kriterlerini karşılamayan portal enflamatuvar infiltrat	1-2
Hafif: Portal alanların küçük bir kısmında genellikle hafif ve portal alan ile sınırlı rejeksiyon tipi enflamatuvar infiltrat	3-4
Orta: Portal alanların çoğunu ya da tamamını invaze eden rejeksiyon tipi infiltrat	5-6
Şiddetli: Portal alanlara yayılan ve/veya hepatik parankime uzanan ve perivenüler alanların çoğunu içeren hepatosit nekrozu ile ilişkili enflamasyon	>6

Kronik rejeksiyon, karaciğer naklindeki gelişmelere rağmen halen greft yetmezliği ve retransplantasyonun önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda azalmakla birlikte, pediatrik karaciğer allogreft alıcılarının %8-12'sinde kronik rejeksiyon meydana gelmektedir (89). Nakilden sonra genellikle 6 hafta ila 6 ay sonra görülür. Çoğu kez ilerleyici sarılık, kaşıntı ve akolik dışkılama ile ortaya çıkar. İki farklı klinik tipi vardır. Bunlardan ilkinde hasar primer safra epitelindedir. Safra kanal kaybı ile karakterize olduğu için kolestatik enzim yüksekliği [alkalen fosfataz (ALP) ve GGT yüksekliği ile karakterize ilerleyici kolestaz] ön plandadır. Etkilenen hastaların yaklaşık yarısında takrolimus tedavisi ile kendiliğinden düzelme sağlanır. Yeniden nakil gerekliliği nadiren ortaya çıkar. İkinci tip ise hem safra kanallarında hem de hepatositlerde ilerleyici iskemik yıkım sonucu oluşur. Tanı biyopsi ile konur. Portal alanda safra kanaliküllerinin kaybının görülmesi tipiktir. Duktopeniye eşlik eden obliteratif arteriopati rejeksiyonu düşündürmelidir. Tedavide immünsupresyon dozlarında artış yapılır. Yanıt alınamazsa retransplantasyon gerekir (90,91).

Vasküler Komplikasyonlar: Nakil sonrası erken dönemde greft kaybına neden olan en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bir yaş altında vasküler komplikasyon gelişme riski daha yüksektir (92). En sık karşılaşılan vasküler komplikasyonlardan biri hepatik arter trombozudur. Pediatrik karaciğer nakillerinde insidansı %10 kadardır. Hepatik arter anastomozu tromboz açısından en riskli bölgedir. Hepatik arter trombozu gelişimi için risk faktörleri teknik komplikasyonlar, arteyal akımın kötü olması, greft ödemi, hiperkoagülasyon, yüksek hematokrit ya da hiperglisemiye bağlı hiperosmolarite durumu, aşırı kan transfüzyonu ve akut sellüler rejeksiyona bağlı artmış intrahepatik vasküler dirençtir. Teknik komplikasyonlar arasında gerginlik, torsiyon, anastomoz yerinin hatalı olması yer alır. Çölyak

stenozu, vasküler hastalıklar, donör travmatik hasarı, önceden arteriyel kateterizasyon yapılmış olması da arteryal akımı bozarak tromboz gelişimine zemin yaratabilir. Hepatik arter trombozu farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilir. Hızla artan enzim yüksekliği yanı sıra karın şişliği, ağrı, gram negatif septisemi, erken dönemde safta sızıntısı, kolanjit ve akut karaciğer yetmezliği tablosuna yol açabilir. Hepatik arter trombozu greft sağkalımını belirgin azaltmaktadır. Tanı arteriografi ile konulur. Tedavide erken dönemde acil trombektomi ile greftin revaskülarizasyonu sağlanabilir; ancak bir günden uzun süren hepatik arter trombozunda genellikle acil olarak yeniden transplantasyon gerekir (81,92,93,94).

Portal ven trombozu ve portal ven stenozu greft için daha az tehdit oluşturan bir venöz komplikasyondur. Portokaval şantı olanlarda veya canlı vericili karaciğer nakillerinde daha sık görülür. İnsidansı pediatrik alıcılarda %12'nin altındadır (95). Klinik olarak asit, splenomegali, varis kanaması gibi portal hipertansiyon bulguları yanı sıra greft işlevsizliği ve fulminan karaciğer yetmezliği tablosu görülür (96). Tanıda doppler USG en sık kullanılan yöntemdir. Tanıyı doğrulamak için portal venöz fazı içeren anjiografi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiografi ya da manyetik rezonans (MR) anjiografiden biri çekilir. Greft kaybını engellemek için erken dönemde acil trombektomi yapılmalıdır. Tanı ile tedavi arasındaki süre kısa ise doku plazminojen aktivatörü tedavisi etkin olabilir. Fulminan yetmezlik gelişen hastalarda retransplantasyon gereklidir. Geç dönemde bazı vakalarda Rex şantı uygulanabilir (97,98).

Nakil sonrası vasküler darlık hepatik arter ve portal vende gelişebilir. Hepatik arterdeki darlık anjioplasti ya da stent yerleştirilerek düzeltilebilir (99). Portal vendeki ciddi darlıklar ise transhepatik anjioplasti veya uç uca rekonstrüksiyonla düzeltilebilir (97).

Vasküler komplikasyonlara erken tanı konulabilmesi için genellikle nakilden sonraki ilk hafta içinde günde 1-2 kez rutin doppler USG ile vasküler yapılar değerlendirilir (97). Bu amaçla erken dönemde prostoglandin E1 infüzyonu, heparin infüzyonu, dekstran ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Uzun dönemde ise aspirin ya da dipiradamol gibi antiagregan ilaçlar kullanılabilir (100).

Safra Yolu Komplikasyonları: Biliyer komplikasyonlar karaciğer transplantasyonunun “Aşıl topuğu” olarak tanımlanmıştır. Karaciğer nakli sonrası en sık görülen cerrahi komplikasyondur. Görülme sıklığı kullanılan karaciğer greft türüne göre değişkenlik göstermekle beraber genellikle pediatrik karaciğer nakillerinin %10-30’unda görülür (101,102).

Safra kaçağı, teknik hatalara veya safra yollarındaki iskemiye bağlı oluşan nekroza sekonder gelişen yaygın bir komplikasyondur. On kilogramın altındaki çocuklarda daha sık görülür. Sıklığı kullanılan greft türü ile ilişkilidir. Bütün karaciğer nakledilen hastalarda %2,3 oranında görülürken, parsiyel greft kullanılanlarda %19,6 oranında görülür. Canlı vericiden

yapılan karaciğer naklinde daha sık görülmektedir. Sol lateral segment kullanılarak canlıdan karaciğer nakli yapılan çocukların 1/3'ünde görülür (103-105). Karaciğer nakli yapılan hastalarda biliyer komplikasyonlar **Tablo 4.7'**de gösterilmiştir (106).

Tablo 4.7. Safra yolu komplikasyonları

• Safra kaçağı ○ <i>Anastomoz kaçağı</i> ○ <i>Anastomoz dışı safra kaçağı (T tüpe bağlı, safra kanalının nekrozuna bağlı, hepatektomi kesi yüzeyinden)</i>
• Safra koleksiyonu (bilioma, biliyer apse)
• Safra kanal darlığı
• Safra taşı
• Safra çamuru
• Mukosel
• Bilioenterik anastomoza bağlı komplikasyonlar (Bağırsak perforasyonu, gastrointestinal kanama, kolanjit, kör loop sendromu)

Biliyer komplikasyonlar belirtisiz olabileceği gibi sarılık, enzim yüksekliği, kolestaz, kolanjit, safra peritoniti, sepsis kliniği ile kendini gösterebilir. Tanıda manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP), perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) kullanılır. Safra kaçağının tedavisinde ERKP ile stent yerleştirilmesi; safra darlığının tedavisinde ise dilatasyon ve stent yerleştirilmesi düşünülebilir. Bazı vakalarda cerrahi revizyon gerekebilir. Biliyer asiti olan vakalarda perkutanöz drenaj gereklidir (107).

Sık görülen diğer bir safra yolu komplikasyonu ise safra darlığıdır. Safra anastomozunu şekillendirmek için PTK ile dilatasyon yapılabilir ve darlık bölgesine stent konulabilir. Perkütan tedavinin uygun olmadığı olgularda cerrahi gerekebilir (70).

Postoperatif Hemoraji: Karaciğer hemostazda önemli rol oynar. Prokoagülan ve antikoagülan birçok madde karaciğerde sentezlenir. Bu faktörlerin sentezinin azalması postoperatif hemorajilere yol açabilir. Erişkin alıcılarda pediatrik alıcılara göre çok daha fazla görülmektedir. Kanama gastrointestinal sistemden (GİS), burundan, dış etlerinden aktif kanama şeklinde olabileceği gibi peteşi ya da purpura şeklinde de ortaya çıkabilir. Küçük boyutlu greftler, gastrointestinal kanama riskini artıran geçici portal hipertansiyona neden olabilmektedir (108).

4.2.2. Nakil Sonrası Sistemik Komplikasyonlar

4.2.2.1. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Karaciğer nakli sonrası erken dönemde karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi komplikasyonlar görülebilen, uzun dönemde eozinofilik özofajit, abdominal adezyonlar görülebilir (109). Ayrıca beslenme bozukluğu, motilite bozuklukları, gastrointestinal sistem obstrüksiyonları, kanama, şilöz asit, pankreatit ve denova otoimmün hepatit gibi çeşitli komplikasyonlar karşımıza çıkabilir.

4.2.2.2. Enfeksiyonlar

Karaciğer nakli sonrası hastaların immünsupresif tedavi alması, malnütrisyon durumu ve mikroorganizmalar için kateter, prob, cerrahi insizyonlar gibi çok sayıda giriş noktası olması nedeni ile enfeksiyonlar sık karşılaşılan komplikasyonlar arasındadır. Nakil sonrası hastalarda enfeksiyon tipi genellikle süre ile ilişkilidir. Karaciğer nakli sonrası enfeksiyonların ortaya çıkış zamanı Fishman ve Rubin tarafından özetlenen bir zaman çizelgesinde gösterilmiştir (**Tablo 4.8**) (110). Bu zamanlama tablosu enfeksiyonu olan hastada tanının hızlı konulmasını ve profilaktik antimikrobiyal tedavinin belirlenmesini kolaylaştırır. Bu tabloda enfeksiyonlar nakilden sonra ilk 1 ay, 2-6. ay ve 6. aydan sonra olacak şekilde sınıflandırılmıştır. İlk ay içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonların nedenlerinden biri nakil öncesinde alıcıda ve vericide aktif enfeksiyon bulunması durumudur. Bu nedenle hasta ve verici nakil öncesi enfeksiyon açısından dikkatli incelenmelidir. Diğer bir enfeksiyon nedeni ise cerrahi sırasındaki teknik sorunlar ve invaziv girişimlerdir. Bu dönemde en sık karşımıza bakteriyel ve mantar enfeksiyonları çıkmaktadır. Naklin 2-6. aylar arasında daha çok fırsatçı (oportunistik) enfeksiyonlar ve tekrarlayan latent enfeksiyonlar görülmektedir. Naklin 6. aydan sonra oluşan enfeksiyonlar hastanın aldığı immünsupresif tedavi ve greft işlevleri ile ilişkilidir. Nakil sonrası greft işlevi iyi olan hastalar daha düşük dozlarda immünsupresif tedavi aldıkları için ortaya çıkan enfeksiyonlar toplumdaki ile benzerdir. Yüksek doz immünsupresif tedavi alan hastalarda ise oportunistik enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar daha sık görülür (110).

Tablo 4.8. Nakil sonrası enfeksiyon dönemleri

İlk ay	2-6 ay	6. aydan sonra
Nazokomiyal patojenler, donörle taşınan ve alıcıda kolonize olan enfeksiyonlar • MRSA • VRE • Gram negative çomaklar • Candida • C. difficile • Legionella	Oportunistik enfeksiyonlar • P. Jiroveci • Toxoplasma • Nocardia • Filamantöz mantarlar • Listeria Latent enfeksiyonun reaktivasyonu • CMV • EBV • HSV • HBV, HCV • Tüberküloz • Endemik mantarlar	Toplum kaynaklı pnömoniler • Bakteriyel • Viral Epidemik etkenler • Cryptococcus • Aspergillus • Nocardia • Endemik mantarlar • Dermatofitler • Listeria • Salmonella

MRSA: Metisilin dirençli staphylococcus aureus, VRE: Vankomisin dirençli enterococcus, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr virüs, HSV: Herpes simpleks virüs, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs

Nakil sonrası görülen enfeksiyonlar bakteriyel, viral ve fungal olarak sınıflandırılabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar en sık rastlanan enfeksiyon etkenleridir. Tüm enfeksiyonların %35-70'inden sorumludur (111). Özellikle nakil sonrası ilk haftalarda karın kaynaklı gram negatif bakteriler ve enterokoklar sık görülür (112). Bakteriyel enfeksiyonlar çoğunlukla ilk 8 haftada ortaya çıktığı için çoğu nakil merkezi perioperatif dönemde proflaktik antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır (113).

Viral enfeksiyonlar genellikle nakilden sonra ilk aylar içerisinde görülür ve CMV en sık görülen viral ajandır. Karaciğer nakli yapılan hastaların %18-29'unda görülür (114). Basit viral enfeksiyondan doku invazyonuna kadar farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilir. En sık invaze ettiği sistem GİS'dir. Özofajit, gastrit ve kolite neden olabilir. Çocukluk çağında sık görülen bir etken olduğu ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilceği için birçok merkez nakil sonrası belirli bir süre CMV için proflaktik antiviral tedavi kullanmaktadır (115,116).

Mantar enfeksiyonları da nispeten sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Candida albicans en sık karşılaşılan etkindir. Uzamış operasyon süresi, uzun süreli antibiyotik tedavisi, vasküler komplikasyonların varlığı, barsak perforasyonları, tekrarlayan entübasyon ihtiyacı, steroid tedavisi ve yeniden transplantasyon ihtiyacı risk faktörleri arasındadır. Özellikle yüksek

doz immünsupresif tedavi kullanılan erken dönemde birçok merkez profilaktik antifungal tedavi uygulamaktadır (117,118).

4.2.2.3. İmmünsupresyona Bağlı Komplikasyonlar

Organ naklinde immünsupresif tedavinin amacı alıcıda grefte karşı tolerans oluşturmak ve organ reddini önlemektir. İmmünsupresif tedavilerdeki gelişmelerle birlikte daha etkili ve daha güvenli protokoller oluşturulmuştur. Yeni immünsupresif ilaçlar nakil sonrası artan sağkalımın temel nedenlerden biridir. Bununla birlikte genel popülasyona kıyasla nakil yapılan hastalarda halen ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (119). İmmünsupresif ilaçların yan etkileri **Tablo 4.9**'da verilmiştir (4).

Tablo 4.9. İmmünsupresif ilaçların yan etkileri

Takrolimus	Alopesi, kaşıntı, fotosensitivite, ishal, kusma, anemi, trombositopeni, uykusuzluk, tremor, nöbet, lökoensefalopati, nefrotoksiste, hipertansiyon, hiperkolesterolemi
Siklosporin	Nefrotoksiste, hipertansiyon, aritmi, ödem, hirsutizm, gingival hiperplazi, hiperürisemi, hiperlipidemi, tremor, hiperglisemi, ensefalopati, nöbet
Sirolimus	Hiperlipidemi, proteinüri, anemi, akne, ödem, trombositopeni, serum kreatinin düzeylerinde artış, artralji
Mikofenolat mofetil	İshal, karın ağrısı, nötropeni, anemi, trombositopeni, hipertansiyon, hiperglisemi, hipokalsemi, plevral effüzyon
Kortikosteroid	Hipertansiyon, osteopeni, diyabet, uykusuzluk, kilo artışı, akne, cushingoid görünüm, büyümede aksama, gastrointestinal ülser
Basiliksimab	Karın ağrısı, anemi, dizüri, öksürük, dispne, ateş

4.2.2.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Karaciğer nakli sonrası nörolojik komplikasyonlar diğer solid organ nakillerine göre oldukça sıktır (120). Klinik serilerde karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %8,3-47'sinde nörolojik komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir (121). Nakil öncesi karaciğer yetmezliği, doğrudan karaciğer işlev bozukluğu (örneğin, hepatik ensefalopati) ile ilgili çeşitli

nörolojik komplikasyonlarla veya altta yatan karaciğer hastalığı majör nörolojik belirtilerle ilişkili (örneğin, Wilson hastalığı) olabilir. Nakil sonrası ise cerrahi prosedür, kronik immünosupresyon ve çeşitli toksik-metabolik bozukluklar çeşitli nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Nakil sonrası erken dönemde daha yüksek doz kullanımı, intravenöz kullanım ve bozulmuş kan-beyin bariyeri nedeniyle kalsinörin inhibitörlerine bağlı nörotoksisite riski yüksektir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı nörotoksisite genellikle yüksek ilaç seviyelerinde görülür, ancak semptomlar normal serum seviyelerinde bile ortaya çıkabilir. Hipomagnezemi ve hipokolesterolemi de kalsinörin inhibitörlerine bağlı nörotoksisite riskini artırabilir.

Nakil sonrası en sık görülen nörolojik komplikasyonlar ensefalopati ve nöbettir. Karaciğer nakli alıcılarında tremor, baş ağrısı, kişilik değişikliği, uyku bozuklukları, periferik nöropati gibi minör komplikasyonlardan; ensefalopati, nöbet, serebellar sendrom, posterior lökoensefalopati sendromu (PRES), santral pontin miyelinozis, intrakraniyal kanama ve santral sinir sistemi enfeksiyonuna kadar değişen çok çeşitli majör komplikasyonlar görülebilir. Minör komplikasyonların prognozu genellikle iyidir ve tedavisi semptomatiktir; ancak majör komplikasyonlar mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir (120). Ciddi nörolojik komplikasyonlardan biri de posterior lökoensefalopati sendromudur. Genellikle kalsinörin inhibitörlerinin nörotoksisitesi ile ilişkilidir. Oksipital ve parietal ekstrapontin demiyelinizasyon (reaktif astrositoz ve nöronal kayıp ile tetiklenen) ile karakterize, ciddi, nadir ve genellikle geri dönüşümlü bir sendromdur (122).

4.2.2.6. Renal Komplikasyonlar

Karaciğer nakli sonrası böbrek yetmezliğini değerlendirmek için uygulanan kriterler ve yöntemlerdeki farklılıklardan dolayı böbrek yetmezliğinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %5-50'sinde akut böbrek yetmezliği geliştiği ve %8-17'sinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (123).

Karaciğer nakli sonrası akut böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkili olan faktörler arasında nakil öncesi hastada diyabet, hepatorenal sendrom ya da hepatit C olması yer alır. Naklin erken döneminde etkili olan risk faktörleri arasında ise hipotansiyon ve akut kan kayıpları sayılabilir. Geç dönemde etkili olan risk faktörleri arasında da hipertansiyon, diyabet ya da kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı böbrek yetmezliği gelişiminde etkilidir (124). Transplantasyon sırasında MELD skoru yüksek olan hastalar, akut karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere böbrek işlev bozukluğu ve morbidite açısından yüksek risk altındadır. Birçok çalışma karaciğer

transplantasyonu öncesi MELD skoru ile nakil sonrası akut böbrek yetmezliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir (125).

4.2.2.7. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Karaciğer nakli sonrası kardiyovasküler komplikasyonların insidansı çeşitli faktörlere bağlı değişmektedir. Alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil öncesi kardiyovasküler hastalığın olması ve nakil sonrası siklosporin kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda nakil sonrası böbrek işlev bozukluğu olmasının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (126).

Karaciğer nakli sonrası kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için fiziksel aktivite yapmayı teşvik etmenin yanı sıra kan basıncı, kan şekeri, serum lipit seviyeleri ve vücut ağırlığının kontrolü dahil olmak üzere metabolik sendrom belirtilerinin kontrolüne odaklanıp takip ve tedavi planlamak gereklidir (127).

4.2.2.8. Metabolik Komplikasyonlar

Karaciğer nakli sonrası hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve kilo artışı gibi çeşitli metabolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Nakil yapılan hastalarda ilk aylarda hipertansiyon prevalansı %50-70 arasındadır. Hipertansiyon oluşumunda en önemli sebep immünsupresif ilaçlardır (128).

Nakil sonrası diyabetes mellitus insidansı %9-21 arasında görülmektedir (129). Sheiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli sonrası diyabet insidansı %34 olarak saptanmış ve takip eden yıllar içinde insidansının azaldığı gösterilmiştir (130). Diyabet gelişimi için risk faktörleri arasında uzun süre yüksek doz steroid kullanımı, takrolimus veya siklosporin kullanımı, yetersiz egzersiz ve yüksek kalorili beslenme sayılabilir (128,131,132).

Nakil sonrası %17-66 oranında yaşam tarzı değişikliği veya antihiperlipidemik gerektiren serum lipit artışı görülebilir. Hiperlipidemi gelişiminde genetik faktörler, diyabet, beslenme ve immünsupresif ilaçlar rol oynamaktadır (128).

4.2.2.9. Kemik Metabolizma Bozuklukları

Osteopeni ve osteoporoz nakil sonrası sık görülen komplikasyonlardır. Nakil sonrası hastalarda atravmatik kemik kırıkları görülebilir. Aktivitenin az olması, beslenme bozukluğu ve uzamış steroid kullanımı risk faktörleri arasındadır (133).

4.2.2.10. De-novo Maligniteler

İmmüsupresif tedavi solid organ nakilleri sonrası greft ve hasta sağkalımını arttırmış olsa da yaşam boyu kullanımı nedeni ile nakil sonrası hastalarda gelişen çeşitli morbiditeler ile ilişkilidir. Karaciğer nakli sonrası de-novo maligniteler pediatrik ve yetişkin hastalarda ciddi bir sorundur. Nakil sonrası en sık saptanan de-novo maligniteler lenfoproliferatif hastalıklar ve deri tümörleridir (134). Pediatrik popülasyonda nakil sonrası hepatik olmayan ölümlerin %5-16'sını oluşturur. Çocuklarda de-novo malignite gelişme riski yetişkinlere göre 19 kat daha fazladır, tümörler daha agresiftir ve tedaviye daha az yanıt verir (135,136).

4.2.2.11. De-novo Otoimmün Hepatit

De-novo otoimmün hepatit, otoimmün hepatit dışındaki nedenlerle karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası otoimmün hepatit gelişimine verilen isimdir. Nakil yapılan çocuk hastaların %10'unda, yetişkin hastaların ise %1-2'sinde bildirilmiştir. Karaciğer nakil alıcılarının de-novo otoimmün hepatit geliştirip geliştirmeyeceği ve ne zaman gelişeceği tahmin edilemez. Yaş, cinsiyet, ırk, ilk tanı, iskemi süresi, greft tipi, EBV ve CMV enfeksiyonları, HLA haplotipi ve immüsupresif rejimle ilişkili değildir. Pediatrik popülasyonda alıcıların %80'inde ilerleyici fibrozise yol açtığı, kortikosteroid ve azatioprin tedavisine rağmen vakaların %33'ünde greft kaybına neden olduğu gösterilmiştir (137,138).

4.3. Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Hastanede Yatış Süresi ve Sağkalım

Karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalama 3-5 gündür. Nakil sonrası hastanede ortalama kalış süresi ise genellikle 15-20 gündür (7). Yatış süresi hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, nakil öncesi beslenme durumu ve merkezin deneyimi ile yakından ilişkilidir.

Yakın tarihli ABD Organ Tedarik ve Nakil Ağı ve Pediatrik Karaciğer Nakli Çalışmaları (SPLIT) verilerine göre çocuk hastalara yapılan karaciğer nakli sonrası sağkalım 1. yılda yaklaşık %91 iken 5. yılda yaklaşık %85 olarak bulunmuştur (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde California Üniversitesinde 1984 ile 2017 yılları arasında izole karaciğer nakli yapılmış 806 çocuğun ilk 6 ay ve 1, 5, 10, 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %87, %86, %81, %78 ve %69'dur (139). Karaciğer nakli sonrası sağkalım oranları giderek iyileştiği için hayatta kalanların çoğu normal bir yaşam tarzına kavuşmaktadır. Yaşam kalitesi iyi greft fonksiyonuna ve hastaneye yatış gerektiren komplikasyonların olmamasına bağlıdır. Çocuklarda uzun vadeli sonuçlar 10-15 yıl ile sınırlı olsa da karaciğer yetmezliği nedeni ile karaciğer nakli yapılan çocuklarda başarılı bir naklin ardından karaciğer yetmezliği tamamen düzelmektedir. Crigler-Najjar tip 1 gibi doğuştan metabolizma kusurları olan çocuklarda ortotopik veya destek karaciğer naklinin ardından hepatik enzim aktivitesi fonksiyonel olarak düzeldiği için hastalık tamamıyla düzelirken üre siklus defektleri gibi bazı metabolik hastalıklarda ise kısmi fonksiyonel düzelme olur. Bu nedenle bazı diyet kısıtlamalarına devam edilmesi gerekebilir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda nakil endikasyonları, akut ve kronik dönem komplikasyonları ve sağkalımı değerlendirmek amacı ile yapılan geriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır.

5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde 12.05.1997 ve 07.04.2021 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılmış 0-18 yaş arasındaki oluşturmaktadır. Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında izlenen bu hastalardan dosya verilerine ulaşılabilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. On sekiz yaşından büyük ve dosya verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı.

Her bir hastanın demografik verileri (nakil yaşı, cinsiyet, doğum yeri), primer hastalıkları, nakil verileri (nakil tarihi, nakil nedeni, nakil endikasyonu), nakil öncesi antropometrik ölçümleri, CTP, MELD ve PELD skorları, donör özellikleri (canlı/kadavra, total/bölünmüş ve greft tipi), cerrahi prosedür ile ilgili veriler (safra anastamoz tipi, vasküler greft kullanımı, togo bag kullanımı, retransplant ihtiyacı), cerrahi sonrası immünsupresif tedavi rejimi, nakil sonrası akut ve kronik komplikasyonlar, yatış süresi (yoğun bakım ünitesi/toplam yatış süresi), sağkalım ve yaşayan hastaların son kontrol verileri (izlem süresi, antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri) standart bir form dahilinde geriye dönük olarak hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranarak kaydedildi. Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 08.12.2020 tarihinde onaylandı (*Karar No: İ10-655-20*).

5.2. Yöntem

5.2.1. Nakil Öncesi Veriler

Hastaların nakil öncesi boy (cm), vücut ağırlığı (VA) (kg) ölçümleri, karaciğer nakil endikasyonları, CTP/PELD/MELD puanları kaydedildi. *Akut karaciğer yetmezliği*, Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma grubunun tanımına göre; (1) bilinen kronik karaciğer hastalığının olmaması, (2) parenteral K vitaminine yanıtız karaciğer kaynaklı koagülopatinin olması, (3) klinik ensefalopati varlığında INR'nin 1,5-1,9 arasında, ensefalopati yoksa 2 veya

üzerinde olması olarak tanımlandı (45). *Kronik karaciğer yetmezliği*; karaciğer parankiminin ilerleyici yıkımı sonucu fibrozis ve siroz gelişimi ile sonuçlanan bir hastalık sürecidir. Kronik karaciğer yetmezliği öykü, fizik muayene ve laboratuvar (biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik) bulgularına dayanılarak dekompanse siroz bulgularının (hepatosplenomegali, kollateral gelişimi, hipersplenizm, asit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, varis kanaması ve hepatik ensefalopati) olması olarak tanımlandı. *Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği* ise önceden kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda ani gelişen hepatik dekompanseasyon olarak tanımlandı (140).

Karaciğer nakil endikasyonları akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği ve primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalıklar olarak gruplandırıldı. Akut karaciğer yetmezliği ve kronik karaciğer yetmezliği zemininde gelişen akut karaciğer yetmezliği nedeni ile yapılan nakiller acil, diğerleri ise elektif olarak sınıflandırıldı.

Karaciğer hastalığının ağırlığı PELD, MELD ve CTP skorlamasına göre değerlendirildi. Child-Turcotte-Pugh skorlamasına göre hastalar Child A, B, C olarak sınıflandırıldı. Puanlamaya göre 5-6 puan Child-A, 7-9 puan Child-B, 10-15 puan ise Child-C olarak değerlendirildi. On iki yaş üzerindeki çocuklarda MELD, 12 yaş ve altındaki çocuklarda ise PELD skoru kullanıldı (52,141,142).

5.2.2. Cerrahi Prosedür

Kullanılan donör tipi kadavra veya canlı donör olarak 2 ana grupta sınıflandırıldı. Kadaverik donör total veya bölünmüş olarak gruplandırıldı. Canlı donörden elde edilen greft ise sağ lob, sol lob, sol lateral segment ve sol lateral reduced şeklinde sınıflandırıldı. Safra anastomoz tipi (duct-to-duct ve duktojejenostomi) kaydedildi. Vasküler greft ve togobag kullanımı not edildi.

5.2.3. Nakil Sonrası İzlem

5.2.3.1. İmmüsupresif Tedavi

Hastalara nakil sonrası rejeksiyonu önlemek için başlanan immüsupresan tedaviler steroid, takrolimus, MMF, sirolimus, azotiopürin, siklosporin olarak gruplandırıldı ve nakil sonrası herhangi bir dönemde bu tedavilerden birini almış olması durumunda tedavi şemasına dahil edildi.

5.2.3.2. Komplikasyonlar

Nakil sonrası gözlenen primer-non fonksiyon, akut/kronik rejeksiyon, enfeksiyonlar, komplikasyonlar (vasküler, postoperatif hemoraji, safra yolu, santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, renal, endokrin-metabolik, hematolojik, kas-iskelet sistemi, yara yeri, deri) ve sekonder maligniteler kaydedildi. Akut ya da kronik rejeksiyon tanısı biyopsi ile BANFF kriterlerine göre konuldu.

Hastanın nakil sonrası izleminde saptanan enfeksiyonlar bakteriyel, fungal ve viral olarak kategorize edildi. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için normalde steril olan vücut bölgelerindeki üremeler veya normalde steril olmayan fakat o bölgenin normal florasında olmayan üremeler pozitif kabul edildi. Kültür kanıtlı enfeksiyonlar değerlendirmeye alındı. Sadece klinik bulgulara dayalı sepsis tanısı çalışma dışı bırakıldı. Viral enfeksiyonlar açısından hastalar nakil öncesi viral serolojilerine göre nakil sonrası ilk ay haftalık, sonrasında hastanın klinik durumuna göre değişen aralıklarla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında Light Cyler Quant kitinde CMV ve EBV DNA PCR ile monitörize edildi. Diğer viral enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde ajana özel seroloji bakıldı. Nakil sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlar çıkma zamanına göre; nakil sonrası ilk 30 gün (30. gün dahil), 1-6 ay (6. ay dahil) ve >6. ay şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların kreatinin değerlerinin yaşa göre üst sınırın üzerinde olması renal disfonksiyon olarak kabul edildi.

Kemik mineral dansitesi Hologic Discovery QDR series cihazı ile dual enerji ile X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçüldü. Yaşa ve cinsiyete göre z skorları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) referansları kullanılarak Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin geliştirdiği Child-metrics uygulaması ile hesaplandı. Hesaplanan değer -1 ile -2 arasında ise osteopeni, -2'den küçük ise osteoporoz olarak kabul edildi (143).

Hastaların nakil sonrası yoğun bakımda ve hastanede geçirdikleri süre gün cinsinden hesaplandı.

Karaciğer naklinin 1. ve 5. yılındaki sağkalım oranları hesaplandı. Ölüm nedenleri cerrahi ve cerrahi dışı nedenler olarak gruplandırıldı. Ölüm zamanı nakil sonrası gün cinsinden hesaplandı. Hastanemizde karaciğer nakil işlemleri 25 yıllık süre içerisinde 2 farklı cerrahi ekip tarafından yürülmüştür. Bu nedenle sağkalım oranı ve hastanede yatış süresi cerrahi ekibin değiştiği (1997-2013 ve 2014-2021 yılları arasında) 2 farklı dönem için ayrı hesaplandı.

Yaşayan hastaların nakil sonrası son kontrol tarihine göre izlem süresi yıl cinsinden hesaplandı. Hastaların son kontroldeki antropometrik verileri yanı sıra laboratuvar değerleri [AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, INR] kaydedildi. Alanin aminotransferaz ve AST ≤ 50 U/L olması, total bilirubinin $\leq 1,2$ mg/dL olması, direkt bilirubin $\leq 0,3$ mg/dL olması, albümin değerinin $>3,8$ g/L olması ve INR değerinin $\leq 1,2$ olması normal olarak kabul edildi.

5.2.3.3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların antropometrik ölçümlerinde DSÖ referans eğrileri kullanıldı. Beş yaş ve 5 yaştan küçük çocuklar için WHOAnthro Software programı kullanılarak yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB), boya göre ağırlık (BGA) ve vücut kitle indeksi (VKİ) z skorları hesaplandı. Beş yaş üstü çocuklarda ise WHOAnthro Plus Software programı kullanılarak YGA (≤ 10 yaş), YGB ve VKİ z skorları hesaplandı.

Yaşa göre boy z skorunun < -2 olması boy kısalığı olarak tanımlandı. İki yaş altındaki çocuklarda BGA z skorunun, 2 yaş üzerindeki çocuklarda ise VKİ z skorunu < -2 olması zayıflık olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi z skoru $+1$ ile $+2$ arasında olanlar fazla kilolu, $> +2$ olanlar obez olarak tanımlandı. Boy kısalığı ve/veya zayıflık olması malnütrisyon olarak kabul edildi.

5.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

6. BULGULAR

Yirmi beş yıllık izlem süresince 50 çocuk hastaya 52 karaciğer nakli yapıldı. Dosya verilerine ulaşılamayan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 45 hastaya 46 karaciğer nakli uygulandı. Çalışmamızda retransplantasyon yapılan bir hasta ayrı iki vaka şeklinde değerlendirildi.

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri **Tablo 6.1**'de gösterildi. Çalışmaya alınan 46 hastanın (17 Kız/29 Erkek) yaş ortancası 5,5 yıl (minimum 0,4-maksimum 16,8 yıl) olarak bulundu. Hastaların %39,1'i 2 yaşından küçük, %60,9'u 2 yaşından büyüktü. Hastaların yaş dağılımı **Şekil 6.1**'de verildi. Hastaların %63'ü erkek (n=29), %37'si (n=17) kız idi.

Çalışmaya alınan hastaların 4'ü dışında (%8,7) hepsi Türkiye'li idi.

Tablo 6.1. Demografik veriler

Tranplantasyon yaşı (yıl)*	5,5 (0,4-16,8)	
Tranplantasyon yaşı n, (%)		
0-2 yaş	18	(39,1)
>2 yaş	28	(60,9)
Cinsiyet n, (%)		
Erkek	29	(63)
Kız	17	(37)

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.



Şekil 6.1. Hastaların yaş dağılımı

6.2. Etiyoloji

Çalışmaya dahil edilen 46 hastanın 15'ine (%32,6) kolestatik karaciğer hastalığı, 12'sine (%26) kriptojenik siroz, 11'ine (%23,9) akut karaciğer yetmezliği, 7'sine (%15,2) metabolik hastalık, 1'ine (%2,2) ise tümör nedeni ile karaciğer nakli yapıldı. Bu hastalar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde %73,9'una (n=34) kronik karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapıldığı tespit edildi. Kronik karaciğer hastalığı olan 5 hastanın (%10,9) nakil anında kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut karaciğer yetmezliği mevcuttu. Hastaların %23,9'una (n=11) akut karaciğer yetmezliği nedeni ile, %2,2'sine (n=1) ise primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık nedeni ile nakil yapıldı (**Şekil 6.2**). Sonuç olarak 16 hastaya (%34,8) acil, otuz hastaya (%65,2) ise elektif şartlarda karaciğer nakli yapıldı (**Şekil 6.3**). Nakil yapılan hastaların 3'ünün eşlik eden başka hastalıkları da vardı. Bir hastada DOCK-8 eksikliği, bir hastada GMAP-5 eksikliği, bir hastada ise hiperinsülinemik hipoglisemi (KCNJ-11 eksikliği) mevcuttu.

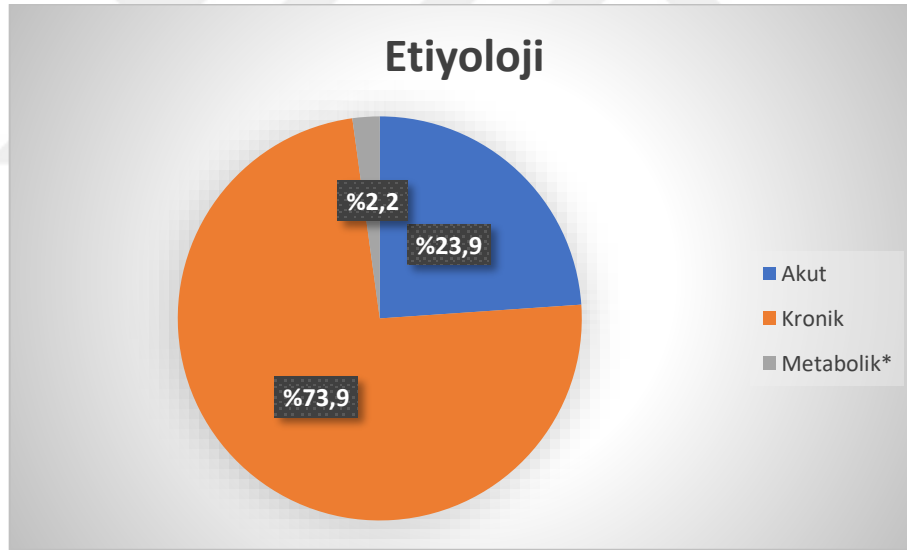
Akut karaciğer yetmezliği nedeni ile karaciğer nakli yapılan 11 hastanın 7'sine idiyopatik akut karaciğer yetmezliği, 3'üne toksik hepatit, 1'ine ise hepatik arter trombozu nedeni ile karaciğer nakli yapıldı. Toksik hepatit nedeni ile nakil yapılan hastaların 2'sinde mantar ilişkili, 1'inde ise ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliği mevcuttu.

Kronik karaciğer yetmezliği olan 8 hastaya (%17,4) anatomik bozukluklar, 5 hastaya (%10,9) familial kolestaz, 5 hastaya (%10,9) metabolik hastalıklar, 2 hastaya (%4,3) neonatal hepatit, 1 hastaya (%2,2) karaciğer tümörü, 1 hastaya (%2,2) mitokondriyal hastalık, 12'sine (%26) ise idiyopatik kronik karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapıldı. Kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan 34 hastanın 24'ünde (%70,6) kronik kolestatik karaciğer hastalığı vardı. Kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni idiyopatik kronik kolestatik karaciğer hastalığı idi. İkinci sırada ise biliyer atrezi görüldü.

İdiyopatik kronik karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılan 12 hastanın 2'si dışında hepsinde kolestatik karaciğer hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 8'inde idiyopatik kronik kolestatik karaciğer hastalığı vardı. İki hastada ise siroza sekonder kolestaz gelişmişti. İdiyopatik kronik kolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılan 2 hastada primer immün yetmezlik vardı. Bu hastaların birisi DOCK-8 eksikliği, diğeri ise GMAP-5 eksikliği tanısı almıştı. GMAP-5 eksikliği olan hastanın nakil anında HCC'si de mevcuttu. Anatomik bozukluk nedeni ile nakil yapılan 8 hastanın 7'sinde biliyer atrezi, 1'inde ise koledok kisti vardı. Familial kolestaz nedeni ile karaciğer nakli yapılan 5 hastanın hepsinde PFIC 2 hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 1'inin nakil anında HCC'si de vardı. Çalışmaya dahil edilen

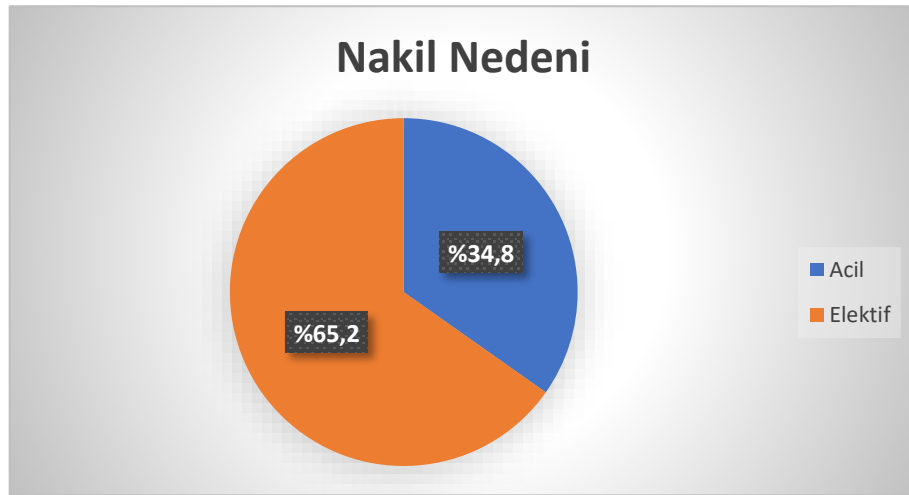
hastaların 6'sına (%13) metabolik hastalık nedeni ile karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların birisinde primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık (sitrülinemi) vardı. Diğer 5 hastada ise kronik karaciğer hastalığına neden olan metabolik hastalıklar (2 hastada Wilson hastalığı, 1 hastada primer safra asit metabolizma bozukluğu, 1 hastada tirozinemi, 1 hastada ise glikojen depo hastalığı) mevcuttu. Tirozinemi nedeni ile nakil yapılan hastanın eş zamanlı HCC tanısı da vardı. Bir hastaya miyofibroblastik karaciğer tümörü, 1 hastaya ise deoksiguanozin kinaz eksikliği (mitokondriyal DNA deplezyon sendromu tip 3) nedeni ile karaciğer nakli yapıldı (**Tablo 6.2**).

Kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan 34 hastanın 14'ü kız, 20'si erkek olup; ortalama yaş 1,5 yıl idi. Akut karaciğer yetmezliği ile nakil yapılan 11 hastanın 3'ü kız, 8'i erkek olup; ortalama yaşı 10 yıl idi. Primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık nedeni ile nakil yapılan 1 erkek hastanın yaşı ise 11 ay idi. Kronik karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği olan hastaların yaşları karşılaştırıldığında, akut karaciğer yetmezliği olan hastaların yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,008$) (**Tablo 6.3**).



Şekil 6.2. Etiyolojiye göre hasta dağılımı

**Primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık*



Şekil 6.3. Nakil nedenine göre hasta dağılımı

Tablo 6.2. Karaciğer nakil endikasyonları

ETİYOLOJİ	n	%
Akut karaciğer yetmezliği	11	23,9
▪ İdiyopatik	7	15,2
▪ Toksik Hepatit	3	6,5
○ Mantar	2	4,3
○ İlaç	1	2,2
▪ Hepatik arter trombozu	1	2,2
Kronik karaciğer yetmezliği	34	73,9
▪ İdiyopatik [†]	12	26
▪ Anatomik bozukluklar	8	17,4
○ Biliyer atrezi	7	15,2
○ Koledok kisti	1	2,2
▪ Familyal Kolestaz*	5	10,9
▪ Metabolik hastalıklar	5	10,9
○ Wilson	2	4,3
○ Primer safra asit metabolizma bozukluğu	1	2,2
○ Tirozinemi ^µ	1	2,2
○ Glikojen depo hastalığı	1	2,2
▪ Neonatal hepatit	2	4,3
▪ Tümör	1	2,2
▪ Mitokondriyal hastalıklar	1	2,2
Primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık	1	2,2
▪ Sitrülinemi	1	2,2

*PFIC tanılı hastalardan birisinin eş zamanlı HCC'si de mevcuttu.

[†]İdiyopatik kronik karaciğer hastalığı olan 2 hastada primer immün yetmezlik mevcuttu. Bu hastalardan birisinde DOCK-8 eksikliği, diğerinde GMAP-5 eksikliği vardı. GMAP-5 eksikliği olan hastanın nakil anında HCC'si de mevcuttu.

^µTirozinemi tanılı hastanın nakil anında HCC'si de mevcuttu.

Tablo 6.3. Kronik karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil yaşları

	Kronik	Akut	p
Nakil yaşı (yıl)*	2,8 (0,44-16,50)	10,7 (1,17-16,75)	0,008

* Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

6.3. Nakil Öncesi Antropometrik Ölçümler

Bir hastanın nakil öncesi vücut ağırlığına ve boy bilgisine, 2 hastanın ise nakil öncesi boy bilgisine ulaşamadı. Hastaların nakil öncesi antropometrik ölçümleri **Tablo 6.4**'te verildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i (%33,3) 10 kilogramın altında idi. Bilgilerine ulaşılabilen 43 hastanın %14'ünde (n=6) zayıflık, %39,5'inde ise (n=17) boy kısalığı vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %48,8'i (n=21) nakil öncesi malnütre idi.

Tablo 6.4. Hastaların nakil öncesi antropometrik ölçümleri

	n	Ortanca (Min-Mak)
VA (kg)	45	15 (5,1-52)
Boy (cm)	43	93 (56-175)
VKİ (kg/m ²)	43	15,7 (13,1-23,1)
BGA	21	29,8 (0,2-99,2)
YGA z skoru	29	-1,56 (3,9-0,5)
BGA z skoru	22	-0,54 (-3,1-2,4)
YGB z skoru	43	-1,51 (-5,7-0,9)
VKİ z skoru	43	-0,65 (-3,2-2,9)

6.4. Child- Turcotte-Pugh Skoru/MELD/PELD

Kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan 34 hastanın biri dışında hepsinin CTP skoru hesaplandı. Bu hastaların ortanca CTP skoru 9 (min-max, 8-13) olarak saptandı. Hastaların 4'ü (%12,1) Child-A, 14'ü (%42,4) Child-B, 15'i (%45,5) ise Child-C sınıfında idi.

Çalışmaya dahil edilen 46 nakil hastasının 2'si dışında hepsinin PELD ve MELD skorlarına ulaşıldı. Sonuç olarak 7 hastanın MELD skoru, 37 hastanın da PELD skoru kaydedildi. Ortanca PELD skoru 23 (min-mak, 2-41), ortanca MELD skoru ise 26 (min-mak, 13-30) idi (**Tablo 6.5**). PELD ve MELD skorlarına ulaşılan 44 hastanın 33'ünün (%75)

PELD/MELD skoru 15'in üzerindeydi. Sonuç olarak MELD skoru 7 hastanın 6'sında (%85,7) PELD skoru ise 37 hastanın 27'sinde (%73) 15'in üzerinde bulundu.

Akut ve kronik kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların PELD ve MELD skorları kıyaslandığında, akut karaciğer yetmezliği olan hastaların PELD ve MELD skorları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.5. Hastaların nakil anında CTP, PELD ve MELD değerleri

	n	Ortanca (Min-Mak)
CTP	33	9 (8-13)
PELD	37	23 (2-41)
MELD	7	26 (13-30)

*Veriler ortalanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Tablo 6.6. Kronik ve akut yetmezliği olan hastaların nakil öncesi PELD ve MELD skorlarının karşılaştırılması

		Kronik karaciğer yetmezliği (n=34)		Akut karaciğer yetmezliği (n=11)	p
	n		n		
PELD	31	23 (2-41)	6	25,5 (16-38)	0,33
MELD	3	24 (13-28)	4	26,5 (24-30)	0,40

6.5. Cerrahi Prosedür

Üç hastaya (%6,5) kadavradan, 43 hastaya (%93,5) ise canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Çalışmamızda kadaverik naklin hiçbirinde bölünmüş greft kullanılmadı, hepsinde total greft kullanıldı. Nakil yapılan hastaların %41,3'ünde (n=19) sol lateral segment, %30,4'ünde (n=14) sol lob, %13'ünde (n=6) sol lateral reduced, %8,7'sinde (n=4) ise sağ lob kullanıldı. Canlı donörden nakil yapılan hastaların %39,5'inin (n=17) donörünün anne, %34,9'unun (n=15) baba, %25,6'sının (n=11) ise anne-baba dışı 1. derece akrabalar olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %80,4'ünde (n=37) safra anastomoz tipi duct-to-duct idi.

Hastaların %6,5’inde (n=3) vasküler greft, %45,7’sinde ise togobag kullanıldı. Togobag kullanılan 21 hastanın 12’si 2 yaş altında, 10’u ise 10 kg’ın altında idi. Bir hastaya hepatik arter trombozu nedeni ile retransplantasyon yapıldı (**Tablo 6.7**).

Tablo 6.7. Hastaların cerrahi prosedür özellikleri

	n	%
Donör tipi		
Kadavra	3/46	6,5
Canlı	43/46	93,5
Canlı donör akrabalık derecesi		
Anne	17/43	39,5
Baba	15/43	34,9
Anne/baba dışı	11/43	25,6
Kullanılan greft tipi		
Sol lateral segment	19/46	41,3
Sol lob	14/46	30,4
Sol lateral reduced	6/46	13
Sağ lob	4/46	8,7
Total	3/46	6,5
Safra anastomoz tipi		
Duct-to-duct	37/46	80,4
Duktojejenostomi	9/46	19,6
Vasküler greft kullanımı	3/46	6,5
Togobag kullanımı	21/46	45,7

6.6. Nakil Sonrası İzlem

Hastalar karaciğer naklinden sonra ortalama 2,0 yıl (min-mak, 0,08-16,8 yıl) süre ile izlendi.

6.6.1. İmmüsupresif Tedavi

Nakil sonrası hastaların tümü protokol gereği steroid tedavisi aldı. Bir hasta dışında tüm hastalara protokole göre takrolimus tedavisi başlandı. İzlemde hastaların %78,3’ünün MMF, %8,7’sinin sirolimus ve %10’unun siklosporin tedavisi aldığı gözlemlendi (**Tablo 6.8**).

Tablo 6.8. Hastaların karaciğer nakli sonrası kullandığı immünsupresan ilaçlar

	n	%
Steroid	46	100
Takrolimus	45	97,8
MMF	36	78,3
Siklosporin	5	10,9
Sirolimus	4	8,7
Azotipirin	-	-

6.6.2. Komplikasyonlar

6.6.2.1. Primer non-fonksiyon

Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada primer-non fonksiyon gözlenmedi.

6.6.2.2. Rejeksiyon

Nakil yapılan hastaların %19,6'sında (n=9) akut rejeksiyon, %4,3'ünde (n=2) ise kronik rejeksiyon saptandı.

6.6.2.3. Enfeksiyon

Karaciğer nakli sonrası izlemde 46 hastanın 23'ünde (%50) herhangi bir dönemde enfeksiyon atağı geliştiği görüldü. Hastaların %47,8'inde (n=22) bakteriyel enfeksiyon, %17,4'ünde (n=8) viral enfeksiyon, %8,7'sinde (n=4) ise fungal enfeksiyon gelişti. **Tablo 6.9'**da nakil sonrası ortaya çıkan enfeksiyonların ortaya çıkış zamanları verildi. Enfeksiyonların %52,4'ü ilk 1 ay içinde, %35,7'si 1-6 ay içerisinde, %11,9'u ise 6 aydan sonra ortaya çıktı.

Bakteriyel enfeksiyon görülen 22 hastanın 17'sinde (%77,3) ilk 1 ay içinde, 9'unda (%40,9) 1-6 ay arasında, 4'ünde ise (%18,2) ise 6 aydan sonra bakteriyel enfeksiyon geliştiği saptandı. Nakil hastalarımızın toplam 4'ünde (%8,7) fungal enfeksiyon görüldü. Bu hastaların 3'ünde (%75) ilk 1 ay içinde, 1'inde (%25) ise 1-6 ay arasında fungal enfeksiyon gelişti. Viral enfeksiyon gelişen 8 hastanın 5'inde (%62,5) 1-6 ay arasında, 2'sinde (%25) 1 ay içinde, 1'inde (%12,5) ise 6 aydan sonra viral enfeksiyon tespit edildi

Tablo 6.9. Hastaların enfeksiyon zamanı

Enfeksiyon tipi	≤1 ay n, (%)	1-6 ay n, (%)	>6 ay n, (%)
Bakteriyel	17 (37)	9 (19,6)	4 (8,7)
Fungal	3 (6,5)	1 (2,2)	-
Viral	2 (4,3)	5 (10,9)	1 (2,2)

Enfeksiyon geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların PELD skorları karşılaştırıldığında, enfeksiyon geçiren hastaların PELD skoru ortancası daha yüksek bulundu, ancak arada istatistiksel olarak fark saptanmadı. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların MELD skorları karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel olarak fark saptanmadı (**Tablo 6.10**).

Tablo 6.10. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların PELD/MELD skorları

	n	Enfeksiyon geçirmeyen	n	Enfeksiyon geçiren	p
PELD*	16	14 (2-38)	21	24 (4-41)	0,07
MELD*	5	26 (13-28)	2	27 (24-30)	0,57

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Nakil öncesi malnütre olan ve malnütre olmayan hastaların enfeksiyon geçirme oranı karşılaştırıldığında arada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.11**).

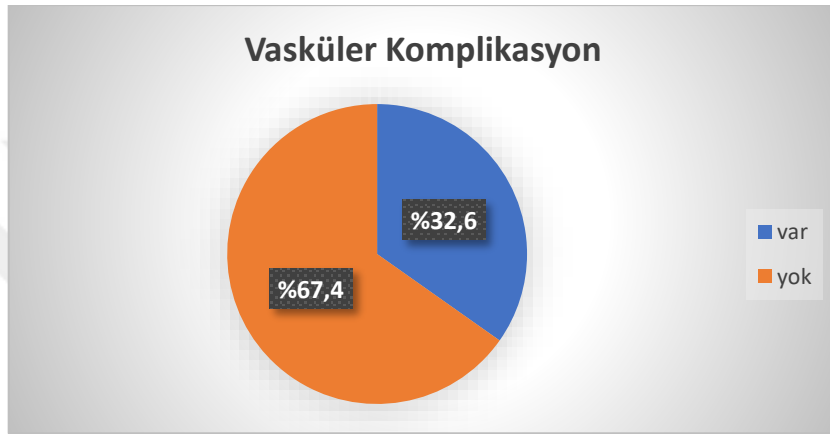
Tablo 6.11. Hastaların malnütrisyon durumu ile enfeksiyon oranlarının karşılaştırılması

	Malnütre		Malnütre değil		
Enfeksiyon	n	%	n	%	p
Yok	12	54,5	6	40	0,385
Var	10	45,5	9	60	

6.6.2.4. Vasküler Komplikasyonlar

Nakil yapılan 46 hastanın 15'inde (%32,6) vasküler komplikasyon saptandı (**Şekil 6.4**). Bu hastaların 3'ünde hem hepatik arter trombozu hem de portal ven trombozu gelişti. Bir hastada ise hepatik arter trombozu ve vasküler darlık gelişti.

Vasküler komplikasyonlar incelendiğinde hepatik arter tromboz sıklığı %8,7 (n=4), portal ven tromboz sıklığı ise %13 (n=6) olarak saptandı. Nakil yapılan hastaların %19,6'sında (n=9) vasküler darlık gözlemlendi. Bu hastaların 1'inde hem hepatik arter hem de vena portada; kalan 8 hastanın 5'inde vena portada, 2'sinde hepatik arterde, 1'inde ise hepatik venede darlık tespit edildi. Hastaların hiçbirinde hepatik ven trombozu görülmedi. Vasküler komplikasyon gözlenen hastaların sadece birine retransplantasyon yapıldı. Girişimsel başka bir işlem yapılmadı. Vasküler komplikasyon gelişen 15 hastanın 5'i (%33) hayatını kaybetti (**Tablo 6.12**).



Şekil 6.4. Hastalarda vasküler komplikasyon görülme oranı

Tablo 6.12. Hastaların vasküler komplikasyon dağılımları

	n	%
Vasküler darlık	9	19,6
▪ Vena porta	6	13
▪ Hepatik arter	3	6,5
▪ Hepatik ven	1	2,2
Portal ven trombozu	6	13
Hepatik arter trombozu	4	8,7
Hepatik ven trombozu	-	-

Nakil öncesi vücut ağırlığı 10 kg altında olanlar ile 10 kg ve üzerinde olan hastalar vasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında; 10 kg'ın altında olan 15 hastanın 6'sında (%40), 10 kg ve üzerinde olan 30 hastanın ise 9'unda (%30) vasküler komplikasyon görüldü; ancak iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6.13**).

Nakil öncesi 2 yaş altı ve 2 yaş üzerindeki hastalar vasküler komplikasyon görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında; 2 yaş ve altındaki 18 hastanın 6'sında (%33,3), 2 yaş üzerindeki

28 hastanın ise 8'inde (%28,6) vasküler komplikasyon görüldü; ancak iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6.14**).

Tablo 6.13. Vasküler komplikasyonlar ile nakil öncesi vücut ağırlığı arasındaki ilişki

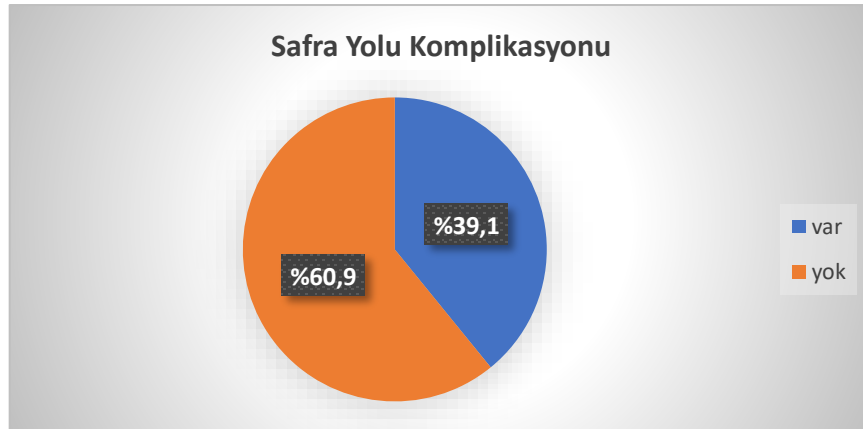
	<10 kg (n=15)		≥10 kg (n=30)		
Vasküler komplikasyon	n	%	n	%	p
Yok	9	60	21	70	0,51
Var	6	40	9	30	

Tablo 6.14. Vasküler komplikasyonlar ile nakil yaşı arasındaki ilişki

	0-2 yaş (n=18)		>2 yaş (n=28)		
Vasküler komplikasyon	n	%	n	%	p
Yok	12	66,7	20	71,4	0,73
Var	6	33,3	8	28,6	

6.6.2.5. Safra Yolu Komplikasyonu

Hastaların %39,1'inde (n=18) bir ya da birden fazla safra komplikasyonu gözlemlendi (**Şekil 6.5**). Bu komplikasyonların geliştiği hastaların biri hariç diğerlerinin anastomoz tipi duct-to-duct idi (%94,4). En sık görülen safra yolu komplikasyonu %21,7 (n=10) ile safra kanal darlığı idi. Hastaların %19,6'sında (n=9) bilioma, %10,9'unda (n=5) safra kaçağı, %6,5'inde (n=3) ise safra asiti görüldü (**Tablo 6.15**).



Şekil 6.5. Hastalarda safra yolu komplikasyonu görülme oranı

Tablo 6.15. Safra yolu komplikasyonları

	n	%
Safra kanal darlığı	10	21,7
Bilioma	9	19,6
Safra kaçağı	5	10,9
Safra asiti	3	6,5

Nakil öncesi vücut ağırlığı 10 kg altında olanlar ile 10 kg ve üzerinde olan hastalar safra yolu komplikasyonu açısından karşılaştırıldığında; 10 kg'ın altında olan 15 hastanın 5'inde (%33,3), 10 kg ve üzerinde olan 30 hastanın ise 13'ünde (%43,3) safra yolu komplikasyonu görüldü. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6.16**).

Nakil öncesi 2 yaş altı ve 2 yaş üzerindeki hastalar safra yolu komplikasyonu görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında; 2 yaş ve altındaki 18 hastanın 5'inde (%27,8), 2 yaş üzerindeki 28 hastanın ise 13'ünde (%46,4) safra yolu komplikasyonu görüldü; ancak iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6.17**). Özet olarak safra yolu komplikasyonu 2 yaş üzeri veya 10 kg'ın üzerindeki hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6.16. Safra yolu komplikasyonları ile nakil öncesi vücut ağırlığı arasındaki ilişki

	<10 kg (n=15)		≥10 kg (n=30)		
Safra yolu komplikasyonu	n	%	n	%	p
Yok	10	66,7	17	56,7	0,52
Var	5	33,3	13	43,3	

Tablo 6.17. Safra yolu komplikasyonları ile nakil yaşı arasındaki ilişki

	0-2 yaş (n=18)		>2 yaş (n=28)		
Safra yolu komplikasyonu	n	%	n	%	p
Yok	13	72,5	15	53,6	0,21
Var	5	27,8	13	46,4	

Vasküler komplikasyon görülen hastalar ile safra yolu komplikasyonu görülen hastalar karşılaştırıldığında, vasküler komplikasyon ile safra yolu komplikasyonu arasında ilişki bulunmadı (**Tablo 6.18**).

Tablo 6.18. Vasküler komplikasyon ile safra yolu komplikasyonu arasındaki ilişki

	Vasküler komplikasyon yok		Vasküler komplikasyon var		
Safra yolu komplikasyonu	n	%	n	%	p
Yok	20	64,5	8	53,3	0,466
Var	11	35,5	7	46,7	

6.6.2.6. Postoperatif Hemoraji

Nakil sonrası postoperatif hemoraji hastaların %19,6'sında (n=9) görüldü. Bu kanamaların %10,9'unun (n=5) vasküler anastamozdan, %4,3'ünün (n=2) karaciğer parankiminden, %2,2'sinin (n=1) hepatik arterden, %2,2'sinin (n=1) ise splenik arter anevrizmasından kaynaklandığı belirlendi (**Tablo 6.19**).

Tablo 6.19. Hastaların postoperatif hemoraji sıklığı

Kanama yeri	n	%
Vasküler anastamoz	5	10,9
Karaciğer parankimi	2	4,3
Hepatik arter	1	2,2
Splenik arter anevrizması	1	2,2

6.6.2.7. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları

Karaciğer nakli yapılan 46 hastanın 25'inde (%54,3) bir ya da birden fazla santral sinir sistemi komplikasyonu görüldü. En sık görülen santral sinir sistemi komplikasyonu tremor olup, hastaların %48,7'inde (n=22) gözlemlendi. Nakil sonrası bir hastada EMG ile doğrulanmış miyopati saptandı. Nakil sonrası görülen santral sinir sistemi komplikasyonları **Tablo 6.20**'de verildi.

Tablo 6.20. Santral sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlar

	n	%
Tremor	22	47,8
Nöbet	4	8,7
Uykusuzluk	4	8,7
Kişilik değişikliği	2	4,3
Depresyon	2	4,3
Posterior lökoensefalopati sendromu	3	6,5
Miyopati	1	2,2

6.6.2.8. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Karaciğer nakli yapılan 46 hastanın 34'ünde (%73,9) bir ya da birden fazla solunum sistemi komplikasyonu görüldü. En sık görülen solunum sistemi komplikasyonu atelektazi olup, hastaların %63'ünde (n=29) gözlendi. Hastalarda görülen solunum sistemi komplikasyonları **Tablo 6.21**'de verildi.

Tablo 6.21. Solunum sistemi komplikasyonları

	n	%
Atelektazi	29	63
Plevral effüzyon	21	45,7
Akciğer ödemi	5	10,9
Diyafragma hernisi	4	8,7
Pulmoner kanama	1	2,2

6.6.2.9. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Karaciğer nakli yapılan 46 hastanın 24'ünde (%52,1) bir ya da birden fazla kardiyovasküler sistem komplikasyonu görüldü. En sık görülen kardiyovasküler komplikasyon hipertansiyon olup, hastaların %41,3'ünde gözlendi. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları **Tablo 6.22**'de gösterildi.

Tablo 6.22. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları

	n	%
Hipertansiyon	19	41,3
Hiperlipidemi	10	21,7
Sol ventrikül hipertrofisi	3	6,5

6.6.2.10. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Nakil yapılan 46 hastanın 18'inde (%39,1) GİS komplikasyonları gelişti. Bu komplikasyonlar içinde en sık kanama (%15,2) görüldü. Pankreatit ve de-novo otoimmün hepatit hastaların hiçbirisinde görülmedi. Gastrointestinal sistem komplikasyonları **Tablo 6.23**'te verildi.

Tablo 6.23. Gastrointestinal sistem komplikasyonları

	n	%
Kanama	7	15,2
Şilöz asit	6	13
Obstrüksiyon	3	6,5
Perforasyon	2	4,3
Pankreatit	-	-
De-nova otoimmün hepatit	-	-

6.6.2.11. Renal Komplikasyonlar

Nakil sonrası ilk 1 ayda 46 hastanın 15'inde (%32,6) renal disfonksiyon saptandı. Bu hastaların 6'sına (%13) nakil sonrası renal replasman tedavisi yapıldı. Renal replasman tedavisi yapılan 6 hastanın 5'i öldü. Sağ kalan hastaların son yapılan kontrollerindeki kreatinin değerlerine bakıldığında hepsinin normal sınırlarda olduğu gözlendi. Nakil sonrası hastaların hiçbirinde böbrek taşı gelişmedi.

6.6.2.12. Endokrin-metabolik Komplikasyonlar

Endokrin-metabolik komplikasyonlar değerlendirildiğinde 46 hastanın 22'sinde (%47,8) geçici hiperglisemi gözlendi. Hiçbir hastada gut izlenmedi. Endokrin ve metabolik

komplikasyonlar **Tablo 6.24**'te gösterildi. (Beslenme durumu nakil sonrası antropomerik ölçümler kısmında verildiği için burada verilmemiştir.)

Tablo 6.24. Endokrin-metabolik komplikasyonlar

	n	%
Hiperglisemi	22	47,8
Hiperürisemi	5	10,9
Gut	-	-

6.6.2.13. Hematolojik Komplikasyonlar

En sık görülen hematolojik komplikasyon trombositopeni (%23,8) idi. Trombositopeni nedenlerine bakıldığında; trombositopeni gelişen 13 hastanın 6'sında hipersplenizm, 2'sinde portal ven trombozu, 3'ünde hipersplenizm ile birlikte yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) idi. İki hastada ise trombositopeninin nedeninin hipersplenizm, sepsis, DIC ve ilaç ile ilişkili olduğu belirlendi. Bir hastada mikroanjiopatik hemolitik anemi görüldü. İmmün hemolitik anemi hiçbir hastada gözlenmedi (**Tablo 6.25**).

Tablo 6.25. Hematolojik komplikasyonlar

	n	%
Trombositopeni	13	28,3
Mikroanjiopatik hemolitik anemi	1	2,2
İmmün hemolitik anemi	-	-

6.6.2.14. Kas-iskelet Sistemi Komplikasyonları

Nakil sonrası izlenen 36 hastanın 26'sı KMD çekilebilecek yaşta (>6 yaş) idi. Bu hastaların 5'inin KMD verisine ulaşamadı. KMD verilerine ulaşılan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) osteopeni veya osteoporoz olduğu saptandı. Nakil sonrası bir hastada kırık gelişti (**Tablo 6.26**). Yatış süresinin osteopeni/osteoporoz gelişimi üzerindeki etkisi araştırıldığında osteopeni/osteoporoz gelişen hastaların hastanede yatış süresi daha uzun olmasına rağmen, osteopeni/osteoporoz gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.27**).

Tablo 6.26. Kas-iskelet sistemi komplikasyonları

	n	%
Osteopeni (n=21)	6/21	28,6
Osteoporoz (n=21)	8/21	38
Kırık	1/46	2,2

Tablo 6.27. Osteopeni/osteoporoz gelişip gelişmeme durumuna göre hastane ve YBÜ yatış süreleri

	KMD normal (n=6)	KMD <-1 (n=14)	p
	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	
Hastanede yatış süresi	39 (15-97)	46,5 (22-204)	0,547
YBÜ'de yatış süresi	7 (4-12)	10 (3-51)	0,239

6.6.2.15. Deri Komplikasyonları

Nakil yapılan hastaların %17,4'ünde (n=8) yara yeri komplikasyonu, %10,9'inde (n=5) alopesi areata, %2,2'sinde (n=1) verru plana görüldü.

6.6.2.16. Sekonder Malignensi

Nakil sonrası sekonder malignensi sağ kalan hastaların sadece 1'inde (%2,8) gelişti. Biliyer atrezi nedeni ile canlı vericiden karaciğer nakli yapılan bu hastada EBV ilişkili agresif B hücreli lenfoma saptandı. Hastaya kemoterapi verildi. Greft kaybı gözlenmedi. Hastaların hiçbirinde post-transplant lenfoproliferatif hastalık, cilt kanseri, kaposi sarkomu, fibrosarkoma veya düz kas tümörleri izlenmedi.

6.7. Nakil Sonrası Yatış Süresi

Hastaların nakil sonrası izlemlerinde 2 hastanın yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi ve 1 hastanın da hastanede toplam yatış süresi bilgisine ulaşılamadı.

Hastaların YBÜ'de yatış süresi ortalama 10 gün olarak bulundu. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin en az 3 gün, en fazla 75 gün olduğu görüldü.

Nakilden sonra hastanede yatış ortalama 43 gün idi. Hastanede yatış süresi en az 6 gün, en fazla 275 gün idi (**Tablo 6.28**).

İki yaş ve altındaki hastalar ile 2 yaş üstü hastalar YBÜ’de yatış süresi açısından kıyaslandığında, 2 yaş ve altındaki hastaların yoğun bakım yatış süresi daha uzun olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastanede toplam yatış süresi açısından da 2 yaş altı ve üstü hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6.29**).

Tablo 6.28. Hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış süresi

	n	
YBÜ’de yatış süresi (gün)*	44	10 (3-75)
Hastanede yatış süresi (gün)*	45	43 (6-275)

*Veriler ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 6.29. Yaş gruplarına göre yoğun bakım ünitesinde ve hastane yatış süreleri

	0-2 yaş	>2 yaş	p
YBÜ’de yatış süresi (gün)*	11 (5-75)	9 (3-47)	0,328
Hastanede yatış süresi (gün)*	43 (6-275)	43 (10-204)	0,972

*Veriler ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hastaların hastanede yatış süresi ile PELD skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında, PELD skoru arttıkça hastanede yatış süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,049$), ancak MELD skoru ile hastanede yatış süreleri arasında ilişki bulunmadı (**Tablo 6.30**).

Tablo 6.30. Hastaların PELD/MELD skoru ile hastanede yatış süresi karşılaştırması

	Hastanede yatış süresi	
	r*	p
PELD (n=37)	0,33	0,049
MELD (n=7)	0,39	0,379

* Spearman’s Korelasyon Katsayısı

Nakil öncesi malnütre olan hastalar ile malnütre olmayan hastaların hastanede yatış günleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.31**).

Tablo 6.31. Hastaların malnütrisyon durumu ile hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Malnütre	Malnütre değil	p
Hastanede yatış süresi (gün)*	43 (25-204)	44 (10-171)	0,657

*Veriler ortalanca (maksimum- minimum) şeklinde verilmiştir.

Hastanede yatış süresi üzerinde togobag kullanımının etkisine bakıldığında, togobag kullanılan hastalarla kullanılmayan hastaların yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.32**).

Tablo 6.32. Togobag kullanılan ve kullanılmayan hastaların hastane ve YBÜ’de yatış süreleri

	Togobag YOK (n=24)	Togobag VAR (n=21)	p
	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	
Hastanede yatış süresi (gün)	43 (7-204)	43 (6-275)	0,80
YBÜ’de yatış süresi (gün)	9 (3-51)	11 (3-75)	0,71

Hastaların hastanede yatış süreleri 2104 yılı öncesi ile 2014 yılı ve sonrası olarak karşılaştırıldığında, 2014 yılı öncesi karaciğer nakli yapılan hastaların yatış süresi daha uzun olmasına rağmen (ortalanca 55 gün) 2014 yılı öncesi ve sonrası nakil yapılan hastaların arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.33**).

Tablo 6.33. 2014 öncesi ve 2014 yılı ve sonrası nakil olan hastaların hastane ve YBÜ yatış günleri

	2014 öncesi (n=9)	2014 ve sonrası (n=36)	p
	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)	
Hastanede yatış süresi (gün)	55 (10-204)	41 (6-275)	0,181
YBÜ’de yatış süresi (gün)	10,5 (3-28)	9,5 (3-75)	0,917

6.8. Sağkalımın Değerlendirilmesi

Karaciğer nakli yapılan 45 hastanın 37'si (%80) yaşarken, 9'u (%20) öldü. Ölen hastaların 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti. Karaciğer nakli sonrası hayatını kaybeden 9 hastanın 5'i (%55,6) 2 yaş altında idi, 5'i (%55,6) ise 10 kg'ın altında idi. Bu hastaların karaciğer naklinden ortalama 12 gün (min-mak, 6-278 gün) sonra hayatlarını kaybettiği tespit edildi. Ölüm nedenlerine bakıldığında 9 hastanın 5'inin (%55,6) cerrahi nedenler, 4'ünün (%44,4) ise cerrahi dışı nedenlere bağlı öldüğü saptandı. Cerrahi dışı nedenlere bağlı ölen 4 hastadan biri primer hastalığın (DGUOK eksikliği) ekstrahepatik tutulumuna bağlı bir hasta CMV enfeksiyonuna sekonder, bir hasta posterior reversible lökoensefalopati sendromuna (PRES) sekonder, bir hasta ise rejeksiyon/primer hastalığın nüksü (PFIC 2) nedeni ile kaybedildi.

Ölen hastaların yaşı (ortalama 1,3 yıl) yaşayan hastaların yaşından (ortalama 6,8 yıl) daha küçük olmasına rağmen istatistiksel açıdan arada anlamlı fark bulunmadı. Ölen hastaların %44'üne acil karaciğer nakli yapılmışken, yaşayan hastaların sadece %32,4'üne acil nakil yapılmıştı, ancak nakil tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ölen hastaların nakil öncesi VKİ z skoru ortalama -1,0 olup, yaşayan hastaların ortalama z skorundan (-0,63) daha düşüktü, ancak istatistiksel açıdan arada anlamlı fark saptanmadı. Vasküler komplikasyonlar ve safra yolu komplikasyonları ölen hastalarda daha sık görülmesine rağmen vasküler ve safra yolu komplikasyonları sıklığı açısından ölen ve sağ kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak mortalite ile yaş, cinsiyet, nakil nedeni, PELD/MELD skoru, beslenme durumu, rejeksiyon, safra yolu ve vasküler komplikasyonlar ve enfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sağkalım üzerinde renal disfonksiyonun etkisine bakıldığında, renal disfonksiyon görülme sıklığının ölen hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$). Ölen hastaların %77,8'inde ($n=7$), yaşayan hastaların ise %21,6'sında ($n=8$) renal disfonksiyon geliştiği görüldü (**Tablo 6.34**).

Tablo 6.34. Ölen ve yaşayan hastaların demografik, nakil nedeni, rejeksiyon, MELD/PELD verilerinin kıyaslanması

	Yaşayan hastalar		Ölen hastalar		p
	n	%	n	%	
Tranplantasyon yaşı					
0-2 yaş	13	35,1	5	55,6	0,28
>2 yaş	24	64,9	4	44,4	
Cinsiyet					
Erkek	23	62,2	6	66,7	1,00
Kız	14	37,8	3	33,3	
Akut rejeksiyon					
Yok	31	83,8	6	66,7	0,35
Var	6	16,2	3	33,3	
Kronik rejeksiyon					
Yok	35	94,6	9	100	-
Var	2	5,4	0	0	
Nakil nedeni					
Elektif	25	67,6	5	55,6	0,70
Acil	12	32,4	4	44,4	
Nakil öncesi VKİ z skoru <i>Ortanca (min-mak)</i>	-0,63 (-3,03-2,86)		-1,01 (-3,21-2,93)		0,57
PELD skoru (n=37)					
≥14	21	75	6	66,7	0,68
<14	7	25	3	33,3	
MELD skoru (n=7)					
≥14	6	85,7	-	-	-
<14	1	14,3	-	-	
PELD+MELD skoru (n=44)					
≥14	27	77,1	6	66,7	0,67
<14	8	22,9	3	33,3	
Vasküler komplikasyon					
Yok	27	73	4	44,4	0,11
Var	10	27	5	55,6	
Safra yolu komplikasyonu					
Yok	23	62,2	5	55,6	0,72
Var	14	37,8	4	44,4	
Bakteriyel enfeksiyon					
Yok	19	51,4	5	55,6	1,00
Var	18	48,6	4	44,4	
Fungal enfeksiyon					
Yok	35	94,6	7	77,8	0,17
Var	2	5,4	2	22,2	
Viral enfeksiyon					
Yok	30	81,1	7	77,8	1,00
Var	7	18,9	2	22,2	
Renal Disfonksiyon					
Yok	29	78,4	2	22,1	0,003
Var	8	21,6	7	77,8	

* Fisher'S Exact Test

Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer nakli sonrası ilk 1 yıllık sağkalım oranı %80,4, 5 yıllık sağkalım oranı ise %76,4 (13/17) idi. Nakil olan hastaların yıllara göre nakil sayısı ve ölüm oranları **Tablo 6.35**'te gösterildi. Merkezimizde 25 yıl içerisinde 2 farklı transplant ekibi çalıştığı için mortalite 2 farklı dönem için hesaplandı. Buna göre 1997-2013 yılları arasında sağkalım oranı %40 iken, 2014-2021 yılları arasında bu oranın %83,4'e çıktığı görüldü.

Tablo 6.35. Hastaların yıllara göre nakil sayıları ve ölüm oranları

	Nakil sayısı	Sağkalım oranı n (%)	Mortalite n (%)
1997	1	1 (100)	-
2000	1	-	1 (100)
2006	5	4 (80)	1 (20)
2007	1	1 (100)	-
2010	1	-	1 (100)
2011	1	1 (100)	-
2014	1	1 (100)	-
2015	3	3 (100)	-
2016	4	3 (75)	1 (25)
2017	3	2 (66,7)	1 (33,3)
2018	5	4 (80)	1 (20)
2019	7	4 (57,1)	3 (42,9)
2020	9	9 (100)	0
2021	4	4 (100)	0

6.9. Nakil Sonrası İzlem Süresi

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde retransplantasyon yapılan bir hastanın izlem süresi tek bir hasta olarak hesaplandı. Geriye kalan hastalar içinde yaşayan 36 hastanın karaciğer naklinden sonra ortalama izlem süresi 2,0 yıl (min-mak, 0,08-16,8 yıl) idi.

Nakil sonrası hayatta kalan hastaların son kontrol tarihinde fizik muayene, laboratuvar verileri ve antropometrik ölçümler incelenirken retransplantasyon yapılan bir hasta tek hasta olarak kabul edildi.

6.10. Nakil Sonrası Beslenme Durumu

Son kontrol tarihinde bir hastanın antropometrik ölçümlerine ulaşamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların nakil sonrası vücut ağırlığı, boyu, VKİ ve BGA değerleri ile YGA, BGA, YGB ve VKİ z skorları tabloda verildi (**Tablo 6.36**).

Tablo 6.36. Hastaların son kontrollerindeki antropometrik ölçümleri

	n	Ortanca (Min-Mak)
VA (kg)	35	28 (6,5-69,5)
Boy (cm)	35	131 (64-179,5)
VKİ (kg/m ²)	35	16,9 (13,2-26,8)
BGA	11	66,6 (10,5-98,1)
YGA z skoru	17	-0,8 (-3,9 – 0,9)
BGA z skoru	11	0,4 (-1,3 – 2,1)
YGB z skoru	35	-0,8 (-6,0 – 1,0)
VKİ z skoru	35	-0,4 (-3,8 – 2,2)

Bilgilerine ulaşılabilen 36 hastanın nakil sonrası izleminde %11,1’inde (n=4) zayıflık, %16,6’sında ise (n=6) boy kısalığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %22,2’si (n=8) nakil sonrası malnütre idi. Bu hastaların nakil öncesi 1’inde zayıflık, 5’inde boy kısalığı olup, 5’i ise malnütre idi. Nakil sonrası hastaların biri (%2,8) obez, biri (%2,8) ise fazla kilolu idi.

Etiyolojiye göre bakıldığında, kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, nakil sonrası VKİ ve BGA değerleri ile YGA, BGA, YGB ve VKİ z skorlarının nakil öncesine göre daha iyi olduğu görüldü. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil sonrası YGA z skorunda nakil öncesine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı (p=0,01). Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi ortalama YGA z skorunun -1,38’den nakil sonrası -0,79’a yükseldiği görüldü. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların YGB z skoru -1,73’ten nakil sonrası -1,17’ye artmakla birlikte arada istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı. Benzer şekilde nakil sonrası BGA ve VKİ z skorlarında da artış gözlenmekle birlikte nakil öncesi ve nakil sonrası arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 6.37**).

Tablo 6.37. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi ve son kontroldeki antropometrik bulguların karşılaştırması

	n	Nakil öncesi	Son kontrol	p
VKİ* (kg/m²)	26	15,95 (13,2-20,1)	15,9 (13,7-26,8)	0,485
BGA*	11	41,2 (0,2-87,3)	66,6 (10,5-98,1)	0,286
YGA z skoru*	16	-1,38 (-3,9 – 0,2)	-0,79 (-3,9 – 0,9)	0,010
BGA z skoru*	11	-0,22 (-2,9-1,1)	0,43 (-1,3 – 2,1)	0,155
YGB z skoru*	26	-1,73 (-5,7 – 0,4)	-1,17 (-6,0-1,0)	0,159
VKİ z skoru*	26	-0,30 (-3,0-2,9)	0,02 (-3,8 – 2,2)	0,439

*Veriler ortalanca (maksimum- minimum) şeklinde verilmiştir.

Akut karaciğer yetmezliği olan hastaların hepsi 10 yaştan üzerinde olup, bu hastaların sadece YGB ve VKİ z skoru hesaplanabildi. Nakil öncesi ve nakil sonrası antropometrik ölçümleri değerlendirilirken bir hastanın nakil sonrası ölçüm bilgisine ulaşılamadı. Hastaların VKİ değeri ve VKİ z skorunun nakil sonrası daha yüksek olduğu görüldü, ancak nakil öncesi ve nakil sonrası arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Akut karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların ortalanca YGB z skorunun 0,02’den nakil sonrası - 0,43’e düştüğü gözlemlendi; ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6.38**).

Tablo 6.38. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi ve son kontroldeki antropometrik bulguların karşılaştırması

	n	Nakil öncesi	Son kontrol	p
VKİ* (kg/m²)	8	15,9 (13,7-18,8)	18,4 (13,2-20,5)	0,17
YGB z skoru*	8	0,02 (-1,27 – 1,0)	-0,4 (-1,34 – 0,4)	0,58
VKİ z skoru*	8	-1,1 (-2,56 – 1,7)	-1,0 (-1,68 – 1,2)	0,58

*Veriler ortalanca (maksimum- minimum) şeklinde verilmiştir.

6.11. Son Kontrolde Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Karaciğer nakli sonrası yaşayan 36 hastanın %11,1’inde (n=4) splenomegali, %8,3’ünde (n=3) ise sarılık tespit edildi. Hiçbir hastada asit yoktu.

Hastaların son kontrolde yapılan AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve INR değerleri **Tablo 6.39**’da verildi. Toplam 6 hastada (%16,7) greft disfonksiyonu mevcuttu. Hastaların %16,7 ‘sinde (n=6) ALT yüksekliği, %16,7 ‘sinde (n=6) AST yüksekliği, %8,3’ünde

(n=3) total bilirubin yüksekliği, %13,9’unda (n=5) direkt bilirubin yüksekliği, %16,7’sinde (n=6) albümin düşükliğü, %13,9’unda (n=5) ise INR yüksekliği saptandı (**Tablo 6.40**).

Tablo 6.39. Hastaların son kontroldeki laboratuvar değerleri

	n	Ort ± SS
AST (U/L)	36	36,2±17,9
ALT(U/L)	36	31,4±18,2
Total billirubin (mg/dL)	36	0,7±0,8
Direkt billirubin (mg/dL)	36	0,4±0,7
Albümin (g/L)	36	4,3±0,6
INR	36	1,0±0,1

Tablo 6.40. Hastaların son kontroldeki anormal laboratuvar bulguları

	n	%
AST (>50 U/L)	6	16,7
ALT (>50 U/L)	6	16,7
Total bilirubin (>1,2 mg/dL)	3	8,3
Direkt bilirubin (>0,3 mg/dL)	5	13,9
Albumin (≤3,8 g/L)	6	16,7
INR (>1,2)	5	13,9

7. TARTIŞMA

Karaciğer naklinin 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamasından sonra cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, sterilite kurallarına uyulması, immünitenin anlaşılması ve yeni immünsupresif ilaçların bulunması, yeni antimikrobiyal ilaçların keşfedilmesi ve cerrahi sonrası bakım koşullarının iyileştirilmesi ile birlikte son çeyrek yüzyılda büyük ilerlemeler kaydedilmiş; karaciğer nakli sonrası yaşam şansı ve kalitesi artmıştır. Deneyimli merkezlerde bir yıllık sağkalım %85'lere, beş yıllık sağkalım ise %75'lere ulaşmıştır (10). Böylece bu tedavi modeli birçok akut ve kronik karaciğer hastalığında kullanılabilir ve tercih edilebilir bir seçenek haline gelmiştir. Karaciğer naklinde amaç primer hastalığa bağlı ölüm oranını düşürmek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde izlenen, 12.05.1997-07.04.2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde karaciğer nakli yapılan 45 hasta değerlendirilmiştir. Bu 45 hastaya toplam 46 karaciğer nakli uygulanmıştır.

7.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların nakil yaşı ortanca 5,5 yıl (min-mak, 0,4-16,8 yıl) idi. Hastaların 18'i (%39,1) 2 yaş ve altında, 28'i (%60,9) ise 2 yaşından büyük idi. Nakil yapılan hastaların 29'u erkek (%63), 17'si (%37) kız olup, erkek/kız oranı 1,7 olarak saptandı. Güney Kore'den Byun ve arkadaşlarının yaptığı, 152 karaciğer nakil hastasının dahil edildiği bir çalışmada nakil yaşı ortalaması çalışmamıza benzer şekilde bulunmuştur (144). Avrupa Karaciğer Nakil Kayıt Sistemi [European Liver Transplantation Registry (ELTR)] verilerine göre Ocak 1988-Haziran 2020 yılları arasında nakil yapılan hastaların %41,6'sının 2 yaş altında, %58,4'ünün ise 2-18 yaş arasında olduğu bildirilmiştir (12). Akdeniz Üniversitesinden Alacakır ve arkadaşlarının yoğun bakım izlem verilerini paylaştığı bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 31 çocuk hastanın yaş ortalaması 6,5 yıl olarak bulunmuş olup, hastaların %42'sinin kız, %58'inin ise erkek olduğu görülmüştür (145). Çalışma grubumuzun demografik verileri literatür bilgileri ile uyumludur.

7.2. Etiyoloji

Çalışmamızda nakil yapılan hastaların %34,8'ine (n=16) acil, %65,2'sine (n=30) ise elektif şartlarda nakil yapılmıştır. Japonya'dan Tanaka ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 33 pediatrik karaciğer naklinin %81,8'inin elektif, %18,2'sinin ise acil şartlarda yapıldığı bildirilmiştir (146). Ülkemizde Malatya'da 2011-2015 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 167 çocuk hastanın %46,7'sinin elektif, %53,3'ünün acil şartlarda yapıldığı gösterilmiştir (147). Literatür verilerine bakıldığında, çalışmamızda olduğu gibi karaciğer nakillerinin büyük bir kısmını elektif şartlarda yapılan nakiller oluşturmaktadır.

Çalışmamızda nakil endikasyonlarına bakıldığında 46 hastanın 15'ine (%32,6) kolestatik karaciğer hastalığı, 12'sine (%26) kriptojenik siroz, 11'ine (%23,9) akut karaciğer yetmezliği, 7'sine (%15,2) metabolik hastalık, 1'ine (%2,2) ise tümör nedeni karaciğer nakli yapıldı. Amerika Birleşik Devletleri Cincinnati Çocuk Hastanesinde karaciğer nakli yapılmış 292 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada nakil endikasyonlarına bakıldığında %51'ine kolestatik karaciğer hastalıkları, %17'sine metabolik hastalıklar, %15'ine akut karaciğer yetmezliği, %9'una siroz, %4'üne ise tümör nedeni ile karaciğer nakli yapıldığı bildirilmiştir (81). Avrupa Karaciğer Nakil Kayıt Sistemi [European Liver Transplantation Registry (ELTR)] verilerine bakıldığında 0-2 yaş hastaların %70,6'sı, 2-18 yaş aralığındaki hastaların ise %33,8'i kolestatik hastalıklara bağlı karaciğer nakli olmuştur ve her iki yaş grubunda da en sık karaciğer nakil nedeni kolestatik karaciğer hastalıklarıdır (12). Literatüre bakıldığında metabolik hastalıklar kolestatik karaciğer hastalıklarından sonra 2. önemli karaciğer nakil nedenidir (37). Bizim çalışmamızda da kolestatik karaciğer hastalıkları bu çalışmalarda gözlendiği gibi en sık neden olarak bulunmuştur. Literatürden farklı olarak kriptojenik siroz hastalarının oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda metabolik hastalık sıklığı beklenenden düşük bulunmuştur. Bunun nedeni metabolik hastalık tanısının çoğu kez genetik incelemeye dayanmış olması ve ileri tanısal yöntemler gerektirmesidir. Avrupa ülkeleri ve Amerika ile kıyaslandığında ülkemizde bu tanı yöntemlerine erişim sınırlıdır. Buna paralel olarak, çalışmamızda idiyopatik karaciğer hastalıkları sıklığı gelişmiş ülke verilerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda karaciğer nakli yapılan çocuklarda en sık görülen metabolik hastalık Wilson hastalığıdır. Benzer şekilde, Shen ve arkadaşlarının Çin'de 31 pediatrik karaciğer nakil hastası ile yaptığı bir çalışmada, metabolik hastalık nedeni ile karaciğer nakli yapılan çocuklarda en sık görülen hastalığın Wilson hastalığı olduğu bildirilmiştir (148). Amerika verilerine bakıldığında alfa-1 antitripsin eksikliği en sık karaciğer nakli yapılan metabolik hastalıktır (149). Bizim vaka serimizde ise alfa-1 antitripsin eksikliği nedeni ile nakil yapılan hastamız olmamıştır.

Ülkemizde alfa 1 antitripsin eksikliğinin sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, metabolik hastalıkların sıklığı coğrafik bölgeye göre değişkenlik gösterebilir.

Avrupa ve Amerika verilerine bakıldığında pediatrik yaş grubunda en sık görülen karaciğer nakil nedeni biliyer atrezidir (150). Bizim çalışmamızda 46 hastanın 7'sine (%15,2) biliyer atrezi nedeni ile karaciğer nakli yapılmıştır. Çalışma grubumuzda biliyer atrezi, idiyopatik kronik karaciğer hastalığından sonra karaciğer nakil endikasyonlarının 2. en sık nedenini oluşturmaktadır.

Karaciğer nakli, karaciğer yetmezliği gelişen PFIC hastaları için tek etkili tedavi seçeneğidir. Şiddetli kaşıntı, belirgin büyüme geriliği ve karaciğer yetmezliği varlığında karaciğer nakli endikedir. PFIC 2'den farklı olarak PFIC 1'de karaciğer nakli tartışmalıdır. Bunun nedeni karaciğer naklinin ishali ağırlaştırabilmesi ve büyümeyi yakalamayı engelleyebilmesidir. PFIC 2 hastalarının bir kısmında nakil sonrası primer hastalığın tekrarlaması söz konusu olabilir. Donör proteinlerine karşı gelişen BSEP proteinleri greft kaybına yol açabilir (151). Bizim çalışmamızda PFIC 1 nedeni ile karaciğer nakli yapılmış hasta yoktu. Çalışmamızda PFIC 2'li 5 hastaya (%10,9) karaciğer nakli yapıldı. Bu oran literatür bilgileri ile uyumludur (152). Bu hastalardan 2'si erken dönem komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. Bir hasta vasküler komplikasyon nedeni ile hayatını kaybetti. Diğer hastada ise naklin ilk 5 gününde ciddi enzim yüksekliği ve greft disfonksiyonu ortaya çıktı. Biyopsisinde şiddetli yağlanma ve rejeksiyon bulguları saptandı. Histopatolojik bulguların BSEP antikor gelişimine bağlı olabileceği düşünüldü ancak, akut rejeksiyon ile ayırıcı tanısı tam yapılamadı. Yoğun destek tedavisine rağmen (steroid, intravenöz immünglobulin, plazmaferez) hasta naklin 11. gününde kaybedildi. Diğer 3 hastanın postoperatif dönemi sorunsuz seyretti.

Mitokondriyal hepatopatilerde özellikle yenidoğan ya da erken bebeklik döneminde karaciğer tutulumu sık görülen bir bulgudur. Hastalık akut karaciğer yetmezliği ile ortaya çıkabileceği gibi steatohepatit, kolestaz veya sinsi başlangıçlı kronik karaciğer yetmezliği ile de ortaya çıkabilir. Karaciğer hastalığı genellikle ilerleyici ve fatal seyreder. Günümüzde bir ilaç tedavisi yoktur. Multisistemik tutulum olasılığı nedeni ile karaciğer transplantasyonun yeri tartışmalıdır. Diğer sistem tutulumlarının ortaya çıkış zamanı oldukça değişkendir. Özellikle belirgin nöromusküler ya da kardiyovasküler tutulum varsa karaciğer nakli kontrendikedir. Bununla birlikte akut karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalarda olduğu gibi karaciğer nakil kararının acilen verilmesi gereken durumlarda karar vermek zordur. Çünkü ekstrahepatik hastalığın yokluğu nakil sonrası mitokondriyal hastalığın tamamen düzeleceğini garanti etmez. Nakil başarılı olsa bile diğer sistem tutulumları daha sonra ortaya çıkabilir (153). Çalışmamızda mitokondriyal hastalık nedeni ile karaciğer nakli yapılan bir hasta kronik zeminde gelişmiş akut

karaciğer yetmezliği ile başvurduğunda hepatik tutulum dışında başka sistem tutulumu yoktu. Hastalığın tanısı genetik inceleme ile konuldu, ancak bu zaman aldı. Bizim hastamızda da genetik tanı nakil yapıldıktan sonra öğrenilebildi. DGUOK tanısı alan hasta naklin ilk 1 yılında primer hastalığına bağlı pulmoner tutulum nedeni ile hayatını kaybetti.

Bazı metabolik hastalıklar ilerleyici karaciğer hasarına neden olduğu için karaciğer nakli endikedir. Yapısal karaciğer hasarına neden olmayan üre siklus defekti, Crigler-Najjar tip 1 gibi bazı metabolik hastalıklarda ise karaciğer nakli ile fonksiyonel enzim aktivitesi sağlanarak zararlı metabolitlerin birikimi önlenabilir ya da azaltılabilir. Üre siklus defektleri karaciğerde hasar yapan en sık görülen metabolik hastalıklardan birisidir. Üre döngüsü nitrojen metabolizmasının son ortak yolu olduğu için bu yolaktaki bir defekt azotun amonyak, glutamat, alanin ve metabolik bloktan önceki ara ürünler şeklinde birikmesi ile sonuçlanır. Karaciğer nakli, üre siklus defektlerinin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu hastaların konservatif tedavisi yakın tıbbi gözetim gerektirir ve kısıtlanmış protein alımı yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca her zaman ani ölümcül metabolik kriz korkusu aileleri tedirgin etmektedir. Karaciğer naklindeki gecikme sıklıkla ağır nörolojik sekele yol açabilmektedir. Bu nedenle karaciğer naklinin uygun bir zamanlama ile nörolojik sekele gelişmeden yapılması önerilir. Bu hastalarda karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir (39). Bizim çalışmamızda bir hastamıza üre siklüs defekti nedeni ile (sitrülinemi) karaciğer nakli yapıldı. Hastamız nakil sonrası kısa süre içerisinde vasküler komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi.

Bu çalışmada hastaların %73,9'una kronik karaciğer hastalığı, %23,9'una (n=11) ise akut karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapıldı. Literatüre bakıldığında, akut karaciğer yetmezliğinin insidansının tüm pediatrik nakillerin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (39). Erzurum'da Atatürk Üniversitesinde 1997-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada 61 pediatrik karaciğer naklinin %6,2'sinin akut karaciğer yetmezliği nedeni ile yapıldığı belirlenmiştir (152). Hem dünya verilerine hem de ülke verilerine bakıldığında bizim çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların oranı daha yüksektir. Genel olarak akut karaciğer yetmezliğinin en sık saptanan sebepleri viral hepatitler, ilaçlar ve kimyasal maddelere bağlı gelişen karaciğer hasarlanmasıdır. Birçok vakada etiyoloji belirsiz olabilmektedir (154,155). Çalışmamızda benzer şekilde en sık akut karaciğer yetmezliği nedeni idiopatik olarak bulunmuştur. Akut karaciğer yetmezliğinin nakil endikasyonlarının 2. en sık nedeni ise toksik hepatittir. Çalışmamız bu açıdan literatür verileri ile uyumludur (156).

7.3. Nakil Öncesi Antropometrik Veriler

Beslenme durumu bekleme listesinde olan ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda sağkalımı etkileyen ana faktörlerden biridir (157). Malnütrisyon kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda önemli sorunlardan birisi olup, kompanse karaciğer hastalığı olanların %25'inde, dekompanse karaciğer hastalığı olanların ise %80'inde görülür (158). Brezilya'da yapılan bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 60 çocuğun %50'sinin YGB, %28'inin YGA, %11'inin BGA/VKİ düşük bulunmuştur (159). İzmir'de yapılan bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 80 hastanın nakil öncesinde %44'ünün YGA z skoru, %34'ünün ise YGB z skorunun -2'nin altında olduğu bildirilmiştir (160). Çalışmamızda ise nakil öncesi 43 hastanın %14'ünde (n=6) zayıflık, %39,5'inde ise (n=17) boy kısalığı vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %48,8'i (n=21) nakil öncesi malnütre idi. Verilerimiz literatür ile uyumlu idi.

7.4. Child-Turcotte-Pugh Skoru/MELD/PELD

Nakil adaylarının hastalık şiddetine göre önceliklerini şeffaf ve objektif şekilde belirlemek için kullanılan çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan birisi daha çok erişkinler için geliştirilmiş olan CTP puanıdır. Basit bir hesaplamaya dayanması nedeni ile birçok klinisyen tarafından ölüm riskini tanımlamak için kullanılan bir ölçek olmuştur. Bununla birlikte çeşitli eksiklikleri vardır. Bazı parametreler subjektif değerlendirmeye dayanır, gözlemciden gözlemciye değişebilir. Hasta serimizdeki kronik karaciğer hastalığı olan hastaların CTP puanlarına baktığımızda büyük çoğunluğu Child-C (%45,5) sınıfında idi. 2002 yılından beri PELD skora sistemi çocuklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. PELD skoru tıpkı yetişkinlerde kullanılan MELD skoru gibi karaciğer nakil ihtiyacı olan hastaları hastalık şiddetine göre öncelendirmek için şeffaf ve objektif bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda PELD skorlamasının CTP'ye göre daha iyi bir puanlama sistemi olduğu gösterilmiştir (161). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortanca PELD skoru 23 (min-mak, 2-41), ortanca MELD skoru ise 26 (min-mak, 13-30) idi. PELD ve MELD skorlarına ulaşılan 44 hastanın 34'ünün (%77,3) PELD/MELD skoru 15'in üzerindeydi.

7.5. Cerrahi Prosedür

Karaciğer naklindeki donör tipine bakarsak, çalışmamızdaki hastaların %93,5'ine (n=43) canlı donör, %6,5'ine (n=3) ise kadaverik donör kullanılmıştır. Çalışmamızda nakillerin

%44,1'inde sol lateral segment kullanılmıştır. Uluslararası Organ Dağıtımı ve Transplantasyon Sistemi (IRODaT) verilerine bakıldığında, 2020 yılında ülkemizde yapılan toplam 3743 solid organ naklinin %32,5'ini karaciğer nakilleri oluşturmaktadır. Bu verilere göre ülkemizde yapılan 1220 karaciğer naklinin %97,5'u (n=1190) canlıdan, %2,5'i ise kadavradan yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yapılan 8901 karaciğer naklinin %94,5'i (n=8415) kadavradan, %5,5'i ise (n=486) canlıdan yapılmıştır (162). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 536 karaciğer naklinin %84,7'si (n=454) canlıdan, %15,3'ü ise (n=82) kadavradan yapılmıştır (163). Verilerimiz ülke verileri ile uyumludur. Ülkemizde kadaverik donör kullanımı batı ülkelerine göre çok düşüktür ancak, uzak doğu ülkelerine benzerdir. Organ bağışı oranının düşük olması ülkemizde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Nakil sonrası vakalarımızın birinde (%2,2) retransplantasyon ihtiyacı olmuştur. Retransplantasyon yapılan bu hastamız sağlıklı şekilde taburcu edilmiştir. Pediatrik popülasyonda retransplantasyon ihtiyacı nadir bir durum değildir ve literatürde %10-20 arasında olduğu bildirilmiştir (164).

7.6. Nakil Sonrası Komplikasyonlar

Çalışmamızda karaciğer nakli sonrası hastaların %19,6'sında akut rejeksiyon, %4,3'ünde ise kronik rejeksiyon gelişmiştir. En sık görülen erken komplikasyonlardan biri olan akut rejeksiyonun görülme sıklığı nakil hastalarında yaklaşık %20-70 arasında değişmektedir (60,84). Çalışmamızda da literatür ile benzer oranda bulunmuştur. Kronik rejeksiyon ise pediatrik allogreft alıcılarının %8-12'sinde meydana gelmektedir (81). Hasta serimizde kronik rejeksiyon oranı literatürden daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin yakın ilaç monitorizasyonu olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada vasküler komplikasyon oranı %30,4 olarak bulunmuştur. Sieders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler komplikasyonların genel insidansı %21 olarak bulunmuştur (92). Çalışmamızda hepatik arter trombozu hastaların %8,2'sinde görülmüştür. Literatürde pediatrik karaciğer nakillerinde hepatik arter tromboz insidansı çalışmamıza benzer şekilde %10-20 kadardır (84,92). Portal ven trombozu hastalarımızın %13'ünde gelişmiştir. Bu oran literatürde bildirilen sıklıktan (%5-10) hafif yüksektir. Vasküler darlık ise hastaların %19,5'inde görüldü. Literatürde vasküler darlık sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (81,92). Literatürde vasküler komplikasyonların nakil öncesi vücut ağırlığı ve yaşla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızın 1/3'ü 10 kg'ın altında idi. Yaklaşık %40'ı 2 yaşın altındaydı. Çalışmamızda 2 yaş altında olan hastalarda vasküler komplikasyonlar daha sık görülmesine

rağmen arada istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı. Benzer şekilde 10 kg altında olan hastalarda vasküler komplikasyon daha sık görülmesine rağmen arada istatistiksel açıdan fark saptanamadı. Bunun nedeninin hasta örneklem büyüklüğümüzün yeterli olmaması olduğu düşünüldü.

Safra yolu komplikasyonları karaciğer naklinde en sık görülen teknik komplikasyonlardan birisidir. Safra yolu komplikasyonlarının görülme sıklığı karaciğer greft türüne göre değişmekle birlikte, pediatrik karaciğer nakillerinin %10-30'unda görüldüğü bildirilmiştir (101,102). Literatürde 10 kg altındaki çocuklarda ve canlı vericili nakillerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bütün karaciğer nakledilen hastaların %2,3'ünde, parsiyel greft kullanılan hastaların ise %19,6'sında görüldüğü bildirilmiştir. Sol lateral segment kullanılan nakillerin yaklaşık 1/3'ünde görülür (103-105). Çalışmamızda safra yolu komplikasyonlarının genel insidansı %39,1 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde bildirilenden biraz yüksektir. Hasta grubumuzda en sık görülen safra yolu komplikasyonu %21,7 oranı ile safra kanal darlığıdır. Hasta serimizde safra yolu komplikasyonlarının fazla olması hastaların büyük çoğunluğuna canlı vericiden nakil yapılmış olması ve sol lateral segment kullanılması ile ilişkili olabilir. Literatürden farklı olarak safra yolu komplikasyonu ile yaş ve vücut ağırlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı.

Profilaktik tedaviye rağmen karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar hala çocuk hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Karaciğer nakli olan hastaların en az %80'i ilk 1 yıl içerisinde bir enfeksiyon atağı geçirir. Bazı merkezlerde karaciğer naklinin en önemli mortalite nedenidir. Çalışmamızda nakil sonrası hastaların %50'sinde (n=23) herhangi bir dönemde enfeksiyon geliştiği saptandı. Bu enfeksiyonların %47,8'i bakteriyel, %17,4'ü viral, %8,7'si ise fungal enfeksiyon idi. Waganer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm enfeksiyonların %35-70'ini bakteriyel enfeksiyonlar oluşturmuştur (111). Malatya'dan 167 pediatrik karaciğer nakil hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %67'sinde enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu hastaların %55,7'sinde bakteriyel, %33,5'inde viral, %9'unda fungal enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (147). Çalışmamızda enfeksiyonların %52,4'ü literatürle uyumlu olarak ilk 1 ay içinde görüldü. Bakteriyel enfeksiyonlar genellikle ilk 8 haftada ortaya çıkar (113). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bakteriyel enfeksiyonların %77,2'si ilk bir ay içinde ortaya çıktığı belirlendi. Literatüre bakıldığında karaciğer nakli sonrası viral enfeksiyonlar hastaların %19-28'unda, fungal enfeksiyonlar ise %5-40'ında görüldüğü bildirilmiştir. (114). Verilerimiz literatür ile uyumludur. Malnütrisyon, retransplantasyon ve tekrarlayan cerrahi girişimlerin nakil sonrası enfeksiyon açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir. İmmünsupresif ilaç tipi ile enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı

çalışmalarda immünsupresif tipi ile enfeksiyon gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmişken, bazı çalışmalarda ise bildirilmemiştir. Bir çalışmada siklosporin kullanımı ile fungal enfeksiyon gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (165).

Karaciğer nakli sonrası santral sinir sistemi komplikasyonları diğer solid organ nakillerine göre daha fazla görülür (120). Kullanılan immünsupresif ajanlara bağlı nörotoksisite izlenebilir. Steroid ve kalsinörin inhibitörleri nöbet eşiğini düşürerek nöbete neden olabilir. İmmünsupresan ilaçlar ayrıca baş ağrısı, psikoz, konuşma bozukluğu, tremor, deliryum, posterior lökoensefalopati tablosuna neden olabilir (121). Literatüre bakıldığında karaciğer nakli yapılan hastaların %8,3-47'sinde santral sinir sistemi komplikasyonu bildirilmiş olup en sık görülen santral sinir sistemi komplikasyonları nöbet ve ensefalopatidir (120,121). Çalışmamızda santral sinir sistemi komplikasyonları nakil yapılan hastaların %47,8'inde gözlemlendi. Bu komplikasyonlar içinde en sık görülen tremor idi. Çalışmamızda 4 hastamız (%8,7) nakil sonrası nöbet geçirmiştir. Ghosh ve arkadaşlarının 1980-2010 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 65 çocuk hasta ile yaptığı bir çalışmada nöbet görülme oranı %10,7 olarak bulunmuştur (166). Nöbet fokal ya da jeneralize olabilir. İmmünsupresif ajanlar, özellikle kalsinörin inhibitörleri en önemli risk faktörüdür. Ayrıca transplantasyon sonrası ortaya çıkan elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, vb.), kan şekeri değişiklikleri, listeria, aspergillus fumigatusa bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonları ve intrakraniyal kanamalar nöbet etiyolojisinde rol oynayabilir. (167). Posterior reversible ensefalopati sendromu kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilgili nadir görülen bir klinik nöroradyolojik bir sendromdur. Lezyonların konumuna bağlı olarak hafif ya da ağır semptomlara neden olabilir. Radyolojik olarak beyaz cevherin geri dönüşümlü vazojenik ödemi ile karakterizedir. Solid organ nakli sonrası PRES insidansı son derece düşük olup, hastaların %1-6'sında görüldüğü bildirilmiştir (168). Çalışmamızda 3 hastada (%6,5) PRES gelişmiştir. Çalışmamız literatür verileri ile uyumludur. Karaciğer nakli sonrası akut miyopati hastaların %7'sinde gelişebilir. Özellikle rejeksiyon geçiren hastalarda risk yüksektir (169). Çalışmamızda sadece bir (%2,8) hastada EMG kanıtlı miyopati görüldü.

Solunum sistemi komplikasyonları günümüzde eskiye oranla azalmış olmakla birlikte postoperatif dönemde halen sık karşılaşılan ve morbidite ile ilişkili önemli nedenlerden biridir. Metrailler ve arkadaşlarının İsviçre'de 79 pediatrik karaciğer nakil hastası ile yapılan hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %86,3'ünde majör ve minör solunum sistemi komplikasyonları gözlemlendiği bildirilmiştir (170). Hasta serimizde vakaların %73,9'unda solunum sistemi komplikasyonu görülmüştür. Bu komplikasyonlar içinde en sık ateletazi (%63) görülmüştür. Çalışma verilerimiz literatür ile uyumludur. Karaciğer nakli sonrası

diyafragma hernisi nadir görülen bir komplikasyondur. Patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Hayatı tehdit eden bir komplikasyon olup, karaciğer nakil hastalarının %2'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Bir çalışmada 1032 pediatrik karaciğer nakil vakasının 10'unda (%0,97) geliştiği bildirilmiştir. Cerrahi sırasında doğrudan diyafragmanın termal travmatize edilmesi, diyafram ve frenik sinir yaralanması, ameliyat sonrası asit, artmış karın içi basıncı, greft boyutunda uyumsuzluk, malnütrisyon ve yara iyileşmesinin bozulmuş olması diyafragma hernisi gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir. Hasta serimizde diyafragma hernisi sıklığı literatürde bildirilenden daha yüksektir. Bunun parsiyel greft kullanımı ve cerrahi teknikle ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (171).

Kardiyovasküler sistem komplikasyonları nakil sonrası uzun dönemde mortalitenin ana nedenleri arasındadır. Sıklığı çeşitli faktörlere bağlı değişmektedir. Alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil öncesi kardiyovasküler durumu ile ilişkili bulunmuştur (126). Literatür verilerine bakıldığında karaciğer nakli sonrası hastaların %60-70'inde hipertansiyon, %45-69'unda hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir (127). Çalışmamızda karaciğer nakli yapılan hastaların %52,1'inde kardiyovasküler sistem komplikasyonu görülmüştür. En sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonu %41,3 oranı ile hipertansiyon olarak bulunmuştur. Hiperlipidemi ise çalışmamızda hastaların %21,7'sinde gözlenmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar literatürde bildirilenlerden biraz daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin yakın monitorizasyon, steroid dozunun düşük tutulması ve kısa sürede kesilmesi olabilir.

Gastrointestinal sistem komplikasyonları nakil yapılan hastalarda erken ve geç dönemde görülebilmektedir. Çalışmamızda hastaların %39,1'inde GİS komplikasyonları görülmüştür. En sık görülen komplikasyon ise kanamadır (%15,2). Literatür verilerine baktığımızda Ramos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastrointestinal kanama oranı %9 olarak bulunmuştur (172). Şilöz asit karaciğer nakli sonrasınadır görülen komplikasyonlardan birisidir. Karaciğerin çıkarılması sırasında porta hepatitis ya da retrohepatik lenfatik damarların hasarlanmasına bağlı gelişebilir. Ege Üniversitesinden yapılan bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 119 çocuk hastanın 2'sinde (%1,6) şilöz asit geliştiği bildirilmiştir (173). Çalışmamızda şilöz asit hastaların %13'ünde görülmüş olup literatürde bildirilenden yüksektir. Bu durumun cerrahi teknik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğer nakli sonrası barsak tıkanıklığı oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. En sık nedeni intraabdominal yapışıklıklardır. Erişkin serilerinde intestinal obstrüksiyon sıklığı %1,2 olarak bildirilmiştir (174). Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan bir çalışmada 181 pediatrik karaciğer naklinin 7'sinde (%3,8) intestinal obstrüksiyon geliştiği bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda ise 46 hastanın 3'ünde (%6,5) intestinal obstrüksiyon gözlemlendi. Çalışmamızda gastrointestinal komplikasyonlar literatürde

bildirilenden yüksektir. Bunun nedeni merkezimizin düşük volümlü bir nakil merkezi olması olabilir.

Karaciğer nakli sonrası renal fonksiyonları değerlendirmek için uygulanan kriter ve yöntemler farklılık gösterdiğinden renal disfonksiyonun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %5-50'sinde akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiş olup, hastaların %8-17'sinde renal replasman tedavisi yapıldığı görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda hastaların erken dönemde %32,6'sında renal disfonksiyon saptandı. Bu hastaların 6'sına (%13) renal replasman tedavisi uygulandı. Renal replasman tedavisi yapılan 6 hastanın 5'i ise hayatını kaybetti. Çalışma verilerimiz literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde renal disfonksiyonun sağkalım üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da renal disfonksiyon ile sağkalım arasında ilişki olduğu saptanmıştır (176).

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi siroz ve hipersplenizme bağlı çeşitli hematolojik bulgular görülebilir. Bu bulguların karaciğer nakli ile düzelmesi beklenmektedir. Nakil sonrası immünsupresif ilaç kullanımı, splenomegali ve enfeksiyon varlığı hematolojik parametreleri etkileyebilir. Literatürde mikroanjiopatik hemolitik anemi karaciğer nakli sonrası hastaların %3,4'ünde geliştiği bildirilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; CMV, HCV enfeksiyonları ya da kalsinörin inhibitörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmediği takdirde mortalitesi oldukça yüksektir (177). Çalışmamızda hastaların sadece birinde mikroanjiopatik hemolitik anemi görülmüştür. Geçici trombositopeni karaciğer nakli sonrası sık görülen bir problem olup, hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Genellikle naklin 2. haftasından sonra trombosit sayıları hastaların %60'ında nakil öncesi değerlere ulaşır (178). Bizim çalışmamızda hastaların %23,8'inde geçici trombositopeni gelişmiştir.

Karaciğer nakli sonrası hastalarda erken ve geç dönemde mortalite ve morbiditeyi etkileyen çok sayıda metabolik komplikasyon gelişebilir. Karaciğer naklinde sağkalımın artması ile birlikte dislipidemi, obezite ve diyabet gibi uzun dönem metabolik komplikasyonlar daha sık karşımıza çıkmaktadır ve geç dönem mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkilere sahiptir (131). Literatür verilerine bakıldığında nakil sonrası diabetes mellitus insidansı %9-21 olarak bildirilmiştir. Sheiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli sonrası diyabet gelişimi hastaların %34'ünde saptanmış olup, takip eden yıllar içinde sıklığının azaldığı bildirilmiştir (130). Çalışmamızda hastaların %47,8'inde geçici hiperglisemi görüldü. Uzun dönem izlemelerine bakıldığında hastaların hiçbirinin kan şekeri regülasyon sorunu yoktu.

Osteopeni/osteoporoz kronik karaciğer hastalığının en sık komplikasyonlarından biridir. Özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında daha sık görülür. Pretransplant osteopeni sıklıkla

asemptomatiktir ve çoğu kez son dönem karaciğer hastalığının daha ağır komplikasyonları nedeni ile göz ardı edilebilir. Karaciğer nakli sonrası ilk 3 ayda kullanılan ilaçlar, immobilizasyon, vb. nedenlerle çok hızlı bir kemik kaybı olur. Özellikle nakil öncesi osteopenik olan hastalarda kırıklar gelişebilir. Nakil sonrası hastaların %7-15'inde KMD z skorunun -2'nin altında olduğu bildirilmiştir. Literatürde karaciğer nakli sonrası çocukların %12-38'inde kırık geliştiği gösterilmiştir (179). Çalışmamızda hastaların nakil öncesi KMD değerleri kaydedilemedi. İzlemde KMD verilerine ulaşılan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) osteopeni/osteoporoz olduğu saptandı. Bir hastada ise kırık gelişti. Nakil sonrası osteoporoz ve osteopeni sıklığı literatürde bildirilenden daha sıktır. Uzun süreli immobilizasyonun (uzun hastane yatışları) bu duruma neden olabileceği düşünülmekle beraber osteoporoz/osteopeni gelişen hastaların yatış süresinin osteoporoz/osteopeni gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca nakil öncesi KMD değerleri kaydedilemediği için osteoporoz/osteopeni sıklığının nakil sonrası arttığı ya da azaldığı konusunda kesin bir yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızda nakil öncesi fazla kilolu ya da obez olan çocuk yoktu. Nakil sonrası bir hastanın (%2,8) fazla kilolu, bir hastanın (%2,8) ise obez olduğu görüldü. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan, 1706 çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada karaciğer nakli sonrası obezite oranı 1. yılda %19,2, 3. yılda ise %17,5 olarak bildirilmiştir (180). Hastalarımızda nakil sonrası obezite gelişimi literatür verilerinden daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni sosyokültürel olarak beslenme alışkanlığının farklı olması yanı sıra çalışma grubumuzda ebeveynlerden bağımsız yemek yiyebilecek hasta sayısının (sadece %21,7'si 12 yaş ve üzerinde idi) az olması olabilir.

Cerrahi sonrası alopesi areata nadir görülen komplikasyonlardan birisidir. Karaciğer nakillerinde de oldukça nadir görülen bir komplikasyon olup sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Basıya bağlı iskemiye ikincil gelişir. Bu komplikasyondan kaçınmak için ameliyat sırasında sık sık baş pozisyonunun değiştirilmesi önerilir (181). Bizim çalışmamızda da hastaların 5'inde (%10,8) alopesi areata geliştiği görülmüştür.

Karaciğer nakli sonrası sekonder maligniteler çocuklarda ve erişkinlerde ciddi bir sorundur. Nakil sonrası en sık saptanan sekonder malignite lenfoproliferatif hastalıklar ve deri kanseridir (134). Çocuklarda nakil sonrası sekonder malignite gelişme riski yetişkinlere göre fazladır (136). Hasta serimizde nakil sonrası sadece bir hastada sekonder malignite geliştiği tespit edildi. Bu hastada EBV ilişkili agresif B hücreli lenfoma saptandı. Literatüre bakıldığında sekonder malignitelerin karaciğer nakli yapılan hastalarda karaciğer kaynaklı olmayan ölümlerin %5-16'sını oluşturduğu bildirilmiştir (135). Karaciğer nakli sonrası sekonder

malignite sıklığı çalışmamızda literatürden daha az bulunmuştur. Bunun nedeni hasta örneklem büyüklüğünün az olması ve izlem süresinin nispeten kısa olması olabilir.

7.7. Karaciğer Nakli Sonrası Hastanede Yatış Süresi

Karaciğer nakli sonrası iyileşme süreci kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Literatüre bakıldığında ABD’de nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalama 3-5 gün, hastanede kalış süresi ise 15-20 gün olarak bildirilmiştir (7). Pan ve arkadaşlarının Çin’de 2006-2019 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 544 hastayı incelediği bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde kalış günü ortalama 6 gün (min-mak, 4-9 gün), hastanede yatış günü ise ortalama 24 gün (min-mak, 18-34 gün) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım için PELD değeri ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi bağımsız öngörücü faktör olarak belirlenmiştir (182). Antalya’da 2010-2015 yılları arasında %55’i kadavradan karaciğer nakli yapılan 31 çocuk hastanın yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin ortalama 5,7 gün (min-mak, 1-18 gün), hastanede yatış süresinin ise ortalama 24 gün (min-mak, 12-77 gün) olduğu bildirilmiştir (145). İstanbul’da bir özel hastanede 2006-2012 yılları arasında %88,4’ü canlıdan karaciğer nakli yapılan 100 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada hastanede yatış süresi ortalama 17,5 gün olarak belirlenmiştir (183). Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 10 gün (min-mak, 3-275 gün), nakilden sonra hastanede ortalama yatış süresi ise 43 gün (min-mak, 6-275 gün) olup hem yurt dışı hem de yurt içi verilerden yüksekti. Uzun yatış süresi, çalışmamızda canlı vericili nakil oranının yüksek olması ve çalışma grubumuzda komplikasyonların literatüre göre nispeten daha fazla görülmesi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda yatış süresi ile PELD skoru arasında ilişki varken MELD skoru arasında ilişki bulunamadı. Nakil yaşı, nakil öncesi malnütrisyon varlığının ve toğobag kullanımının yatış süresi üzerinde etkisi olmadığı belirlendi.

7.8. Karaciğer Nakli Sonrası Sağkalımın Değerlendirilmesi

Amerika Birleşik Devletleri Organ Tedarik ve Nakil Ağı ve Pediatrik Karaciğer Nakli Çalışmaları (SPLIT) verilerine göre pediatrik karaciğer nakli sonrası 1 yıllık sağkalım %91, 5 yıllık sağkalım ise %85 olarak bildirilmiştir (184). Amerika’dan Pittsburg Çocuk Hastanesi’nin sağkalım oranlarına bakıldığında 1 yıllık sağkalım %98, 3 yıllık sağkalım ise %93 olarak bildirilmiştir (185). İspanya’da yapılan bir çalışmada ise 1 yıllık sağkalımın %90, 15 yıllık sağkalımın ise %80’in üzerinde olduğu gösterilmiştir (186). Çin’de yapılan bir çalışmada

karaciğer nakli sonrası sağkalım oranı pediatrik popülasyonda ilk yıl %88,5, 5. yılda ise %85,4 olarak bildirilmiştir (182). Başkent Üniversitesinde 1988-2019 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 649 hasta geriye dönük değerlendirildiğinde, nakillerin 438'inin canlı vericiden yapıldığı, 298'inin pediatrik hasta yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada pediatrik hasta grubunda 5 yıllık sağkalımın %90, 10 yıllık sağkalımın ise %81 olduğu saptanmıştır (187). İstanbul'da özel bir hastanede karaciğer nakli yapılan 100 çocuk hastadan oluşan çalışmanın verilerine bakıldığında 1 yıllık sağkalımın %89,8, 5 yıllık sağkalımın ise %83,8 olduğu görülmektedir (183). Çalışmamızda karaciğer nakli yapılan 45 hastanın 9'u (%20) ortalama 12 gün içinde hayatını kaybetti. Sonuç olarak çalışmamızda 1 yıllık sağkalım oranı %80,4 olup, literatürde bildirilen oranlardan düşüktür. Bununla birlikte merkezimizde yıllar içinde sağkalım oranlarına bakıldığında deneyimin artmasına paralel olarak sağkalım oranımız %40'lardan (1997-2011), %83'lere (2011-2021) çıkmıştır.

Çalışmamızda ölen hastaların yaş ortalaması daha düşük bulunmasına rağmen ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ölen hastaların yaklaşık yarısına acil karaciğer nakli yapılmışken, yaşayan hastaların ise yaklaşık 1/3'üne acil nakil yapılmıştı, ancak nakil tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çin'de yapılan bir çalışmada sağkalım üzerine etkili faktörler incelenmiş olup; çalışmamıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, nakil nedeni ile arasında ilişki bulunmamıştır (182).

Çalışmamızda vasküler komplikasyonlar ve safra yolu komplikasyonları ölen hastalarda daha sık görülmesine rağmen vasküler ve safra yolu komplikasyonları sıklığı açısından ölen ve sağ kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sağkalımı etkileyen birçok faktör araştırılmıştır. Literatürde MELD skoru ile sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda MELD/PELD skoru ile sağkalım arasında ilişki gösterilmişken bazı çalışmalarda gösterilmemiştir. Onaca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MELD skoru ile 2 yıllık sağkalım arasında korelasyon bulunmuştur (188). Barshes ve arkadaşlarının bir çalışmasında PELD skorunun yüksek olması daha uzun hastanede yatış süresi ve nakil sonrası mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (189). Carroll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PELD skorunun yüksek olduğu hastalarda hastanede yatış süresi daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (190). Ferah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CTP ve PELD skorlarının yüksekliği ile hastanede yatış süresi ve vazopressör tedavi ihtiyacında artış olduğu görülmüş, ancak hastane mortalitesi ve uzun süreli mortalite üzerine etkili olmadığı bulunmuştur (191). Çalışmamızda sağkalım ile MELD/PELD skorları arasında anlamlı ilişki bulunamadı ancak, yukarıda da vurgulandığı gibi PELD skoru ile yatış süresi arasında ilişki saptandı. Özellikle hastanede uzun yatış süresinin

mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımız naklinden ortalanca 10 gün sonra hayatını kaybetmiştir. Bu nedenle yatış süresi ile mortalite arasında ilişki saptanamamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eşlik eden yetersiz beslenme durumunun da olması halinde bu hastalara yapılan operasyonlar sonrası komplikasyon riskinin ve mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir (192,193). Benzer şekilde karaciğer naklinde de aynı durum ön görülmektedir. Yetersiz beslenmesi olan alıcıların daha fazla intraoperatif kan kaybı, yoğun bakım ünitesinde daha uzun yatış süresi ve daha yüksek mortaliteye sahip oldukları görülmüştür (194,195). Çalışmamızda hastaların %48,8'i nakil öncesi malnütre idi. Ölen hastalarımızın VKİ z skoru ortalaması, yaşayan hastalardan daha düşük bulunmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Bunun çalışmadaki hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nakil sonrası enfeksiyonlar karaciğer nakil alıcılarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bazı merkezlerde mortalitenin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlı olduğu görülmüştür (196). Çalışmamızda hayatını kaybeden 9 hastanın sadece biri (%11,1) enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Çalışmamızda enfeksiyon ilişkili mortalite literatürden düşüktür. Bunun nedeni uygun antimikrobiyal profilaksinin verilmiş olması ve CMV/EBV açısından preemptif tarama yönteminin aktif olarak kullanılması olabilir.

7.9. Karaciğer Nakli Sonrası Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Kronik karaciğer hastalığına bağlı oluşan bulantı, kusma, kolestaz, portal enteropatiye bağlı yetersiz emilim ve artan enerji gereksinimi nedeni ile büyüme geriliği kronik karaciğer hastalarında sık görülen bir sorundur. Ek olarak karaciğer büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü-1 aksının da merkez organıdır. Sirotik karaciğerin değiştirilmesinden sonra büyüme geriliğinin düzelmesi öngörülmür. Transplantasyon sonrası beslenme durumunun normale dönmesi ve büyümenin hızlanması beklenir. Genellikle kilonun düzelmesi boydan daha hızlı gerçekleşir. Pediatrik hastalarda ortalama ağırlık z skoru transplantasyonun 1. yılı sonunda normale yaklaşır. Bununla birlikte 2. yıla kadar lineer büyüme gözlenmez. Ayrıca karaciğer naklinden sonra hastaların boy dağılımının diğer çocuklara oranla daha düşük olduğu görülmektedir. Karaciğer naklini takiben lineer büyüme, yeniden nakil ihtiyacı ve steroid kullanımı ile negatif ilişkilidir. Nakil sırasındaki boy z skorunun nakil sonrasındaki lineer büyümeye etkisi yaşa göre değişebilir. Daha ciddi boy kısalığı olan 2 yaşından küçük bebekler büyümeyi yakalayabilirler, ancak nakil öncesi kısa boylu olan daha büyük çocuklarda bu durum görülmeyebilir. Bunun yanında yüksek doz steroid kullanımı, immünsupresan tedavi, greft disfonksiyonu gibi nedenlere bağlı olarak büyüme duraklayabilir (197).

Çalışmamızda nakil öncesi hastalarımızın %48,8'i (n=21) malnütre idi. Hastaların nakil öncesi %14'ünde (n=6) zayıflık, %39,5'inde ise (n=17) boy kısalığı vardı. Nakil sonrası hastaların %22,2'si (n=8) malnütre idi. Bu hastaların nakil öncesi birinde zayıflık, 5'inde boy kısalığı olup 5'i ise malnütre idi. Nakil sonrası malnütrisyonu olan hastaların oranının bariz azaldığı, %48,8'den %22,2'ye gerilediği görüldü.

Çalışmamızda organ nakli merkezimizin pediatrik karaciğer nakillerinin mortalite ve morbidite sonuçları literatür ile uyumlu bulundu. Günümüzde birçok kronik karaciğer hastalığı ve akut karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli etkin ve başarılı bir tedavi modeli olarak kullanılmakta ve sağkalım her geçen yıl artmaktadır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, yeni ve etkin immüsupresan ilaçlar ve sağlık ekibimizin artan deneyimi bekleme listesindeki çocuk hastalara daha az komplikasyon ve daha yüksek sağkalım oranları ile daha fazla karaciğer nakli yapılmasını mümkün kılacaktır. Merkezimizde ve ülkemizde kadaverik donörlerin kısıtlı olması karaciğer naklinin önündeki en önemli engellerden biridir. Merkezimizde kadaverik donör sayımız oldukça düşük bulunduğu için canlı donörle yapılan nakiller ile kadaverik donörle yapılan nakillerin komplikasyon ve sağkalım oranlarının karşılaştırılması yapılamamıştır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı ise tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayımızın az olmasıdır. Aynı zamanda retrospektif bir çalışma olması nedeni ile bazı hastaların nakil verilerinin tamamına ulaşılamamıştır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız ile nakil merkezimizin 25 yıllık deneyimi paylaşılmış, nakil öncesi ve sonrası dönemde izlem sırasında nakil başarısını etkileyen faktörlere dikkat çekilmiştir.

8. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 45 hastaya yapılan 46 karaciğer nakil operasyonu retrospektif olarak incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmaya dahil edilen 45 hastaya 46 karaciğer nakli yapıldı. Retransplantasyon yapılan bir hasta ayrı bir vaka olarak değerlendirildi.
2. Hastaların yaş ortancası 5,5 yıl (min-mak, 0,4-16,8 yıl) olup; %39,1'i (n=18) 2 yaşından küçük, %60,9'u (n=28) 2 yaşından büyük idi. Hastaların %63'ü (n=29) erkek, %37'si (n=17) kız idi.
3. Hastaların 15'ine (%32,6) kolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile, 12'sine (%26) kriptojenik siroz nedeni ile, 11'ine (%23,9) akut karaciğer yetmezliği nedeni ile, 7'sine (%15,2) metabolik hastalık, birine (%2,2) ise tümör nedeni karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların 5'inde (%14,7) nakil anında kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut karaciğer yetmezliği mevcuttu.
4. Hastaların %73,9'una (n=34) kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile, %23,9'una (n=11) akut karaciğer yetmezliği nedeni ile, %2,2'sine (n=1) ise primer olarak karaciğer disfonksiyonu yaratmayan metabolik hastalık nedeni ile nakil yapıldı.
5. Hastaların 16'sına (%34,8) acil, 30'una (%65,2) ise elektif şartlarda karaciğer nakli yapıldı.
6. Akut karaciğer yetmezliği nedeni ile karaciğer nakli yapılan 11 hastanın 7'sine idiyopatik akut karaciğer yetmezliği, 3'üne toksik hepatit, birine ise hepatik arter trombozu nedeni ile karaciğer nakli yapıldı. Toksik hepatit nedeni ile nakil yapılan hastaların 2'sinde mantar ilişkili, birinde ise ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliği mevcuttu.
7. Kronik karaciğer yetmezliği olan 8 hastaya (%17,4) anatomik bozukluklar, 5 hastaya (%10,9) familial kolestaz, 5 hastaya (%10,9) metabolik hastalıklar, 2 hastaya (%4,3) neonatal hepatit, bir hastaya (%2,2) karaciğer tümörü, bir hastaya (%2,2) mitokondriyal hastalık, 12'sine (%26) ise idiyopatik kronik karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapıldı.
8. Kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan 34 hastanın 14'ü kız, 20'si erkek olup; ortalama yaş 1,5 yıl idi. Akut karaciğer yetmezliği ile nakil yapılan 11 hastanın 3'ü kız, 8'i erkek olup; ortalama yaşı 10 yıl idi. Primer olarak karaciğer disfonksiyonu

yaratmayan metabolik hastalık nedeni ile nakil yapılan bir erkek hastanın yaşı ise 11 ay idi.

9. Kronik karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği olan hastaların yaşları karşılaştırıldığında, akut karaciğer yetmezliği olan hastaların yaşının kronik karaciğer yetmezliği olan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0,008$).
10. Nakil öncesi hastaların 15'i (%33,3) 10 kilogramın altında idi. Hastaların %14'ünde ($n=6$) zayıflık, %39,5'inde ($n=17$) boy kısalığı, %48,8'inde ($n=21$) ise malnütrisyon mevcut idi.
11. Hastaların ortalama CTP skoru 9 (min-mak, 8-13) olarak saptandı. Hastaların 4'ü (%12,1) Child-A, 14'ü (%42,4) Child-B, 15'i (%45,5) ise Child-C sınıfında idi.
12. Hastaların ortalama PELD skoru 23 (min-mak, 2-41), ortalama MELD skoru ise 26 (min-mak, 13-30) idi. PELD ve MELD skorlarına ulaşılan 44 hastanın 34'ünün (%77,2) PELD/MELD skoru 15'in üzerindeydi.
13. Akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların PELD ve MELD skorları kıyaslandığında, akut karaciğer yetmezliği olan hastaların PELD ve MELD skorları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
14. Üç hastaya (%6,5) kadavradan, 43 hastaya (%93,5) ise canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı.
15. Karaciğer nakillerinin %41,3'ünde ($n=19$) sol lateral segment, %30,4'ünde ($n=14$) sol lob, %13'ünde ($n=6$) sol lateral reduced, %8,7'sinde ($n=4$) ise sağ lob kullanıldı. Kadaverik nakillerin hepsinde ise total greft kullanıldı.
16. Canlı donörden nakil yapılan hastaların %39,5'inin ($n=17$) donörünün anne, %34,9'unun ($n=15$) baba, %25,6'sının ($n=11$) ise anne-baba dışı 1. derece akrabalar olduğu saptandı.
17. Çalışmaya dahil edilen hastaların %80,4'ünde ($n=37$) safra anastomoz tipi duct-to-duct idi.
18. Hastaların %6,5'inde ($n=3$) vasküler greft kullanıldı.
19. Hastaların %45,7'sinde ise togobag kullanıldı. Togobag kullanılan 21 hastanın 12'si 2 yaş altında, 10'u 10 kg'ın altında idi.
20. Bir hastaya hepatik arter trombozu nedeni ile retransplantasyon yapıldı.
21. Hastalar karaciğer naklinden sonra ortalama 2,0 yıl (min-mak, 0,08-16,8 yıl) süre ile izlendi.

22. Nakil sonrası hastaların tümü protokol gereği steroid tedavisi aldı. Bir hasta dışında tüm hastalara protokole göre takrolimus tedavisi verildi. İzlemde hastaların %78,3'ünün MMF, %8,7'sinin sirolimus ve %10'unun siklosporin tedavisi aldığı saptandı.
23. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada primer-non fonksiyon gözlenmedi.
24. Nakil yapılan hastaların %19,6'sında (n=9) akut rejeksiyon, %4,3'ünde (n=2) ise kronik rejeksiyon saptandı.
25. Nakil sonrası izlemde hastaların %50'sinde (n=23) herhangi bir dönemde enfeksiyon atağı geliştiği görüldü. Hastaların %47,8'inde (n=22) bakteriyel enfeksiyon, %17,4'ünde (n=8) viral enfeksiyon, %8,7'sinde (n=4) ise fungal enfeksiyon gelişti.
26. Bakteriyel enfeksiyon görülen 22 hastanın 17'sinde (%77,2) ilk 1 ay içinde, 9'unda (%40,9) 1-6 ay arasında, 4'ünde ise (%18,1) ise 6 aydan sonra bakteriyel enfeksiyon geliştiği saptandı.
27. Nakil hastalarımızın toplam 4'ünde (%8,7) fungal enfeksiyon görüldü. Bu hastaların 3'ünde (%75) ilk 1 ay içinde, birinde (%25) ise 1-6 ay arasında fungal enfeksiyon gelişti.
28. Viral enfeksiyon gelişen 8 hastanın 5'inde (%62,5) 1-6 ay arasında, 2'sinde (%25) 1 ay içinde, birinde (%12,5) ise 6 aydan sonra viral enfeksiyon tespit edildi.
29. Enfeksiyon geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların PELD/MELD skorları ve beslenme durumu karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak fark saptanmadı.
30. Hastaların %32,6'sında (n=15) vasküler komplikasyon saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem hepatik arter trombozu hem de portal ven trombozu gelişti. Bir hastada ise hepatik arter trombozu ve vasküler darlık gelişti.
31. Hepatik arter tromboz sıklığı %8,7 (n=4), portal ven tromboz sıklığı %13 (n=6), vasküler darlık sıklığı ise %19,7 (n=9) idi.
32. Vasküler komplikasyon gelişen 15 hastanın 5'i hayatını kaybetti, birine retransplantasyon yapıldı.
33. Nakil öncesi vücut ağırlığı 10 kg altında olanlar ile 10 kg ve üzerinde olan hastalar vasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).
34. Nakil öncesi 2 yaş altı ve 2 yaş üzerindeki hastalar vasküler komplikasyon görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).
35. Hastaların %39,1'inde (n=18) bir ya da birden fazla safra komplikasyonu gözlemlendi. Hastalarımızın %21,7'sinde (n=10) safra kanal darlığı, %19,6'sında (n=9) bilioma,

- %10,9'unda (n=5) safra kaçağı, %6,5'inde (n=3) ise safra asiti geliştiği saptandı. Bu komplikasyonların geliştiği hastaların biri hariç diğerlerinin anastamoz tipi duct-to-duct idi.
36. Nakil öncesi vücut ağırlığı 10 kg altında olanlar ile 10 kg ve üzerinde olan hastalar safra yolu komplikasyonu açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).
37. Nakil öncesi 2 yaş altı ve 2 yaş üzerindeki hastalar safra yolu komplikasyonu görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).
38. Vasküler komplikasyonlarla safra yolu komplikasyonu arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$).
39. Nakil sonrası postoperatif hemoraji hastaların %19,6'sında (n=9) görüldü. Bu kanamaların %10,9'unun (n=5) vasküler anastamozdan, %4,3'ünün (n=2) karaciğer parankiminden, %2,2'sinin (n=1) hepatik arterden, %2,2'sinin (n=1) ise splenik arter anevrizmasından kaynaklandığı belirlendi.
40. Nakil sonrası hastaların 25'inde (%54,3) bir ya da birden fazla santral sinir sistemi komplikasyonu görüldü. En sık görülen santral sinir sistemi komplikasyonu tremor olup, hastaların %48,7'sinde (n=22) saptandı.
41. Nakil yapılan hastaların birinde EMG ile doğrulanmış miyopati saptandı.
42. Hastaların 34'ünde (%73,9) bir ya da birden fazla solunum sistemi komplikasyonu görüldü. En sık görülen solunum sistemi komplikasyonu ateletazi olup, hastaların %63'ünde (n=29) gözlemlendi.
43. Hastaların 24'ünde (%52,1) bir ya da birden fazla kardiyovasküler sistem komplikasyonu görüldü. En sık görülen kardiyovasküler komplikasyon hipertansiyon olup, hastaların %41,3'ünde gözlemlendi.
44. Hastaların 18'inde (%39,1) GİS komplikasyonları gelişti. Bu komplikasyonlar içinde en sık kanama (%15,2) görüldü.
45. Nakil sonrası ilk 1 ayda 46 hastanın 15'inde (%32,6) renal disfonksiyon saptandı. Bu hastaların 6'sına (%13) nakil sonrası renal replasman tedavisi yapıldı. Renal replasman tedavisi yapılan 6 hastanın 5'i öldü. Sağkalım üzerinde renal disfonksiyonun etkisine bakıldığında, renal disfonksiyon görülme sıklığının ölen hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$). Sağ kalan hastaların son yapılan kontrollerindeki kreatinin değerlerine bakıldığında hepsinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi.
46. Hastaların 22'sinde (%47,8) geçici hiperglisemi gözlemlendi.

47. Hastalarda en sık görülen hematolojik komplikasyon trombositopeni (%23,8) idi. Hastaların birinde mikroanjiopatik hemolitik anemi görüldü. İmmün hemolitik anemi hiçbir hastada gözlenmedi.
48. Nakil sonrası KMD verilerine ulaşılan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) osteopeni veya osteoporoz olduğu saptandı. Yatış süresinin osteoporoz/osteopeni gelişimi üzerinde etkisi olmadığı saptandı. Nakil sonrası bir hastada ise kırık gelişti.
49. Nakil yapılan hastaların %17,4'ünde (n=8) yara yeri komplikasyonu, %10,8'inde (n=5) alopesi areata, %6,25'inde (n=1) verru plana görüldü.
50. Nakil sonrası sekonder malignensi sağ kalan hastaların sadece birinde (%2,8) gelişti. Biliyer atrezi nedeni ile canlı vericiden karaciğer nakli yapılan bu hastada EBV ilişkili agresif B hücreli lenfoma saptandı.
51. Hastaların YBÜ'de yatış süresi ortalama 10 gün olarak bulundu. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin en az 3 gün, en fazla 75 gün olduğu görüldü. Nakilden sonra hastanede yatış ortalama 43 gün idi. Hastanede yatış süresi en az 6 gün, en fazla 275 gün idi. Yatış süresi ile yaş, MELD skoru, togobag kullanımı ve beslenme durumu arasında ilişki yokken PELD skoru arasında ilişki olduğu saptandı. (p=0,049).
52. Karaciğer nakli yapılan hastaların 37'si (%80) yaşarken, 9'u (%20) öldü. Ölen hastaların 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkek idi, 5'i (%55,5) 2 yaş altında idi. Nakil sonrası ölen 9 hastanın 5'inin (%55,6) cerrahi nedenlerle, 4'ünün (%44,4) ise cerrahi dışı nedenlerle öldüğü saptandı.
53. Ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasında yaş, cinsiyet, rejeksiyon, nakil tipi, VKİ z skoru, PELD/MELD skoru, enfeksiyon varlığı, vasküler ve safra yolu komplikasyonları sıklığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
54. Hastaların karaciğer nakli sonrası ilk 1 yıllık sağkalım oranı %80,4, 5 yıllık sağkalım oranı ise %76,4 (13/17) idi. Sağ kalım oranı 1997-2013 yılları arasında %40 iken, 2014-2021 yılları arasında %83,4'e yükseldi.
55. Hastaların nakil sonrası izleminde %11,1'inde (n=4) zayıflık, %16,6'sında ise (n=6) boy kısalığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %22,2'si (n=8) nakil sonrası malnütre idi. Bu hastaların nakil öncesi birinde zayıflık, 5'inde boy kısalığı olup 5'i ise malnütre idi.
56. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, nakil sonrası VKİ ve BGA değerleri ile YGA, BGA, YGB ve VKİ z skorlarının nakil öncesine göre daha iyi olduğu görüldü. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların nakil sonrası YGA z skorunda

nakil öncesine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ($p=0,01$) ancak, YGB, VKİ z skorlarında anlamlı fark gözlenmedi.

57. Akut karaciğer yetmezliği ile nakil yapılan hastaların VKİ z skorunun nakil sonrası daha yüksek olduğu, YGB z skorunun daha düşük olduğu görüldü, ancak nakil öncesi ve nakil sonrası arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
58. Karaciğer nakli sonrası yaşayan 36 hastanın %11,1'inde ($n=4$) splenomegali, %8,3'ünde ($n=3$) ise sarılık tespit edildi.
59. Hastaların son kontrolde yapılan AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve INR değerleri incelendiğinde toplam 6 hastada (%16,7) greft disfonksiyonu görüldü.
60. Hastaların %16,7 'sinde ($n=6$) ALT yüksekliği, %16,7 'sinde ($n=6$) ALT yüksekliği, %8,3'ünde ($n=3$) total bilirubin yüksekliği, %13,9'unda ($n=5$) direkt bilirubin yüksekliği, %16,7'sinde ($n=6$) albümin düşüklüğü, %13,9'unda ($n=5$) ise INR yüksekliği saptandı.

9. KAYNAKLAR

- 1) <https://pharmaceutical-journal.com/article/opinion/saint-cosmas-and-damian-the-patron-saints-of-pharmacy-and-medicine>
- 2) Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation. A twenty-five year experience. *Ann Surg* 1976; 184: 565-73.
- 3) <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/about-transplantation/history/>
- 4) Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(4): 807-821
- 5) Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*. 1988; 19: 617-9.
- 6) Burdelski M, Nolkemper D, Ganschow R, Sturm E, Malago M, Rogiers X, et al. Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(Suppl 2): S34-42.
- 7) Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3): 677-684.
- 8) Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child*. 2018; 103(2): 192-198.
- 9) Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2014; 12(Suppl.1): 20-3.
- 10) Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med*. 2007; 65(10): 372-80.
- 11) <http://www.eltr.org/spip.php?page=centers>
- 12) <http://www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html>
- 13) McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant*. 2004; 8(3): 284-94.

- 14) Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant*. 2002; 6(4): 295-300.
- 15) Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, et al. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016; 40(3): 281-287.
- 16) Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(3): 263-7.
- 17) Jung E, Park WH, Choi SO. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy. *J Korean Surg Soc*. 2011; 81(4): 271-5.
- 18) Hadzić N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(4): 430-3.
- 19) Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(Suppl.1): S26-35.
- 20) 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): 450-463.
- 21) Kliegman RM, Geme III JWST, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. Cholestasis. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition. USA: Elsevier, 2019: 8286.
- 22) Gaur K, Sakhuja P. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A comprehensive review of a challenging liver disease. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017; 60(1): 2-7.
- 23) Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(4): 625-641.
- 24) Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K. Kolestaz. *Temel Pediatri*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2020: 1596.
- 25) Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003; 40(12): 891-5.
- 26) Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(1): 11-5.

- 27) Weiss AK, Vora PV. Conjugated Hyperbilirubinemia in the Neonate and Young Infant. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34(4): 280-283.
- 28) Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15: 192.
- 29) Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1985; 106(2): 171-84.
- 30) Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(4): 407-14.
- 31) Zhu B, Du Z, Wang Z, Li Y, Zhang J, Zhu H. Congenital Hepatic Fibrosis in Children and Adults: Clinical Manifestations, Management, and Outcome-Case Series and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2020; 2020: 8284274.
- 32) Alsomali MI, Yearsley MM, Levin DM, Chen W. Diagnosis of Congenital Hepatic Fibrosis in Adulthood. *Am J Clin Pathol*. 2020; 153(1): 119-125.
- 33) Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. 2010; 52(2): 571-7.
- 34) Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV Jr, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ 3rd. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003; 125(5): 1364-9.
- 35) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51(2): 660-78.
- 36) Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018; 391(10139): 2547-2559.
- 37) Arnon R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, González-Peralta RP; SPLIT Research Group. Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Pediatr Transplant*. 2010; 14(6): 796-805.
- 38) Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012; 57(3): 675-88.

- 39) Oishi K, Arnon R, Wasserstein MP, Diaz GA. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatr Transplant*. 2016; 20(6): 756-69.
- 40) Arıkan Ç, Çakır M, Aydoğdu S, Kılıç M. Çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2007; 50(3): 155-161
- 41) Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35(6-7): 430-7.
- 42) Newland CD. Acute Liver Failure. *Pediatr Ann*. 2016; 45(12): e433-e438.
- 43) Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis*. 2003; 23(3): 217-26.
- 44) O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97(2): 439-45.
- 45) Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 652-658.
- 46) Thompson AE. Acute liver failure and other gastrointestinal emergencies in pediatrics. In Convey EE, Relvas MS, editors. *Pediatric multiprofessional critical care review*, 2006; 335-348.
- 47) O'Grady JG, Wendon J. Acute liver failure. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005; 745-53.
- 48) Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, Flemming P, Melter M, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant*. 2004; 18(1): 62-9.
- 49) Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4(5): a015602.
- 50) Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 121862.
- 51) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1: 1-85.
- 52) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60(8): 646-9.

- 53) Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(11-12): 1079-89.
- 54) Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology.* 1987; 7(4): 660-4.
- 55) McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: the United States experience. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(4): 387-92.
- 56) McDiarmid SV, Anand R, 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.
- 57) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000; 31(4): 864-71.
- 58) Freeman RB Jr, Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant.* 2004; 4(Suppl 9): 114-31.
- 59) Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006; 12(3): 475-80.
- 60) Selimoğlu a, Yılmaz S. *Pediatric Karaciğer Nakli Rehberi.* Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınevi, 2018: 10-11.
- 61) Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(6): 648-74.
- 62) Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol.* 2007; 46(2): 340-8.
- 63) Ergün O, Sözbilen M. Çocuklarda karaciğer nakli. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2012; 26(1-2): 4-19.

- 64) Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(47): 5312-5321.
- 65) Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? *J Hepatol*. 2005; 42(1): 25-8.
- 66) Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(39): 11003-15.
- 67) Pauli EM, Staveley-O'Carroll KF, Brock MV, Efron DT, Efron G. A handy tool to teach segmental liver anatomy to surgical trainees. *Arch Surg*. 2012; 147(8): 692-3.
- 68) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*. 1981; 305(5): 266-9.
- 69) Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989; 2(8670): 1000-4.
- 70) Tannuri U, Tannuri AC. Postoperative care in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69(Suppl 1): 42-6.
- 71) Diem HV, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, Reding R. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study in 109 recipients. *Transplantation*. 2003; 75(10): 1664-70.
- 72) Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Totsuka E, Nara M, Ono H, et al. Primary immunosuppression regimen of rapid steroid withdrawal after living related liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004; 36(8): 2279-81.
- 73) Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(11): 1307-14.
- 74) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Green M, Gronsky C, Starzl TE, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 70(4): 617-25.
- 75) Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005; 14(Suppl 1): s2-8.
- 76) Kaltenborn A, Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: a review. *Ann Transplant*. 2013; 18: 685-96.

- 77) Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant*. 2011; 11(5): 965-76.
- 78) Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999; 67(7): 1036-42.
- 79) Trotter JF. Sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35(Suppl 3): 193-200.
- 80) Zhang Y, Jin W, Cai X. Anti-interleukin-2 receptor antibodies for the prevention of rejection in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(5): 365-376.
- 81) Tiao GM, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2006; 15(3): 218-27.
- 82) Della-Guardia B, Almeida MD, Meira-Filho SP, Torres MA, Venco F, Afonso RC, et al. Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report. *Transplant Proc*. 2008; 40(3): 870-1.
- 83) Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, et al. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17(5): 511-27.
- 84) Snover DC, Sibley RK, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, et al. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology*. 1984; 4(6): 1212-22.
- 85) Demetris AJ, Nalesnik M, Randhawa P, Wu T, Minervini M, Lai CHI, et al. Histological Patterns of Rejection and Other Causes of Liver Dysfunction. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver (Second Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1057- 128.
- 86) Verhelst XP, Troisi RI, Colle I, Geerts A, van Vlierberghe H. Biomarkers for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplant recipients: A review. *Hepatol Res*. 2013; 43(2): 165-78.

- 87) Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016; 16(10): 2816-2835.
- 88) Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res*. 2018; 46(9): 3979-3990.
- 89) Gupta P, Hart J, Cronin D, Kelly S, Millis JM, Brady L. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72(6): 1098-102.
- 90) Freese DK, Snover DC, Sharp HL, Gross CR, Savick SK, Payne WD. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology*. 1991; 13(5): 882-91.
- 91) Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1987; 7(3): 476-83.
- 92) Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, de Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6(3): 326-32.
- 93) Hatano E, Terajima H, Yabe S, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Hepatic artery thrombosis in living related liver transplantation. *Transplantation*. 1997; 64(10): 1443-6.
- 94) Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl*. 2001; 7(2): 75-81.
- 95) Jensen MK, Campbell KM, Alonso MH, Nathan JD, Ryckman FC, Tiao GM. Management and long-term consequences of portal vein thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transpl*. 2013; 19(3): 315-21.
- 96) Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18(5): 881-900.
- 97) Alvarez F. Portal vein complications after pediatric liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(3): 270-4.

- 98) Braun MM, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Aizner S, Tur-Kaspa R, Belenky A, et al. Postshunt hepatic encephalopathy in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2009; 87(5): 734-9.
- 99) Boyvat F, Aytekin C, Karakayali H, Ozyer U, Sevmis S, Emiroğlu R, Haberal M. Stent placement in pediatric patients with hepatic artery stenosis or thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006; 38(10): 3656-60.
- 100) De Pietri L, Montalti R, Nicolini D, Troisi RI, Moccheggiani F, Vivarelli M. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(27): 2931-2948.
- 101) Duailibi DF, Ribeiro MA Jr. Biliary complications following deceased and living donor liver transplantation: a review. *Transplant Proc*. 2010; 42(2): 517-20.
- 102) Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg*. 2008; 25(4): 245-57.
- 103) Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2004; 8(2): 178-84.
- 104) Heffron TG, Pillen T, Welch D, Smallwood GA, Redd D, Romero R. Biliary complications after pediatric liver transplantation revisited. *Transplant Proc*. 2003; 35(4): 1461-2.
- 105) Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, Shapiro AM, Asonuma K, Kiuchi T, et al. Biliary complications in pediatric living related liver transplantation. *Surgery*. 1998; 124(5): 901-10.
- 106) Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015; 7(29): 2890-5.
- 107) Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013 May 21; 19(19): 2841-6.
- 108) Hirata M, Kita Y, Harihara Y, Hisatomi S, Sano K, Mizuta K, et al. Gastrointestinal bleeding after living-related liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(11): 2386-8.
- 109) Faro A, Weymann A. Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2016; 63(4): 709-34.
- 110) Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998; 338(24): 1741-51.

- 111) Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control*. 1992; 20(5): 239-47.
- 112) Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 2011; 3(4): 83-92.
- 113) Paya CV, Hermans PE. Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989; 8(6): 499-504.
- 114) Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Ruthazer R, Werner BG. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med*. 1997; 126(4): 275-9.
- 115) Lautenschlager I, Halme L, Höckerstedt K, Krogerus L, Taskinen E. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8(1): 21-30.
- 116) Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(31): 4849-60.
- 117) Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(2): 220-5.
- 118) Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, Superina RA. Candida infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5(1): 16-24.
- 119) Nedredal GI, Picon RV, Chedid MF, Foss A. Immunosuppression in Liver Transplantation: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2020; 26(28): 3389-3401.
- 120) Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2007; 39(8): 740-7.
- 121) Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, Michieletto E, Carollo C, Ori C. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol*. 2011; 3(3): 61-71.
- 122) Beresford TP. Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transpl*. 2001; 7(11 Suppl 1): S36-45.

- 123) Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 2004; 18(1): 94-9.
- 124) Durand F, Francoz C, Asrani SK, Khemichian S, Pham TA, Sung RS, et al. Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018; 102(10): 1636-1649.
- 125) Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl*. 2012; 18(5): 539-48.
- 126) Sastre L, García R, Gándara JG, Ruiz P, Lombardo J, Colmenero J, et al. Incidence, Predictors, and Impact on Survival of Long-term Cardiovascular Events After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2020; 104(2): 317-325.
- 127) Pisano G, Fracanzani AL, Caccamo L, Donato MF, Fargion S. Cardiovascular risk after orthotopic liver transplantation, a review of the literature and preliminary results of a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(40): 8869-8882.
- 128) Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*. 2006; 5(2): 77-85.
- 129) Taylor, A.L., C.J. Watson, and J.A. Bradley, Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005.56(1): 23-46.
- 130) Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 2000; 69(5): 781-9.
- 131) T D Correia MI, Rego LO, Lima AS. Post-liver transplant obesity and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003; 6(4): 457-60.
- 132) Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl*, 2001; 7(11 Suppl 1): 13-21.
- 133) Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjoro T, Godang K, Bollerslev J, et al., Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38(3): 320-7.
- 134) Manzia TM, Angelico R, Gazia C, Lenci I, Milana M, Ademoyero OT, et al. *De novo* malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression- personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(35): 5356-5375.

- 135) Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R; SPLIT Research Group. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: An analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant* 2007; 7: 2165- 2171.
- 136) Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J, Yan S, et al. Spectrum of De Novo Cancers and Predictors in Liver Transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155179.
- 137) Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl*. 2019; 25(1): 152-166.
- 138) Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 71(5): 664-8.
- 139) Venick RS, Farmer DG, Soto JR, Vargas J, Yersiz H, Kaldas FM, et al. One Thousand Pediatric Liver Transplants During Thirty Years: Lessons Learned. *J Am Coll Surg*. 2018; 226(4): 355-366.
- 140) Shah NJ, Mousa OY, Syed K, John S. Acute On Chronic Liver Failure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 141) <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator/>
- 142) <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/peld-calculator/>
- 143) <https://www.ceddcozum.com/BoneMineralDensity>
- 144) Byun J, Yi NJ, Lee JM, Suh SW, Yoo T, Choi Y et al. Long term outcomes of pediatric liver transplantation according to age. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(3): 320-7.
- 145) Alaçakır N, Tekgüç H, Keçeli M, Baştürk A, Artan R, Aliosmanoğlu İ ve ark. Karaciğer nakli sonrası yoğun bakım izlemi: 5 yıllık deneyim. *J Pediatr Emerg Care Med*. 2015; 3: 115-120.
- 146) Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg*. 1993; 217(1): 82-91.
- 147) Selimoğlu MA, Kaya S, Güngör Ş, Varol Fİ, Gözükara-Bağ HG, Yılmaz S. Infection risk after paediatric liver transplantation. *Turk J Pediatr*. 2020; 62(1): 46-52.

- 148) Shen ZY, Wang ZF, Zhu ZJ, Zang YJ, Zheng H, Deng YL, et al. Pediatric liver transplantation in 31 consecutive children. *Chin Med J (Engl)*. 2008 20; 121(20): 2001-3.
- 149) Mazariegos G, Shneider B, Burton B, Fox IJ, Hadzic N, Kishnani P, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Mol Genet Metab*. 2014; 111(4): 418-27.
- 150) Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2017; 17(Suppl 1): 174-251.
- 151) Liu Y, Sun LY, Zhu ZJ, Wei L, Qu W, Zeng ZG. Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Ann Transplant*. 2018; 23: 666-673.
- 152) Basturk A, Yılmaz A, Sayar E, Dinçkan A, Aliosmanoğlu İ, Erbiş H, et al. Pediatric Liver Transplantation: Our Experiences. *Eurasian J Med*. 2016; 48(3): 209-212.
- 153) Lee WS, Sokol RJ. Liver disease in mitochondrial disorders. *Semin Liver Dis*. 2007; 27(3): 259-73.
- 154) Thompson AE. Acute liver failure and other gastrointestinal emergencies in pediatrics. In Convey EE, Relvas MS, editors. *Pediatric multiprofessional critical care review*, 2006; 335-348.
- 155) Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Ind J Pediatr* 2006; 73: 85-88.
- 156) Kirnap M, Akdur A, Ozcay F, Soy E, Yildirim S, Moray G, Haberal M. Liver Transplant for Fulminant Hepatic Failure: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2015; 13(4): 339-43.
- 157) Kelly DA. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 1997; 1(1): 80-4.
- 158) Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994; 21(3): 317-25.
- 159) Zamberlan P, Leone C, Tannuri U, Carvalho WB, Delgado AF. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(12): 1387-92.
- 160) Baran M, Cakir M, Unal F, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Arıkan C, et al. Evaluation of growth after liver transplantation in Turkish children. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(11): 3343-9.

- 161) Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Haghighat M, Imanieh MH, Nikeghbalian S, et al. 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.
- 162) <https://www.irodat.org/?p=database&c=TR#data>
- 163) Kim JM, Kim KM, Yi NJ, Choe YH, Kim MS, Suh KS, et al. Pediatric liver transplantation outcomes in Korea. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(1): 42-7.
- 164) Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010; 10(6): 1420–1427.
- 165) Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation.* 1995; 59(6): 851-9.
- 166) Ghosh PS, Hupertz V, Ghosh D. Neurological complications following pediatric liver transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(4): 540-6.
- 167) Lin P, Tian X, Wang X. Seizures after transplantation. *Seizure.* 2018; 61: 177-185.
- 168) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000; 69(4): 467-72.
- 169) Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology.* 1998; 50(1): 46-53.
- 170) Ruchonnet-Metrailler I, Blanchon S, Luthold S, Wildhaber BE, Rimensberger PC, Barazzzone-Argiroffo C, et al. Pulmonary complications after liver transplantation in children: risk factors and impact on early post-operative morbidity. *Pediatr Transplant.* 2018; e13243.
- 171) Cortes M, Tapuria N, Khorsandi SE, Ibars EP, Vilca-Melendez H, Rela M, et al. Diaphragmatic hernia after liver transplantation in children: case series and review of the literature. *Liver Transpl.* 2014; 20(12): 1429-35.
- 172) Ramos AG, Mitchell SE, Fair JH, Colombani PM, Schwarz KB. Severe gastrointestinal bleeding following liver transplantation in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 22(4): 389-94.

- 173) Baran M, Cakir M, Yüksekaya HA, Arikan C, Aydin U, Aydogdu S, et al. Chylous ascites after living related liver transplantation treated with somatostatin analog and parenteral nutrition. *Transplant Proc.* 2008; 40(1): 320-1.
- 174) Blachar A, Federle MP. Bowel obstruction following liver transplantation: clinical and ct findings in 48 cases with emphasis on internal hernia. *Radiology.* 2001; 218(2): 384-8
- 175) Earl TM, Wellen JR, Anderson CD, Nadler M, Doyle MM, Shenoy SS, et al. Small bowel obstruction after pediatric liver transplantation: the unusual is the usual. *J Am Coll Surg.* 2011; 212(1): 62-7.
- 176) Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010; 10(6): 1420-7.
- 177) Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, et al. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(14): 1848-57.
- 178) Takahashi K, Nagai S, Safwan M, Liang C, Ohkohchi N. Thrombocytopenia after liver transplantation: Should we care? *World J Gastroenterol.* 2018; 24(13): 1386-1397.
- 179) Högl W, Baumann U, Kelly D. Growth and bone health in chronic liver disease and following liver transplantation in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010; 7(3): 266-74.
- 180) Sundaram SS, Alonso EM, Zeitler P, Yin W, Anand R; SPLIT Research Group. Obesity after pediatric liver transplantation: prevalence and risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(6): 657-62.
- 181) Khalaf H, Negmi H, Hassan G, Al-Sebayel M. Postoperative alopecia areata: is pressure-induced ischemia the only cause to blame? *Transplant Proc.* 2004, 36(7): 2158-9.
- 182) Pan ZY, Fan YC, Wang XQ, Chen LK, Zou QQ, Zhou T, et al. Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai: Characteristics and risks factors of mortality. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(12): 1352-1364.
- 183) Kanmaz T, Yankol Y, Mecit N, Durmaz O, Acarli K, Kalayoğlu M. Pediatric liver transplant: a single-center study of 100 consecutive patients. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12(1): 41-5.

- 184) Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R; SPLIT Research Group. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant*. 2007; 7(9): 2165-71.
- 185) <https://www.chp.edu/our-services/transplant/liver/statistics-outcomes>
- 186) de la Rosa G, Matesanz R. El trasplante hepático e intestinal en la población pediátrica [Liver and intestinal transplant in paediatric population]. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(6): 441.e1-8.
- 187) Akdur A, Karakaya E, Karakayalı F, Gökhan M, Torgay A, Mehmet A et al. Liver Transplantation at Başkent University. *Transplantation*. 2020; 104: 57
- 188) Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9(2): 117-23.
- 189) Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006; 12(3): 475-80.
- 190) Carroll CL, Goodman DM, Superina RA, Whittington PF, Alonso EM. Timed Pediatric Risk of Mortality Scores predict outcomes in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003; 7(4): 289-95.
- 191) Ferah O, Akbulut A, Açık ME, Gökkaya Z, Acar U, Yenidünya Ö, et al. Scoring Systems and Postoperative Outcomes in Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2019; 51(7): 2430-2433.
- 192) Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 1990; 22(4): 1560-3.
- 193) Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(30): 4056-63.
- 194) Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994; 57(3): 469-72.

- 195) Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients: pre operative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72(4): 666-70.
- 196) Kim JC, Joon KL, Song IY, Sun HP, Ki Wook Y, Hyunju L, et al. Open Forum Infectious Diseases. Incidence and Risk Factors for Infections After Liver Transplant in Children: Single-Center Experience for 15 Years. 2017; 253(4): 704.
- 197) Alonso EM. Growth and developmental considerations in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14(5): 585-91.



10. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

KARACİĞER NAKİL YAPILAN ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

HASTA FORMU

HASTA BİLGİLERİ:

- A. Adı soyadı:
- B. Doğum tarihi - Yaşı:
- C. Doğum yeri:
- D. Cinsiyeti:
- E. Bilinen hastalık varlığı: var (.....) / yok
- F. Kronik karaciğer yetmezliği: var (.....) / yok
- G. Akut karaciğer yetmezliği:

NAKİL ÖNCESİ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER:

VA: kg YGA z skoru:
Boya göre ağırlık: (%...) BGA z skoru:
Boy: cm YGB z skoru:
VKİ: (kg/m²) VKI z skoru:

NAKİL TARİHİ:

NAKİL NEDENİ: Acil..... Elektif.....

KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONU:

- A. Kolestatik hastalıklar:
- B. Metabolik hastalıklar:
- C. Hepatit (toksik, viral, otoimmün):
- D. Tümör:
- E. Vasküler:
- F. Diğer:
- G. Akut karaciğer yetmezliği:

CTP puanı (kronik karaciğer yetmezliği olanlar için):

PELD (≤ 12 yaş):

MELD (>12 yaş):

KADAVRA/CANLI DONÖR:

TOTAL/BÖLÜNMÜŞ KARACİĞER:

GRAFT TİPİ:

SAFRA ANASTOMOZ TİPİ: Duct to Duct..... Roux en Y anastomozu.....

VASKÜLER GRAFT KULLANIMI:

TOGO BAG: Kullanıldı Kullanılmadı

Retransplant: Nedeni: Zamanı:

CERRAHİ SONRASI İMMÜNSÜPRESAN TEDAVİ:

Steroid:

Tacrolimus:

MMF:

Sirolimus:

Azotiopürin:

KOMPLİKASYONLAR:

1) Primer non-fonksiyon

2) Akut rejeksiyon

3) Kronik rejeksiyon

4) Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar:

Fungal enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar:

5) Vasküler Komplikasyonlar

Hepatik arter trombozu

Portal ven trombozu

Hepatik ven trombozu

Vasküler darlık: H. Arter V porta Hepatik ven

6) Postoperatif Hemoraji

Anastomoz yerinden

Graftten

Hepatik arterden

7) Safra Yolu Komplikasyonları

Bilioma

Safra kaçağı

Safra asiti

Safra kanal darlığı

8) Santral Sinir Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar

Tremor
Kişilik değişikliği
Depresyon
Uykusuzluk
Nöbet
Posterior lökoensefalopati sendromu

9) Solunum Sistemi Komplikasyonları

Atelektazi
Plevral efüzyon
Akciğer ödemi
Pulmoner kanama
Diafragma hernisi

10) Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Hipertansiyon
Hiperlipidemi
Sol ventrikül hipertrofisi

11) GİS Komplikasyonları

Kanama
GİS obstrüksiyonu
Perforasyon
Şilöz asit
pankreatiti
Denova otoimmün hepatit

12) Böbrek ile İlgili Komplikasyonlar

Renal disfonksiyon
Böbrek taşı

13) Endokrin-Metabolik Komplikasyonlar

Hiperglisemi
Hiperürisemi
Gut
Obezite
Büyüme geriliği

14) Hematolojik Komplikasyonlar

İmmün hemolitik anemi
Trombositopeni: DIC Hipersplenizm Sepsis İlaça bağlı ITP HÜS
Mikroanjiopatik hemolitik anemi

15) Kas-iskelet Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar

Miyopati
Osteopeni
Osteoproz
Kırık

16) Yara Komplikasyonları

17) Deri Komplikasyonları

Verru plana
Alopesia areota
Saç dökülmesi

18) Sekonder Malignansiler

PTLD
Cilt kanseri
Kaposi sarkomu
Fibrosarkoma
Düz kas tümörler

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ YATIŞ SÜRESİ:

HASTANE YATIŞ SÜRESİ:

EXİTUS ZAMANI:

SAĞKALIM:

SON KONTROL TARİHİ:

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER:

VA: kg (%...)	YGA z skoru:
Boya göre ağırlık: (%...)	BGA z skoru:
Boy: cm (%...)	YGB z skoru:
VKI: (%..)	VKI z skoru:

FİZİK MUAYENE:

Sarılık:
Hepatomegali
Splenomegali
Asit

LABORATUVAR:

Kan şekeri:
AST:
ALT:
GGT:
ALP:
T Bilirubin: Direkt Bilirubin:
Albümin:
INR:
BUN/Cre:
Total kolesterol: LDL: HDL: Trigliserid: