T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER NAKLİ YAPILMIŞ ÇOCUKLARDA HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Murat SÜTÇÜ

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem DURMAZ

İstanbul- 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını benden esirgemeyen başta İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlılığı Enstitüsü Müdürümüz Sayın *Prof. Dr. Rüveyda BUNDAK*, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Feyza DARENDERELİLER* olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma;

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, saygıdeğer tez danışmanım *Prof Dr. Özlem DURMAZ* ve sevgili hocam *Prof Dr. Ömer DEVECİOĞLU'na*

Aynı ortamda çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm *Tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım'* a ve *uzmanlarım'* a

Tüm eğitim ve Tıpta uzmanlık öğrenciliğim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili *annem'* e, *babam'* a ve *canım kardeşlerim'* e

Hayattaki zorlukları beraber paylaştığım, her konuda desteğini benden esirgemeyen canım *eşim'* e ve biricik *kızım Zümra Nimet'e*

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Murat SÜTÇÜ

2012, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ II

İÇİNDEKİLER II

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ II

KISALTMALAR III

ÖZET III

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) IX

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ 2

2.1.1 KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI 2

2.1.2 KARACİĞER NAKİL KONTRENDİKASYONLARI 7

2.1.3 KARACİĞER NAKİL TİPLERİ ve GREFT SEÇİMİ 7

2.1.4 KARACİĞER NAKİL ADAYI ÇOCUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ 9

2.1.5 KARACİĞER NAKİL ADAYININ SON DÖNEM SORUNLARI 11

2.1.6 KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMUNSUPRESİF TEDAVİ 13

2.1.7 KARACİĞER NAKLİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR 15

2.2 ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ SONRASI HEMATOLOJİK BULGULAR

2.2.1 ERİTROSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER 19

2.2.2 LÖKOSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER 21

2.2.3 TROMBOSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER 23

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA GRUBU 25

3.2 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ 25

3.3 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ 25

3.4 TANIMLAR 26

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ 29

3.6. ETİK KURUL ONAYI 29

4. BULGULAR 30

5. TARTIŞMA 50

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 56

7. KAYNAKLAR 58

8. EKLER 68

9. ÖZGEÇMİŞ 69

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo-1: Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonları

Tablo-2: Çocuklarda karaciğer nakil adayının belirlenmesinde önemli basamaklar

Tablo-3: CHILD-Pugh skorlaması

Tablo-4: Karaciğer naklinde kullanılan immunsupresif ilaçlar

Tablo-5: Çocukluk çağında normal hematolojik değerler

Tablo-6: Karaciğer nakil sonrası anemi nedenleri

Tablo-7: Çocukluk dönemindeki normal lökosit değerleri

Tablo-8: Yaşa göre normal dalak boyutları (mm)

Tablo-9: Hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri

Tablo-10: Özofagus varislerinde endoskopik derecelendirme

Tablo-11: Yaşa göre normal hemoglobin ve MCV değerleri

Tablo-12: Çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo-13: Çalışma grubunda karaciğer nakli gerektiren hastalıklar

Tablo-14: Nakil öncesi olgularda Child Pugh ve PELD skoru

Tablo-15: Klinik bulguların nakil öncesi ve sonrası sıklığı

Tablo-16: Nakil öncesi ve sonrası değişik evrelerde özofagus varislerinin dağılımı

Tablo 17: Nakil sonrası bir ay içerisinde görülen enfeksiyonlar

Tablo-18: Olguların hematolojik değerleri

Tablo-19: Nakil sonrası enfeksiyon saptanan olgularda lökositoz ve lökosit değerleri

Tablo-20: Rejeksiyon geçiren olgularda lökositoz sıklığı

Tablo-21: Olgularda lökositoz ve lökopeni görülme sıklığı

Tablo-22: Splenomegali ve ortalama lökosit değerleri

Tablo-23: Olgularda lökopeni-splenomegali ilişkisi

Tablo-24: Nakil öncesi sitopeni bulunan olgularda CMV-EBV seropozitifliği

Tablo-25: Olgularda anemi görülme sıklığı

Tablo-26: Olgularda anemi-splenomegali ilişkisi

Tablo-27: Splenomegali ve ortalama hemoglobin değerleri

Tablo-28: Olgularda trombositoz ve trombositopeni görülme sıklığı

Tablo-29: Olgularda trombositopeni-splenomegali ilişkisi

Tablo-30: Splenomegali ve ortalama trombosit değerleri

Tablo-31: Mikofenolat mofetil kullanılan olgularda sitopeni sıklığı

ŞEKİLLER

Şekil-1: Kasai operasyonu (Hepatoporto-enterostomi)

Şekil-2: Neonatal hepatitte dev hücre formasyonu

Şekil-3: Split karaciğer

Şekil 4: Couinaoud tarafından geliştirilmiş olan anatomik segmenter sınıflama

Şekil 5: Özofagus varis kanaması

Şekil-6: İmmunsupresif ilaçların etki mekanizmaları

Şekil-7: Nakli sonrası enfeksiyonların görülme zamanları.

Şekil-8: Kaposi sarkomu

Şekil-9: Lökositer serideki hücreler

Şekil-10: Kronik karaciğer hastalarında trombositopeni nedenleri

Şekil-11: Yıllara göre nakil sayısı ve cinsiyet dağılımı

Şekil-12: Nakil tipleri ve canlı donör yakınlıkları

Şekil-13: Olguların dönemsel ortalama lökosit sayıları

Şekil-14: Olguların dönemsel ortalama mutlak nötrofil sayıları

Şekil-15: Olguların dönemsel ortalama lenfosit sayıları

Şekil-16: Olguların dönemsel ortalama hemoglobin değerleri

Şekil-17: Olguların dönemsel ortalama hematokrit değerleri

Şekil 18: Olguların dönemsel ortalama trombosit değerleri

KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)

CMV: Sitomegalovirus

EBV: Epstein-Barr Virüs

EKG: Elektrokardiogram

EKO: Ekokardiogram

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GVHD: Greft versus host hastalığı

HAV: Hepatit A Virüs

Hb: Hemoglobin

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

HEV: Hepatit E Virüs

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSV: Herpes Simpleks Virüs

Htc: Hematokrit

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MRKNS: Metisilene dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok

MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PELD: Pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları

PFIC: Progresif ailesel intrahepatik kolestaz

PLT: Trombosit

PTLD: Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık

RBC: Eritrosit

UGT: Üridin difosfoglükoronozil transferaz

RDV: Eritrosit dağılım genişliği

VRE: Vankomisine dirençli Enterekok

VZV: Varisella Zoster Virüs

WBC: Lökosit

ÖZET

Karaciğer nakli yapılmış çocuklarda hematolojik bulgular

Amaç: Karaciğer nakli yapılan çocuk hastalara ait nakil öncesi ve nakil sonrası hematolojik bulguların; sıklığı, nedenleri ve klinik anlamının retrospektif olarak değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hepatobilyer Cerrahi Bilim Dalı ve Pediatrik Hepatoloji Bilim Dalı'nda Mayıs 2000 ve Şubat 2011 tarihleri arasında karaciğer nakli uygulanmış 97 çocuk hastadan çalışma kriterlerine uyan 81 olgu (% 83.5) alındı. Hastaların dosya kayıtlarından; demografik özellikleri, primer tanıları, nakil tipi, CHILD-PELD skoru, EBV-CMV seropozitifliği ve rejeksiyon ile ilgili parametreler kaydedildi. Yine dosya kayıtlarından nakil öncesi ve nakil sonrası 1.gün, 1.hafta, 1.ay hematolojik bulgular kaydedildi. Hastalarda nakil öncesi ve sonrası anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve trombositoz sıklığı ve klinik anlamı araştırıldı. Bu hematolojik bulguların nakil sonrası enfeksiyon, rejeksiyon, splenomegali ve immunsupresif ilaçlarla ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun çoğunluğu erkek cinsiyette (% 67.9) ve canlı vericiden (% 76.5) nakil olmuş olgulardan oluşmaktaydı. Nakil olma yaşı medyan 54 aydı ve nakil nedenlerinin çoğunluğunu hipersplenizm bulgularının eşlik ettiği kolestatik karaciğer hastalıkları (% 37), metabolik karaciğer hastalıkları (% 19.7) ve kriptojenik siroz (% 13.5) oluşturmakta idi (Tablo 13). Olguların büyük kısmının CHILD evresi C (% 57) olup PELD skoru ortanca değeri 20 idi. Nakil öncesi CMV seropozitifliği % 82.7 iken EBV seropozitifliği ise % 67.9 saptandı. Karaciğer nakli sonrası % 28.3 olguda rejeksiyon saptanırken nakil sonrası ortalama rejeksiyon görülme zamanı 44 gündü. Ortalama WBC değeri nakil öncesinde 9091±5652 mm^3 iken nakil sonrası 1.gün 11024±5531 mm^3, 1.hafta 13933±10300 mm^3, 1.ay 9558±8254 mm^3 bulundu. Lökositoz nakil öncesi 9 (% 11.1) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 8 (% 9.9), 1. hafta 21 (% 25.9) ve 1. ay 7 (% 8.6) olguda görüldü. Nakil sonrası 1.hafta 21 olguda lökositoz varken bu olguların 13'ünde enfeksiyon tespit edildi. Nakil sonrası 1.hafta lökositoz ile enfeksiyon arasında ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Lökopeni nakil öncesi 17 (% 21.0) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 9 (% 11.1), 1. hafta 5 (%6.2) ve 1. ay 16 (% 19.8) olguda görüldü. Nakil öncesi lökopeni saptanan 17 olgunun 16'sında splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi lökopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nakil sonrası splenomegalinin ortalama lökosit değeri üzerine etkisi olmasına karşın bu ilişki zayıf olup lökopeni sıklığını arttırmamaktaydı.

Ortalama Hb değeri nakil öncesinde 10.0±1.4 g/dl saptanırken nakil sonrası 1.gün 9.42±1.3 g/dl, 1.hafta 9.75±1.2 g/dl, 1.ay 10.2±1.6 g/dl bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında Hb değişimi istatiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$). Anemi nakil öncesi 50 (% 61.7) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 63 (% 77.8), 1. hafta 51 (% 63.0) ve 1. ay 41 (% 50.6) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi anemi varlığı ile nakil sonrası anemi varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Nakil öncesi anemi saptanan 50 olgunun 36'sında splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi anemi ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Ortalama trombosit değeri nakil öncesinde 175888±127322 $x10^3/mm^3$ saptanırken nakil sonrası 1.gün 134592±111156 $x10^3/mm^3$, 1.hafta 148641±138687 $x10^3/mm^3$, 1.ay 247691±173637 $x10^3/mm^3$ bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında trombosit değişimi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$). Trombositopeni nakil öncesi 41 (% 50.6) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 52 (% 64.2), 1. hafta 53 (% 65.4) ve 1. ay 19 (% 23.5) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi trombositopeni varlığı ile nakil sonrası trombositopeni varlığı arasında ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Nakil öncesi trombositopeni saptanan 41 olgunun 32'sinde splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi trombositopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Trombositoz nakil öncesi 3 (%3.7) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 2 (% 2.5), 1. hafta 1 (% 1.2) ve 1. ay 9 (% 11.1) olguda görüldü.

Sonuç: Karaciğer nakli öncesi hematolojik bulguların en önemli belirleyicisi olan splenomegalinin karaciğer nakli sonrası belirleyiciliğinin azaldığı, özellikle bakteriyel enfeksiyonların lökositoz gelişiminde rol oynadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Karaciğer nakli, hematolojik bulgular, çocuk.

SUMMARY

Hematological changes in pediatric liver transplant recipients

Aim: To investigate the frequency, etiology and clinical significance of hematological findings in pediatric liver transplant recipients according to the pretransplant and posttransplant file records.

Materials and Methods: The study includes the 81 of 97 children (83.5%), who underwent livertransplantation between May 2000 and February 2007 at İstanbul University Istanbul School of Medicine Hepatobiliary Surgery Department and Pediatric Hepatology Department, and who had the complete file records. Demographic features, primary diagnosis, type of liver transplantation, CHILD-PELD scores, EBV-CMV seropositivity and diagnosis of rejection were recorded from the files. We also recorded the hematological findings before the transplant, 1.day, 1.week and 1.month after transplantation. Frequency and clinical significance of anemia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytopenia and thrombocytosis that occured before and after transplantation were investigated. The effect of infection, rejection, splenomegaly and immunosuppressive drugs on hematological findings were analysed by appropriate statistical methods.

Results: Majority of the transplanted children were males (67.9%) and most received a liver segment from living donors (76.5%). The median age of the patients was 54 months and most common transplantation indication were; cholestatic liver diseases (37%), metabolic liver disease (19.7%) and cryptogenic cirrhosis (13.5%) mostly with signs of hypersplenism. The majority of the patients had CHILD C cirrhosis score (57%) and median PELD score was 20. Overall Pre-transplant CMV seropositivity was 82.7% and EBV seropositivity was 67.9%. After orthotopic livertransplantation rejection had occured in %28.3 of cases, at mean of posttransplant 44 days. The mean value of WBC before transplant was 9091±5652 mm^3. Mean WBC after transplantation 11024±5531 mm^3 at 1.day, 13933±10300 mm^3 at 1.week, 9558±8254 mm^3 at 1.month were found. In 9 (11.1%) patients leukocytosis had been noted before transplantation. After transplantation leukocytosis had been observed in 8 patients (9.9%) on 1.day, in 21 patients (25.9%) at 1.week and in 7 patients (8.6%) 1.month. At one week after transplantation infection had been diagnosed in 13 cases among 21 children with had leukocytosis. A significant correlation between infection with leukocytosis existed at 1.week after transplantation ($p<0.05$). Leukopenia was seen in 17 (21.0%) patients before transplantation. After transplantation had been observed 9 (11.1%) patients at 1.day, 5 (6.2%)

patients at 1.week and 16 (19.8%) patients at 1.month. Splenomegaly was present in 16 out of 17 patients with pre-transplant leukopenia. The correlation between pre-transplant leukopenia and splenomegaly was significant ($p<0.05$). While post-transplant splenomegaly affected the average leukocyte count, this correlation was weak and did not increase the frequency of leukopenia. The mean value of Hb value was 10.0±1.4 g/dl before transplantation. Mean Hb after transplantation 9.42±1.3 g/dl at 1.day, 9.75±1.2 g/dl at 1.week and 10.2±1.6 g/dl 1.month were found. The change in Hb values before and after transplantation was found statistically significant ($p<0.05$). Anemia was present in 50 (61.7%) patients before transplantation. After transplantation anemia had been observed 63 (77.8%) patients at 1,day, 51 (63.0%) patients 1.week after and 41 (50.6%) patients at1.month. The correlation between the presence of pre-transplant and post-transplant anemia in patients was significant ($p<0.05$). Splenomegaly was present in 36 out of 50 patients with pre-transplant anemia. The correlation between pre-transplant anemia and splenomegaly was statistically significant ($p<0.05$). The mean value of PLT count was 175888±127322x10^3/mm^3 before transplantation. Mean PLT after transplantation 134592±111156x10^3/mm^3 at 1.day, 148641±138687x10^3/mm^3 at 1.week and 247691±173637x10^3/mm^3 at 1.month were found. The change in PLT count before and after transplantation was statistically significant ($p<0.001$). Thrombocytopenia was present in 41 (50.6%) patients before transplantation. After transplantation thrombocytopenia had been observed 52 (64.2%) patients at 1.day, 53 (65.4%) patients at 1.week and 19 (23.5%) patients at 1.month. The correlation between pre-transplant and post-transplant thrombocytopenia was significant ($p<0.05$). Splenomegaly was present in 32 out of 41 patients with pre-transplant thrombocytopenia. The correlation between pre-transplant thrombocytopenia and splenomegalia was significant ($p<0.05$). Thrombocytosis was found in 3 (3.7%) patients before transplantation, After transplantation thrombocytosis had been observed 2 (2.5%) patients at 1.day, 1 (1.2%) patient 1.week and 9 (11.1%) patients 1.month.

Result: While it was the main indicator of hematologic findings before liver transplantation, the predictive value of splenomegaly was seen to decrease after transplantation. Bacterial infections were seen to play an important role in the development of leukocytosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

İnsanlarda doku nakli çalışmaları 2. Dünya Savaşı sonrası oluşan yaralanmalarla başlar. İlk solid organ nakli böbrek olup, *Murray ve arkadaşları* tarafından 1950'li yıllarda yapılmıştır [(1)]. İlk karaciğer nakli ise 1963 yılında *Thomas E. Starzl* tarafından biliyer atrezili 3 yaşında bir çocuğa uygulanmıştır [(2)]. Karaciğer naklinde pediatrik hastalarda başlayan uygulamalar daha sonra erişkin hastalarda sürdürülerek bu konuda gelişmelere katkıda bulunulmuştur. Karaciğer nakli 1980'lerden sonra yüksek sağkalım oranlarına ulaşması sonucunda FDA tarafından 1983'den itibaren klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir [(3)]. Karaciğer nakli, tüm yaş gruplarında akut veya kronik karaciğer yetmezliğinde, metastatik olmayan primer karaciğer malignitelerinde, karaciğer kökenli metabolik hastalıklarda en etkili ve radikal tedavi yöntemidir. Pediatrik karaciğer nakli, Avrupa'daki tüm nakillerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Günümüzdeki nakile hazırlık döneminde gelişmeler, yeni cerrahi teknikler, yeni immunsüpresif ilaçların kullanıma girmesi, nakil sonrası komplikasyonları önleme ve transplant ekiplerinin deneyimlerinin artması ile bir yıllık sağkalım oranları %80-90'lara ulaşmıştır [(4)]. Karaciğer nakli sonrası postoperatif dönemdeki başarı, preoperatif döneme bağlıdır. Dolayısıyla destek ve izlem preoperatif dönemde başlamakta olup son derece önem arz etmektedir. Preoperatif dönemde beslenme desteğinin verilmesi, hematolojik sorunların ve portal hipertansiyonun tedavisi, olası metabolik dengesizliklerin ve enfeksiyonun erken tanınıp müdahale edilmesinin transplantasyona bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [(5,6)].

Nakil öncesi primer hastalık, hipersplenizm veya siroza bağlı hematolojik değişiklikler görülebilmektedir. Bu, kanın şekilli elemanlarının sayı ve fonksiyon olarak etkilenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Radikal bir tedavi olan karaciğer nakli sonrası bu hematolojik değişikliklerin tam düzelmesi beklenir. Buna karşın nakil sonrası da hipersplenizm, ilaçlar, enfeksiyon gibi birçok nedenlerle hematolojik sorunlar devam edebilmektedir.

Çalışmada nakil öncesi ve sonrası kayıtlara geçmiş olan hematolojik bulguların, sıklığı nedenleri ve klinik anlamı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ:

Çocuklarda İlk olarak 1963'te *Thomas E. Starzl* tarafından yapılan karaciğer nakli, o dönemden sonra binlerce çocuğun yaşaması için tedavi seçeneği olmuştur. Türkiye'de çocuk karaciğer nakli 1990'ların başında yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizde hem canlı hem de kadaverik donörler kullanılmaktadır. Pediatrik karaciğer nakli, nakil cerrahı, pediatrik hepatolog, patolog, yoğun bakım uzmanı, psikiyarist ve anestezist ekiplerini kapsayan multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tedavi yöntemidir.

2.1.1 KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI

Çocukluk çağında karaciğer naklini gerektiren karaciğer yetmezliği ve son dönem karaciğer hastalığı birçok nedenle meydana gelmektedir. Tüm dünyada çocukluk çağında karaciğer nakil endikasyonlarının % 90'dan fazlasını kolestatik karaciğer hastalıkları ve metabolik hastalıklar oluşturmaktadır [7,8].

Çocukluk çağında karaciğer nakillerinin % 50'sini oluşturan ekstrahepatik biliyer atrezi en sık karşımıza çıkan endikasyondur [9]. Biliyer atrezi, dış safra kanalının tam tıkalı olduğu ilerleyici fibro-obliteratif bir hastalıktır. Kız çocuklarında daha sık olup hastaların yaklaşık %80'i doğum sırasında asemptomatiktir. Vakaların çoğunluğunda perinatal tipte sarılık olup doğumdan 2-3 hafta sonra başlar. Aylar içinde hepatosplenomegali, portal hipertansiyon ve asit gelişerek siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Biliyer atrezili hastalarda safra akımını sağlayan kasai operasyonunun başarısı erken dönemde yapılmasına bağlıdır [10]. Kasai operasyonu yapılmamış veya başarısız Kasai operasyonu geçirmiş hastalarda yaşamın ilk bir yılında karaciğer nakli yapılması gerekmektedir [11,12]. Amerika ve Kanada kaynaklı verilerde; karaciğer nakline giden çocuk hastaların % 33'ü 1 yaşın altında olup bu hastaların % 55'inde kolestatik karaciğer hastalığı ve bu grubun da % 41'inde biliyer atrezi rapor edilmiştir [13]. Almanya kaynaklı verilerde ise tüm olguların % 31'ini biliyer atrezi oluşturmaktaydı [14]. Ülkemiz verilerine bakıldığında; Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nde yapılan tüm çocuk karaciğer nakillerinin % 40'nı kolestatik karaciğer hastalıkları, bunların da % 62'sini biliyer atrezi oluşturmaktaydı [15]. Başkent Üniversitesi'nin verilerine göre de çocuk karaciğer nakillerinin % 25'i biliyer atrezili hastalara yapılmıştır [7].



Şekil 1: Kasai operasyonu (Hepatoporto-enterostomi)

Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonu oluşturan biliyer atrezi dışındaki kolestatik karaciğer hastalıkları progresif ailesel intrahepatik kolestaz, konjenital hepatik fibrozis, neonatal hepatit ve Alagille sendromudur. Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 1,2 ve 3 olmak üzere 3 tipi bulunur. Tip 1 ve 2'de altta yatan genetik defekt, safra tuzlarının çıkışını etkiler. Biriken safra tuzları hepatositlere zarar vererek dev hücre formasyonu oluşturur ve hızlı ilerleyen kolestatik siroz gelişir. Tip 3 hastalarındaki genetik defekt ise fosfolipidlerin transportunda bozukluğa yol açar. Giderek gelişen hasarın nedeni fosfolipidlerin yokluğunda, safra kanallarında biriken safra asitleridir. Safra kanal proliferasyonu ve kolestatik siroz, bu hastalıktaki karakteristik histopatolojik bulgulardır [16,17]

Alagille Sendromu; dismorfik yüz görünümü, periferik pulmoner stenoz şeklinde konjenital kalp hastalığı, kelebek vertebra, intrakranyal damar malformasyonları ve posterior embriotokson gibi stigmatları bulunan sendromik safra kanal hipoplazisidir. Otozomal dominant geçişli olan bu sendromda fenotipik özellikleri etkileyen geniş gen ekspresyonu mevcuttur. JAG 1 geninde bulunan defekt, organ ve dokuların diferansiyasyonunu sağlayan protein yapımında bozukluğa yol açar [18] .

Nakil endikasyonu oluşturan diğer bir grup ise neonatal hepatit tanılı hastalardır. Bu hastaların çok az bir kısmında etiyoloji belirlenebilmiştir. Genellikle gösterilebilmiş etkenler CMV, HSV, parvovirus B19 ve adenovirus gibi viral enfeksiyonlardır. Histolojik olarak başlangıçta görülen dev hücre formasyonu neonatal hepatite özgü değildir. İleri dönemde safra yollarında azalma histolojik bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.



Şekil 2: Neonatal hepatitte dev hücre formasyonu

Karaciğer nakil endikasyonlarının çocukluk çağında ikinci en sık sebebi kalıtsal metabolik hastalıklar olup yaklaşık nakillerin %20 sini oluşturur. Crigler-Najjar sendromu, wilson hastalığı, kistik fibroz, primer hiperoksalüri ve familyal hiperkolesterolemi, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi ve neonatal hemokramatozisli hastalar bu grupta yer alır. Bu grupta olan hastalarda çoğu zaman tanı koymak zordur. Metabolik hastalıklarda karaciğer nakli, diğer yaşamsal organlarda primer hastalığa bağlı ilerleyici bir etkilenme söz konusu değilse yapılabilmektedir [19,20,21]. Crigler najjar sendromu tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Familial nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak da adlandırılan otozomal resesif geçişli tip 1, yaşamın ilk üç gününde bulgu vermeye başlar. Üridin difosfoglükoronozil transferaz (UGT) aktivitesinin tam eksikliği söz konusu olup yenidoğan döneminde kan değişimi ve sürekli fototerapi ile tedavi edilir. Tanı karaciğer biyopsi materyalinde doku enzim tayini ile konur. Hastalığın kesin tedavisi karaciğer nakli olup 1 yaş civarında nakil yapılabilmektedir. Tip 2 UGT enziminin kısmı eksikliği olup hafif seyirlidir [22,23].

Wilson hastalığı, bakır metabolizmasındaki bozukluk sonucu bakırın beyin, karaciğer, kornea ve böbrekte birikmesiyle karakterize olan; otozomal resesif geçiş gösteren bir metabolik hastalıktır. Karaciğer tutulumu kendini siroz, kronik aktif hepatit, fulminant karaciğer yetmezliği ile gösterebilir. Fulminan wilson hastalığının tanısında kesin tanı kriterleri olmamakla beraber, fulminan hepatik yetmezlikle beraber gözde Kayser-Fleischer halkasının varlığı; kantitatif olarak tayin edilen serum, idrar ve karaciğer dokusundaki bakır düzeyinin artmış olması önemli kriterlerdir. Karaciğer nakli yapılmayan olgularda %100 mortaliteye sahip olduğundan, hastalığın erken tanısı önemlidir [24].

Nakil endikasyonu oluşturan kalıtsal metabolik hastalıklardan tirozinemi ise tirozin aminoasidi metabolizmasındaki herediter bir bozukluktur. Herediter tirozineminin çeşitli klinik formları olmakla birlikte en sık tip 1 herediter tirozinemi diğer adıyla hepatorenal tirozinemi görülür. Bu durum tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu fumaril asetoasetat hidrolaz enzim defektinden kaynaklanır. En ağır formu doğumdan hemen sonra ağır karaciğer yetmezliği, hipoglisemi ve sepsis ile kendini gösterir ve süt çocukluğu döneminde hepatik kriz ile kaybedilir. Daha hafif formları ileri yaşlarda karaciğer sirozu veya hepatoselüler karsinom gelişimine yol açar. Bu durumda hem altta yatan primer hastalığın hem de tümörün tek küratif tedavisi karaciğer naklidir [25,26].

Karaciğer naklinde diğer bir önemli endikasyon akut karaciğer yetersizliğidir. Akut karaciğer yetersizliğinde etiyoloji yaş gruplarına ve ülkelere göre farklılık gösterir. Ülkemizde en sık neden hepatit A, hepatit B ve Non A-E hepatit olup hepatotropik viruslerdir. Akut karaciğer yetersizliği olgularının % 60-80'inde etiyolojik faktör belirlenebilmekte ve ilk sırayı hepatit virüsleri (% 70'i), ikinci sırayı da toksinler (ekstazi, kokain, mantar) ve ilaçlar (asetaminofen, halotan, antitüberküloz ilaçlar ve idyosinkratik reaksiyona bağlı toksik hepatit) almaktadır. Diğer nedenler arasında otoimmun hepatit ve neonatal hemokramatozis görülebilmektedir [27].

Çocuklarda karaciğer nakli endikasyonları içinde hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom gibi maligniteler çok küçük grubu oluşturur. Hepatoblastomlu hastalarda karaciğer nakli, efektif kemoterapi ve cerrahiye bir seçenek oluştururken, hepatoselüler karsinomlu hastalarda prognoz genelde kötüdür [28].

Total parenteral nutrisyon gerektiren kısa barsak sendromu, kemik iliği nakli veya kemoterapi sonrası gelişen venookluzif hastalık ve Budd Chiari sendromuna sekonder karaciğer hastalıklarında da karaciğer nakli endikasyonu oluşabilmektedir [29].

Tablo 1: Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonları

Karaciğer sirozu

1. Kolestatik karaciğer hastalıkları
   - Bilyer atrezi
   - İntrahepatik safra yolu azlığı
   - ✓ Sendromik – Alagille Sendromu
   - ✓ Non-sendromik
   - Familyal kolestaz sendromları (PFIC, Byler sendromu)
   - Sklerozan kolanjit

2. Kronik aktif hepatit
   - Otoimmun hepatitler
   - Neonatal Hepatit
   - Kronik hepatit B, C
   - İdiopatik

3. Metabolik Karaciğer Hastalıkları
   - Wilson hastalığı
   - Alfa-1-antitripsin eksikliği
   - Tirozinemi
   - Neonatal hemokromatoz
   - Glikojen depo tip IV
   - Safra asidi metabolizması bozuklukları

4.Diğer
   - Kistik fibroz
   - Caroli hastalığı
   - Budd Chiarri send
   - Parenteral nutrisyona ikincil siroz
   - Konjenital hepatik fibroz

Akut karaciğer yetersizliği

1. İnfeksiyöz nedenler
   - HBV, HAV, HEV
   - HSV, EBV, VZV
   - Adenovirus, coxsackie, CMV
   - Non A-G hepatiti

2. Toksik nedenler
   - Amanita phalloides
   - Asetoaminofen
   - Diğer ilaçlar (Halotan, izoniyazid, rifampisin, Valproat, Karbamazapin vs)

3. Metabolik/herediter nedenler
   - Wilson hastalığı
   - Früktozemi
   - Galaktozemi
   - Tirozinemi
   - Mitokondriyal hastalıklar
   - Neonatal hemokromatoz
   - Familyal eritrofagositik lenfohistiositoz

Primer olarak karaciğer disfonksiyonuna yol açmayan metabolik hastalıklar
   - Criggler Najjar tip 1
   - Hiperoksalüri tip 1
   - Glikojen depo hastalığı tip Ia
   - Üre siklüs defektleri
   - Familyal hiperkolesterolemi tip IIa

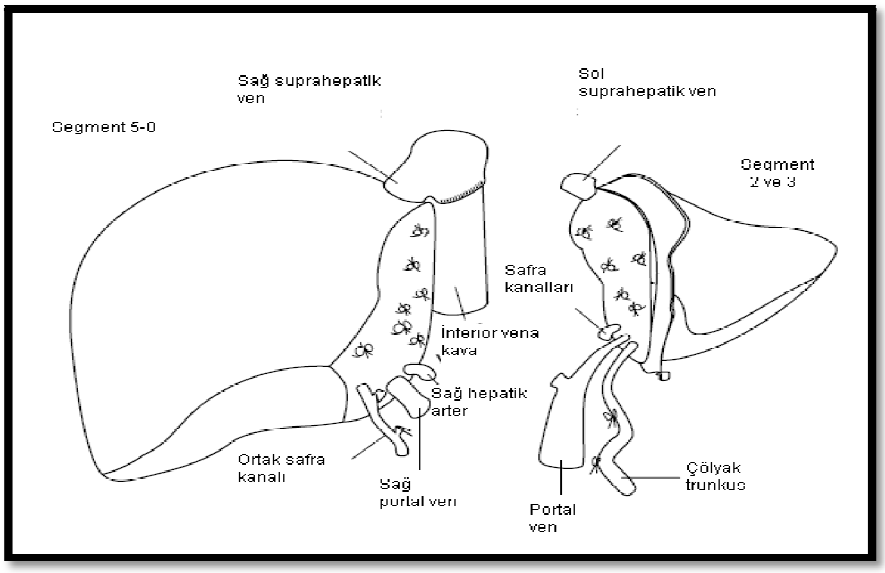
2.1.2 KARACİĞER NAKİL KONTRENDİKASYONLARI

Çocuklarda karaciğer nakli planlanan hastalarda tedaviye yanıtsız sepsis, HIV seropozitifliği, bağımlılık yapan madde kullanımı, geri dönüşümsüz beyin hasarı bulguları, diğer sistemleri ilgilendiren ağır ve düzeltilmesi olanaksız konjenital anomaliler, multisistemik tutulum gösteren metabolik hastalıklar ve ağır sistemik tutulumlu mitokondriyal hastalıklar mutlak kontrendikasyonlardır [30].

Primer karaciğer malignitelerinde durum ise 5 cm'den küçük ve üçten az lezyonu olan, portal ven trombozu olmayan ve karaciğer dışı yayılım göstermeyen hepatoselüler karsinom, karaciğerde sınırlı, kemoterapiye yanıtlı, portal ven trombozu olmayan hepatoblastom ve karaciğerde sınırlı hemanjiyoendotelyoma, nonkarsinoid nöroendokrin tümörler dışında kalan tüm maligniteler kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.1.3 KARACİĞER NAKİL TİPLERİ ve GREFT SEÇİMİ

Karaciğer nakli yapılan hastalarda yüksek sağkalım oranları ile standart tedavi modaliteleri içinde yaygınlaşması sonucunda organ bekleyen hasta sayısı hızla artmış fakat organ bağışının yetersiz olması nedeniyle kadavra sayısı yetersiz kalmıştır. Bu soruna karşın günümüzde kadavradan yapılan karaciğer naklinde yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunlardan bir tanesi sıklıkla başvurulan bir yöntem olan bölünmüş yani "split" karaciğer naklidir.



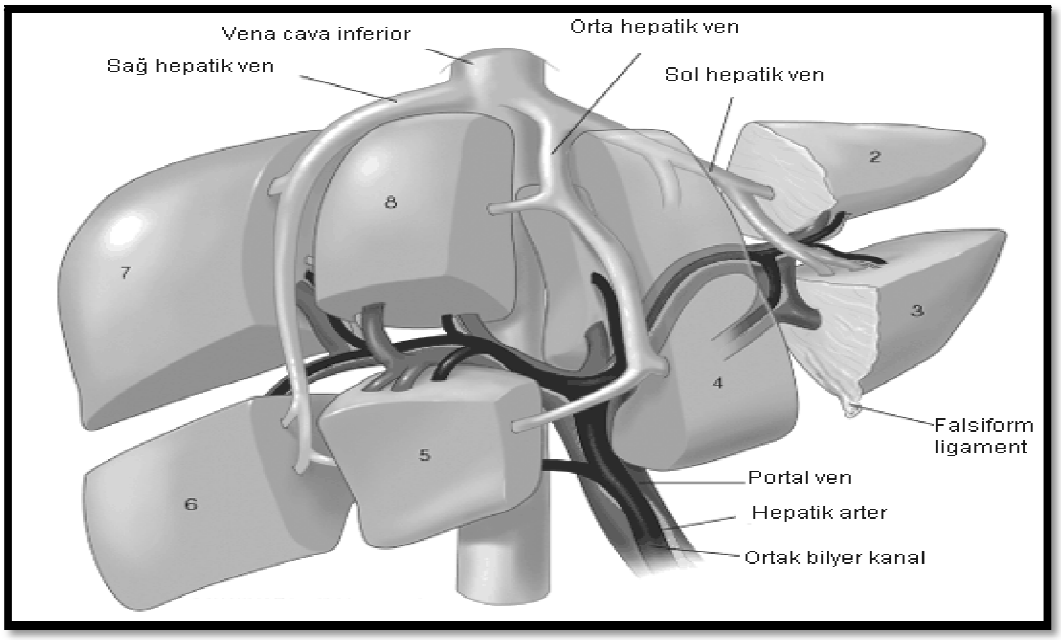
Şekil 3: "Split" karaciğer. Segment 2-3 çocuğa takılırken, segment 5-8 erişkine takılmaktadır.

Split karaciğer tekniğinde kadavradan alınan sağ lob bir yetişkine nakledilirken sol lob ya da sol lateral segment organ bekleyen pediatrik hasta grubu için kullanılmaktadır. Diğer teknikler ise tüm karaciğer olan "full size" ve bir kadaverik organın alıcıya göre küçültülmesi olan "reduced size" kadaverik nakil tipleridir. Daha fazla hasta için kullanabilmek amacı ile her ne kadar teknikler geliştirilmeye çalışılsa da yeterli kadavra bulunamamaktadır. Bunu aşabilmek amacıyla uygulanan canlı vericiden yapılan karaciğer nakli organ bekleyen hastalar için umut teşkil eden bir diğer yöntemdir [31,32].

İlk canlı vericiden karaciğer nakilleri 1988'te Brezilya'da ve 1989'da Japonya'dan bildirilmiş olup uzak doğudaki nakilde biliyer atrezili çocuğa annesinden sol lob lateral segmentin takılması ile gerçekleşmiştir [33].

Pediatrik yaş gurubunda uygulanan ve genelde organ vericileri için en az riske sahip yöntem olan sol lateral segment transplantasyonunda güzel sonuçlar alınmaktadır. Beş kg'dan az küçük çocuklarda sol lateral lobun 2. ve 3. segmentin takıldığı monosegment yöntemi uygulanmaktadır.

Karaciğer naklinde kullanılmak üzere, greftin seçimi için *Couinaoud* tarafından geliştirilmiş olan anatomik sınıflama tüm dünyada referans olarak kullanılmaktadır.



Şekil 4: *Couinaoud* tarafından geliştirilmiş olan anatomik segmenter sınıflama

Couinaoud sınıflamasına göre sağ lob (Couinaoud segment V-VIII), sol lob (Couinaoud segment II-V), sol lateral bölüm (Couinaoud segment II-III), sol kaudat lob (Couinaoud segment I-IV), posterior segment (Couinaoud segment VI-VII) greft alınması amacıyla ayrılmış segmentlerdir. Transplantasyonda dikkat edilmesi gereken ana hususlardan bir tanesi de nakledilecek olan karaciğer dokusunun tüm vücut ağırlığına oranının %1' in üzerinde ya da greftin tüm karaciğer dokusuna oranının % 50'nin üzerinde olmasıdır [34].

Karaciğer naklinde; vericide ABO kan grubu uygunluğu aranır. Canlı vericiler için yaş sınırı 18-55 yaş arası kabul edilmektedir. Tıbbi ve psikolojik muayene sonucunda uygun olan vericilere hepatik arter anatomisini değerlendirmek için vasküler görüntüleme yapmak gereklidir. Verici olmak için mutlak kontrendikasyonlar; malign hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, sistemik aktif enfeksiyonlar, HIV, hepatit B ve C enfeksiyonlarıdır [35].

2.1.4 KARACİĞER NAKİL ADAYI ÇOCUĞUN DEĞERLENDİRMESİ

Değerlendirme sürecinin temel amacı, karaciğer nakli için uygun adayları tespit etmek ve bir ön nakil planı oluşturmaktır. Nakil adayının belirlenmesinde Tablo 2'de belirtilen adımlar sıra ile değerlendirilmelidir. Nakil öncesi dönemde etiyolojinin belirlenmesi ve eşlik eden sorunlar tespit edilmeye çalışılmaktadır. Karaciğer dışı organların tutulumu ve etkilenme derecesi değerlendirilmeli özellikle nörolojik tutulumu olan ya da nakil sonrası nüks edebilecek hastalığı olanlar belirlenmelidir.

Tablo 2: Çocuklarda karaciğer nakil adayının belirlenmesinde önemli basamaklar

- Nakil endikasyonunun doğrulanması
- Primer hastalığın şiddetinin belirlenmesi
- Nakile alternatif tedavi varlığının sorgulanması
- Nakil aciliyet ve zamanlamasının belirlenmesi
- Nakil için kontrendikasyon varlığının araştırılması
- Nakil öncesi aday izlem ve tedavi planı oluşturulması (aşılar, büyüme-gelişmenin değerlendirilmesi, diş bakımı, ilaca bağlı yan etkileri önlemek)
- Aktif enfeksiyon varlığının ve çocuğun bağışıklık durumunun belirlenmesi
- Anne-babalar ve hastanın bilgilendirilmesi (Nakil sırası ve sonrası dönemdeki sorunlar ve olası komplikasyonlar ile başa çıkmak için onları hazırlamak)
- Sosyal statü ve ekonomik sorunları değerlendirilmesi

Karaciğer nakli kararı verilen ve bekleme listesine alınan olgularda nakil zamanının belirlenmesi, özellikle organ bulma sıkıntısının olması, hasta sayısının giderek artması ve canlı donörlerden karaciğer nakillerinin sayısında artma ile daha da önem kazanmış durumdadır. Günümüze kadar nakil öncesinde hastalığın ağırlığını belirlemek için pek çok skorlama yöntemi geliştirilmiştir.

Son yıllara kadar tüm dünyada yaygın olarak hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için *CHILD-Pugh* skorlaması kullanılmaktaydı. CHILD skoru karaciğer rezervini belirlemede güvenilir olmakla birlikte özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ayrıca ansefolapati, asit gibi subjektif kriterler içermesi sorun oluşturabilmektedir [(36)].

Tablo 3: CHILD-Pugh skorlaması

Puanlama		**0**	**1**	**2**
Ansefolapati		Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit		Yok	Hafif	Orta
Albumin (g/dl)		>3.5	2.8-3.5	<2.8
Koagülopati (INR)		<1.7	1.7-2.3	>2.3
Bilirubin (mg/dl)	Kolestatik olmayan	<2	2-3	>3
	Kolestatik karaciğer hast.	<4	4-10	>10

Evre A: 5-6, **B:** 7-9, **C:** 10-15

Son yıllarda ise pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları (PELD) skoru geliştirilmiştir. PELD skoru; yaş, serum albumin, serum total bilirubin, INR, büyüme geriliği parametrelerinden oluşmaktadır. Çalışmalarda, bu skoru kullanmanın nakil bekleme listesindeki nakil adaylarının mortalitesini belirleyebileceği gösterilmesine karşın nakil sonrası sağ kalım oranlarının tahmininde etkisi gösterilememiştir [(37,38).]

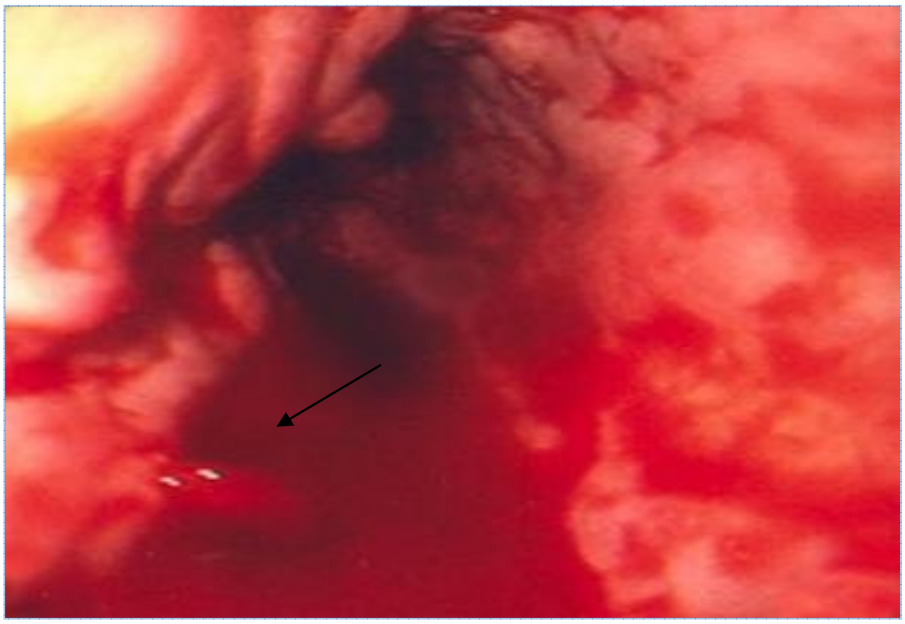
Akut karaciğer yetersizliği olan grupta bekleme süresi mortaliteyi etkilemektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda tedaviye dirençli asit, tekrarlayan gastrointestinal kanamalar, tekrarlayan kolanjit atakları gibi komplikasyonların nakil adayını belirlemede değerlendirilmesi gerekir.

2.1.5 KARACİĞER NAKİL ADAYI SON DÖNEM SORUNLARI

Son dönem karaciğer hastalarında malnütrisyon, portal hipertansiyon, enfeksiyonlar, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom sık görülen sorunlardandır.

Malnütrisyon; son dönem karaciğer yetersizliği hastalarının %50-80'inde görülen bu sorun özellikle kolestatik karaciğer hastalığına sahip büyüme sürecini tamamlamamış küçük çocukları etkilemektedir. Kolestaz ve portal enteropatiye bağlı yağ malabsorbsiyonu, katabolik durum ve ciddi anoreksiye neden olmaktadır. Çoğu hastaya yağda eriyen vitamin ve esansiyel yağ asidi desteği gerekmektedir [39-40].

Portal hipertansiyon karaciğere doğru olan kan akımının tıkanıklığa uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sirozu hastalarında karaciğer içinde vasküler direncin arttığı durumlarda portal hipertansiyon gelişir. Klinik olarak başlıca splenomegali, asit ve gastrointestinal kanamalar ile karakterizedir. Portal hiperansiyon süresine göre dalak giderek sertleşir. Ancak dalak büyüklüğü ile portal hipertansiyon derecesi arasında bir orantı yoktur. Çocuklarda üst gastrointestinal kanamalarının en sık nedeni özofagus varislerinin yırtılmasıdır. Kanamalar yaşamı tehdit edici olup karaciğer işlevlerinin daha da fazla bozulmasına ve karaciğer yetersizliğine neden olabilmektedir. Bundan dolayı özofagus ve mide varisleri aralıklı olarak kontrol edilmelidir [42].



Şekil 5: Özofagus varis kanaması

Enfeksiyonlar sıklıkla tekrarlayan solunum sistemi infeksiyonları olacağı gibi nadiren multiorgan yetersizliğine yol açabilen gram negatif sepsis şeklinde de olabilmektedir. Enfeksiyonları kolaylaştırıcı etkenler arasında asit, büyümüş karaciğer ve dalağın akciğerlere olan mekanik kompresyonu, kompleman, opsonin, fibronektin düzeylerinde azalma, kupffer hücreleri ve lökosit fonksiyonlarında bozulma gösterilebilir [(41)].

Hipersplenizm, büyümüş dalak tarafından kanın şekilli elemanlarını yıkılması sonucu oluşan lökopeni, trombositopeni ve anemi tablosu olarak tanımlanır. Portal hipertansiyona yol açan tüm hastalıklarda görülebilirse de en çok karaciğer sirozuna ikincil gelişir. Dalak boyutları arttıkça hipersplenizm bulguları derinleşir. Nakil sonrası dalak hacmi küçülmesiyle hipersplenizm bulguları geriler. Ancak, hipersplenizm hastaların yaklaşık % 20'sinde nakil sonrası bir yıl devam edebilmektedir [(43)].

Hepatorenal sendrom; akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın gelişen, kötü prognoz belirtisi olan fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında etkilenme olmaksızın renal vasküler yatakta vazokonstrüksiyon ve buna bağlı olarak renal perfüzyonunun azalmasıdır. Karaciğer yetmezliğinin tedavisi veya karaciğer nakli yapıldığında hastaların böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır. Laboratuar değerlendirmelerinde; GFR 40 mL/dk/1.73 m^2'nin altında, idrar çıkışı 2 mL/kg/st'ten az, idrar sodyumu 10 mmol/L'den az, idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden düşük ve serum sodyum konsantrasyonu 130 mmol/L'den düşüktür [(44,45)].

Hepatopulmoner sendrom; sirotik veya ekstrahepatik portal hipertansiyonlu hastalarda görülen pulmoner gaz değişim bozukluğunun neden olduğu bir tablodur. Terminal karaciğer hastalarında % 4-7 arasında görülmekte olup komplikasyonun ortaya çıkma zamanı karaciğer hastalığının ağırlığıyla paraleldir [(46)]. Pulmoner vasküler dilatasyona bağlı difüzyon perfüzyon dengesizliği ve sonucunda hipoksi oluşur. Pulmoner vasküler dilatasyonda karaciğerde nitrik oksit inaktivasyonunun eksikliği veya akciğerde nitrik oksit yapımının artışının neden olduğu düşünülmektedir [(47)]. Klinikte çabuk yorulma, dispne temel bulgu olup spider nevüs, çomak parmak ve santral siyanoz sıktır. Tanıda EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları, kontrastlı EKO, akciğer perfüzyon sintigrafisi yardımcıdır.

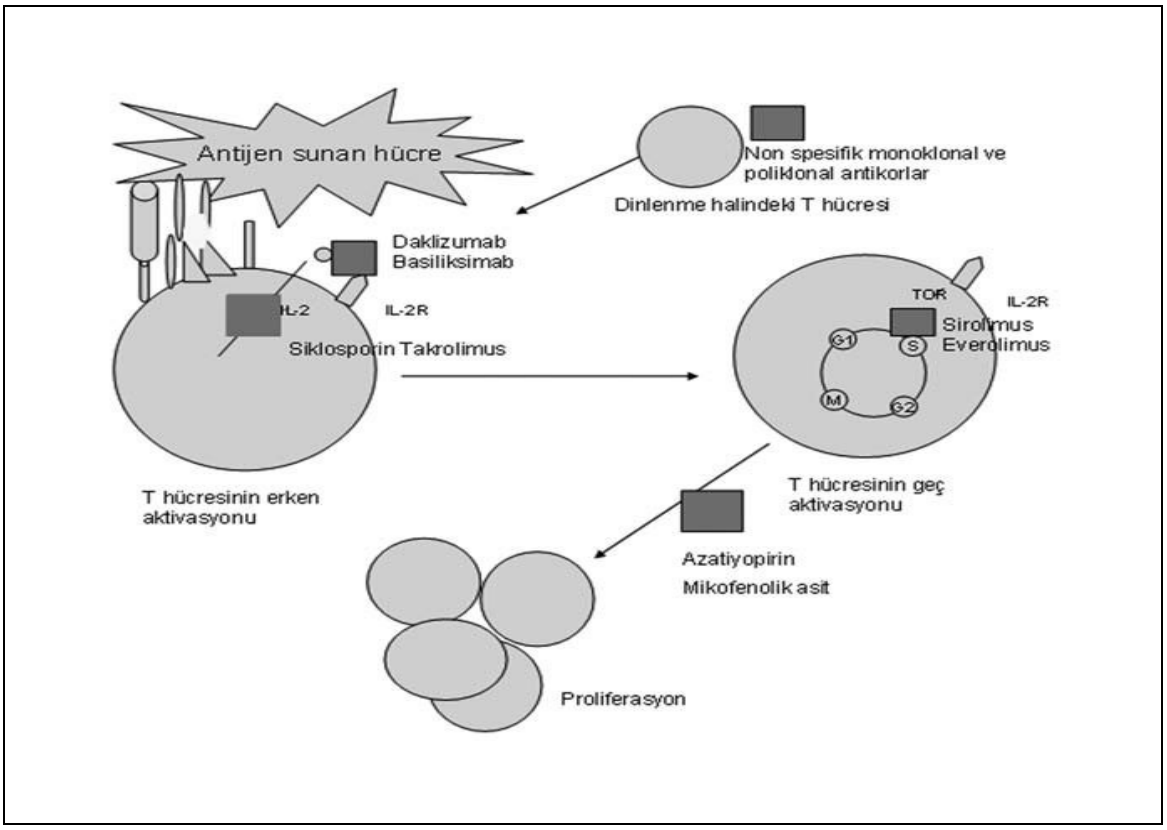
2.1.6 KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMUNSUPRESİF TEDAVİ

Alıcının immun sistemi nakledilen grefte karşı özellikle T lenfositler aracılığıyla immun yanıt geliştirir. Greft reddinin önlenmesi yani T hücre yanıtını baskılamak için immunsupresif tedavi gereklidir. Tedavide kullanılan immunsupresif ilaçlar; kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir [48].

İmmunsupresif tedavi rejimlerin temel ilacı olan kortikosteroidler, greft reddinin önlenmesi ve tedavisinde etkilidir. Korikosteroidler immunsupresif etki mekanizmalarını, antikor üretiminin baskılanması, T (yardımcı, baskılayıcı ve sitotoksik) ve B hücreleri proliferasyonun inhibisyonu, T lenfositlerden sitokin (başlıca interlökin-2 ve interferon γ) salınımının inhibisyonu, nötrofil göçü ve aktivitesini azaltması ile yapar. Nakil sonrası kısa dönemde steroid tedavisi azaltılarak tedaviye tekli kalsinörin inhibitörleri ile devam edilmektedir. Akut rejeksiyon durumlarında kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi kullanılmaktadır. Ama nakil endikasyonu olan primer hastalık otoimmün hepatit, primer bilyer siroz ve sklerozan kolanjit ise steroid tedavisini daha uzun süre kullanmak gerekmektedir. Uzun süreli steroid kullanımının birçok olumsuz etkileri görülmüştür. Aşırı immunsupresyon bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların sık görülmesine neden olurken özellikle lenfoma ve deri malignitelerinde artmış bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca cushing sendromu, glikoz intoleransı, osteopeni ve büyüme gelişme geriliği gibi metabolik ve endokrinolojik yan etkiler sık görülmektedir [48,49]. Kortikosteroidlerin birçok önemli yan etkisi nedeni ile immunsupresif tedavilerde uzun süre kullanımından kaçınmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Non-randomize bir çalışmada, *Reding ve arkadaşları* IL-2 monoklonal antikor (basiliksimab) kullandıkları immunsupresif tedavi ile kortikosteroidlerin kullanıldığı immunsupresif tedaviler arasında oniki aylık greft sağkalımında benzer sonuçlar elde etmişlerdir [50].

Kalsinörin inhibitörleri; nakil hastalarında immunsupresif tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri kritik doz ilaç özelliğine sahip olduğundan, kan düzeylerinin izlenmesi ve uygun doz aralığında tutulması önemlidir. Çünkü düzeylerinin düşük olması yetersiz immunsupresyona ve rejeksiyon riskinin artmasına, yüksek düzeyler ise nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilere neden olmaktadır. Tacrolimus ve siklosporin bu gruptaki ilaçlar olup immünofilin denen hücre içi proteinlere bağlanarak ilaç kompleksi oluşturup kalsinörinin fosfataz aktivitesini baskılar. Böylece sitokin

transkripsiyonu özellikle de IL-2 ve dolayısıyla T-hücre yanıtı bloke edilmiş olur. Kalsinörin inhibitörleri ince bağırsaktan emilir, karaciğer ve intestinal sistemde sitokrom p450 enzimatik sistem ile metabolize edilirler. Primer tedavide yan etkilerinin daha az olması, rejeksiyon ataklarının daha az gözlenmesi ve daha kolay monitörize edilebilmesi nedeni ile tacrolimus siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir [48,51,52].



Şekil 6: İmmunsupresif ilaçların etki mekanizmaları

Karaciğer nakli sonrası kullanılabilen diğer immunsupresif ajanlar ise mikofenolat mofetil, sirolimus ve IL- 2 reseptör antikorlarıdır. Mikofenolat mofetil, bir immunsupresif olan mikofenolik asidin ester prodrug formudur. Mikofenolat mofetilin aktif komponenti olan mikofenolik asid, inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif ve reversibl inhibitörü olup T ve B lenfositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir. Önemli yan etkilerinden biri kemik iliğinde antiproliferatif etki ederek anemi, trombositopeni, lökopeni görülmesidir. Mikofenolat mofetil kronik rejeksiyon ve refrakter rejeksiyon ve şiddetli kalsinörin inhibitör toksitesi olan hastalarda başarılı sonuçlar vermektedir [53]. Sirolimus; kronik rejeksiyon ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi gibi durumlarında kullanılmakta olup karaciğer nakil alıcılarında kullanımına ilişkin deneyimlerin hızla arttığı

bir immunsupresif ajandır. Doza bağlı trombositopeni ve lökopeni yan etkileri mevcuttur. Malignite nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarda diğer immunsupresif ilaçlara göre daha yüksek sağkalım oranları sağladığı bildirilmektedir [54]. T hücrelerinden salınan IL- 2; akut rejeksiyonda büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Bundan dolayı IL-2 reseptör antikorları spesifik immunsupresyonda umut vaat etmektedir. Uzun süreli steroid tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında erken başlangıçlı diyabet, akut rejeksiyon ve CMV antijenemi sıklığı önemli ölçüde düşük bulunmuştur [55].

Tablo 4: Karaciğer naklinde kullanılan immunsupresif ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Yan etki
Siklosporin	T hücrelerinden sitokin salınımını engeller.	Nefrotoksisite, hiperglisemi, hiperlipidemi, PTLD, hirsutizm
Tacrolimus	T hücrelerinden sitokin salınımını engeller. (10-100 kat daha güçlü)	Nefrotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, nöbet, PTLD
Glikokortikoidler	Sitokin üretimini ve kemotaksisini engeller.	Hiperglisemi, hipertansiyon, stria, cushingoid görünüm, osteopeni
Mikofenolat Mofetil	Purin Sentezini engeller	İshal
Sirolimus	Sitokinlere T hücre cevabını engeller.	Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, trombositopeni, lökopeni
Basiliksimab	IL-2 reseptör antikoru	Alerjik reaksiyon, tremor, kanlı dışkılama, baş ağrısı

2.5. KARACİĞER NAKLİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Erken dönem greft disfonksiyonu; son derece ciddi bir komplikasyondur. Yüksek laktat düzeyleri, artmış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı ve sedasyon kesilmesine rağmen hastanın uyandırılamaması greft disfonksiyonu bulguları olup birkaç saat içinde fonksiyonel iyileşme olmaması durumda retransplantasyon gerekir. Greft disfonksiyonu primer olarak hiperakut rejeksiyona bağlı olabileceği gibi hipotansiyon, hipoksiye bağlı iskemi ve direkt doku hasarı sonucu sekonder gelişmiş de oluşabilir. Hiperakut rejeksiyon; daha önceden yabancı MHC molekülleri ve endotel antijenlerine karşı

oluşan antikorların neden olduğu hızlı ilerleyen intraparenkimal vasküler tromboz sonucu oluşur [56].

Cerrahi komplikasyonlar; son yıllarda artmış cerrahi deneyim ve yeni cerrahi teknikler sonucu önemli ölçüde azalmıştır. Vasküler kaynaklı en sık karşılaşılan komplikasyonlar hepatik arter trombozu ve portal ven trombozudur. Hepatik arter trombozu çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Hepatik arter anastomozu tromboz açısından en riskli bölgedir. Portal ven trombozu özellikle biliyer atrezi nedeniyle nakil yapılan çocuklarda daha fazla görülmekte olup sıklığı % 5-10 arasındadır [57,58]. Diğer bir cerrahi komplikasyon olan biliyer sorunlar; çocuk karaciğer nakli alıcılarının yaklaşık olarak %10 - 30'unda görülmektedir [59].

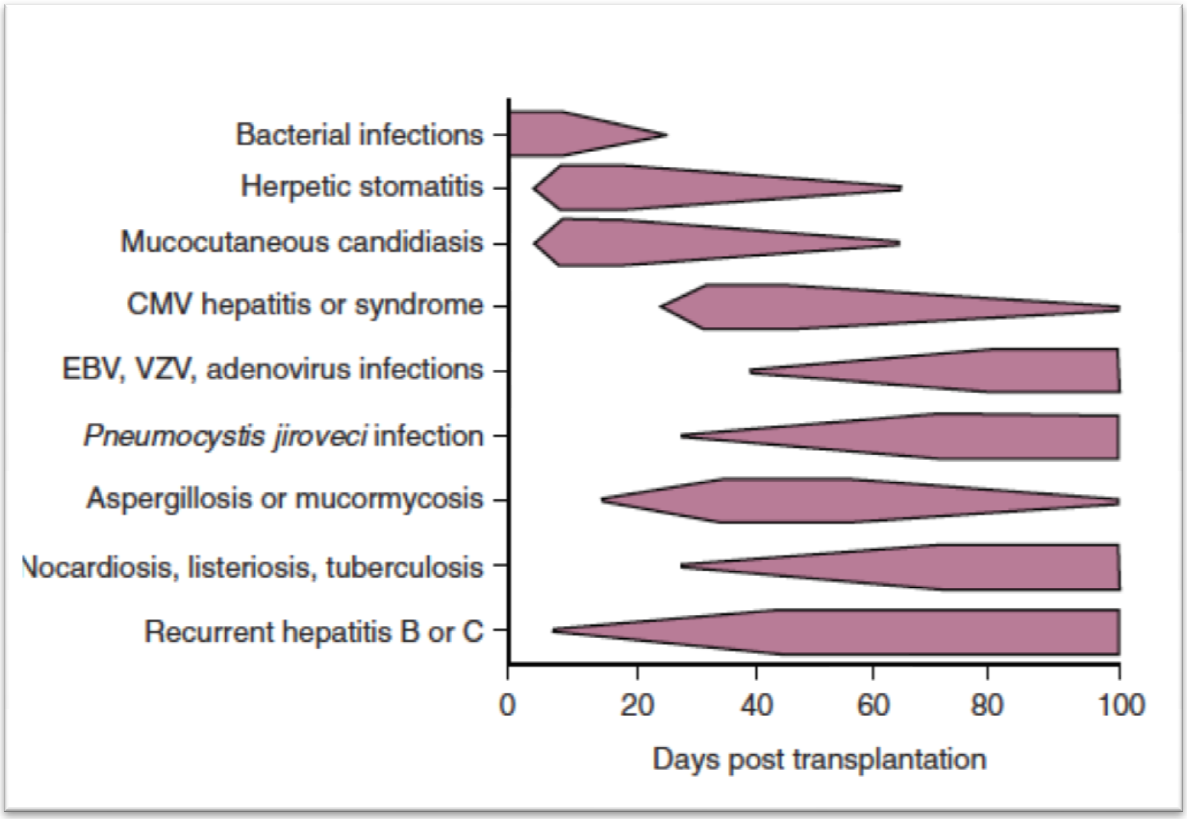
Günümüzde **enfeksiyöz komplikasyonlar**; nakil sonrası morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleri arasındadır. Greft reddini önlemek için kullanılan immünsüpresif ilaçlar T lenfositler, medüller hücre proliferasyonunu ve makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek enfeksiyon gelişimi için en uygun ortamı oluştururlar.

Bakteriyel enfeksiyonlar; hemen nakil sonrası dönemde ortaya çıkar ve en sık gram-negatif enterik organizmalar, enterokok veya stafilokoklardan kaynaklanırlar. Çoğu bakteriyel enfeksiyon nakil sonrası ilk 8 haftada görülür. Enfeksiyon ajanı ise bir dereceye kadar hastanın almakta olduğu antibakteriyel profilaksiye bağlıdır. Profilaktik antibakteriyel antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişimini önlemek için mümkün olduğunca çabuk sonlandırılmalıdır.

Karaciğer nakil hastalarında invazif mantar enfeksiyonu oranı diğer solid organ nakilli hastalara göre daha fazla görülür. Yüksek riskli hastalarda geliştirilen liposomal amfoterisin B profilaktik tedavisi ile invazif mantar sıklığı azalmıştır [60]. Sık görülen mantarlar candida ve aspergillus türleridir. Önceleri protozoon olarak kabul edilen Pneumocystis jiroveci son zamanlarda mantar olarak sınıflandırılmıştır. Pneumocystis jiroveci enfeksiyonu, trimetoprim-sulfimetaksazol profilaksisi veya aerosol pentamidin tedavisi ile neredeyse ortadan kalkmıştır [61].

Erken ve ciddi viral enfeksiyonlar nakil sonrası 1. ay civarı başlar ve özellikle Herpes ailesinden Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) kaynaklıdır. CMV veya EBV enfeksiyonu gelişme riski, nakil donör ve alıcının ameliyat öncesi serolojik durumundan etkilenmekte olup seropozitif donör organlarını alan seronegatif alıcılar büyük

risk altındadır. Günümüzde, gansiklovir, foscarnet, valasiklovir, valgansiklovir gibi özel antiviral ilaçlar ile CMV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi daha kolay hale gelmiştir. İzlemede CMV antijeni ve viremi (CMV-DNA) kullanılmaktadır [62,63]. EBV enfeksiyonu pediatrik transplant için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. EBV serumda kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile EBV viral yük izlenmesi enfeksiyon riskini çoğunlukla tahmin edilebilir kılmıştır. Akut enfeksiyonda immunsupresyon azaltılabilmekte, gansiklovir ve CMV IgG ile antiviral tedavi sağlanabilmektedir [64].



***Sherlock S*, Diseases of the Liver and Biliary System**

Şekil 7: Nakli sonrası enfeksiyonların görülme zamanları

Geç dönem karaciğer allograf disfonksiyonu nedenlerinin klinik, serolojik ve histopatolojik bulguları benzer olup ayırıcı tanılar zor olabilmektedir. Karaciğer nakli sonrası ilk haftalar içinde hastaların yaklaşık % 20-50'sinde akut rejeksiyon görülebilmektedir. Klinik olarak ateş, irritabilite, halsizlik bulgularına lökositoz, eosinofili, GGT, bilirubin ve transaminaz artışı eşlik eder. Tipik akut rejeksiyon ataklarından biraz farklı olarak geç başlangıçlı akut rejeksiyon görülebilmekte olup tanı için karaciğer biyopsisi gereklidir. Kronik rejeksiyon ise nakil yapılan hastalarda % 5-10 arasında görülebilmektedir. Birincil klinik belirtisi ilerleyici kolestaz olup yetersiz immunsupresyon, veya asemptomatik akut

rejeksiyon sonrası ortaya çıkabilmektedir. De novo otoimmün hepatit, idiopatik posttransplant hepatit ve primer sklerozan kolanjit greft disfonksiyonu yapan diğer nadir nedenlerdir [65,66].

Retransplantasyon; genel görülme sıklığı % 8 - 29 arasında olup tüm organ allogreftleri ve kısmi allograflar için benzerdir. Yeniden nakil gereksinimine çoğunlukla hepatik arter trombozu, primer non-fonksiyon ya da akut allograf hasarı neden olurken, kronik rejeksiyon ve biliyer komplikasyonlar ise daha nadir nedenleri oluşturmaktadır [67].

Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLD); sıklıkla nakil sonrası ilk iki yıl içinde görülür. Pediatrik karaciğer nakli alıcılarında PTLD gelişimi için immunsupresyon yoğunluğu ve süresi, nakil öncesi seronegatif alıcılarda EBV enfeksiyonu geçirme bilinen risk faktörlerindendir. Tek başına hiç bir immunsupresif ajanın doğrudan PTLD ile ilişkisi saptanmamıştır. EBV enfeksiyonu PTLD gelişimi için kolaylaştırıcı özellik taşımaktadır. Tedavide anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab kullanılmakta ve beraberinde immunsupresif tedavinin azaltılması önerilmektedir [68,69].

Kaposi sarkomu, HHV-8 ilişkili bulunan immün sistemi baskılanmış solid organ alıcılarında bildirilmiş bir malignitedir. İmmunsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi ile lezyonun regrese olması beklenir. Bazı olgularda kemoterapi gerekebilir [70].



Şekil 8: Kaposi sarkomu

2.2 ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ SONRASI HEMATOLOJİK BULGULAR

2.2.1 ERİTROSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Anemi eritrosit volümünün azalması veya hemoglobin konsantrasyonunun sağlıklı bireylerde olan değerlerinden düşük olması şeklinde tanımlanır. Anemi ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde anemi yaygındır. Böbrek, kalp ve akciğer alıcılarında yüksek anemi prevalansı bildirilmiştir. Anemi, karaciğer nakli sonrasında da sık görülüp % 4.3 - % 28.2 gibi değişen oranlar verilmektedir. Insidans veya prevalans konusundaki farklı veriler nakilden sonra zaman aralığı, anemi tanımının göreceliği, hastanın yaşı, immunsupresif tedavideki farklılıklar sonucu oluşabilir [71,72,73].

Tablo 5: Çocukluk çağında normal hematolojik değerler

Yaş	Hb(g/dl)	Htc(%)	MCV (fl)	WBC(/mm³)	PLT(/mm³)
Kord kanı	13,7-20,1	45-65	110-120	9000-30000	120000-450000
2 hafta	13,0-20,0	42-66	100-118	5000-21000	130000-400000
3 ay	9,5-14,5	31-41	77-95	6000-18000	140000-450000
6 ay-6 yaş	10,5-14,0	33-42	75-90	6000-15000	150000-510000
7-12 yaş	11,0-16,0	34-40	80-100	4500-13500	150000-470000
>12 yaş	12,0-16,0	37-47	77-100	4000-11000	150000-400000

* *Neyzi ve ark.* Pediatri

Anemi nedeninin, hastaların büyük çoğunluğunda tanımlanamayan ve multifaktöriyel olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, karaciğer nakli yapılmış çocukların % 84'ünde anemi için tanımlanabilir neden bulunamamıştır [71]. İmmunsupresif ilaca bağlı kemik iliği baskılanması, açıklanamayan aneminin en sık nedeni olarak düşünülmektedir. Kronik aneminin potansiyel nedenleri arasında kronik kan kaybı, demir eksikliği, hemoliz, ve böbrek yetmezliği sayılabilir. Daha nadir nedenler arasında aplastik anemi, GVHD ve lenfoproliferatif bozukluk yer alır. Hemen postoperatif dönemde görülen anemi; kan kaybı, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar ve ilaçlara ikincil gelişebilmektedir. [74].

Aplastik anemi, karaciğer nakil alıcısında nadir fakat ciddi bir anemi nedenidir. Özellikle akut Non-A Non E hepatitine ikincil fulminan karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil yapılan

genç hastalarda görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olup bilinmeyen viral enfeksiyonun neden olduğu immunopatojenik olaylar suçlanmaktadır. Parvovirus B19, CMV, EBV, Hepatit B ve Hepatit C virüsü tam kanıtlanmamış olmasına rağmen aplastik anemi nedeni olarak düşünülmektedir [(75)].

İmmunsupresif ilaçlar kemik iliğine baskılayıcı etkileri nedeniyle nakilden sonra anemi patogenezinde sorumlu tutulmuşlardır. İmmunsupresif rejimleri karşılaştıran kontrollü çalışmalarda anemi görülme sıklığı % 1 ile % 53 arasında değişmektedir. Kemik iliği baskılanmasına ek olarak, anemiye neden olan diğer mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir. Takrolimus ve siklosporin hem mikroanjiyopatik hemolitik anemi hem de hemolitik üremik sendroma neden olmaktadır [(76)].

İlaca bağlı hemoliz genellikle immünolojik olmasına rağmen kırmızı kan hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki ile de oluşabilmektedir. Takrolimus, ayrıca çocuklar ve yetişkinlerin saf kırmızı hücre aplazisinin gelişiminden de sorumlu tutulmuştur [(77)]. Karaciğer transplant alıcılarında diğer sık kullanılan ilaçlardan trimetoprim-sulfamethoxazol ve interferon-alfa miyelosupresyon yaparken, furosemid hemolitik anemiye neden olabilmektedir.

Tablo 6: Karaciğer nakli sonrası anemi nedenleri

Nakil Sonrası Dönemler	Nedenler
0-14 gün	Kanama, sepsis, ilaçlar, hemoliz
2-6 hafta	İlaçlar, aplastik anemi, GVHD, viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, parvovirus B19)
6 hafta sonrası	İlaçlar, demir eksikliği, böbrek yetersizliği, PTLD, multifaktoriyel/bilinmeyen

Hemolitik anemi, çoğu durumda immun aracılı yanıt sonucu ilaçlar, greft versus host hastalığı (GVHD), hipersplenizm veya ABO uyuşmazlığı sonucunda olabilir. GVHD aneminin seyrek ama önemli bir nedenidir. Bu hastalarda transplante edilen karaciğerdeki donör T hücrelerinin kemik iliğine saldırması sonucu kemik iliği baskılanmasına ikincil olarak anemi oluşur. GVHD insidansı % 1 den az olmasına karşın çok yüksek bir mortaliteye sahiptir

[78]. ABO uyuşmazlığı ayrıca önemli derecede hemolize neden olabilmektedir. Hemoliz, ABO uyumsuz karaciğer nakli sonucu donör karaciğer B-lenfositlerinin alıcının ABO antijenlerine karşı antikor üretmesiyle oluşan bir tür greft-versus-host reaksiyonu sonucu meydana gelir [79].

Hipersplenizm karaciğer naklinden sonra devam edebilmekte ve nakil sonra anemiye katkıda bulunabilmektedir. Buna karşın hipersplenizmin eritrosit sayısı üzerine etkileri nakilden sonra birkaç hafta içinde düzelebilmektedir [80].

Diğer nedenler arasında demir eksikliği, özellikle karaciğer transplant alıcılarında, aneminin sık görülen bir nedenidir. Son dönem karaciğer hastalığı olan alıcılarda aneminin yaygın olması kısmen böbrek yetmezliği ile de ilişkili olabilmektedir. Böbrek yetmezliği, aneminin önemli bir nedeni olsa da, nakil alıcılarında anemi ile ilişkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluğun (PTLD) ilk belirtisi anemi olarak ortaya çıkabilmektedir.

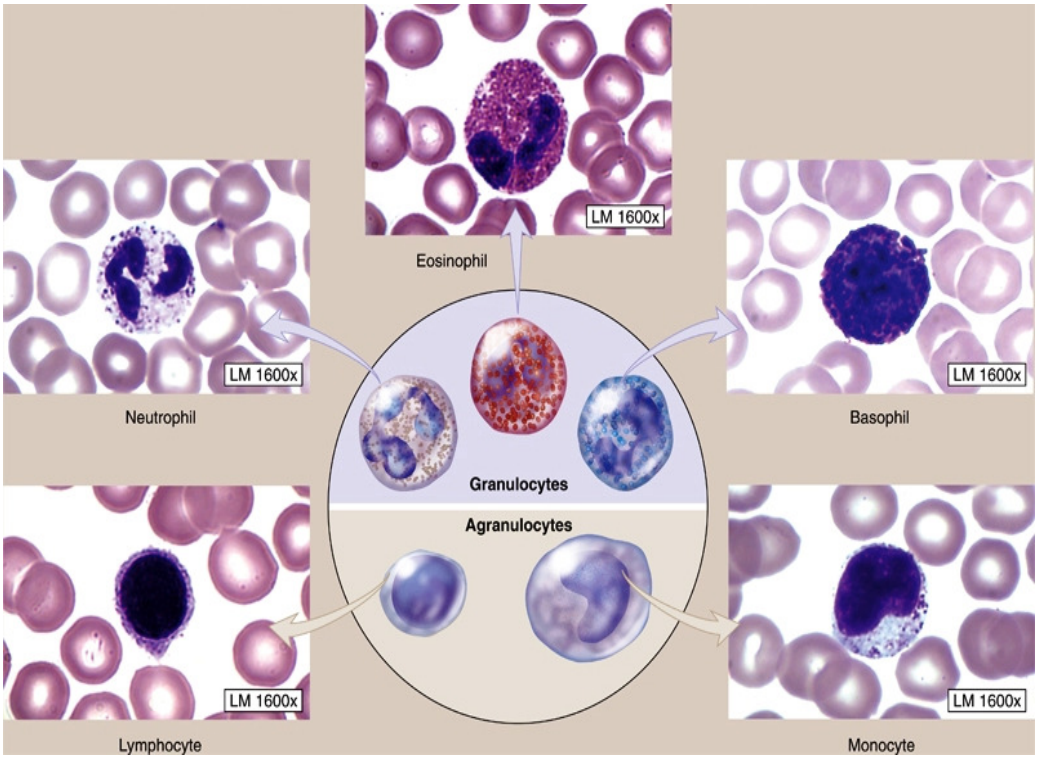
Polisitemi veya eritrositoz hemoglobin, eritrosit ve hematokrit değerlerini normalin üzerinde olmasıdır. Karaciğer nakli sonrası polisitemi çok nadir olmasına karşın rölatif ve sekonder olarak karşımıza çıkabilir. Relatif polisitemilerde total eritrosit volümü artmamış, ancak sıvı kaybıyla plazma volümü azalmış ve hemokonsantrasyon olmuştur. Polisitemi nakil sonrası postoperatif dönemde dehidratasyona bağlı gelişebilir. Yüksek irtifada yaşama, anormal hemoglobin varlığı, eritropoetinin normalden fazla salgılandığı böbrek hastalıkları ve tümörler diğer sekonder polisitemi nedenlerindendir.

2.2.2 LÖKOSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Lökositoz, lökosit veya beyaz kan hücrelerinin belli bir yaş için normal değerlerin üzerinde olmasıdır (Tablo 7). Karaciğer nakil alıcılarında transplantasyon sonrası dönemde yaygın bir klinik bulgudur. Sıklıkla enfeksiyonun erken bir klinik belirtisi olarak görülmesine rağmen, lökositoz rejeksiyon ve rejeksiyonu önlemek ya da tedavi etmek için kullanılan steroid tedavisi ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca karaciğer transplant alıcılarında ağır egzersiz, stres, ilaçlar, akut kanama, pretransplant hipersplenizm varlığı, neoplastik hastalıklar (PTLD), immun yanıt aracılı reaksiyonlar (GVHD, transfüzyon) lökositoza neden olabilmektedir.

Lökositoz etiyolojisinin belirlenmesi, tanı ve tedavi için çok önemlidir. Tanısal değerlendirmede mikrobiyolojik kültürler, serolojik testler, görüntüleme çalışmaları

ve invazif tanı prosedürleri kullanılmaktadır. Bir çalışmada lökositoz, nakil sonrası karaciğer transplant alıcılarının % 70'inde tespit edilmiş. Elde edilen veriler ışığında karaciğer nakli alıcılarının çoğunluğunda (% 72) lökositoz etiyolojileri farklı bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda lökositoz bulgusunun sadece enfeksiyonun bir göstergesi olmadığı ve benzeri durumlarda ampirik antimikrobiyal tedavinin uzun tutulmaması gerektiği vurgulanmıştır [81].



*.Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky P

Şekil 9: Lökositer serideki hücreler

Çocuklarda lökosit sayısı normal değerlerinde gelişimsel değişiklikler görülür. Lökopeni, yaşa göre normal değerlerin altında olmasıdır ve nötropeni veya lenfopeni şeklinde karşımıza çıkabilir. Karaciğer nakil alıcılarında posttransplant dönemde hem mortalite hem de morbiditeyi etkilemektedir. Özellikle viral hepatit nedenli nakiller sonrası yaygın bir sorun olan lökopeni geniş bir ayırıcı tanıya sahiptir. Etiyolojide enfeksiyonlar, ilaçlar, hipersplenizm ve inefektif miyelopoeze neden olan hastalıklar en bilinenleridir.

CMV, EBV, hepatit B ve C, parvovirus B19 gibi viral etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda lökopeni görülebilmektedir [82]. Transplantasyon sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçlar doza bağlı lökopeni oluşturabilmektedir. Kemik iliği baskılanması ve destrüksiyonuna neden olan GVHD ve rejeksiyon diğer lökopeni nedenleri arasındadır.

Tablo 7: Çocukluk dönemindeki normal lökosit değerleri

Yaş	Lökosit (/mm³)	Lökosit Formülü (% değerler) Nötrofil	Lenfosit	Eozinofil	Monosit
Kord kanı	9000-30000	61	31	2	6
2 hafta	5000-21000	40	48	3	9
3 ay	6000-18000	30	63	2	5
6 ay-6 yaş	6000-15000	45	48	2	5
7-12 yaş	4500-13500	55	38	2	5
>12 yaş	4000-11000	55	35	3	7

*Neyzi ve ark. Temel Pediatri [97]

2.2.3 TROMBOSİTER SERİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Karaciğer nakli sonrası ilk günlerde trombosit sayısı, hemodilüsyon ve trombosit tüketimi nedeniyle daha da azalır. Trombopoetin üretimi arttıkça trombosit sayısı artmaya başlar ve yaklaşık karaciğer naklinden iki hafta sonra normal sınırlara gelebilmektedir [83]. Trombositoz vakalarının çoğu reaktif olup çeşitli nedenler sonucunda oluşabilir. Bunlardan enfeksiyon, doku hasarı, malignite, postsplenoktomi, kronik inflamasyon, kanamaya sekonder, demir eksikliği ya da kanser kemoterapisi en çok bilinen nedenlerdir [84]. Reaktif trombositoz, bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara oranla daha sık görülmektedir. Ayrıca daha çok hastalığın ilk haftasından sonra trombopoetin ve interlökin gibi sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır.

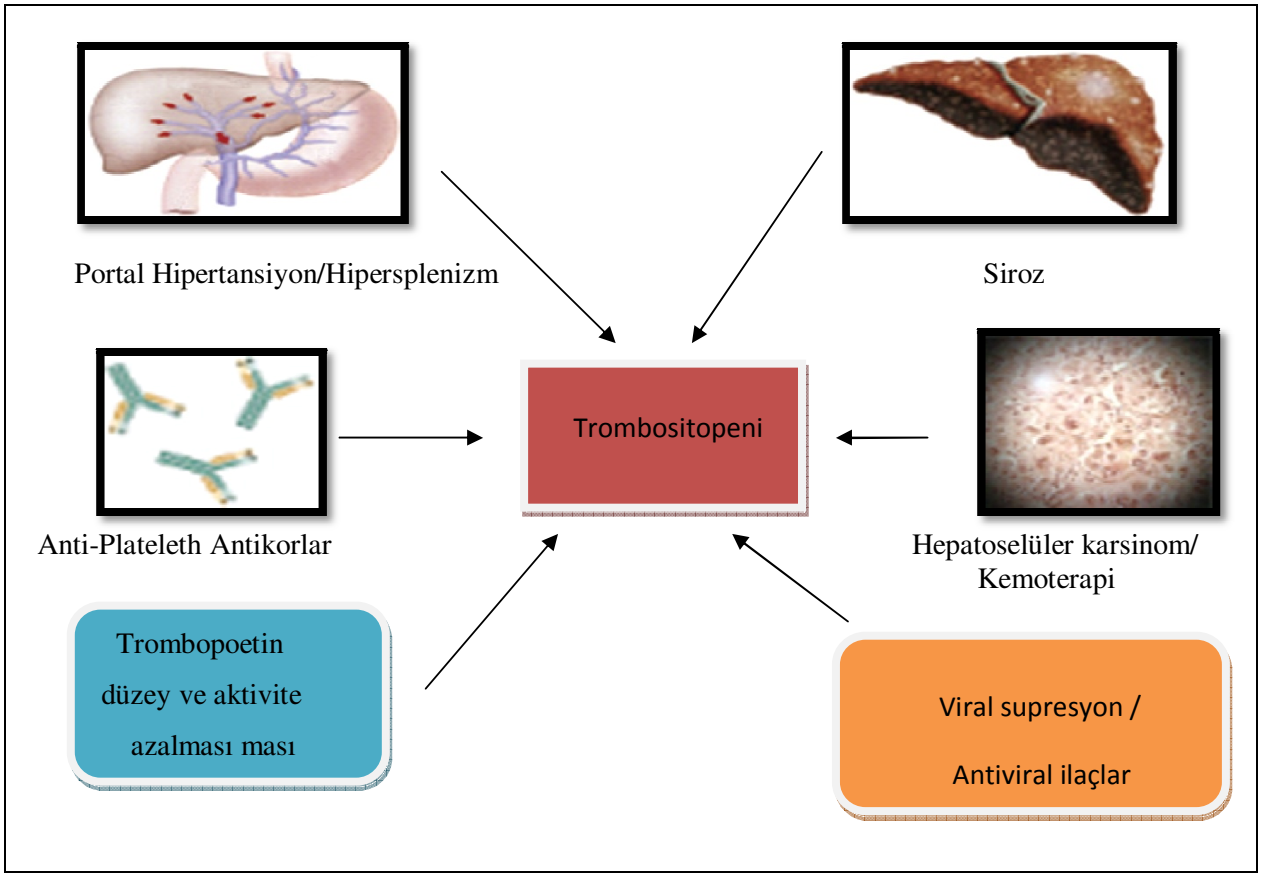
Erişkin karaciğer alıcılarının değerlendirildiği bir çalışmada nakil sonrası trombositoz, seronegatif fulminan karaciğer yetersizliği alıcılarında daha yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca bu grup alıcılarda daha fazla görülen bir diğer hematolojik komplikasyon aplastik anemidir. Aplastik anemi gelişen hastalarda trombositoz gelişimi daha az oranda bulunulmuştur [85].

Trombositoz, karaciğer nakil alıcılarında trombotik komplikasyonlara yol açabilir mi sorusu akla gelebilir. Çalışmalar sonucu hepatik arter trombozu, portal ven trombozu ve hepatik ven çıkış obstrüksiyonu gibi trombotik komplikasyonlarda artış saptanmamıştır [85,86].

Ayrıca farelerde yapılmış bir grup çalışmada trombositlerin karaciğer rejenerasyonunda önemli olduğunu göstermiştir [87,88].

Trombositler, hemostazın ilk adımı olarak bilinen primer hemostazda kritik önem taşımaktadır. Ciddi karaciğer hastalığı ve karaciğer nakli sırasında, trombositopeni veya trombosit işlev bozukluğuna bağlı hemostaz bozuklukları saptanabilmektedir. Karaciğer naklinden sonra trombositopeni hemodilüsyon, immunolojik reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve karaciğer greftine bağlı trombosit sekestrasyonu sonucu oluşabilmektedir. Ayrıca canlı vericiden karaciğer nakli yapılan hastalarda greft yetersizliği sonucu portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm oluşabilmekte ve trombositopeni ortaya çıkabilmektedir [89,90].

Hipersplenizm, karaciğer naklinden sonra ortadan kalkmaktadır. Ancak, hastaların yaklaşık % 20'sinde nakil sonrası hipersplenizm devam etmekte ve ortalama bir yıl sürmektedir. Nakil sonrası hipersplenizmin devam etmesi immunsupresif tedaviyi ve interferon kullanımını sınırlamaktadır [91,92].



Şekil 10: Kronik karaciğer hastalarında trombositopeni nedenleri

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA GRUBU

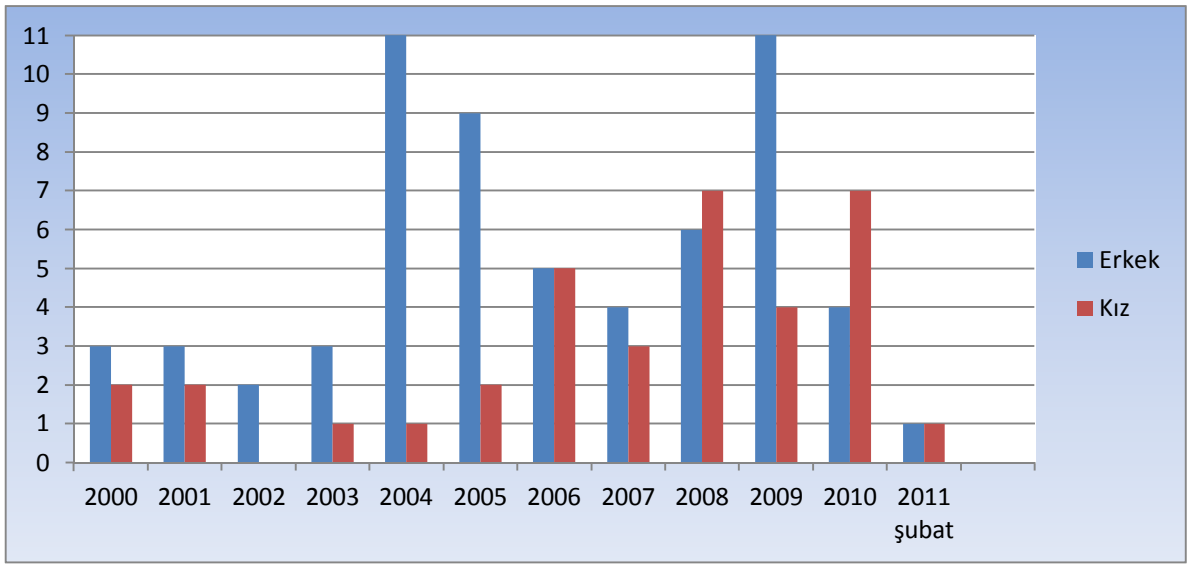
Çalışmamıza, Mayıs 2000 – Şubat 2011 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Birimi tarafından karaciğer nakli yapılarak ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı tarafından tedavi, bakım ve izlemleri yapılan poliklinik kayıtları ve takipleri düzenli olan 97 olgu değerlendirmeye alındı.

3.2 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı tarafından izlenen karaciğer nakli yapılmış çocuklar çalışmaya dahil edildi.

3.3 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Son 6 ay içinde nakil yapılmış olan veya nakil sonrası 6 ay içinde kaybedilen ya da nakil sonrası 6 ay içinde retransplantasyon yapılan 16 olgu çalışmaya alınmadı. Bu kriterler dışında kalan 81 olgu (tüm olguların % 83.5'i) çalışmaya alındı.



Şekil 11: Yıllara göre nakil sayısı ve cinsiyet dağılımı

3.4 TANIMLAR

Portal Hipertansiyon; kronik karaciğer hastalığı ve splenomegali varlığında hepatopulmoner sendrom, asit ve hipersplenizm bulgularından en az birinin olması şeklinde tanımlandı.

Splenomegali; dalak boyutunun yaşa, kilogram veya boya göre olan değerlerin üzerinde olmasıdır. Çalışmamızda splenomegali değerlendirilmesinde *Rosenberg ve arkadaşlarının* belirlediği yaşa göre çocuklar için normal dalak boyutları kullanıldı [(93)]. Dalak boyutu yaşa göre %90 persantil değerinden fazla olanlar, splenomegali olarak değerlendirildi. Splenomegalinin ağırlığının değerlendirilmesi amacıyla ortalama dalak boyutu kullanılarak splenomegali oranı belirlendi.

Tablo 8: ***(Rosenberg ve ark.)*** **Yaşa göre normal dalak boyutları (mm)** [(93)]

Yaş	Ortalama	Persantil	
		%10	%90
0-3 ay	45	33	58
3-6 ay	53	49	64
6-12 ay	62	52	68
1-2 yıl	69	54	75
2-4 yıl	74	64	86
4-6 yıl	78	69	88
6-8 yıl	82	70	96
8-10 yıl	92	79	105
10-12 yıl	99	86	109
12-15 yıl	101	87	114
15-20 yıl (kız)	100	90	117
15-20 yıl(erkek)	112	111	126

Hepatopulmoner sendrom; altta yatan akciğer ya da kalp hastalığı olmaksızın arteriyel oksijen basıncının düşük bulunması ve kontrastlı ekokardiyografi ve/veya akciğer perfüzyon sintigrafisinde intrapulmoner şant varlığının doğrulanması ile tanılandı.

Tablo 9: Hepatopulmoner sendrom için spesifik tanı kriterleri [94]

Kronik karaciğer hastalığı/Portal hipertansiyon
PaO_2 < 70 mmHg ya da $P(A\text{-}a)O_2$ > 20 mmHg
İntrapulmoner vasküler dilatasyonlar (Kontrastlı EKO ve/veya akciğer perfüzyon sintigrafisi ile gösterilen)

Portal gastropati; portal hipertansiyonlu hastalarda görülen, enflamasyonun olmadığı, mide mukozası kapillerinin ve submukozal venlerin dilatasyonu ile oluşan bir patolojik tablodur. Endoskopi bulguları yüzeyel kızarıklık, ödemli eritemli mukoza, kiraz kırmızısı benekler veya yaygın mukozal kanama şeklindedir. Endoskopik bulguları portal gastropatiyi düşündüren ve histopatolojik incelemede enflamasyon saptanmaması ile bu tanının desteklendiği durumlarda portal gastropati tanısı kondu.

Özofagus varisleri, spontan yırtılma ve hayatı tehdit eden kanamaya yatkınlıklarından dolayı portal hipertansiyon sonucu oluşan en önemli portosistemik kollaterallerdir. Rutin olarak karaciğer nakil alıcılarında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile özofagus varisleri değerlendirildi. Evrelendirmede *Paquet* derecelendirme sistemi kullanıldı [95].

Tablo 10: Özofagus varislerinde endoskopik evrelendirme

Grade 0	Varis yok
Grade 1	Hava verilmesiyle kaybolan varisler
Grade 2	Hava verilmesiyle kaybolmayan açıkça görülebilen varisler
Grade 3	Halka şeklinde lümeni kısmen dolduran büyük varisler
Grade 4	Lümeni tamamen dolduran kıvrımlı ileri derecede büyük varisler

Rejeksiyon, karaciğer testlerinde persiste eden artış olan hastalarda yapılan karaciğer biyopsisindeki bulgularla tanılandı. Nakil sonrasında meydana geliş zamanına ve histopatolojik bulgulara bağlı olarak hiperakut, akut ve kronik olmak üzere sınıflandırıldı.

Anemi-polisitemi tanısında *Dallman ve arkadaşlarının* kullandığı normal hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi değerleri kullanıldı [96].

Tablo 11: Yaşa göre normal Hemoglobin ve MCV değerleri

Yaş	Hb (g/dl)	MCV (fl)
1 ay	10.0-14.0	85-104
2 ay	9.0-11.5	77-96
3-6 ay	9.5-11.5	74-91
6 ay-2 yaş	10.5-12.0	70-78
2-6 yaş	11.5-12.5	75-81
6-12 yaş	11.5-13.5	77-86
12-18 yaş Kız	12.0-14.0	80-90
12-18 yaş Erkek	13.0-14.5	78-88

**Dallman ve ark.* [96]

Lökositoz- Lökopeni; çalışma grubundaki çocuklarda lökosit sayısının yaş için referans değerlerinin üzerinde veya altında olması şeklinde tanımlandı. Neyzi ve arkadaşlarının normal lökosit değerleri kullanılmıştır [97] (Tablo 7).

Trombositoz- Trombositopeni; trombosit sayısının 500 x 10^3 mm^3 üstünde olduğu durumları trombositoz 140 x 10^3 mm^3 altında olduğu durumları ise trombositopeni olarak değerlendirildi. Lanzkowsky ve arkadaşlarının normal trombosit değerlerinden yararlanıldı [98].

Nakil sonrası olgularda **enfeksiyon tanısı** vücut sıvılarından (kan, idrar, batın sıvısı, dışkı) alınan örnekler kültürde üretilerek veya serolojik testlerden yararlanılarak konuldu.

Bu çalışma için hastaların dosya kayıtlarından; demografik özellikleri, ana tanıları, nakil tipi ve EBV-CMV IgM-IgG pozitifliği ve viral DNA yükleri, nakil öncesi portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom, portal gastropati, özofagus varisleri, splenomegali varlığı araştırıldı. Bu parametrelere ilişkin nakil sonrası veriler, nakil öncesi veriler ile karşılaştırıldı. Nakil sonrası rejeksiyon varlığı, zamanı ve kullanılan immunsupresif tedavi kaydedildi.

Nakil öncesi ve nakil sonrasında 1.gün, 1.hafta ve 1.ay hematolojik parametreler kaydedildi. Nakil sonrası splenomegali ve splenomegali büyüklük derecesinin, enfeksiyon varlığının ve tedavide MMF kullanımının bu parametreler üzerinde etkinliği değerlendirildi.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı değişkenlerin analizleri frekans, yüzde, ortalama, ortanca, ortalama ± SD ve persantiller olarak ifade edildi. Nakil öncesi ve sonrası ölçümsel değişkenlerin değerlendirilmesinde ikiden fazla ölçüm söz konusu olduğu ve veriler normal dağılıma uymadığı için Friedman testi kullanıldı. Nakil öncesi ve sonrası kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi amacıyla McNemar Testi kullanıldı. Nakil öncesi ve sonrası dalak büyülüğü, kan sayım değerleri % değişim olarak ifade edildi ve Spearman Korelasyon yöntemi ile analiz edildi. $P<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi, korelasyonun gücü r katsayısı ile ifade edildi.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma 1 Temmuz 2011 ile 1 Eylül 2011 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Mayıs 2011'de onaylandı (Etik kurul dosya no: 2011/986-511).

4.BULGULAR

Çalışmamız; Mayıs 2000 – Şubat 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Biriminde karaciğer nakli yapılmış ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden izlenmekte olan 81 olguda gerçekleştirildi.

4.1 Genel özellikler

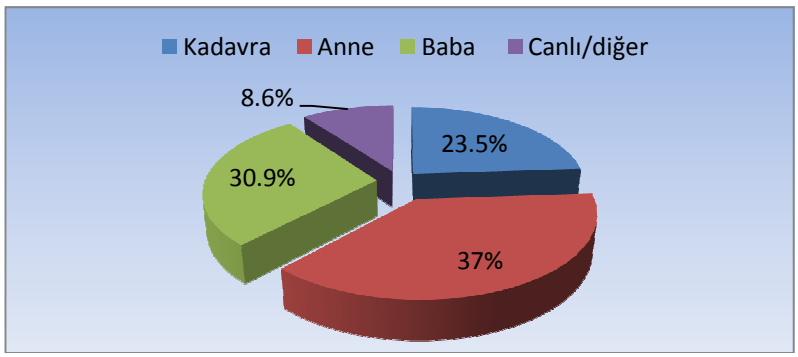
4.1.1 Nakil öncesi genel özellikler

Olguların 55'i (% 67.9) erkek, 26'sı (% 32.1) kızdı. Yaşları 7 – 209 ay (medyan 54 ay) arasındaydı.

Tablo 12: Çalışma grubunun özellikleri

		N (%)
Cinsiyet	**Kız**	26 (67.9)
	Erkek	55 (32.1)
Transplantasyon	**Canlı**	62 (76.5)
tipi	**Kadavra**	19 (23.5)
CMV seropozitifliği		67 (82.7)
EBV seropozitifliği		55 (67.9)
Rejeksiyon varlığı		23 (28.3)

Karaciğer nakli 19 (% 23.5) olguda kadavradan, 62 (% 76.5) olguda ise canlı vericiden gerçekleştirilmişti (Şekil 11).



Şekil 12: Nakil tipleri ve canlı donör yakınlıkları

Olguların 30'u (% 37.0) kolestaz ile giden karaciğer hastalıkları, 24'ü (% 29.7) metabolik nedenli karaciğer hastalıkları, 10'u (% 12.4) akut karaciğer yetersizliği ve 17'si ise (% 20.9) diğer karaciğer hastalıkları nedeniyle nakil olmuştu (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışma grubunda karaciğer nakli gerektiren hastalıklar

Etiyoloji	**n (%)**
Kolestatik karaciğer hastalıkları	**30 (37.0)**
Biliyer atrezi	10
Byler hastalığı	7
Neonatal hepatit	5
Alagille sendromu	5
Diğer (Sklerozan kolanjit, biliyer siroz)	3
Metabolik karaciğer hastalıkları	**24 (29.7)**
Wilson hastalığı	11
Crigler-Najjar hastalığı tip I	6
Tirozinemi	4
Diğer (Alfa-1 antitripsin eksikliği, Oksalozis, Kistik fibroz)	3
Akut karaciğer yetersizliği	**10 (12.4)**
Non A non G hepatit	5
Mantar intoksikasyonu	3
Hepatit A	1
Otoimmun hepatit	1
Diğer	**17 (20.9)**
Kriptojenik siroz	11
Hepatoblastom	3
Karaciğerde multipl adenom	2
Hepatit B	1
Toplam	**81 (100.0)**

Nakil öncesi CHILD-Pugh skoru ortalama değeri 9.27±2.1 hesaplandı. Olguların 6 (% 8.4)'i CHILD A, 28 (% 39.4)'si CHILD B, 37 (% 52.1)'i CHILD C olarak saptandı. PELD skoru ortalaması ise 22.21±14.2 idi.

Tablo 14: Nakil öncesi olgularda CHILD Pugh ve PELD skoru

	CHILD Pugh skoru	PELD skoru
Mean±SD	9.27±2.1	22.21±14.2
Medyan	10	20
Alt sınır	5	3
Üst sınır	13	48

4.1.2 Nakil sonrası hastaların genel özelliklerinde görülen değişiklikler

Portal hipertansiyon nakil öncesi 51 (% 63) olguda rastlanırken nakil sonrası 22 (% 27.2) olguda görülmüştü. Karaciğer nakli sorası portal hipertansiyonu olan olgu sayısı anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.001$).

Karaciğer nakil öncesi hepatopulmoner sendrom 10 (% 12.3) olguda saptanırken nakil sonrası birinci ayda 1 (% 1.2) olguda mevcuttu. Bu olgu Alagille sendromu nedeniyle son dönem karaciğer hastalığı gelişen 31 aylık erkek hastaydı. Dispne ve hipoksemisi olan hasta postop bir ay yoğun bakım ünitesinde izlendi. Nakil sonrasında beraberinde portal hipertansiyon bulguları devam etmekteydi. İzleminin nakil sonrası 3. ayında hepatopulmoner sendrom bulguları düzeldi. Karaciğer nakli sorası hepatopulmoner sendroma sahip olgularda düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Portal gastropati nakil öncesinde 23 (% 28.4) olguda saptanmış iken nakil sonrasında 5 (% 6.2) olguda görüldü. Karaciğer nakli sonrasında portal gastropatili olgularda düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Karaciğer nakil öncesinde 50 (% 61,7) olguda splenomegali saptanmış olup ortalama splenomegali oranı 1.55±0.35 idi. Nakil sonrası ise splenomegali 36 olguda varken ortalama splenomegali oranı 1.37±0.27 bulundu. Nakil sonrası splenomegali olan olgularda ve ortalama dalak boyutunda azalma anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 15: Klinik bulgularının nakil öncesi ve sonrası sıklığı

	Nakil öncesi	Nakil sonrası	Anlamlılık*
Portal Hipertansiyon	51	22	p<0.001
Hepatopulmoner Sendrom	10	1	p<0.05
Portal Gastropati	23	5	p<0.001
Splenomegali	50	36	p<0.001
Özofagus Varisleri	29	7	p<0.001

* McNemar testi

Özofagus varisleri karaciğer nakli öncesinde 29 (% 35.8) olguda saptanırken bu olguların 8'i grade 1, 6'sı grade 1-2, 10'u grade 2-3, geri kalan 5'i ise grade 3-4 olarak sınıflandırıldı. Karaciğer nakli sonrasında ise 7 (% 8.6) olguda özofagus varisi mevcut olup 2'si grade 1, 2'si grade 1-2 ve 3'ü ise grade 2-3'tü. Özofagus varisli olgularda karaciğer nakli sonrası düzelme anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 16: Nakil öncesi ve sonrası değişik evrelerde özofagus varislerinin dağılımı

Özofagus Varisleri	Nakil öncesi	Nakil sonrası
Grade 1	8	2
Grade1-2	6	2
Grade 2-3	10	3
Grade 3-4	5	0

Karaciğer nakli sonrası ilk altı ay içinde 23 (% 28.3) olguda rejeksiyon saptanırken nakil sonrası ortalama rejeksiyon görülme zamanı 44 gündü. Nakil sonrası ilk 1 ay içinde kullanılan immunsupresif tedavi 67 (% 82.7) olguda prednizolon, tacrolimus iken 14 (% 17.3) olguda prednizolon, tacrolimus, MMF olmuştur.

Nakil sonrası bir ay içerisinde olguların 41'inde (% 50.6) enfeksiyon saptandı. Bu enfeksiyonların 35'i (% 85.3) bakteriyel, 3'ü mantar (% 7.3) , 3'ü (% 7.3) ise viral etkenlerle oluşmaktaydı.

Tablo 17: Nakil Sonrası 1 ay içerisinde görülen enfeksiyonlar

	Bakteriyel	Virus	Mantar	Toplam
Post LTX 1.gün	**4**	**-**	**2**	**6**
Post LTX 1.hafta	**23**	**-**	**1**	**24**
Post LTX 1.ay	**8**	**3**	**-**	**11**
Toplam	**35**	**3**	**3**	**41**

4.2 Hematolojik Bulgular

4.2.1 Genel hematolojik özellikler

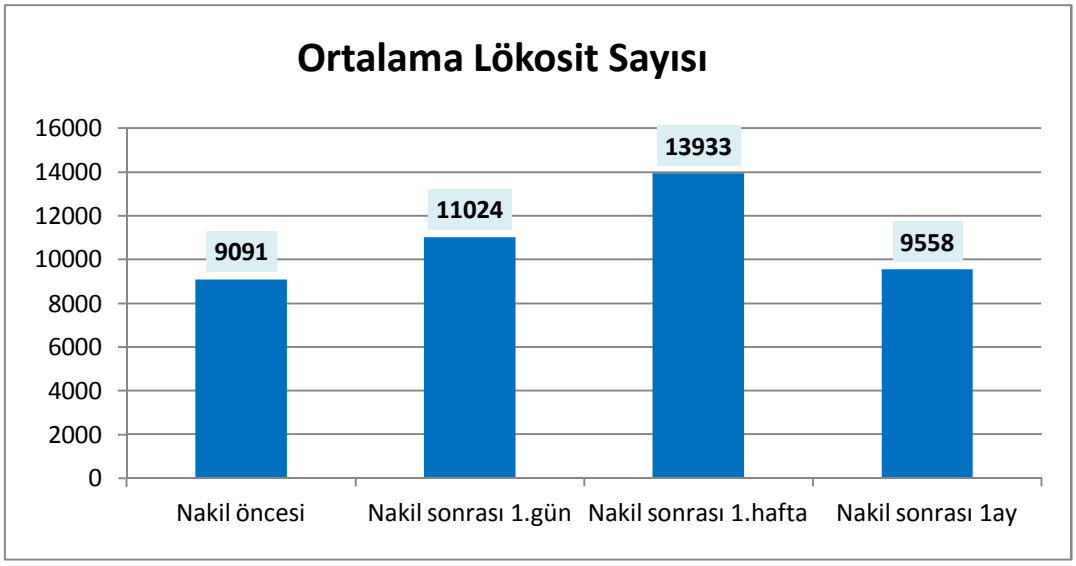
Tablo 18: Olguların hematolojik değerleri

		Mean±SD	Medyan	Minimum	Maksimum
WBC(/mm^3)	Nakil Öncesi	9091±5652	8000	1100	28700
	Post LTX 1.gün	11024±5531	10300	2300	28500
	Post LTX 1.hafta	13933±10300	11200	3100	68900
	Post LTX 1.ay	9558±8254	7900	1300	58000
MNS(/mm^3)	Nakil Öncesi	5493±4038	4100	600	16100
	Post LTX 1.gün	7934±4518	7600	1200	22300
	Post LTX 1.hafta	8935±7319	6100	1600	35800
	Post LTX 1.ay	5549±640	4100	500	48400
Lenf(/mm^3)	Nakil Öncesi	2554±1798	2100	400	8700
	Post LTX 1.gün	2242±1862	1800	230	11500
	Post LTX 1.hafta	3408±3352	2700	100	22100
	Post LTX 1.ay	2858±2209	2400	300	14200
RBC(x10^6 /mm^3)	Nakil Öncesi	3.63±0.53	3.7	2.4	4.9
	Post LTX 1.gün	3.39±0.48	3.4	2.3	4.8
	Post LTX 1.hafta	3.57±0.45	3.6	2.5	4.8
	Post LTX 1.ay	3.67±0.51	3.7	2.8	4.9
Hb(g/dl)	Nakil Öncesi	10.0±1.4	10.0	7.3	13.9
	Post LTX 1.gün	9.42±1.32	9.4	6.1	14.5
	Post LTX 1.hafta	9.75±1.20	9.6	7.3	12.9
	Post LTX 1.ay	10.2±1.56	10.2	6.7	14.2

		Mean±SD	Medyan	Minimum	Maksimum
Htc (%)	Nakil Öncesi	29.4±5.5	29	21.6	42.7
	Post LTX 1.gün	27.7±4.2	27.5	17.3	43.0
	Post LTX 1.hafta	29.17±3.7	29.2	21.9	38.1
	Post LTX 1.ay	30.8±4.6	30.6	19.1	42.8
RDV(%)	Nakil Öncesi	17.0±3.1	16	13	31
	Post LTX 1.gün	16.7±2.9	16	14	32
	Post LTX 1.hafta	16.4±2.4	16	14	28
	Post LTX 1.ay	16.4±1.9	16	13	22
PLT($x10^3/mm^3$)	Nakil Öncesi	175888±127322	137000	18000	588000
	Post LTX 1.gün	134592±111156	111000	12000	714000
	Post LTX 1.hafta	148641±138687	117000	14000	1018000
	Post LTX 1.ay	247691±173637	142000	43000	967000
MCV(fL)	Nakil Öncesi	82.1±9	82	58	105
	Post LTX 1.gün	81.8±7	83	61	96
	Post LTX 1.hafta	82.4±7	82	62	97
	Post LTX 1.ay	82.7±7	83	63	98

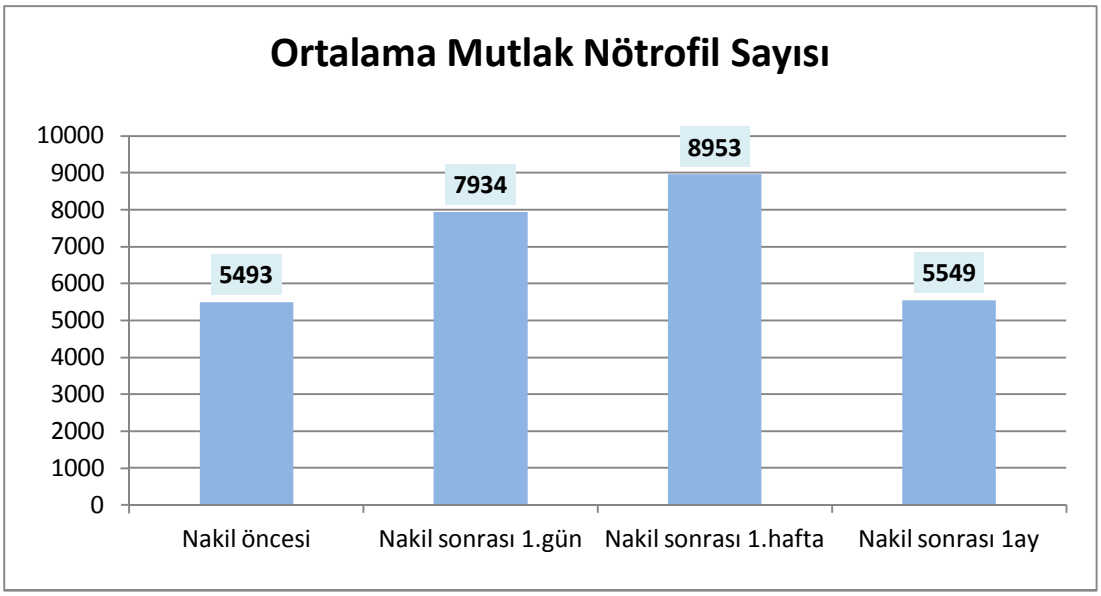
4.2.2 Lökositer seri özellikleri

Ortalama WBC değeri nakil öncesinde 9091±5652 mm³ idi. Nakil sonrası 1.gün 11024±5531 mm³, 1.hafta 13933±10300 mm³, 1.ay 9558±8254 mm³ bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında WBC değişimi anlamlı bulundu ($p<0.001$, Friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile WBC değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($p>0.05$, $r=-0.238$).



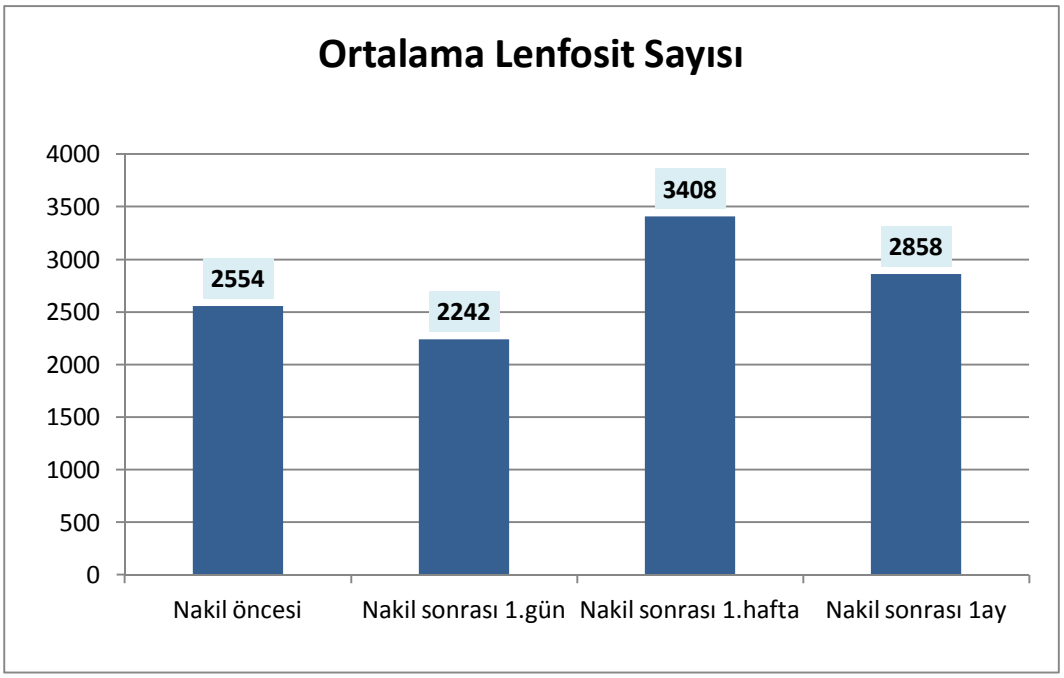
Şekil 13: Olguların dönemsel ortalama lökosit sayıları

Ortalama MNS değeri nakil öncesinde 5493±4038 mm³ saptanırken nakil sonrası 1.gün 7934±4518 mm³, 1.hafta 8935±7319 mm³, 1.ay 5549±6404 mm³ bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında MNS değişimi istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile MNS değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($P>0.005$, $R=-0.110$).



Şekil 14: Olguların dönemsel ortalama mutlak nötrofil sayıları

Ortalama lenfosit değeri nakil öncesinde 2554±1798 mm³ saptanırken nakil sonrası 1.gün 2242±1862 mm³, 1.hafta 3408±3352 mm³, 1.ay 2858±2209 mm³ bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında lenfosit değişimi istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile lenfosit değerindeki değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($P>0.005$, $R=-0.257$)



Şekil 15: Olguların dönemsel ortalama lenfosit sayıları

Lökositoz

Lökositoz nakil öncesi 9 (% 11.1) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 8 (% 9.9), 1. hafta 21 (% 25.9) ve 1. ay 7 (% 8.6) olguda görüldü. Nakil sonrası 1 ay içinde olguların %33'ünde lökositoz görüldü. Olgularda nakil öncesi lökositoz varlığı ile nakil sonrası 1.gün ve 1.ay lökositoz varlığı arasındaki ilişki istatiksel açıdan anlamlı bulunmaz ($p>0.05$) iken nakil sonrası 1.hafta lökositoz varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Nakil sonrası 1.gün lökositoz saptanan 8 olgunun 5'inde enfeksiyon görüldü. Bu enfeksiyonların 4'ü bakteriyel, 1'i ise mantar enfeksiyonuydu. Nakil sonrası 1.gün lökositoz ile enfeksiyon arasında ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$, ki kare testi). Enfeksiyon saptanan olguların lökosit sayıları ortalama 14650±6920 mm^3, median 13350 mm^3, minumum 6400 mm^3 ve maksimum 26200 mm^3saptandı.

Nakil sonrası 1.hafta 21 olguda lökositoz varken bu olguların 13'ünde enfeksiyon tespit edildi. Bu enfeksiyonların 12'si bakteriyel, 1'i ise mantar enfeksiyonuydu Nakil sonrası 1.hafta lökositoz ile enfeksiyon arasında ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Enfeksiyon saptanan olguların lökosit sayısı ortalama 17372±13264 mm^3, median 14500 mm^3, minumum 4100 mm^3 ve maksimum 68900 mm^3 saptandı.

Tablo 19: Nakil sonrası enfeksiyon saptanan olgularda lökositoz ve lökosit değerleri

	Lökositoz		Mean±SD	Medyan	Minim	Maks
	Enf* var	Enf yok				
Post LTX 1.gün	5	3	14650±6920	13350	6400	26200
Post LTX 1.hafta	13	8	17372±13264	14500	4100	68900
Post LTX 1.ay	4	3	14208±15562	8050	4100	58000

* Enf: Enfeksiyon

Nakil sonrası 1.ay lökositoz saptanan 7 olgunun 3'ünde enfeksiyon vardı. Bu enfeksiyonların 3'ü de bakteriyel enfeksiyondu. Nakil sonrası 1.ay lökositoz ile enfeksiyon arasında ilişki anlamlı bulunamadı ($p>0.05$, ki kare testi). Enfeksiyon saptanan olguların lökosit sayısı ortalama 14208±15562 mm^3, median 8050 mm^3, minimum 4100 mm^3 ve maksimum 58000 mm^3 saptandı.

Rejeksiyon görülen 23 olgunun 7 (% 30)'inde lökositoz saptandı. Bu olguların ortalama lökosit değerleri 18400 ±2450 mm^3, median 17800 mm^3, minimum 12900 mm^3 ve maksimum 25000 mm^3 saptandı.

Tablo 20: Rejeksiyon geçiren olgularda lökositoz sıklığı ve lökosit değerleri

	Lökositoz					
	Rejek (+)	Rejek (-)	Mean±SD	Medyan	Minim	Maks
Post LTX	7 (%30)	16 (%70)	18400±2450	17800	12900	25000

Lökopeni

Lökopeni nakil öncesi 17 (% 21.0) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 9 (% 11.1), 1. hafta 5 (% 6.2) ve 1. ay 16 (% 19.8) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi lökopeni varlığı ile nakil sonrası 1.gün ve 1.ay lökopeni varlığı arasındaki ilişki istatiksel açıdan anlamlı bulunmaz ($p>0.05$, McNemar) iken nakil sonrası 1.hafta lökopeni varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Nakil sonrası 1. gün lökopeni saptanan 9 olgunun hiç birinde enfeksiyon saptanmadı. Nakil sonrası dönemlerden 1.hafta lökopenisi olan 5 olgunun 1'inde, 1.ay lökopeni bulunan 16 olgunun yine 1'inde enfeksiyon tespit edildi. 1. hafta enfeksiyon saptanan olgunun batın sıvısında MRKNS üremesi oldu. Diğer hastada ise dışkı kültüründe VRE üredi. Nakil sonrası dönemlerde enfeksiyon ile lökopeni arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 21: Olgularda lökositoz ve lökopeni görülme sıklığı

	Nakil öncesi	Nakil sonrası 1.gün	Nakil sonrası 1.hafta	Nakil sonrası 1.ay
Lökositoz	9 (% 11.1)	8 (% 9.9)	21 (% 25.9)*	7 (% 8.6)
Lökopeni	17 (% 21.0)	9 (% 11.1)	5 (% 6.2)*	16 (% 19.8)

* McNemar testi $p< 0.005$

Splenomegali saptanan olguların nakil öncesi lökosit sayıları ortalama 7550±4615 mm^3, median 6650 mm^3, minumum 1100 mm^3 ve maksimum 18000 mm^3 saptandı. Splenomegali saptanan olguların nakil sonrası lökosit sayıları (1. ay) ise ortalama 8522±6024 mm^3, median 7400 mm^3, minumum 1600 mm^3 ve maksimum 35000 mm^3 saptandı.

Tablo 22: Splenomegali ve ortalama lökosit değerleri

	Lökosit değerleri		p
	Splenomegali (+)	**Sğlenomegali (-)**	
Nakil öncesi	n=50	n=30	**<0.05**
	7550±4615 (2100-16300)	11713±6390 (3200-21000)	
Nakil sonrası	n=36	n=44	**<0.05**
	8522±6024 (2800-19400)	10502±9746 (3600-58000)	

Nakil öncesi lökopeni saptanan 17 olgunun 16'sında splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi lökopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nakil sonrası lökopeni görülen 16 olgunun 10'unda splenomegali tespit edildi. Nakil sonrası lökopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p >0.05$).

Tablo 23: Olgularda lökopeni-splenomegali ilişkisi

		Splenomegali		Toplam	P*
		Var	**Yok**		
Nakil öncesi	**Lökopeni var**	16 (%32)	1 (%3)	17 (%21)	**p<0.05**
	Lökopeni yok	34 (%68)	29 (%97)	53 (%79)	
	Toplam	50	30	80	
Nakil sonrası (1.ay)	**Lökopeni var**	10 (%28)	6 (%14)	16 (%20)	**p>0.05**
	Lökopeni yok	26 (%72)	38 (%86)	64 (%80)	
	Toplam	36	44	80	

*McNemar

Nakil sonrası (1.ay) lökopeni bulunan 16 olgudan 4'ü immunsupresif tedavide prednizolan ve tacrolimusa ek olarak MMF kullandı. Lökopeni ile MMF tedavisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Nakil öncesi lökopeni saptanan 17 olgudan 14 (% 82)'ünde hem CMV hem de EBV pozitifliği saptanırken, diğer 3 (% 18) olguda ise hem CMV hem de EBV serolojisi negatifti. Lökopenisi olmayan olguların % 58'inde CMV ve EBV serolojisi pozitifken % 31'inde ise CMV veya EBV serolojisi pozitif bulundu. Nakil öncesi anemi bulunan 50 olguda CMV pozitifliği 42 (% 84) olguda ve EBV pozitifliği 36 (% 72) olguda varken her ikisinin birden pozitifliği ise 34 (% 68) olguda saptandı. Anemi saptanmayan olguların %55'inde CMV ve EBV serolojisi pozitifken % 32'inde ise CMV veya EBV serolojisi pozitif bulundu. Nakil öncesi trombositopeni bulunan 41 olgunun 34 (% 82)'ünde CMV, 33 (% 80)'ünde EBV seropozitifliği görülürken hem CMV hem de EBV pozitifliği 30 (% 73) olguda vardı. Trombositopenisi bulunmayan olguların % 53'ünde CMV ve EBV serolojisi pozitifken % 32'sinde ise CMV veya EBV serolojisi pozitif bulundu. Olgularda Nakil öncesi ve nakil sonrası dönemlerde lökopeni, anemi ve trombositopeni varlığı ile CMV, EBV ve hem CMV hem de EBV seropozitifliği arasındaki ilişki anlamlı idi ($p<0.05$).

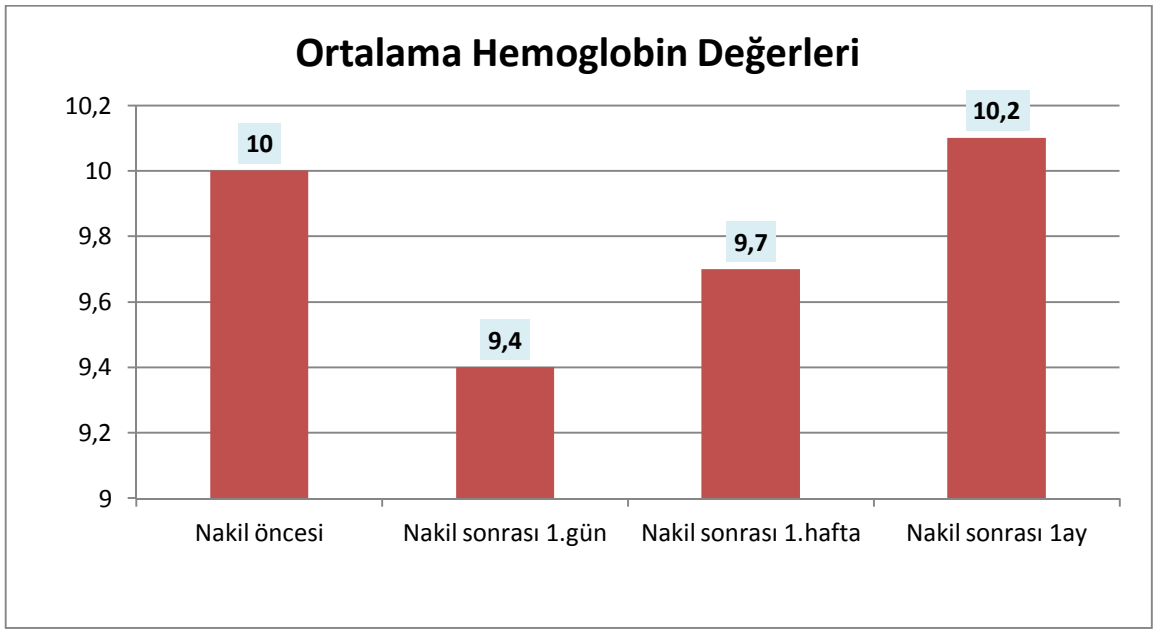
Tablo 24: Nakil öncesi ve sonrası sitopeni bulunan olgularda CMV-EBV seropozitifliği

		CMV (+)	EBV (+)	CMV ve EBV (+)	CMV veya EBV (+)
Lökopeni	Nakil Öncesi	%82	%82	%82	%82
	Post LTX 1.gün	%77	%77	%66	%89
	Post LTX 1.hafta	%40	%20	%20	%40
	Post LTX 1.ay	%72	%72	%75	%87
Anemi	Nakil Öncesi	%84	%72	%68	%88
	Post LTX 1.gün	%84	%65	%63	%85
	Post LTX 1.hafta	%86	%72	%66	%91
	Post LTX 1.ay	%80	%60	%56	%84
Trombositopeni	Nakil Öncesi	%82	%80	%73	%87
	Post LTX 1.gün	%80	%62	%62	%80
	Post LTX 1.hafta	%79	%66	%63	%82
	Post LTX 1.ay	%89	%78	%73	%93

4.2.3 Eritrositer seri özellikleri

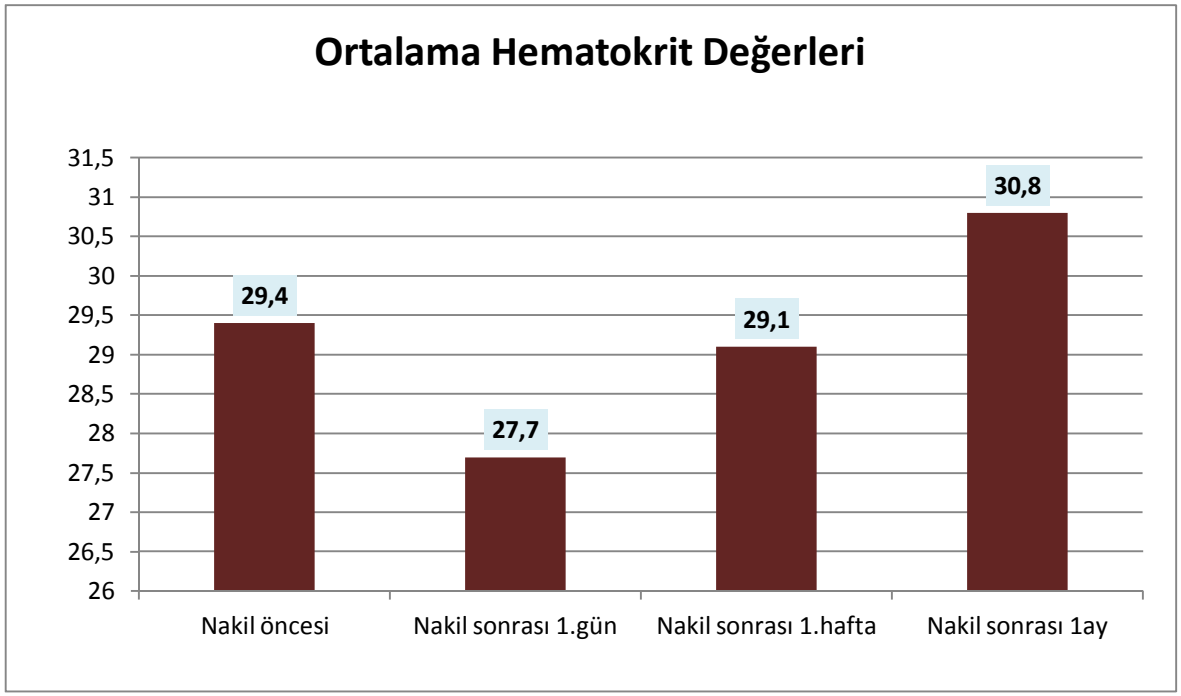
Ortalama RBC değeri nakil öncesinde 3.63±0.53x10^6/ mm^3 saptanırken nakil sonrası 1.gün 3.39±0.48x10^6 / mm^3, 1.hafta 3.57±0.45x10^6/ mm^3, 1.ay 3.67±0.51x10^6/ mm^3 bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında RBC değişimi istatiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$, Friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile RBC değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($P>0.005$, $R=-0.113$).

Ortalama Hb değeri nakil öncesinde 10.0±1.4 g/dl saptanırken nakil sonrası 1.gün 9.42±1.32 g/dl, 1.hafta 9.75±1.20 g/dl, 1.ay 10.2±1.56 g/dl bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında Hb değişimi istatiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$, Friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile Hb değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($P>0.005$, $R=0.059$).



Şekil 16: Olguların dönemsel ortalama hemoglobin değerleri

Ortalama Htc değeri nakil öncesinde % 29.4±5.5 saptanırken nakil sonrası 1.gün % 27.7±4.2, 1.hafta % 29.17±3.7, 1.ay % 30.8±4.6 bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında Htc değişimi istatiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$, friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile Htc değişimi arasındaki ilişki korele bulunamadı ($P>0.005$, $R=0.214$).



Şekil 17: Olguların dönemsel ortalama hematokrit değerleri

Ortalama RDV değeri nakil öncesinde % 17.0±3.1 saptanırken nakil sonrası 1.gün % 16.7±2.9, 1.hafta % 16.4±2.4, 1.ay % 16.4±1.9 bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında RDV değişimi istatiksel açıdan anlamlı değildi. ($p>0.05$, Friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile RDV değişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($P>0.005$, $R=0.052$)

Ortalama MCV değeri nakil öncesinde 82.1±9 fL saptanırken nakil sonrası 1.gün 81.8±7 fL, 1.hafta 82.4±7 fL, 1.ay 82.7±7 fL bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında MCV değişimi istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$, Friedman). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile MCV değişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($P>0.005$, $R=0.027$)

Anemi

Anemi nakil öncesi 50 (% 61.7) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 63 (% 77.8), 1. hafta 51 (% 63.0) ve 1. ay 41 (% 50.6) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi anemi varlığı ile nakil sonrası 1.gün ve 1.ay anemi varlığı arasındaki ilişki istatiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0.05$) iken nakil sonrası 1.hafta anemi varlığı arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo25: Olgularda anemi görülme sıklığı

		Nakil Öncesi	Nakil Sonrası (1.ay)
Anemi	**Tüm olgular**	50 (% 62)	41 (% 51)
	Sp* var	36 (% 72)	19 (% 53)
	Sp* yok	14 (% 28)	22 (% 47)
	MMF var		8 (% 20)
	MMF yok		33 (% 80)

Sp*:Splenomegali

Nakil öncesi anemi saptanan 50 olgunun 36'sında splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi anemi ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nakil sonrası anemi (1.ay) görülen 41 olgunun 19'unda splenomegali tespit edildi. Nakil sonrası anemi ile splenomegali arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p >0.05$).

Tablo 26: Olgularda anemi-splenomegali ilişkisi

		Splenomegali		Toplam	P
		Var	**Yok**		
Nakil öncesi	**Anemi var**	36 (%72)	14 (%47)	50	**p<0.05**
	Anemi yok	14 (%28)	16 (%53)	30	
	Toplam	50	30	80	
Nakil sonrası (1.ay)	**Anemi var**	19 (%53)	22 (%50)	41	**p>0.05**
	Anemi yok	17 (%47)	22 (%50)	39	
	Toplam	36	44	80	

Splenomegali saptanan anemili olguların nakil öncesi hemoglobin değerleri ortalama 9.7±1.4 g/dl, median 9.7 g/dl, minumum 7.3 g/dl ve maksimum 13.9 g/dl saptandı. Splenomegali saptanan olguların nakil sonrası hemoglobin değerleri (1. ay) ise ortalama ortalama 10.1±1.5 g/dl, median 10.1 g/dl, minumum 8.2 g/dl ve maksimum 13.3 g/dl saptandı.

Tablo 27: Splenomegali ve ortalama hemoglobin değerleri

	Hemoglobin değerleri		p
	Splenomegali (+)	Splenomegali (-)	
Nakil öncesi	n=50	n=30	**<0.05**
	9.7±1.4	10.4±1.4	
Nakil sonrası	n=36	n=44	**>0.05**
	10.1±1.5	10.2±1.6	

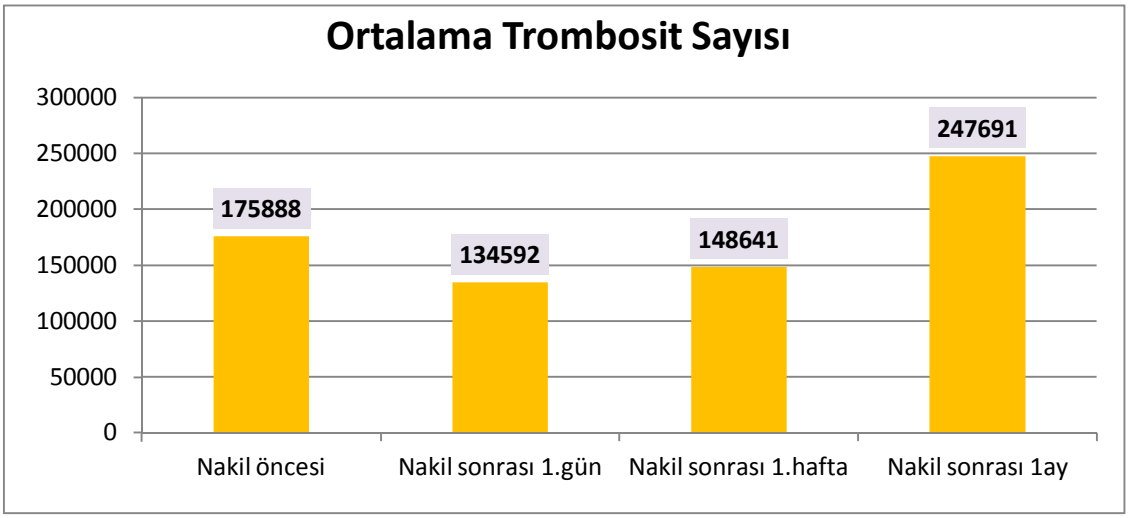
Nakil sonrası (1.ay) anemi bulunan 41 olgudan 8'i immunsupresif tedavide prednizolan ve tacrolimusa ek olarak MMF kullandı. Anemi ile MMF tedavisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p >0.05).

Polisitemi

Olgularımızda polistemi nakil öncesi ve sonrası dönemlerde saptanmadı.

4.2.4 Trombositer seri özellikleri

Ortalama PLT değeri nakil öncesinde 175888±127322 mm^3 saptanırken nakil sonrası 1.gün 134592±111156 mm^3, 1.hafta 148641±138687 mm^3, 1.ay 247691±173637 mm^3 bulundu. Nakil öncesi ve sonrasında PLT değişimi istatiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.001). Nakil sonrası splenomegali boyutlarındaki değişim ile PLT değişimi arasındaki anlamlı bir ilişki bulunamadı (P>0.005, R=0.196)



Şekil 18: Olguların dönemsel ortalama trombosit değerleri

Trombositoz

Trombositoz nakil öncesi 3 (% 3.7) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 2 (% 2.5), 1. hafta 1 (% 1.2) ve 1. ay 9 (% 11.1) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi trombositoz varlığı ile nakil sonrası trombositoz varlığı arasındaki ilişki 1.gün ve 1. hafta istatiksel açıdan anlamlı bulunamazken ($p>0.05$) 1. ay anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Trombositopeni

Trombositopeni nakil öncesi 41 (% 50.6) olguda saptanırken nakil sonrası 1. gün 52 (% 64.2), 1. hafta 53 (% 65.4) ve 1. ay 19 (% 23.5) olguda görüldü. Olgularda nakil öncesi trombositopeni varlığı ile nakil sonrası 1.gün ve 1. ay trombositopeni varlığı arasındaki ilişki istatiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0.05$) nakil sonrası 1.hafta trombositopeni varlığı arasındaki ilişki sınırda saptandı ($p=0.05$).

Tablo 28: Olgularda trombositoz ve trombositopeni görülme sıklığı

	Nakil öncesi	Nakil sonrası 1.gün	Nakil sonrası 1.hafta	Nakil sonrası 1.ay
Trombositopeni	41 (% 50.6)	52 (% 64.2)*	53 (% 65.4)	19 (% 23.5)*
Trombositoz	3 (% 3.7)	2 (% 2.5)	1 (% 1.2)	9 (% 11.1)*

* McNemar testi $p< 0.005$

Nakil öncesi trombositopeni saptanan 41 olgunun 32'sinde splenomegali mevcuttu. Nakil öncesi trombositopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nakil sonrası trombositopeni (1.ay) görülen 19 olgunun 12'sinde splenomegali tespit edildi. Nakil sonrası trombositopeni ile splenomegali arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p >0.05$).

Tablo 29: Olgularda trombositopeni-splenomegali ilişkisi

		Splenomegali		Toplam	P
		Var	Yok		
Nakil öncesi	**Trombositopeni var**	32 (% 64)	9 (% 30)	41	**p<0.05**
	Trombositopeni yok	18 (% 36)	21 (% 70)	39	
	Toplam	50	30	80	
Nakil sonrası (1.ay)	**Trombositopeni var**	12 (% 33)	7 (% 16)	19	**p>0.05**
	Trombositopeni yok	24 (% 67)	37 (% 84)	61	
	Toplam	36	44	80	

Splenomegali saptanan trombositopenili olguların nakil öncesi trombosit değerleri ortalama 131300±93152 mm^3, median 104500 mm^3, minimum 22000 mm^3 ve maksimum 467000 mm^3 saptandı. Splenomegali saptanan trombositopenili olguların nakil sonrası trombosit değerleri ise ortalama 204361±144858 mm^3, median 170500 mm^3, minimum 47000 mm^3 ve maksimum 695000 mm^3 saptandı.

Tablo 30: Splenomegali ve ortalama trombosit değerleri

	Trombosit değerleri		p
	Splenomegali (+)	**Splenomegali (-)**	
Nakil öncesi	n=50	n=30	**<0.05**
	131300±93152 (18000-409000)	245066±144432 (75000-588000)	
Nakil sonrası	n=36	n=44	**<0.05**
	204361±144858 (43000-548000)	269340±168475 (102000-967000)	

Nakil sonrası (1.ay) trombositopeni bulunan 19 olgudan 5'inde immunsupresif tedavide prednizolan ve tacrolimusa ek olarak MMF kullanıldı. Trombositopeni ile MMF tedavisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p >0.05).

Tablo 31: Mikofenolat mofetil kullanımının posttransplant 1. ayda sitopeni ile ilişkisi

	Lökopeni		**Anemi**		**Trombositopeni**	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
MMF var (N=14)	4	10	8	6	5	9
MMF yok (N=67)	12	55	33	34	14	53
Toplam	16	65	41	40	19	62

5. TARTIŞMA

Nakil öncesi primer hastalık, hipersplenizm veya siroza bağlı ortaya çıkabilen hematolojik bulgular, hastalığın morbidite ve mortalitesini etkilemekte ve nakil sonrası düzelmesi beklenmektedir. Karaciğer naklinden sonra enfeksiyonlar, immunsupresif ilaçlar ve splenomegali varlığı hematolojik bulguları etkilemektedir.

Çalışma grubumuz çoğunluğu erkek cinsiyette (% 67.9) ve canlı vericiden (% 76.5) nakil olmuş olgulardan oluşmaktaydı. Nakil olma yaşı medyan 54 aydı ve nakil nedenlerinin çoğunluğunu hipersplenizmin eşlik ettiği kolestatik karaciğer hastalıkları (% 37), metabolik nedenli karaciğer hastalıkları (% 19.7) ve kriptojenik siroz (% 13.5) oluşturmakta idi (Tablo 13). Bizim verilerimize benzer olarak Amerika ve Kanada kaynaklı çalışmalarda nakil endikasyonunun % 55'ini kolestatik karaciğer hastalıkları oluşturmaktaydı. [13]. Ülkemizde ise çocuk karaciğer nakillerinin Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nde % 40'nı kolestatik karaciğer hastalıkları [15] ve Başkent Üniversitesi'nde % 25'ini biliyer atrezili hastalar oluşturmaktaydı [7]. Bizim hasta grubumuzda kolestatik karaciğer hastalıkları ülkemizden bildirilen diğer oranlara benzer olup Amerika ve Kanada'nın serilerindekinden hafifçe düşüktür. Hasta serimizdeki olguların büyük kısmının child skoru evresi C (%57), PELD skoru ise medyan 20 idi.

Karaciğer nakli öncesi ve sonrası geçirilen bazı viral enfeksiyonların sitopeni yaptığı bilinmektedir. Özellikle CMV ve EBV gibi hepatotropik virüslerin yaptığı enfeksiyonlarda sitopeni daha sık görülmektedir [75,82,89]. Nakil alıcılarında CMV ve EBV serolojisi nakil sonrası enfeksiyon ve komplikasyonlar açısından önem taşır. Çalışmamızda nakil öncesi lökopeni, anemi ve/veya trombositopeni bulunan olguların çoğunluğunda CMV ve EBV seropozitif olarak saptadık. Son dönem karaciğer hastalarında hipersplenizme bağlı sitopeni sık bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [43]. Ayrıca bu hastaların hücresel immunitesinin zayıflaması sonucu [41] CMV ve EBV enfeksiyonlarına yatkınlık artmakta ve seropozitif hasta sayısı çoğalmaktadır. Bundan dolayı CMV ve EBV seropozitifliği ile sitopeni birlikteliğinin son dönem karaciğer hastalığına bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmekte olup eş zamanlı olarak viral DNA ölçümleri ile yapılacak prospektif çalışmalar, virusların sitopeni gelişimindeki rolü konusunda daha fazla yol gösterici olabilir.

Son dönem karaciğer hastalığı bulunan nakil adaylarında portal hipertansiyon ve portal hipertansiyona sekonder gelişen splenomegali, hepatopulmoner sendrom, portal gastropati ve

özofagus varis kanamaları mortalite ve morbidite üzerinde son derece önemli rol oynamaktadır. Portal hipertansiyon radikal bir tedavi yöntemi olan karaciğer nakli sonrası çoğu hastada düzelir [(99)]. Çalışmamızda nakil öncesi 51 (% 63) olguda portal hipertansiyon saptanmış olup nakil sonrası 1. ay 22 (% 27.2) olguda devam ettiği görülmüştür. Olgularımızda karaciğer nakli sonrası erken dönemde portal hipertansiyon ve portal hipertansiyona ikincil gelişen klinik bulgularda hızlı bir düzelme görülmüştür.

Karaciğer sirozlu olgularda hipersplenizm sık rastlanılmakta bu da siroza ikincil gelişen büyümüş dalak tarafından kanın şekilli elemanlarının yıkılması sonucu oluşmaktadır. Karaciğer nakil sonrası dalak boyutları küçülmektedir [(43)]. Çalışmamızda nakil öncesi splenomegali bulunan olguların % 28 inde nakil sonrası 1. ay dalak boyutları yaşa göre normal sınırlardaydı. Ayrıca tüm splenomegali olgularında dalak boyutunda azalma saptandı. Fakat % 72 olguda splenomegali devam etmekteydi. Bu durumun karaciğer nakli sonrası 1. ay erken dönem dalak boyutlarını değerlendirdiğimizden dolayı olabileceğini düşündük. Literatürde *Chikamori ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada karaciğer nakli sonrası 4-40 ay arasında dalak boyutlarına bakmışlar ve olgularının çoğunluğunda splenomegalinin devam ettiğini saptamışlar. Bu durumun dalak vaskülopatisi ve kronik konjesyona bağlı kırmızı pulpadaki küçük venöz sinüslerin artışına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir [(100)]. Splenomegalinin posttransplant dönemde devam etmesi, nakil sonrası sitopeni varlığına katkıda bulunuyor olabilir. Bu bağlamda nakil sonrası splenomegalisi olan çocuklarda trombositopeni ve lökopeni oranı splenomegalisi olmayanlardan yüksek görülmesine karşın (% 33'e karşılık % 16 ve % 28'e karşılık % 14), bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Karaciğer sirozlu hastalarda portosistemik kollaterallerin en önemlisi özofagus varisleridir. Ayrıca karaciğer nakli sonrası varis ve portal gastropatiye bağlı kanama riski önemli derecede azalmaktadır [(101)]. Olgularımızda nakil öncesi % 35' inde özofagus varisi, %28'inde portal gastropati vardı. Nakil sonrası ise %8'inde özofagus varisi, % 6'sında portal gastropati olduğu ve anlamlı derecede azaldığı görüldü. Beraberinde özofagus varis boyutlarında önemli ölçüde azalma olmuştur. Nakil sonrası çalışma grubu hastalarımızda varis kanaması saptanmamıştır.

Rejeksiyon, karaciğer naklinden sonra oldukça sık görülen bir komplikasyondur; çoğu kez immunsupresif ilaçların yeniden düzenlenmesiyle etkili şekilde tedavi edilir [(102)]. Çalışma grubu olgularımızda karaciğer nakli sonrası % 28 'inde rejeksiyon saptandı. Bu olguların %

60'ının almış oldukları immunsupresif tedaviye MMF eklenmiştir. Rejeksiyon yaşayan hastalarımızda nakil sonrası ilk 6 ay içinde ikinci bir rejeksiyon atağı gelişmedi.

Anemi karaciğer nakli sonrası sık görülen bir sorundur. Literatürde özellikle ülkemiz verilerinde karaciğer nakli sonrası gözlenen aneminin sıklığı ve nedenleri konusunda yayınlanmış kapsamlı herhangi bir çalışma ve bilgi bulunmamakta olup bu bulguların posttransplant dönemdeki klinik ve hematolojik anlamı çok net bilinmemektedir. Kronik hastalık anemisi, böbrek fonksiyon bozukluğu, immünsupresif ilaçlar ve eritropoetin disregülasyonu gibi çeşitli faktörler solid organ nakli alıcılarında olası etiyolojik faktörler olarak öne sürülmüştür. Kronik karaciğer hastalığı olan olgularda kronik anemi sıklığı % 75 gibi çok yüksek oranlarda bulunmuştur [(103)]. Karaciğer nakli sonrası (6 ay ve sonrası) ise California Üniversitesi Tıp Merkezi Pediatrik Karaciğer Kliniği'nin retrospektif kesitsel incelemesinde anemi sıklığı %28 olarak tespit edilmiştir [(71)]. Bizim çalışmamızda nakil öncesi % 61.7 olguda anemi saptanırken nakil sonrası 1,gün % 77.8, 1. hafta % 63, 1. ay % 50.6 bulundu. Hasta grubumuzda posttransplant 1.gün anemi sıklığının yüksek oluşu operasyona bağlı kanama veya göreceli hipervolemi ile açıklanabilir. Nakil sonrası hipervoleminin düzelmesiyle birlikte erken dönemde (1.ay) anemi sıklığında anlamlı derecede azalma saptadık. Olgularımızın ortalama Hb değerleri nakil öncesi 10.0 g/dl nakil sonrası 1. gün 9.4 g/dl, 1. ayda 10.2 g/dl idi. Bu da görüşümüzü desteklemektedir.

Splenomegali ve sirozun periferik kan hücrelerine etkisi ilk defa 1894'te *Banti* tarafından tanımlanmış hipersplenizm sonucu özellikle trombositopeni olmak üzere anemi, nötropeni gelişebileceği bildirilmiştir [(104)]. Çalışma grubunda nakil öncesi anemi bulunan olguların % 72 sinde splenomegali tespit edildi; bu oran anemisi olmayanlardaki % 47'lik orandan anlamlı olarak yüksekti. Nakil sonrası ise anemisi olmayanlardakine benzer şekilde anemi bulunan olguların % 46'sında splenomegali bulundu. Bu bulgu, hipersplenizmin karaciğer nakli öncesinde anemi gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktör olmasına karşın posttransplant dönemde önemini yitirdiğini düşündürmektedir.

Genellikle rejeksiyon tedavisinde, bazen de böbrek koruyucu amaçla primer immunsupresif tedavi protokolünde tedavisinde kullanılan MMF antiproliferatif etkisini kemik iliğinde de göstererek anemi, lökopeni ve trombositopeni yapabilmektedir [(53)]. Olgularımızın nakil sonrası %17'sinde MMF kullanımı mevcuttu. Nakil sonrası periferik kan hücreleri üzerine etkisini araştırdığımızda MMF kullanan hastaların % 57'sinde anemi, % 35'inde trombositopeni ve % 28 'inde lökopeni

saptandı. MMF kullanmayan olgularda ise benzer şekilde % 49'unda anemi, % 20'sinde trombositopeni ve % 17'sinde lökopeni mevcuttu. Bu veriler bize MMF kullanımının çalışma grubumuzda anemi, lökopeni ve trombositopeni üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürdü.

Hematolojik bozukluklardan bir diğeri olan lökopeni hasta ve greft sağkalımı üzerine önemli etkisi olabilen bir laboratuar bulgusudur. Organ nakli sonrası yaygın sorunlardan biri olan lökopeni durumu enfeksiyon riskini arttırabileceği gibi, immunsupresif ilaç dozlarının azaltılmasını gerektirerek optimal immunsupresyonu da güçleştirebilir. Bu durum sonucu gelişebilecek yetersiz immunsupresyon ve ağır enfeksiyonlar greft yetmezliğine hatta hastanın kaybına yol açabilmektedir. *Karakuş ve arkadaşlarının* erişkin karaciğer alıcılarında yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli sonrası 10 aylık izlem sürecinin herhangi bir döneminde hastaların % 26'sında lökopeni saptamışlar [82]. Çalışmamızda ise lökopeni sıklığı nakil öncesi % 21 iken nakil sonrası 1. gün % 11.1, 1. hafta % 6.2 ve 1. ay % 19.8 idi. Nakil sonrası 1. ay lökopeni sıklığındaki artış, bu dönem bakteriyel enfeksiyonların azalarak yerini viral enfeksiyonlara bırakmasının etkisi olabileceğini düşündürdü (şekil 7).

Nakil öncesi lökopeni bulunan olguların % 94'ünde splenomegali varken lökopeni olmayanlarda splenomegali oranı % 53 idi. Bu bulgu nakil öncesi lökopeni varlığının olguların büyük çoğunluğunda hipersplenizm etkisiyle oluştuğunu düşündürmektedir. Nakil sonrası ise lökopeni bulunan olguların % 62.5'inde, lökopenisi olmayanların % 40.6'sında splenomegali vardı. Öte yandan posttransplant dönemde splenomegalisi olanlarda lökopeni sıklığının splenomegalisi olmayanlardan iki kat fazla gözükmesi (% 28'e karşılık % 14) nakil sonrası da hipersplenizmin lökopeniye katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Lökositoz, karaciğer nakli sonrası çoğunlukla enfeksiyon ve steroid tedavisine bağlı oluşabilen ve sık karşılaşılan bir durumdur. Daha sık olarak bakteriyel enfeksiyonlarda görülebileceği gibi virus, mantar ve parazit enfeksiyonlarında da saptanabilir. Karaciğer nakli sonrası erken dönemde lökositoz enfeksiyonların yanı sıra postoperatif kan kaybı, ameliyat sırasında endotoksemi, kortikosteroidlerin indüksiyon dozu, major cerrahiye bağlı stress gibi etkenlerle de açıklanabilir. *Singh ve arkadaşları* hastaların % 70'inde karaciğer nakil sonrası üç yıl içerisinde herhangi bir dönemde lökositoz görüldüğünü bildirmişlerdir [81]. Çalışmamızda lökositoz sıklığı nakil öncesi % 11.1 iken nakil sonrası 1. gün % 9.9, 1. hafta % 25.9 ve 1. ay % 8.6 idi. Nakil sonrası 1 ay içinde olguların % 33'ünde lökositoz vardı. Nakil sonrası 1. haftada lökositoz

sıklığında anlamlı bir artış saptandı. Lökositoz saptanan olguların % 61'inde enfeksiyon tespit edildi. Nakil sonrası bir ay içerisinde saptanan enfeksiyonlarda % 85.3 bakteriyel, % 7.3 mantar, % 7.3 viral etkenler saptandı. Lökositoz bizim çalışmamızda da bakteriyel enfeksiyonlarda daha sık olarak görüldü. Çalışmamızda lökositozun, diğer nedenlerin dışlandığı % 11 olguda rejeksiyon sonrası tedavide kullanılan steroid etkisiyle oluştuğu düşünüldü. Çalışma grubumuzda 6 olguda postoperatif kanama görüldü. Olguların sadece birinde diğer nedenlerin dışlandığı lökositoz görüldü.

Son dönem karaciğer hastalarında oluşan hepatik fibroz ve portal venöz sisteme ulaşan splankik kan akımının artması sonucunda hipersplenizm ve trombositopeni yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca trombositopeni, karaciğer nakline rağmen persiste edebilmekte ve kanama eğilimiyle ilişkili morbidite sıklığını arttırarak postoperatif seyri zorlaştırmaktadır. *Honda ve arkadaşlarının* yaptığı 76 olguluk bir çalışmada nakil sonrası 2. hafta ve 1. yılda trombositopeni sıklığı araştırılmış ve sırasıyla % 28.9 ve % 17.7 bulmuşlar [(105)]. Çalışma grubumuzda trombositopeni sıklığı nakil öncesi % 50.6 iken nakil sonrası 1. günde % 64.2, 1. haftada % 65.4 ve 1. ayda % 23.5 olarak bulundu. Karaciğer nakli sonrası 1.ayda trombositopeni sıklığı belirgin olarak azalmıştı. Bu da bize hemodilüsyon, enfeksiyon gibi erken postoperatif dönemi ilgilendiren durumların erken dönemde trombositopeni gelişimine katkıda bulunduğunu ve 1.aydan itibaren hipersplenizmin gerilemesiyle trombositopeni sıklığının azaldığını düşündürdü.

Literatürde karaciğer nakli sonrası persiste trombositopeni olguları bildirilmiş olup özellikle canlı vericiden karaciğer nakillerinde yetersiz greft boyutu ve portal hipertansiyonun bu durumdan sorumlu olabileceği ileri sürülmüşse de bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır [(90)].

Çalışma grubu olgularımızda ortalama trombosit değeri nakil öncesinde 175888±127322 olarak saptanırken nakil sonrası 1.ayda 247691±173637 olarak bulundu. Karaciğer nakli sonrası trombositopeni sıklığında düşmeye paralel ortalama trombosit sayımında anlamlı artış saptandı.

Nakil öncesi trombositopeni bulunan olguların % 78'inde splenomegali saptandı. Nakil sonrası ise trombositopeni bulunan olguların % 64'ünde splenomegali vardı. Nakil sonrası splenomegalinin düzelmesiyle ilişkili trombositopeni sıklığında azalma bulundu.

Literatür verilerine göre portal hipertansiyon derecesi ile dalak büyüklüğü arasında bir ilişki yokken dalak boyutlarında artma ile hipersplenizm derinleşmekte periferik kan hücrelerinde yıkım artmaktadır [42,43]. Biz çalışmamızda portal hipertansiyon derecesi ile dalak büyüklüğü arasındaki ilişkiyi değerlendirmedik. Ancak nakil öncesi ve sonrası dalak boyutlarındaki değişimin hematolojik bulgulara etkisi araştırıldığında; görünürde splenomegalisi olan çocuklarda, anemi sıklığı splenomegalisi olmayanlardan farklı değilken, lökopeni ve trombositopeni sıklığı belirgin olarak artmış olsa da, olasılıkla olgu sayısının azlığından, bu fark istatiksel anlamlılığa ulaşamıyordu. Bu durum, bize nakil sonrası hipersplenizmin hafiflemesi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Trombositoz, çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilmekte daha çok reaktif olarak görülmektedir. Reaktif trombositozun karaciğer nakli sonrası sıklığı, doğal seyri ve etkileri henüz tam bilinmemektedir. *Seth ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli sonrası 7.gün ile 8.hafta arasında hastaların % 14.7 sinde trombositoz saptanmıştır [85]. Karaciğer nakli sonrası reaktif trombositozun en sık rastlanılan nedenleri enfeksiyon, malignite, postsplenektomi, kronik enflamasyon, kanama yer almaktadır. Çalışma grubumuzda trombositoz nakil öncesi % 3.7 olguda saptanırken nakil sonrası 1. günde % 2.5, 1. haftada % 1.2 ve 1. ayda % 11.1 olguda görüldü. Nakil öncesi trombositoz saptanan 3 olgunun trombosit sayıları $500x10^3$ mm^3 – $600x10^3$ mm^3 arasında ve tanıları Crigler Najjar sendromu, hepatoblastom, byler hastalığı idi. Nakil öncesi splenektomi yapılan bir olgumuzda nakil sonrası 1.günden itibaren trombositoz saptandı. Bu olgunun trombosit değerleri 1. gün $714x10^3$ mm^3, 1. hafta $1018x10^3$ mm^3 ve 1. ay $855x10^3$ mm^3'tü. Yüksek trombosit değerlerine sahip olan olgumuza birinci hafta düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte aspirin tedavisi başlanmıştı. İzleminde trombotik komplikasyon yaşanmadı. Olgularımızda nakil sonrası 1.ay trombositoz sıklığında artış azalan hipersplenizm etkisi ve nakil sonrası trombopoetin artışına bağladık. Nakil sonrası dönemde trombositoz bulunan sadece 1 olguda enfeksiyon saptandı.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Karaciğer nakli öncesi anemi, lökopeni ve trombositopeni sık görülen hematolojik sorunlardır. Hipersplenizm ve splenomegali nakli öncesinde anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktördür.

Nakil öncesi lökositoz ve trombositoz ise seyrek bulunurken polisitemi pek görülmeyen bir hematolojik bulgudur.

Karaciğer nakli sonrası anemi sıklığı erken dönemde (1.gün % 77.8) artarken hafifleyen hipersplenizmin etkisiyle 1. ay (% 50.6) anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca nakil öncesi anemi sıklığında belirleyici rolü olan splenomegalinin nakil sonrası dönemde önemini kaybettiği görülmüştür.

Nakil sonrası lökopeni sıklığı erken dönemde (1. gün % 11.1 ve 1. hafta % 6.2) hipersplenizm etkisinin hafiflemesiyle azalırken 1.ay (% 19.8) tekrar nakil öncesi düzeylere yükselmiştir. Bu durum, 1. ay civarında bakteriyel enfeksiyonların yerine viral enfeksiyonların alması veya immunsupresif ajanların kemik iliğine etkilerinin ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bu konuda, izlem süresinin fazla olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nakil sonrası trombositopeni sıklığı ise erken dönemde trombosit yıkımının artması, hemodilüsyon, infeksiyon gibi durumlara bağlı (1. gün % 64.2 ve 1. hafta % 65.4) artarken 1.ay (% 23.5) hipersplenizmin düzelmesiyle belirgin azalmıştır.

Nakil sonrası lökositoz sıklığında 1. haftada (% 25.9) anlamlı bir artış saptandı. Steroid kullanımı, rejeksiyon gibi birçok neden lökositoz nedenleri arasında akla gelebilirse de ilk bir ayda lökositozun önde gelen nedeni enfeksiyondur. Nakil sonrası enfeksiyonlar arasında ilk bir ay içerisinde bakteriyel enfeksiyonlar (% 85.7) ön sırada yer almaktadır.

Nakil sonrası daha çok reaktif olarak görülen trombositozun sıklığında ise 1. ayda (%11.1) azalan hipersplenizm etkisine bağlı anlamlı bir artış saptandı.

CMV ve EBV seropozitifliği karaciğer nakli öncesinde lökopeni, anemi ve trombositopeni sıklığını arttırmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması ve posttransplant dönemde aktif infeksiyonu gösterecek şekilde düzenli viral DNA düzeyi kayıtlarının

olmaması nedeniyle viral infeksiyonların posttransplant dönemde hematolojik değerlere etkisi konusunda verilerimize dayanarak kanıta dayalı yorum yapılması mümkün olamamıştır.

7. KAYNAKLAR:

1. Tobin GR, Breidenbach WC 3rd, Ildstad ST. The history of human composite tissue allotransplantation. Transplant Proc 2009; 41:466-471.

2. Starzl TE. Liver transplantation. Gastroenterology 1997; 112: 288-291

3. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet 1988;19:617-619.

4. Spada M, Riva S, Maggiore G, et al. Pediatric liver transplantation. World J Gastr 2009; 15:648- 674.

5. Yuan JZ, Ye QF, Zhao LL, Ming YZ, Sun H, Zhu SH, Huang ZF, Wang MM. Preoperative risk factor analysis in orthotopic liver transplantation with pretransplant artificial liver support therapy. World J Gastroenterol 2006;12:5055-9.

6. Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, et al. Toward 300 liver transplants a year. Surg Today 2009; 39: 367-373.

7. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, et al. Pediatric liver transplant: results of a single center. Exp Clin Transplant 2008;6:7-13.

8. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. Am J Transplant 2003;3:334-339

9. Goss JA, Shackleton CR, Swenson K, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11-year, single-center experience. Ann Surg 1996;224:276-284.

10. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. Arch Dis Child. 2007;92:1132-5.

11. Jung E, Park WH, Choi SO. et al. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy. J Korean Surg Soc 2011;8:271-275

12. Nagral S, Muiesan P, Vilca-Melendez H, et al. Liver transplantation for extra hepatic biliary atresia. Tohoku J Exp Med 1997;181:117-127

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: 284-349

14. Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T, Ganschow R, Bicak T, Wilms C, et al. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. Transplantation 2005; 79: 1206-9.

15. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M,et al. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: single center experience. Pediatr Transplant 2005; 9: 723-728.

16. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010;9:570-578.

17. Shneider BL. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: The evolving role of genotyping. Liver Transpl 2009 ;15:565-566.

18. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. Transplantation 2003;75:2147-50.

19. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. Am J Transplant 2003;3:334-339.

20. Farese S, Trost N, Candinas D, et al. Early renal failure after domino hepatic transplantation using the liver from a compound heterozygous patient with primary hyperoxaluria. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2557-60

21. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis medical treatment vs. transplantation: the king's experience. Liver Transpl 2005;11:1417-24.

22. Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. Ann Surg 1999;229:565-569.

23. Ozçay F, Alehan F, Sevmiş S, et al. Living related liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome type 1. Transplant Proc 2009;41: 2875-7.

24. Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, et al. Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. Ann Transplant 2008;13:28-31.

25. Sütçü M, Kılıç A, Ünüvar E, et al. Hereditary tyrosinemia presented by hypophosphatemic rickets in fifteen old male patient: A rare case report. J Child 2011; 1:32-35

26. Ozcay F, Canan O, Bilezikci B, et al. Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. Clin Transplant 2006; 20: 776–782.

27. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, et al. Fulminant hepatic failure: Etiology and indications for liver transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007;22:5-8.

28. Tagge EP, Tagge DU, Reyes J, et al. Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. J Pediatr Surg 1992;27:292-296.

29. Shirai Y, Yoshiji H, Ko S et al. Salvage living donor liver transplantation after percutaneous transluminal angioplasty for recurrent Budd-Chiari syndrome: a case report. J Med Case Reports 2011 29:124.

30. Varma V, Mehta N, Kumaran V, et al. Indications and contraindications for liver transplantation. Int J Hepatol 2011;121:862.

31. Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, et al. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation. Ann Surg 2007;246:301-310.

32. Kasapoğlu B, Yalçın S, Türkay C. Canlı donörden karaciğer nakli. Güncel Gastr 2010; 14:96-102.

33. Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? Hepatol 2005; 42: 25-28.

34. Buechter KJ, Zeppa R, Gomez G. The use of segmental anatomy for an operative classification of liver injuries. Ann Surg 1990;211:669-673

35. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. J Hepatol 2007; 46: 340-348.

36. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, 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;39:3175-7

37. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, et al. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: a single center experience. Liver Transpl 2005;11:788-795

38. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, 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 ;12:475-480

39. Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, et al. Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. Am J Clin Nutr 1997;65:1852-7

40. Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1817-24

41. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of pretransplant infections on clinical outcomes of liver transplant recipients. Liver Transpl 2010;16:222-228

42. Mileti E, Rosenthal P. Management of portal hypertension in children. Curr Gastroenterol Rep 2011;13:10-6

43. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1989;210:180-183

44. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. Nephrol Dial Transplant 2007;22:8

45. Yang YW, Wu CH, Hu RH, et al. Longitudinal assessment of prognostic factors for patients with hepatorenal syndrome in a tertiary center. Hepatology Int 2010;4::507-510

46. Vincent Ho. Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome. Vasc Health Risk Manag 2008; 4:1035–41

47. Dinh-Xuan AT, Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? Eur Respir J 2004;23:661-662

48. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:1307-14

49. Pageaux GP, Calmus Y, Boillot O, et al. Steroid withdrawal at day 14 after liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled study. Liver Transpl 2004;10:1454-60

50. Andrews WS, Shima S, Sommerauer J, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. Liver Transpl 2008;14:469-477.

51. .Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. Transplantation 2000; 70: 617-625

52. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. Transplant Proc 1991;23:2763-6.

53. Aw MM, Brown NW, Itsuka T, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl 2003;9:383-388.

54. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2008;14:633-638.

55. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: a protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. Liver Transpl 2004;10:728-733.

56. Lock JF, Schwabauer E, Martus P,et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. Liver Transpl 2010;16:172-180.

57. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, et al. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. Liver Transpl 2000;6:326-332.

58. Kumar N, Atkison P, Fortier MV, et al. Cavoportal transposition for portal vein thrombosis in a pediatric living-related liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:874-876.

59. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. Gastroenterol Hepatol 2010;6:264-272.

60. Shi SH, Lu AW, Shen Y, et al. Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-Candida fungal infections after liver transplantation. Chin Med J 2008 5;121:625-630.

61. Trotter JF, Levi M, Steinberg T,et al. Absence of Pneumocystis jiroveci pneumonia in liver transplantation recipients receiving short-term (3-month) prophylaxis. Transpl Infect Dis 2008;10:369-371

62. Lee S, Razonable R.Current. Concepts in cytomegalovirus infections after liver transplantation. World J Hepatol 2010 27; 2:325-336.

63. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004; 4: 611-620

64. Gotoh K, Ito Y, Ohta R, et al. Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr virus loads. J Infect Dis 2010 15;202:461-469.

65. Pappo O, Ramos H, Starzl TE, et al. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. Am J Surg Pathol 1995; 19: 192-206

66. Hübscher S. What does the long-term liver allograft look like for the pediatric recipient? Liver Transpl 2009;15: 19-24.

67. Davis A, Rosenthal P, Glidden D. Pediatric liver retransplantation: Outcomes and a prognostic scoring tool. Liver Transpl 2009;15.199-207.

68. Jain A, Nalesnik M, Reyes J,et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. Ann Surg 2002;236:429-436

69. Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. Transplantation 1988;45:719-727.

70. Marcelin AG, Roque-Afonso AM, et al. . Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpesvirus 8 primary infections in liver-transplant recipients. Liver Transpl 2004;10:295-300.

71. Misra S, Moore TB, Ament ME, et al. Profile of anemia in children after liver transplantation. Transplantation 2000:70:1459–63

72. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:442-450

73. Hunt BJ, Amin S, Halil O,Yacoub M. The prevalence, course and characteristics of chronic anemia after heart and lung transplantation. Transplantation 1992;53:1251–56

74. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. Liver Transpl 2004;10:165-173.

75. Aydoğdu S, Tümgör G, Karapinar DY, et al. Severe aplastic anemia following liver transplantation in a patient with non-A-E fulminant hepatitis. Turk J Gastroenterol 2011;22:337-340.

76. Rerolle JP, Akposso K, Lerolle N, et al. Tacrolimus-induced hemolytic uremic syndrome and ensd stage renal failure after transplantation. Clin Transplant 2000;14:262–265

77. Misra S, Moore TB, Ament ME, et al. Red cell aplasia in children in tacrolimus after liver transplantation. Transplantation 1998;65:575–577.

78. Kamei H, Oike F, Fujimoto Y,, et al. Fatal graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: differential impact of donor-dominant one-way HLA matching. Liver Transpl 2006;12:140-145.

79. Angstadt J, Jarrell B, Maddrey W,et al. Hemolysis in ABO-incompatible liver transplantation. Transplant Proc 1987;19:4595-7.

80. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1989;210:180-183.

81. Singh N, Gayowski T, Marino IR, et al. Causes of leukocytosis in liver transplant recipients: relevance in clinical practice. Transplantation 1998 27;65:199-203.

82. Karakus S, Arin BE, Arat Z,et al. Impact of hepatitis serology on development of leukopenia after solid organ transplantation. Transplant Proc 2008 ;40:199-201.

83. Faeh M, Hauser SP, Nydegger UE. Transient thrombopoietin peak after liver transplantation for end-stage liver disease. Br J Haematol 2001;112:493-498.

84. Denton A, Davis P. Extreme thrombocytosis in admissions to paediatric intensive care: no requirement for treatment. Arch Dis Child 2007;92:515-516.

85. Seth AK, Gunson BK, Mirza DF, Haydon G. Thrombocytosis in liver transplant recipients: prevalence, natural history, and impact. Liver Transpl 2007 13,1598-1602.

86. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in United Kingdom. Liver Transpl 2006;12.146-151.

87. Murata S, Matsuo R, Ikeda O, et al. Platelets promote liver regeneration under conditions of Kupffer cell depletion after hepatectomy in mice. World J Surg 2008;32:1088-96.

88. Myronovych A, Murata S, Chiba M, et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. J Hepatol 2008;49:363-372

89. Chang JH, Choi JY, Woo HY , et al. Severe thrombocytopenia before liver transplantation is associated with delayed recovery of thrombocytopenia regardless of donor type. World J Gastroenterol 2008 7;14:5723-9.

90. Marubashi S, Dono K, Miyamoto A, et al. Impact of graft size on postoperative thrombocytopenia in living donor liver transplant. Arch Surg 2007;142:1054-8.

91. Matsuura T, Hayashida M, Saeki I, et al. The risk factors of persistent thrombocytopenia and splenomegaly after liver transplantation. Pediatr Surg Int 2010;26:1007-10.

92. Gordon FD, Kwo P, Vargas HE. Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009;15:126-135.

93. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. Am J Roentgenol 1991; 157:119-121

94. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000;46: 1-4.

95. Tytgat GNJ, Tytgat SHAJ (eds). Esophagel varices: Criteria for High-Risk Patients with Esophageal Varices According to Pacquet in Grading and staging Gastroenterology. New York: Thieme, 2009:104.

96. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr 1984;39:437-445.

97. Ağaoğlu L. Lökosit Bozuklukları, Pediayatri. Neyzi O, Ertuğrul T(eds). 4.Baskı, İstanbul: Nöbel tıp kitabevleri, 2010:1314.

98. Karayalcin G. Thrombotic Disorders in Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. Lanzkowsky P (ed). Fifth edition, New York: Academic press, 2010:419-461.

99. Eyraud D, Granger B, Ionescu C, et al. Thrombocytopenia, splenomegaly, and portal blood flow in patients with liver transplants. Liver Transpl 2011:10;17.

100. Chikamori F, Nishida S, Selvaggi G, et al. Effect of liver transplantation on spleen size, collateral veins, and platelet counts. World J Surg 2010 2;34:320-326.

101.Tabasco-Minguillán J, Jain A, Naik M, et al. Gastrointestinal bleeding after liver transplantation. Transplantation 1997 15;63:60-67.

102.Ma Y, Wang GD, He XS, et al. Clinical and pathological analysis of acute rejection following orthotopic liver transplantation. Chin Med J 2009 122;1400-3.

103.Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. World J Gastroenterol 2009 7;15:4653-8.

104. Blendis LM. Hypersplenism in cirrhosis. Postgrad Med J 1969;45:223-226

105.Honda M, Yamamoto H, Hayashida S, et al. Factors predicting persistent thrombocytopenia after living donor liver transplantation in pediatric patients. Pediatr Transplant 2011;15:601-605

8.EKLER (Hasta takip formu)

HASTA TAKİP FORMU

Ad Soyad: Doğum Tarihi:

Cinsiyet: Nakil yaşı:

Tx Tipi:

- Canlı
- Kadavra

Primer Hastalığı

Child/Peld skoru:

Nakil Öncesi

Portal hipertansiyon: Hepatopulmoner sendrom

Özafagial varis (endoskopik) Splenomegali(USG boyut):

Enfeksiyon: İlaçlar:

Hematolojik Bulguları:

WBC: Hb: Htc: PLT: MNS: lenf: MCV: RDV

Nakil Sonrası

Rejeksiyon Varlığı: Portal hipertansiyon:

Hepatopulmoner sendrom Özafagial varis (endoskopik)

Splenomegali(USG boyut): Enfeksiyon:

İlaçlar(immunsupresif): Komplikasyonlar:

Hematolojik Bulguları:

1.gün WBC: Hb: Htc: PLT: MNS: lenf: MCV: RDV:

1.hafta WBC: Hb: Htc: PLT: MNS: lenf: MCV: RDV:

1.ay WBC: Hb: Htc: PLT: MNS: lenf: MCV: RDV:

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Murat Sütçü

İş Adresi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
34390, Çapa, İstanbul.

Ev Adresi : Seyit Ömer mahallesi, Seyit Ömer camii sok
Atilla apt. No: 4 Daire:5 Fatih/İstanbul.

Telefon : İş: (212) 414 20 00
Cep: (0506) 239 45 29

Elektronik Posta Adresi : sutcu13@ yahoo.com.tr

Özgeçmiş:

Doğum Tarihi: 24 Kasım 1981

Doğum Yeri: Kırşehir

Medeni Hali: Evli, 1 çocuk babası

Bildiği Yabancı Dil: İngilizce

1996-2000 arası	Kırşehir Anadolu Öğretmen Lisesi	Lise Öğrencisi
2000 - 2006 arası	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Tıp Fakültesi Öğrencisi
2006- 20011 arası	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

BİLİMSEL YAYINLAR

A.) MAKALELER

A.1. Aksakal MZT, **Sütçü M,** Gökçay G, Baysal SU. Edinsel İnmemiş Testis: Vaka Sunumu. Çocuk Dergisi 2009 9:91-92,

A.2. **Sütçü M**, Kılıç A, Ünüvar E, et al. Hipofosfatemik raşitizm ile gelen herediter tirozinemili onbeş yaş erkek hasta: Nadir olgu sunumu. Çocuk Dergisi 2011; 1:32-35

A.3. Ekici B, Abalı S, **Sütçü M**, Bozkurt B, Tatlı B, Aydınlı N. Çocukluk Migren Hastalarının Değerlendirilmesi. JOPP Dergisi 2011, 3:74-78

B.) ULUSAL KONGRE BİLDİRİLERİ

B.1. SÖZEL BİDİRİLER

B.1.1. **Murat SÜTÇÜ**, Ayşe KILIÇ, Zeynep TAMAY, Emin ÜNÜVAR, Ayşe SÜLEYMAN, Fatma OĞUZ, Müjgan SIDAL, Nermin GÜLER. Çocuk Acil Biriminde Akut Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarına Yaklaşım: Performans Değerlendirme.54. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 20-24 Ekim 2010 Antalya

B.2. POSTERLER

B.2.1. Burcu AVCI, Zehra KILINÇI, **Murat SÜTÇÜ**, Firdevs BAŞ, Rüveyda BUNDAK, Feyza DARENDERELİLER, Nurçin SAKA, Hülya GÜNÖZ. Tip 1 Diyabet Seyri Sırasında Hiperosmalar Koma: Vaka Sunumu. 31. Pediatri Günleri 14-17 Nisan 2009 İstanbul

B.2.2. Selda HANÇERLİ, **Murat SÜTÇÜ**, Ayper SOMER, Lütfiye ÖKSÜZ, Nedret UZEL, Raif ÜÇŞEL, Nezahat GÜLER. Serotip 2' ye bağlı Pnömokok Menenjiti: Bir Olgu Sunumu. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 21-25 Ekim 2009 Marmaris

B.2.3. **Murat SÜTÇÜ**, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ, Müjgan SIDAL. Hipofosfatemik Raşitizmin NadirBir nedeni: Tirozinemi 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 21-25 Ekim 2009 Marmaris

B.2.4. **Murat SÜTÇÜ,** Nelgin GERENLİ, M. Serdar CANTEZ, Özlem DURMAZ, Mine GÜLLÜOĞLU. Nadir Bir Hipoalbuminemi Nedeni: Hennecam Sendromu. 32. Pediatri Günleri 27-30 Nisan 2010 İstanbul

B.2.5. **Murat SÜTÇÜ**, Demet DEMİRKOL, Leyla TELHAN, Agop ÇITAK, Metin KARABÖCÜOĞLU.**5** Destek Tedavi İle Düzelen Letal Dozda Kolşisin İntoksikasyonu Olgusu. 54. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 20-24 Ekim 2010 Antalya

B.2.6. **Murat SÜTÇÜ,** Nelgin GERENLİ, M. Serdar CANTEZ, Özlem DURMAZ. İnkomplet ARC Sendromu: Olgu Sunumu. 54. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 20-24 Ekim 2010 Antalya

B.2.7. **Murat SÜTÇÜ**, Barış EKİCİ, Nur AYDINLI, Burak TATLI, Mine ÇALIŞKAN, Meral ÖZMEN**.** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2008 İle Aralık 2009 Tarihleri Arasında Migren Tanısı Almış Hastaların Değerlendirilmesi**.** 33. Pediatri Günleri 28-31 MART 2011 İstanbul

C.) ORGANİZASYONUNA KATILDIĞIM BİLİMSEL KONGRE ve SEMPOZYUMLAR

C.1. İstanbul Üniversitesi Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi, "Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitimi Programı" 10-12 Ocak 2007, İstanbul

C.2. 29. Pediatri Günleri, 10-13 Nisan 2007, İstanbul.

C.3. 30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri, 14-17 Nisan 2008, İstanbul

C.4. İstanbul Tıp Fakültesi, " Yenidoğan Uygulamalı kursu" , 04 Kasım 2008, İstanbul

C.5. 31.Pediatri Günleri ve 10. Pediatri Hemşireliği Günleri, 14-17 Nisan 2009, İstanbul

C.6. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 21-25 Ekim 2009, Marmaris

C.7. 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri 27-30 Nisan 2010, İstanbul

C.8. 6. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi 12-14 Mayıs 2010, İstanbul.

C.9. 54. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 20-24 Ekim 2010, Antalya

C.10. 33. Pediatri Günleri ve 12. Pediatri Hemşireliği Günleri 28-31 Mart 2011, İstanbul