

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER NAKİL HASTALARINDA
POSTTRANSPLANT İNFEKSİYONLAR

Dr.Özlem Yanar

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nuran Salman

İSTANBUL 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Enstitü Müdürümüz *Sayın Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK* ve Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof.Dr. Ömer DEVECİOĞLU* olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında bana desteğini esirgemeyen *Sayın Prof.Dr. Nuran Salman'a*,

Çalışma grubundaki hastaların nakil öncesi ve sonrasında tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezim için verilerin toparlanmasında yardımcı olan Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoji BD çalışanlarına,

Çalışmamızdaki tüm hastalar ve hasta ailelerine,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimini benden esirgemeyen, beni cesaretlendirip bu meslekteki hayallerimin oluşmasına yön veren hocam *Sayın Prof. Dr. Özlem DURMAZ'a*,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz, eksikliklerini hep hissedeceğim asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan başta annem olmak üzere tüm aileme,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan eşime, mutluluk kaynağım sevili kızıma,

içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Özlem YANAR

Ağustos, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	IV
ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pediatrik Karaciğer Nakli	3
2.1.1 Pediatrik Karaciğer Nakli Endikasyonları	3
2.1.2 Pediatrik Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları	6
2.1.3 Karaciğer Nakil Adayının Belirlenmesi	6
2.1.4 Karaciğer Naklinde Zamanlama	7
2.1.5 Karaciğer Nakil Adayının Bakımı.....	8
2.1.6 Karaciğer Nakli Tipleri	10
2.1.7 Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavi	11
2.1.8 Nakil Sonrası Erken ve Geç Dönemde Hasta Bakımı	13
2.2 Karaciğer Nakli Sonrası İnfeksiyonlar	13
2.2.1 İnfeksiyon Dönemleri	13
2.2.2 Nakil Sonrası Sık Karşılaşılan Patojenler	16
2.2.3 Profilaksi ve Aşılama	25
2.2.3.1 Nakil Hazırlığında İnfeksiyon Profilaksisi	25
2.2.3.1.1 Antibakteriyel Profilaksi.....	27
2.2.3.1.2 Antifungal Profilaksi.....	27
2.2.3.1.3 Antiviral Profilaksi.	30
2.2.3.2 Nakil Hazırlığında Aşılama.....	33
2.2.4 İnfeksiyon Tanı Testleri.....	34
2.2.4.1 Bakteriyel İnfeksiyonlarda Tanı	34
2.2.4.2 Mantar İnfeksiyonlarında Tanı	35

2.2.4.3 Viral İnfeksiyonlarda Tanı.....	36
2.2.5 İnfeksiyonların Tedavisi	37
2.2.5.1 Antibakteriyal Tedavi.....	37
2.2.5.2 Antifungal Tedavi.....	38
2.2.5.3 Antiviral Tedavi.....	38
3. BİREYLER ve YÖNTEM	40
3.1 İstatistiksel Analiz	44
3.2 Etik Kurul Onayı	44
4. BULGULAR	45
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri	45
4.2 Hastaların İnfeksiyon Açısından Değerlendirilmesi	48
4.3 Nakil Sonrası İnfeksiyon Gelişimini Etkileyen Durumların Değerlendirilmesi.....	55
4.3.1 Hastaların Nakil Öncesi Özelliklerinin İnfeksiyon Gelişimine Etkileri.....	55
4.3.2 Hastaların Nakil Sonrası Özelliklerinin İnfeksiyon Gelişimine Etkileri.....	66
4.4 Nakil Sonrası Mortaliteye Etki Eden Faktörler	71
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	83
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER.....	97
9. ÖZGEÇMİŞ.....	98

TABLolar

Tablo 2.1.1 Nakil öncesi hasta değerlendirilmesinde temel noktalar	7
Tablo 2.1.2 Karaciğer nakil zamanının belirlenmesindeki unsurlar	8
Tablo 2.1.3 Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen sorunlar	8
Tablo 2.1.4 Çocuklarda uygulanan karaciğer nakil tipleri	10
Tablo 2.2.1 İnvaziv mantar enfeksiyonu gelişmesi açısından risk faktörleri.....	20
Tablo 2.2.2 Spesifik fungal patojenler için tanımlanmış risk faktörleri	21
Tablo 2.2.3 Karaciğer nakil hastalarında CMV enfeksiyonu oranları	21
Tablo 2.2.4 CMV enfeksiyonu için tanımlanan risk faktörleri	22
Tablo 2.2.5 Solid organ nakilli hastalarda CMV'nin etkileri	23
Tablo 2.2.6 Alıcının nakil öncesi dönemde enfeksiyon açısından değerlendirilmesi	26
Tablo 2.2.7 CMV Profilaksisinde kullanılan ajanlar	31
Tablo 2.2.8 Siklosporin A, takrolimus ve sirolimusla etkileşen antimikrobiyaller	37
Tablo 3.1 Child-Pugh Skoruması	41
Tablo 4.1.1 Karaciğer nakil hastalarının birincil tanıları	46
Tablo 4.2.1 Vakaların nakil öncesi CMV ve EBV serolojileri	48
Tablo 4.2.2 Antibakteriyel profilaksi	48
Tablo 4.2.3 Antiviral profilaksi.....	48
Tablo 4.2.4 Antifungal profilaksi.....	49
Tablo 4.2.5 Nakil sonrası enfeksiyonlar	50
Tablo 4.2.6 Nakil sonrası saptanan bakteriyel enfeksiyonlar	50
Tablo 4.2.7 Nakil sonrası kültürde üreyen bakteriler	51
Tablo 4.2.8 Nakil sonrası kültürde üreyen bakteri türleri	51
Tablo 4.2.9 Bakteri üreme yerleri	52
Tablo 4.2.10 Bakteri cinsleri ve üreme yerleri	53
Tablo 4.2.11 Nakil sonrası viral enfeksiyonlar	53

Tablo 4.2.12 Nakil sonrası serolojik olarak saptanan virüsler	54
Tablo 4.2.13 Nakil sonrası mantar infeksiyonları	54
Tablo 4.3.1 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 1)	56
Tablo 4.3.2 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 2)	57
Tablo 4.3.3 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 3)	58
Tablo 4.3.4 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 1)	59
Tablo 4.3.5 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 2)	60
Tablo 4.3.6 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 3)	61
Tablo 4.3.7 Hastaların birincil tanılarının gidiş hızının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi	63
Tablo 4.3.8 Nakil öncesi EBV ve CMV serolojilerinin nakil sonrası viral infeksiyon gelişimine etkisi	63
Tablo 4.3.9 Antibakteriyel profilaksi seçiminin nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişimine etkisi	64
Tablo 4.3.10 Antibakteriyel profilaksidede glikopeptid kullanımının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi.....	64
Tablo 4.3.11 Antiviral profilaksi seçiminin nakil sonrası viral infeksiyon gelişimine etkisi ..	65
Tablo 4.3.12 Antifungal profilaksi seçiminin nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişimine etkisi	65
Tablo 4.3.13 Nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi	67
Tablo 4.3.14 Nakil sonrası serviste yatış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi	68
Tablo 4.3.15 İmmünsüpresan tedavinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi.....	70

Tablo 4.3.16 Rejeksiyon ve nakil sonrası infeksiyonlar arasındaki ilişki.....	70
Tablo 4.4.1 Hastaların nakil öncesi özelliklerinin mortaliteye etkisi.....	71
Tablo 4.4.2 Antibakteriyal profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi.....	72
Tablo 4.4.3 Antiviral profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi	72
Tablo 4.4.4 Antifungal profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi	72
Tablo 4.4.5 Nakil sonrası yoğun bakım ve serviste kalış süresinin mortaliteye etkisi	73
Tablo 4.4.6 Donör tipi ile mortalite arasındaki ilişki	73
Tablo 4.4.7 Nakil sonrası saptanan infeksiyonların mortaliteye etkisi	74

ŞEKİLLER

Şekil-1 Nakil sonrası infeksiyon dönemleri	15
Şekil-2 CMV infeksiyonunun önlenmesinde preempitiv tedavi yaklaşım algoritması	31

KISALTMALAR**(alfabetik sıraya göre)**

AIDS	: Edinilmiş immün yetersizlik sendromu (<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>)
CCR-5	: Kemokin (C-C motif) reseptör-5
CMV	: Sitomegalovirüs (<i>Cytomegalovirus</i>)
EBV	: Epstein Barr virus
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FDA	: Yiyecek ve İlaç İdaresi (<i>Food and Drug Administration</i>)
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HHV-6	: İnsan herpes virüsü – 6 (<i>Human herpesvirus 6</i>)
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HSV	: Herpes simpleks virüs
IDSA	: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Birliği
IL	: İnterlökin
KC	: Karaciğer
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MMR	: Kızamık-kabakulak-kızamıkçık
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Stafilokokus aureus</i>

MSKNS	: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok
MSSA	: Metisiline duyarlı Stafilokokus aureus
NO	: Nitrik oksit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PELD	: Pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları skoru (<i>Pediatric end stage liver disease score</i>)
PFIC	: Progresif ailesel intrahepatik kolestaz
PT	: Protrombin zamanı
PTLD	: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (<i>Posttransplant lymphoproliferative disease</i>)
RDA	: Önerilen günlük diyet miktarı (<i>Recommended Dietary Allowance</i>)
RSV	: Respiratuar sinsisyal virüs
SBP	: Spontan bakteriyal peritonit
SDS	: Standart sapma skoru
Tbc	: Tüberküloz
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TMP/SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
UNOS	: Organ paylaşımı için birleşmiş ağ (<i>United Network for Organ Sharing</i>)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VZV	: Suçiçeği virüsü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET**ÇOCUKLUK ÇAĞI KARACİĞER NAKİL HASTALARINDA POSTTRANSPLANT İNFEKSİYONLAR**

AMAÇ: Pediatrik karaciğer nakil hastalarında nakil sonrası saptanan infeksiyonlar, bunlara ve mortaliteye etki eden faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İTF Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Bilim Dalı tarafından 1998-2011 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan ve Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen 73 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Vakaların nakil sonrası izlemi nakil sonrası 1 ay, nakil sonrası 2-6. aylar arası ve nakil sonrası 6. aydan sonra olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nakil sonrası saptanan infeksiyonlarla ulaşılabilen veriler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 73 hastaya 76 karaciğer nakil operasyonu uygulandı. Vakaların (46 kadın / 27 erkek) nakil yaşı 4.3-212 ay arası, VKİ'leri 11.48-46.88 kg/m² arası, Child-Pugh skorları 5-13 arası, nakil öncesi hastanede kalış süreleri 1-267 gün arasındaydı. Metabolik hastalıklar en sık rastlanan nakil endikasyonuydu. Vakaların %77.6'sında canlı donör kullanıldı. Hastalar, nakil sonrası 1-45 gün arası YBÜ'de, 2-153 gün arası serviste izlendi. Takipte hastaların %30.3'ünde rejeksiyon gelişti. Nakil sonrası mortalite %8.2 saptandı. Nakil sonrası 1. ayda gram pozitif bakteriler sık saptanırken sonraki izlemde yerini gram negatif bakteriler aldı. Serolojik olarak en sık CMV infeksiyonu saptandı. Mantar infeksiyonu saptanan vakalarda *Candida albicans* izole edildi. Hastaların nakil öncesi tanıları, birincil özellikleri, profilaksi seçimi ve nakil sonrası özelliklerinin infeksiyon gelişimine etkisi gösterilemedi. Nakil sonrası YBÜ'de ve serviste yatış süresinin bakteriyel infeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterildi.

YORUM : Nakil sonrası infeksiyon oranları ve mortalite daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer bulundu. Nakil sonrası hastanede kalış süresinin uzaması bakteriyel infeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Bu da invaziv işlemlerin ve dirençli mikroorganizmalarla temasın fazlalığı ile açıklanabilir.

Anahtar sözcükler : Karaciğer nakli, pediatri, infeksiyon

SUMMARY**POST-TRANSPLANT INFECTIONS IN CHILDHOOD LIVER DONOR RECIPIENTS**

AIM: Retrospective assessment of post-transplant infections, mortality and associated factors in childhood liver donor recipients

MATERIALS AND METHODS: Between 1998-2011 there were 73 patients who received a liver donor. The operations were conducted in hepato-pancreato-biliary surgery unit, and patients were followed on ward by pediatric gastro-entero-hepatology unit. Post-transplant follow-up were divided into 3 groups (1st posttransplant month, 2-6th posttransplant month, after 6th posttransplant month). Infection rates and associated factors during these periods were statistically evaluated.

RESULTS: There were 73 patients (46 female / 27 male) in the study, who received 76 liver donor transplantation. Transplantation age were 4.3-212 months, BMI's 11.48-46,88 kg/m², Child-Pugh scores 5-13, pre-transplant hospitalisation 1-267 days. Most common indication were due to metabolic diseases. Living-related donors constituted 77,6%. Posttransplant ICU stay ranged 1-45 days, ward stay 2-153 days. Rejection occurred in 30.3%. Post-transplant mortality was 8.2%. At the 1st month gram-positive bacteria were the most encountered, gradually replaced by gram-negatives. CMV infections were the most frequent serologically. *Candida albicans* was the most isolated pathogen in fungal infections. Pre-transplant diagnosis, primary features, choice of prophylaxis and post-transplant features demonstrated no statistically significant effect on infections. Post-transplant ward and ICU stays were found to effect bacterial infection rates statistically significant.

CONCLUSION: Post-transplant infection and mortality rates were in accordance with previous published data. Longer post-transplant hospitalisation periods increase bacterial infection rates. This may be attributed to increased invasive procedures as well as exposure to resistant pathogens.

Key words: Liver transplantation, pediatric, infection

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Milattan önceki dönemlerden beri, insanın zayıf ya da yetersiz olan organlarının değiştirilmesi fikri vardır. Bununla birlikte, organ naklinin başlaması ancak ondokuzuncu yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. İlk olgularda başarılı olunamamıştır. Cerrahi dikiş yöntemlerinin gelişmesi, ardından da immunitenin anlaşılması organ nakline hız kazandırmış ve birden çok solid organ naklini mümkün kılmıştır.

İnsanda solid organ nakli ilk olarak 1954'te yapılan böbrek nakliyle başlamıştır (1). Daha sonra 1963 yılında Thomas E. Starzl'ın, bilyer atrezili 3 yaşında bir çocuğa, bir yıllık yaşam sağlayan ilk karaciğer naklini yapmasıyla seriye karaciğer de eklemiştir (2). Karaciğer naklinde pediatrik hastalardaki uygulamalar daha sonra erişkin hastalarda uygulanarak bu konuda gelişmelere katkıda bulunmuştur. Özellikle Uzakdoğu'da canlı vericiler öncelikle pediatrik alıcılarda, sonra da erişkin alıcılarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Karaciğer nakli 1980'lerden sonra sağkalım oranlarının (%50'lere varan oranlarda artarak) %80-90'lara ulaşması sonucunda FDA tarafından 1983'ten itibaren klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (3). Günümüzde karaciğer nakli, bebek, çocuk ve erişkin tüm yaş gruplarında akut veya kronik karaciğer yetmezliğinden, metastatik olmayan primer karaciğer malignitelerine, karaciğer kökenli metabolik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede karaciğer hastalıklarının en etkili ve radikal tedavi yöntemidir. Pediatrik karaciğer nakli, tüm Avrupa'daki karaciğer nakillerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Teknolojik ilerlemelere paralel olarak yeni cerrahi tekniklerin ("*split*" karaciğer nakli) geliştirilmesi, yeni immünsüpresif ilaçların kullanıma girmesi, nakil sonrası komplikasyonlara erken müdahale edilmesi ve nakil ekiplerinin deneyimlerinin artması ile bir yıllık sağkalım oranları %80-90'lara ulaşmıştır (4). Günümüzde karaciğer naklinde amaç hastanın nakil sonrası yaşam kalitesini en iyiye çıkarmaktır.

Bütün büyük ameliyatlarda olduğu gibi karaciğer nakli sonrası postoperatif seyir, preoperatif döneme bağlıdır. Dolayısıyla asıl destek ve izlem ameliyat öncesi dönemde başlamaktadır. Preoperatif dönemde uygun beslenme desteğinin verilmesi, karaciğer yetersizliği komplikasyonlarının ve portal hipertansiyonun tedavisi, olası metabolik dengesizliklerin ve infeksiyonların erken tanınip müdahale edilmesinin nakile bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (5-7).

Postoperatif dönemde infeksiyon ve rejeksiyonun önlenmesi ve erken tedavisi başarılı nakil için vazgeçilmez unsurlardır. Klinik olarak postoperatif dönemde infeksiyonların ciddiyet arz etmesinin nedenleri şu şekilde özetlenebilir;

1. Endojen flora varlığı, vericideki infeksiyonlar ve hastane florası gibi alıcının maruz kaldığı patojenlerin fazlalığı,
2. Alıcıdaki inflamatuvar yanıtın baskılanması sonucu, infeksiyon semptomlarının ve laboratuvar bulgularının belirsiz olması,
3. Kullanılan antimikrobiklerle alıcının almakta olduğu immünsüpresif tedavinin etkileşimi
4. Mevcut infeksiyonun tedavisinin başarılı olabilmesi için tedaviye erken dönemde başlama gereksinimi.
5. Nakil hastalarında bazı virüslerin aşağıda sayılan indirekt etkileri
 - İmmünsüpresif etki
 - Allograft hasarının patogenezinde etki
 - Bazı malignitelerin gelişimine etki

Tüm bu nedenlerden dolayı karaciğer nakli sonrası infeksiyonlar erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir.

Bu çalışmada, karaciğer nakli uygulanan pediatrik hastaların (i) nakil öncesi özellikleri, (ii) nakil öncesi infeksiyon açısından değerlendirilmeleri, (iii) hastalarda nakil sonrası saptanan infeksiyonlar ve buna etki eden faktörler araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ:

Pediatrik karaciğer nakli ilk olarak 1963'te Thomas E. Starzl tarafından uygulanmıştır. Ülkemizde ise ilk olarak 1990'ların başında yapılan pediatrik karaciğer nakli günümüze kadar binlerce çocuğun yaşamasına olanak sağlamıştır. Batı ülkelerinde daha çok kadaverik donörler kullanılırken, Japonya gibi ülkelerde ise sadece canlı donörler kullanılmaktadır. Ülkemiz bu iki grubun arasında hem canlı hem de kadaverik donörlerin kullanıldığı ve yıllık ortalama 30-40 çocuk hasta performansı ile dünyada bir çok ülkeden hem teknik hem de deneyim olarak daha ileri durumdadır (8). Pediatrik karaciğer nakli, nakil cerrahı, pediatrik hepatolog, pediatrik infeksiyon uzmanı, patolog, psikiyrist ve anestezi uzmanı gibi multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tedavi yöntemidir.

2.1.1. PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ ENDİKASYONLARI:

Çocukluk çağında karaciğer yetersizliği ve son dönem karaciğer hastalığı birçok nedenle oluşabilir. Kolestatik karaciğer hastalıkları ve metabolik hastalıklar pediatrik karaciğer naklinin en sık nedeni olup, nakil endikasyonlarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (9-11). Karaciğer nakli endikasyonları aşağıdaki gibi gruplandırılabilir;

- Karaciğer yetmezliğine ilerlemesi beklenen primer karaciğer hastalığı
- İlerleyici olmayan karaciğer hastalığı bulguları olup morbiditesi nakile eşit primer karaciğer hastalığı
- Karaciğer kökenli bazı metabolik hastalıkların primer tedavisi
- Primer karaciğer tümörleri

Tüm dünyada pediatrik karaciğer nakillerinin %50'sini oluşturan ekstrahepatik bilyer atrezi en sık karşımıza çıkan endikasyondur (12-16). Bu hastalığa sahip çocukların yaklaşık %80'i doğum sırasında asemptomatiktir. Çoğunlukla ilk semptomlar ilk birkaç haftada kendini gösterir ve kolestatik karaciğer hastalığı 4-6 ay arasında sirozla sonuçlanır (13). Hastalık doğal gidişine bırakılırsa yaşam beklentisi yaklaşık 2 yıldır. Zamanında yapılan

hepatoportoenterostomi (Kasai operasyonu) bu hızlı gidişi durdurabilir. Postnatal 60. günden önce yapılan Kasai operasyonunun, ekstrahepatik bilyer atrezili çocuklarda %60'a varan oranda hızlı gidişi durdurduğu gösterilmiştir. Uzun dönem izlemde ise opere olan çocukların yaklaşık %10'unun nakil gereksinimi olmaksızın 10 yıldan fazla yaşamlarını devam ettirdikleri gösterilmiştir. Kasai operasyonu yapılmamış veya başarısız Kasai operasyonu geçirmiş hastalarda yaşamın ilk 1 yılında karaciğer nakli yapılması gereklidir (17). Bu grup tüm bilyer atrezili olguların yaklaşık %30'unu oluşturur. Hastaların diğer bir %30'u ise klinik olarak yavaş gidiş gösterir ve 6 yaş civarında karaciğer nakli gereksinimi ortaya çıkar. Hastaların sadece %30'u nakilsiz adolesan çağına kadar ulaşabilir ve sadece hastaların %10'u Kasai operasyonu sonrası 10 yıldan fazla siroz gelişmeden hayatlarına devam edebilir (18).

Karaciğer nakil olgularının %20-25'ini bilyer atrezi dışındaki kolestatik karaciğer hastalıkları oluşturur. Bu grupta progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 1, 2 ve 3 bulunur. Bu hastalıkta altta yatan genetik bozukluk safra tuzlarının çıkışını etkiler. Biriken safra tuzları hepatositleri etkiler ve dev hücre oluşumu ile giden, tip 1 ve 2'de hızlı ilerleyen kolestatik siroz gelişir. Bu hastalardaki laboratuvar bulgularına bakarsak, normal gama glutamil transferaz (GGT) değerleri ve yüksek serum safra asidi değerleri görülür. Tip 3 hastalarındaki genetik bozukluk fosfolipidlerin transportunda bozukluğa yol açar. Bu hastalarda serum GGT değerlerinde artış mevcuttur (19). Fosfolipidlerin yokluğu safra kanallarında biriken safra asitlerine bağlı hasar oluşturur. Safra kanal proliferasyonu ve kolestatik siroz, bu hastalıktaki karakteristik histopatolojik bulgudur. PFIC'in tüm tiplerinde yaşam beklentisi yaklaşık 18 yıldır. Fakat bazı hastalarda araya giren infeksiyonlar bu yavaş gidişi hızlandırır (20).

Karaciğer nakli yapılan hastalarda diğer bir grup ise neonatal hepatit tanılı hastalardır. Bu hastaların küçük bir kısmında ancak etyoloji aydınlatılabilmıştır. CMV, HSV, parvovirus-B19 ve adenovirus etkenler arasında sayılabilir (21-24). Histolojik olarak başlangıçta görülen dev hücre oluşumu neonatal hepatite özgü değildir. İleri dönemde safra yollarında azalma, histolojik bulgu olarak karşımıza çıkar.

Alagille Sendromu; dismorfik yüz görünümü, periferik pulmoner stenoz şeklinde konjenital kalp hastalığı, kelebek vertebra, intrakraniyal damar malformasyonları ve posterior embriyotokson gibi stigmatları bulunan sendromik safra kanal hipoplazisidir (25). Otozomal dominant geçişli olan bu sendromda fenotipik özellikleri etkileyen geniş gen ekspresyonu mevcuttur. *JAG-1* geninde bulunan defekt, organ ve dokuların farklılaşmasını sağlayan

protein yapımında bozukluğa yol açar. Yüksek serum kolesterol ve safra asit düzeyleri ile seyreden ciddi kolestazi olan hastalarda karaciğer nakli gereklidir (26). Etkilenen çocukların büyük bir kısmında ana problem eşlik eden konjenital kalp hastalığıdır.

Çalışmalarda farklı oranlar verilmekle birlikte, kalıtsal metabolik hastalıklar çocukluk çağı karaciğer nakillerinin yaklaşık %20'sini oluşturur (27). Kistik fibroz, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, üre siklus defekti, Crigler-Najjar sendromu ve neonatal hemokramatozisli hastalar bu grupta yer alır. Metabolik hastalıklarda karaciğer nakli, diğer yaşamsal organlarda birincil hastalığa bağlı ilerleyici bir etkilenme söz konusu değilse yapılabilir (28,29).

Akut karaciğer yetersizliği, çocuklarda karaciğer nakilleri içinde diğer bir önemli endikasyondur. 2004 yılında Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada, bu grubun tüm çocuk nakillerinin %13.2'sini oluşturduğu gösterilmiştir (12). Çocuklarda akut karaciğer yetersizliği nedenleri arasında; viral hepatitler, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, neonatal hemokramatozis, mantar zehirlenmesi ve ilaç zehirlenmeleri sayılabilir (30-36).

Otoimmün hepatitler de kronik karaciğer hastalığının önemli nedenleri arasındadır. Otoimmün hepatit tip 1 ve 2'de immünsüpresiflere yanıt iyidir. Yalnız hastaların %5-10 kadarı karaciğer nakline ihtiyaç duyar (37).

Hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom gibi maligniteler çocuklarda karaciğer nakli endikasyonları içinde küçük bir grubu oluşturur. Hepatoblastomlu hastalarda karaciğer nakli, etkin kemoterapi ve cerrahiye bir seçenek oluştururken, hepatoselüler karsinomlu hastalarda sonuç yüz güldürücü değildir (38-40).

Travma sonrası, hepatik malignitelerde cerrahi rezeksiyon sonrası, total parenteral beslenme gerektiren kısa barsak sendromu, kemik iliği nakli sonrası ve/veya kemoterapi sonrası gelişen venooklusif hastalık veya Budd Chiari sendromuna sekonder karaciğer hastalıklarında da karaciğer nakli endikasyonu doğabilir.

2.1.2 PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ KONTRENDİKASYONLARI:

Karaciğer naklinin ilk yapıldığı dönemde bekleme listesindeki hastaların yaklaşık %40'ı primer ya da sekonder kontrendikasyonlarla karşılaşılıyordu. Vücut ağırlığının 10 kg'dan az olması en sık karşılaşılan kontrendikasyondur. Portal ven hipoplazisi, ilerlemiş karaciğer hastalığı, multiorgan yetersizliği diğer kontrendikasyonlar arasındaydı. Günümüzde

bu kontrendikasyonların hemen hemen çoğu ortadan kalkmıştır. Santral sinir sisteminde kalıcı hasar bulgularının varlığı, ilerleyici sistemik hastalık mevcudiyeti, kontrol altına alınamamış infeksiyon varlığı ve multiorgan yetersizliği günümüzde pediatrik karaciğer nakli kontrendikasyonları olarak sıralanmaktadır.

2.1.3. KARACİĞER NAKİL ADAYININ BELİRLENMESİ

Transplantasyon merkezine hasta yönlendirmek için en uygun zaman hastada nakil gereksinimi saptanmasından sonraki en kısa zamandır. Portoenterostomi sonrasında sarılığı devam eden infantlar, akut karaciğer yetersizliği tanısı alan olgular ve nedeni ne olursa olsun karaciğer sirozu tanısı alan hastalar bekletilmeden bu konuda deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Erken yönlendirme, nakil ekibinin uygun zamanlama ve strateji geliştirmesine olanak verir.

Başvuruda hastanın ayrıntılı öyküsü alınarak fizik bakısı yapılmalıdır. Öncelikle hastada nakil endikasyonunun varlığı sorgulanmalıdır. İlerleyici hastalığı olmayan hastaya yapılacak gereksiz naklin önlenmesi kadar nakil ihtiyacı olan ancak tanısı konulamamış bir hastanın tanısının konulması için bekletilmemesi de o kadar önemlidir.

Karaciğer nakli bir ekip işi olduğundan, hastaların nakil yapacak cerrah, pediatrik hepatolog, çocuk infeksiyon hastalıkları uzmanı, anestezi uzmanı, çocuk psikiyatri uzmanı, uzman patoloj ve sosyal hizmetler uzmanı ile birlikte çok yönlü olarak değerlendirilmesi gerekir.

Nakil öncesi değerlendirmede temel noktalar tablo 2.1.1’de belirtilmiştir. Nakil öncesi dönemde araştırmalar, etyolojinin belirlenmesi ve eşlik eden problemlerin saptanmasına yönelik olmalıdır. Her hasta, karaciğer dışı organ tutulumu ve etkilenimi açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. İlerleyici nörolojik tutulumu olan ya da nakil sonrası tekrar edebilecek hastalığı olanlar belirlenmelidir. Nakil endikasyonu multidisipliner yaklaşımla konulmalı ve nakil sonrası dönem konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Tablo 2.1.1 Nakil öncesi hasta değerlendirilmesinde temel noktalar

- Tanının ve karaciğer nakil endikasyonunun doğrulanması
- Nakil zamanının belirlenmesi
- Nakil sonrası dönemde sorun olabilecek problemlerin saptanması
- Eşlik eden organ tutulum ve etkilerinin araştırılması
- Uzun dönem izlemde aile uyumunun göz önüne alınması

2.1.4. KARACİĞER NAKLİNDE ZAMANLAMA

Karaciğer nakil zamanlaması için günümüze dek değişik parametreler içeren ölçekler kullanılmışsa da hastalığın ağırlığını kesin olarak sınıflandırabilecek bir sistem bulunmamaktadır. Son yıllarda pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları skoru (PELD) bu amaçla kullanılabilir (41).

$$PELD \text{ skor} = (0.436 [\text{yaş}]) - 0.687 \log [\text{albumin g/dl}] + 0.480 \log [\text{total bilirubin mg/dl}] + 1.857 \log [INR] + 0.667 [\text{büyüme geriliği}]$$

Değişik çalışmalarda, bu skoru kullanmanın nakil bekleme listesindeki sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (42,43). Nakil sonrası sağkalımı belirlemedeki gücü ise bilinmemektedir. Bu skora sistemde birçok hastada karşılaştığımız komplikasyonlar (tedaviye dirençli asit, inatçı kaşıntı, tekrarlayan gastrointestinal kanamalar vb.) yer almamaktadır. Bu nedenle hastaların nakil zamanlamasının belirlenmesinde PELD skoru yanı sıra mevcut hastalığına bağlı komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.1.2).

Tablo 2.1.2 Karaciğer nakil zamanının belirlenmesindeki unsurlar

- Düzelmeyen ve ilerleyici karaciğer hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyon gelişen olgular
 - Tedaviye dirençli asit
 - Düzeltilemeyen koagulopati
 - Tekrarlayan gastrointestinal kanamalar
 - Hepatorenal sendrom gelişimi için risk taşıyan olgular
 - Hepatopulmoner sendrom ya da diğer pulmoner komplikasyonlar
 - Ensefalopati
- Tekrarlayan kolanjit atakları
- Metabolik karaciğer hastalığında diyet ve medikal tedaviyle kötü metabolik kontrol
- Büyüme gelişme geriliği

2.1.5. KARACİĞER NAKİL ADAYININ BAKIMI

Son dönem karaciğer hastalığı tanısı alan hastalar karaciğer nakli öncesi uygun tıbbi ve beslenme tedavilerini almalıdır. Yapılan çalışmalarda hastalık tanısı konulduktan sonra, hastalığa bağlı komorbiditeler ortaya çıkmadan erken safhada nakil yapılmasıyla daha başarılı sonuçlar alındığı görülmüştür (44). Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen sorunlar tablo 2.1.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.1.3 Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen sorunlar

- Malnutrisyon
- Tekrarlayan infeksiyonlar
- Portal hipertansiyon
- Hepatorenal sendrom
- Hepatopulmoner sendrom
- Osteopati

Malnutrisyon:

Son dönem karaciğer yetersizliği hastalarının %60-70'inde görülen bu sorun yağ malabsorbsiyonu, ciddi anoreksi ve katabolik durum nedeniyle gelişir (44-49). Hastalara yağda eriyen vitamin ve esansiyel yağ asidi desteği gerekir. Hastaya önerilen diyetle, RDA'nın %120-180'i kadar enerji verilmelidir.

Tekrarlayan İnfeksiyonlar:

Asit, büyümüş karaciğer ve dalağın akciğerlere olan mekanik basısı ve karaciğerin makrofaj sisteminin zarar görmesinden dolayı tekrarlayan akciğer infeksiyonları görülebilir. Son dönem kronik kolestatik karaciğer hastalığı olanlarda saatler içinde multiorgan yetersizliğine yol açabilen gram negatif sepsis riski yüksektir. Hastayı infeksiyon açısından kısa aralıklarla gözlemek ve gerekli antibiyotik profilaksilerini yapmak önemlidir.

Portal Hipertansiyon:

Son dönem kronik karaciğer yetersizliği hastalarında portal hipertansiyon gelişebilir. Özofagus ve mide varisleri kısa aralıklarla kontrol edilmelidir. Eğer ultrason altında dalak çevresinde kollateraller görüldüyse özofagus varisi gelişim riski artmıştır. Endoskopik olarak varislerin saptanması, tanı ve tedavi açısından önem taşır.

Hepatorenal Sendrom:

Hepatorenal sendrom %10'dan daha az spontan geri dönebilen kötü prognozlu bir tablodur (50). Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Şok, infeksiyon ve diüretiklere sekonder gelişen renal yetersizlikleri dışladığımızda gerçek hepatorenal sendrom, ultrasonla ortaya koyulabilen yapısal renal bozukluğu olmayan bir hastada glomerüler filtrasyon hızının 40 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesidir. Bu hastalarda idrar çıkışı 2 mL/kg/st'ten az, idrar sodyumu 10 mmol/L'den az, idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden düşük ve serum sodyum yoğunluğu 130 mmol/L'den düşüktür (51).

Hepatopulmoner Sendrom:

Kronik son dönem karaciğer yetersizliği olan çocuklarda nadir bir komplikasyon olan hepatopulmoner sendrom %1-30 arasında sıklıkta izlenir. Bu komplikasyonun gelişme zamanı karaciğer hastalığının ağırlığıyla paralel değildir. Tanı, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile koyulur (52,53). Karaciğerde nitrik oksit (NO) inaktivasyonunun eksikliği veya akciğerde NO yapım artışının bu komplikasyona yol açtığı düşünülür (54).

Osteopati:

Kolestatik karaciğer hastalarında sık rastlanan bu durum hastaların yaklaşık %16'sında patolojik kırıklarla ortaya çıkar. D vitamini malabsorbsiyonu, kemik yapımında bozulma, parathormon metabolizmasında bozukluk patofizyolojiyi oluşturan nedenlerden bazılarıdır.

2.1.6. KARACİĞER NAKLİ TIPLERİ

Karaciğer nakil programları yüksek sağkalım oranları ile standart tedavi modaliteleri içinde yerini alırken, ülkemiz çok ciddi bir organ kıtlığı sorunu ile iç içedir. Özellikle süt çocuklarına uygun kadavra bulma zorluğu yalnızca ülkemizde değil tüm dünyada önemli bir sorundur. Bu durum tüm kadavra “*full size*” karaciğer nakli yanı sıra, “*split*”, “*reduced size*”, “*living related transplantasyon*” (canlı vericili nakil) gibi çeşitli tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır (tablo 2.1.4). Günümüzde “*reduced size*” teknik, bir organın yeterince ekonomik kullanılmaması nedeni ile hemen hemen terkedilmiş durumdadır (4,15).

Tablo 2.1.4 Çocuklarda uygulanan karaciğer nakil tipleri

Kadaverik	
Kadaverik <i>full-size</i>	Kadavradan tüm karaciğer nakli
<i>Split</i>	Bir kadavra KC'in bölünerek iki kişiye, sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa ve/veya bebeğe takılması
<i>Reduced size</i>	Bir kadavranın alıcıya göre küçültülerek erişkine sağ ve/veya sol lob, bebek ve çocuklara sol lateral segment ve/veya sol lobun takılması ve geri kalanın kullanılmaması
Canlı	
Klasik	Canlı vericiden sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa ve/veya bebeğe takılması
Monosegment	Çok küçük (<5 kg) bebeklere sol lateral segmentin 2 veya 3. segmentlerinin takılması

Canlı vericili karaciğer nakli ilk olarak 1980'lerin başında Japonya'da biliyer atrezili bir çocuğa annesinden sol lob lateral segmentin takılması ile başlamıştır. Daha sonra dünyada birçok merkezde özellikle çocuk hastalar için kadaverik organ bulunmasının zorlaşması ile yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem ile donör listelerinde bekleme süresi kısalmış, hastanın klinik durumu bozulmadan operasyonun elektif şartlarda yapılması ile nakil sonrası hastanede kalış süresi kısalmıştır. Bunun yanında kadaverik organlarla kıyaslandığında akut rejeksiyon oranlarında da fark saptanmamıştır. Genellikle verici karaciğerinin segment 2 ve 3 ile beraber portal venin ve hepatik arterin sol dalı ile suprahepatik venin sol dalı klempe edilerek diseke edilerek alıcıya takılmaktadır (55, 56).

“*Split*” nakil ise, büyük nakil ekipleri (kadavranın çıkarılması, ikiye ayrılması ve iki ayrı kişiye takılması) gerektirmesine rağmen giderek daha çok uygulanmaktadır. Bu şekilde kadavra karaciğerin sağ lobu erişkine (segment 1 ve 4–8), sol lob veya sol lateral segmenti (segment 2, 3) ise bir çocuk veya bebeğe takılabilmekte ve tek organ iki kişiye birden hayat verebilmektedir.

Karaciğer naklinde; verici olarak ABO kan grubu uygunluğu yeterlidir. Kadaverik donör olarak yaş sınırı olmamakla birlikte eşlik edebilecek hastalıklar göz önüne alınarak genelde 60 yaş üzeri donörler uygun bulunmamaktadır. Canlı vericiler için de alt yaş sınırı 18 yaş olarak kabul edilmektedir. Verici olmak için kesin kontrendikasyonlar; malign hastalık veya kronik karaciğer hastalığı varlığı, sistemik aktif infeksiyonlar, HIV, hepatit B ve C infeksiyonlarıdır (4, 55).

Operasyon sırasında portal ven “*end-to-end*” yöntemi ile anastomoz yapılırken verici hepatik arteri alıcının ortak hepatik arteri ile anastomoz edilir. Biliyer drenaj bazen “*end-to-end*” yöntemi ile anastomoz yapılırken bazen de “*Roux-en-Y hepatikojejunostomi*” yapılmaktadır.

2.1.7. NAKİL SONRASI İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ

Nakille takılan yeni organın alıcı tarafından reddinin önlenmesi için immünsüpresif tedaviye ihtiyaç vardır. Bu dönemdeki immünolojik yanıt başlıca T lenfositler tarafından organize edildiği için bu tedavinin başlıca amacı T hücre yanıtını önlemektir. Günümüzde

nakil sonrası kullanılan ana immünsüpresif ilaçlar; kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir (57).

Kortikosteroidler nakil sonrası immünsüpresif tedavinin temelini oluşturmaktadır. Etkilerini başlıca intrasellüler reseptörlerle etkileşerek gösterirler. İmmünsüpresif etkilerini, T lenfositlerden sitokin salınımını (başlıca interlökin-2 ve interferon γ) inhibe ederek, B hücrelerin antikor oluşturmalarını önleyerek, nötrofil ve makrofajların migrasyonunu azaltarak sağlamaktadırlar. Uzun dönem kullanımının getirdiği istenmeyen etkiler nedeniyle nakil sonrası kısa dönemde azaltılarak kesilmesi amaçlanmaktadır. Ama primer hastalık otoimmün hepatit, primer bilyer siroz veya sklerozan kolanjit ise daha uzun süre kullanmak gerekmektedir. Akut rejeksiyon durumlarında kısa süreli yüksek dozda kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı ile immünsüpresyona bağlı olarak bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonların insidansı artmaktadır. Bunun yanında uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı cushing sendromu, glukoz intoleransı, osteopeni, büyüme gelişme geriliği, metabolik ve endokrinolojik yan etkiler de gelişebilmektedir (4, 55, 57).

Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin) immünofilin adlı hücre içi proteinine bağlanarak T hücre cevabını inhibe ederek etki gösterir. İmmünofiline bağlı şekilde bulunan ilaç kompleks oluşturarak kalsinörinin fosfataz aktivitesini baskılar ve böylece sitokin transkripsiyonu (özellikle interlökin 2) ve dolayısıyla T-hücre yanıtı bloke edilmiş olur. Her iki kalsinörin inhibitörü de nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyon gibi benzer yan etki profiline sahiptir. Bunun yanında siklosporinde gözlenen kozmetik yan etkiler takrolimusta daha az gözlenmektedir. Ek olarak hiperlipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler de takrolimusta daha az gözlenir. Genel olarak kalsinörin inhibitörleri ince bağırsaktan emilir, karaciğer ve ince bağırsaklarda sitokrom p4503A enzim sistemiyle metabolize edilirler (57). Primer tedavide takrolimus ve siklosporin karşılaştırıldığında takrolimusun birçok üstünlüğü gösterilmiştir. Birçok çalışmada, takrolimus ile rejeksiyon sıklığında ve steroide dirençli rejeksiyon sıklığında azalma gösterilmiştir. Nakil sonrası sağkalım ve graft ömrü üzerinde iki ajan arasında fark gösterilememiştir (58-60).

2.1.8. NAKİL SONRASI ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE HASTA BAKIMI

Karaciğer naklinden sonra erken dönemde gözlenen cerrahi komplikasyonlar (vasküler ve biliyer) ve infeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda artmış cerrahi deneyim ve yeni cerrahi teknikler ile cerrahi komplikasyonlar önemli ölçüde azalmıştır. Diğer yandan hem kullanılan immunsüpresif tedavi hem de operasyon alanının geniş olması nedeni ile bu hastalardaki infeksiyonlar nakil sonrası erken dönemde halen en önemli mortalite nedenidir. İlk haftalar bakteriyel infeksiyonlar sık gözlenirken daha sonraki dönemlerde fırsatçı infeksiyonlar öncelik kazanır.

Takrolimus kullanımının yaygınlaşmasından sonra nakil sonrası akut ve kronik rejeksiyon oranı belirgin şekilde azalmıştır. Genel olarak akut rejeksiyonda yüksek doz steroid kullanılmaktadır. Tedaviye sirolimus veya mikofenolat mofetil gibi ikinci bir immunsüpresif ajan eklenebilir. Yanıt vermeyen olgularda anti-lenfosit preparatları kullanılabilir.

Nakil sonrası geç dönem komplikasyonlar ise nefrotoksisite, de novo hepatit, hematolojik komplikasyonlar ve lenfoproliferatik hastalık şeklinde sınıflandırılabilir. Tüm komplikasyonlar hastaların yakın ve ayrıntılı takibi, immunsüpresif tedavinin doğru seçimi ve yakın izlemi ile azalmıştır. Tüm bunların sonucu olarak da; artık karaciğer nakli sonucu sağkalım oranları merkezlere göre değişmekle birlikte 1. yılda %80-90'lara 5 yılda ise %70-80'lere çıkmıştır (4).

Son yıllardaki sağkalım oranlarındaki yüksek başarı, karaciğer nakli ile ilgili çalışmaların hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelmesini sağlamıştır. Nakil hastalarında infeksiyonların önlenmesi ve zamanında tanınıp tedavi edilmesi sağkalımı şüphesiz ki olumlu yönde etkileyecektir.

2.2. KARACİĞER NAKLİ SONRASI İNFEKSİYONLAR

2.2.1. İNFEKSİYON DÖNEMLERİ

Solid organ nakil hastalarında benzer immunsüpresif rejimlerin kullanılmasıyla beraber beklenen infeksiyon paternleri de tahmin edilebilir hale gelmiştir. Alıcılardaki nakil sonrası infeksiyon dönemleri hakkında Fishman ve Rubin tarafından bir zamanlama tablosu

geliştirilmiştir (61). Bu dönemlerin bilinmesi; infeksiyon tablosunda olan hastanın tanısının hızlı konulması ve profilaktik antimikrobiyal stratejinin belirlenmesinde yararlıdır. Bu tabloda infeksiyonlar ilk 1 ay, 2-6. aylar arası ve 6. aydan sonra olmak üzere üç dönemde incelenmiştir (Şekil 1).

Nakil sonrası ilk 1 aydaki infeksiyonlar üç farklı nedenle oluşabilir;

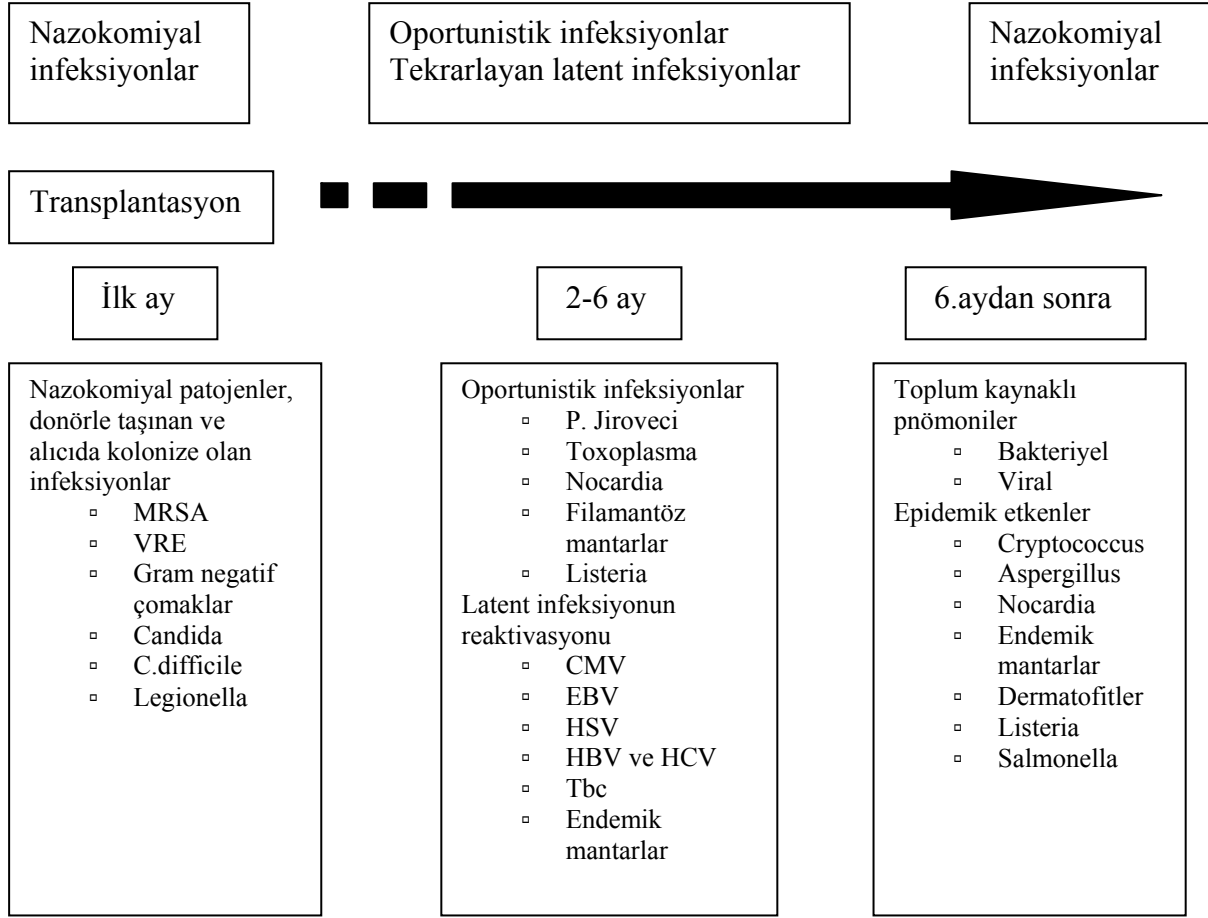
- 1- Alıcıda nakil öncesi infeksiyonun bulunması ve bunun nakil sonrası şiddetlenmesi,
- 2- İnfeksiyonun nakledilen organ ile taşınması,
- 3- İmmünsüprese olmayan diğer hastalara benzer şekilde, infeksiyonun operasyon sırasında ya da yoğun bakım ünitesinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkması, sayılabilecek nedenlerdir.

Birinci ayda olan infeksiyonların önlenmesinde alıcı ve vericinin, nakil öncesi dönemde infeksiyon açısından iyi incelenmesi önemlidir. Akciğer, kan, peritonda aktif infeksiyonu olan alıcıların ve kanda aktif infeksiyonu olan vericilerin nakil zamanı infeksiyon temizlenene dek ertelenir. Nakil sonrası birinci ayda olan infeksiyonların %90'ından fazlasında neden operasyon sırasında olan teknik problemler ya da perioperatif fazda yapılan invaziv girişimlerdir (endotrakeal entübasyon, dren, kateter, damar yolu). Bu infeksiyonlarda en sık etkenler bakteri ve mantarlardır.

Hastalarda, nakil sonrası iki ve altıncı ay arası olan dönemde infeksiyonların iki ana nedeni vardır;

- 1- Bağışıklık sistemini değiştiren viruslar (CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV)
- 2- Oportunistik infeksiyonlar (*Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes* ve *Aspergillus fumigatus* vs.)

Bu dönemde gelişen oportunistik infeksiyonlar hastanın almakta olduğu immünsüpresif ilaçlar ve bağışıklık sistemini değiştiren virüslerin birlikte etkileri sonucunda gelişir.



Şekil-1 Nakil sonrası infeksiyon dönemleri

Nakil sonrası altıncı aydan sonra hastalarda infeksiyon etyolojisi mevcut graftın fonksiyonuna ve hastanın almakta olduğu immünsüpresyon tipine göre değişir. Hastalar bu dönemde üç gruba ayrılır,

- 1- Hastaların büyük bir çoğunluğunun (> %80), nakil sonrası graft fonksiyonları iyidir ve çok düşük immünsüpresan ilaç almak durumundadırlar. Bu hasta grubunda izlenen infeksiyonlar, genel populusyona benzer sıklıkta ve çeşitliliktedir. Bu hastalarda en sık akciğer infeksiyonuna rastlanır.
- 2- Hastaların daha az fakat önemli bir kısmının (~ %5-10), nakil sonrası graft fonksiyonları memnun edici değildir, akut ve kronik dönemde daha fazla immünsüpresan ilaç almak zorundadırlar. Bu hastalarda kronik viral infeksiyon ve

bununla beraber oportunistik infeksiyon riski fazladır. Bu grup hastalarda kronik viral infeksiyonların geç etkileri görülebilir (EBV'ye bağlı posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi).

- 3- Hasta grubunun küçük bir kısmında ise (~ %5-15), HBV, HCV, CMV veya HIV infeksiyonu ve eğer uygun antiviral tedavi yapılmazsa bu infeksiyona bağlı uç organ hasarı (hepatik yetersizlik, koriyoretinit), malignite (hepatoselüler karsinom) veya AIDS tablosu gelişir.

2.2.2. NAKİL SONRASI SIK KARŞILAŞILAN PATOJENLER

Bakteriler:

Bakteriler, karaciğer nakil hastalarında en sık rastlanan infeksiyon etkenleridir. Serilerde, tüm infeksiyonlar arasında %35 ile 70 arasında bildirilmiştir (62). Gelişen cerrahi teknik ve tıbbi bakıma rağmen karaciğer nakil hastalarında bakteriyel infeksiyonlar ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda infeksiyon bulguları maskelenebileceğinden tanı zor olabilir. Operasyonun uzun sürmesi, operasyon sırasında çoklu transfüzyon gereksinimi, immünsüpresan kullanımının eklenmesi, bazı hastalarda tekrar operasyon gerekliliği, *duct-to-duct* anastamoz yerine *Roux-en-Y* anastamozunun kullanılması, uzun süreli yoğun bakım gereksinimi, uzun süre kateter kullanımı ve CMV infeksiyonu bakteriyel infeksiyon gelişiminde risk faktörleridir. Bakteriyel infeksiyon tipleri geçmiş yıllara göre değişkenlik göstermiştir. Ayrıca ajanlar açısından merkezler arasında da farklılık vardır. Birçok merkez gram negatif infeksiyonların tüm infeksiyonların yaklaşık %65'ini oluşturduğunu bildirirken bazı nakil merkezlerinde gram pozitif bakteri sıklığı daha yüksek bulunmuştur (62-64). Çoğu bakteriyel infeksiyon nakil sonrası ilk 8 haftada görülür. İnfeksiyon etkeni hastanın almakta olduğu antibakteriyel profilaksiye de bağlıdır (65). Karaciğer nakil hastalarında görülebilen bazı oportunistik patojenler ve özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

- *Legionella türleri:* Legionella, solid organ alıcılarında önemli bir patojen olarak kabul edilir. Bazı merkezlerin verilerinde karaciğer nakil hastalarındaki bakteriyel pnömonilerde %38'e varan oranda Legionella türleri sorumlu tutulmuştur (66). *Legionella pneumophila* serogrup 1'in, insanlardaki lejnonellozislerin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu düşünülüyor. *Legionella micdadei* de immünsüprese

hastalarda saptanmış patojenlerdendir. Pnömoni, en sık görülen klinik bulgudur. Hastaların %25-50'sine bol sulu diyare de eşlik eder. Kontamine hastane sularıyla salgınlar oluşabilir. Bazı uzmanlar, nakil hastası bakımı yapılan merkezlerde Legionella açısından rutin su kültürleri yapılmasını önerir (67). Legionella, rutin bakteriyel kültürlerde üremediği için şüphelenildiğinde, örnek gönderilirken laboratuvar bilgilendirilmelidir. İdrarda Legionella antijen testi, kültüre yardımcı olması açısından yararlıdır. *Legionella pneumophila* serogrup 1 için sensitivitesi %70-80 ve spesifitesi %95'ten büyüktür.

- *Listeria monocytogenes*: *Listeria monocytogenes*, immünsüprese hastalarda bakteriyemi ve menenjitin önemli bir nedeni olarak gösterilmiştir. Aynı şekilde, karaciğer nakil hastalarında da, hayatı tehdit eden, erken tanı koyulması gereken ve erken tanı konulduğunda da yüksek doz ampisilin ile tedavi edilebilen bir hastalık tablosu oluşturur. *Listeria* infeksiyonu tipik olarak nakil sonrası 1. aydan sonra görülür. Kontamine gıdalar (süt ve süt ürünleri, iyi pişmemiş et gibi) bulaşmaya yol açar.
- *Nocardia türleri*: *Nocardia* türleri, doğada sık rastlanan çevresel saprofitler olup direkt inokulasyon veya inhalasyon ile insana bulaşrlar. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 3.5 yıl içinde karaciğer nakil hastalarında %3.7 oranında *Nocardia* infeksiyonu görülmüştür (68). En sık görülen klinik tablo akciğer infeksiyonu olup bunu vakaların yaklaşık ¼'ünde görülen santral sinir sistemi infeksiyonu izler. Sulfonamidler ve buna ek olarak cerrahi drenaj başlangıç tedavisinde kullanılır. İmmünsüprese olmayan hastalarda tedavi uzun sürelidir (Akciğer infeksiyonlarında 6 ay, santral sinir sistemi infeksiyonlarında 1 yıl). Organ nakli olan hastalarda çeşitli yaklaşımlar olmakla birlikte tedavi bittikten sonra devamlı düşük doz baskılama tedavisinin kullanılması daha fazla kabul gören görüştür (69).
- *Mycobacterium tuberculosis*: Tüberküloz, karaciğer nakil hastalarında, nakil merkezinin bulunduğu bölgeye bağlı olarak %0.9 ile %2.3 arasında bildirilmiştir. Latent hastalığın reaktivasyonu en sık görülen form olmakla beraber; graft ile hastalığın taşınması, nazokomiyal bulaşma ve çevreden hastalığın bulaşması ile de hastalık kazanılabilir. Tipik olarak tüberküloz nakil sonrası birinci aydan sonra görülür. Karaciğer nakil hastalarında, tüberküloz grafiti tutabilir ve %30'a varan oranda ölümle sonuçlanabilir (70). Antitüberküloz ilaçların çoğu immünsüpresiflerin

metabolizmasını bozduğundan tedavi güçtür. Bu nedenle nakil öncesi tüberküloz açısından hastanın dikkatlice incelenmesi gereklidir.

Mantarlar:

Karaciğer nakil hastalarında invaziv mantar enfeksiyonu oranı diğer solid organ nakilli hastalara göre daha fazladır. Bu hastalardaki sıklık %5 ile 40 arasında değişir. Bu oran, nakil tekniğindeki gelişmeler, yüksek riskli hastalarda profilaksi rejimlerinin değişmesi ile son yıllarda düşüş göstermiştir. Mantar enfeksiyonlarına bağlı ölüm sıklığı ise %25 ile %67 arasındadır. İnvaziv mantar enfeksiyonu sıklığı, alıcının klinik durumu, almakta olduğu immünsüpresyon ve uygulanan cerrahi teknikle ilişkilidir (71).

İnvaziv mantar enfeksiyonu için iyi tanımlanmış risk faktörleri; operasyon öncesi ve sonrası böbrek yetersizliği gelişmesi, retransplantasyon gereksinimi, operasyon sırasında fazla miktarda kan ve kan ürünü kullanımı, koledokojejünostomi anastomozunun yapılmış olması, *Kandida* kolonizasyonu ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonudur (Tablo 2.2.1). Sitomegalovirus enfeksiyonu, nakil sonrası invaziv mantar enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Boston'daki dört nakil merkezinin 146 karaciğer nakil hastası ile yaptığı prospektif çalışmada, nakil sonrası ilk 1 yıl içinde CMV enfeksiyonu geçiren hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu sıklığı %36 iken, CMV enfeksiyonu saptanmayan hastalarda bu oran %8 bulunmuştur (72). *Kandida* ve *Aspergillus* enfeksiyonu gelişimi açısından özel risk faktörleri birkaç çalışmada gösterilmiştir (Tablo 2.2.2).

Karaciğer nakil hastalarında sık görülen mantar türleri ve özellikleri aşağıda sunulmuştur.

- *Kandida türleri:* Karaciğer nakli sonrası görülen invaziv mantar enfeksiyonlarının %77-83 kadarını *Kandida* türleri oluşturur. Bunlar arasında *Candida albicans* en sık (yaklaşık %65) görülendir. Bunu sırasıyla *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* izler. Cerrahi teknik, medikal tedavideki gelişmeler ve nakle bağlı nonfungal enfeksiyonlardaki azalma sonucu invaziv *Kandida* enfeksiyonu oranı da son yıllarda azalmıştır (73). *Kandida* enfeksiyonları en sık batın yerleşimlidir.
- *Aspergillus türleri:* Karaciğer nakil hastalarındaki invaziv mantar enfeksiyonlarının yaklaşık %15 ile %20'sinden sorumludurlar. Akciğer, en fazla yerleşim yeridir. Pulmoner aspergillozu olan hastalarda santral sinir sistemine yayılım görülebilir.

Cerrahi ve medikal teknikteki gelişmelerle invaziv aspergillus infeksiyonları oranında azalma arasında ilişki yoktur (73).

- *Cryptococcus*: *Cryptococcus neoformans*, solid organ nakilli hastalarda subakut menenjit ve pnömoni nedenidir. İnfeksiyonun giriş yeri akciğerlerdir ve mantar buradan vücuda yayılır. Siklosporin, takrolimus ve sirolimusun *C.neoformans*'a karşı antimikotik aktivitesi vardır (74-77).
- *Endemik mantarlar*: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ve *Histoplasma capsulatum* coğrafi olarak bazı bölgelerde görülebilen ve karaciğer nakil hastalarında infeksiyona neden olabilen mantar türleridir. Bu organizmalarla 3 çeşit hastalık meydana gelebilir; progresif primer infeksiyon, latent infeksiyonun reaktivasyonu ve reinfeksiyon. Üç patojen de sistemik yayılıma neden olabilir. Nedeni belli olmayan ateş, antibiyotiklere cevap vermeyen pnömoni ve deri, eklem, kemik, genitoüriner sistemde metastatik infeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Tedavi, etkene ve infeksiyon bölgesine göre değişir.
- *Pneumocystis jiroveci*: Önceleri protozoon olarak kabul edilen *Pneumocystis jiroveci* daha sonra mantar sınıflamasına alınmıştır. Pnömosistik pnömoni nakil sonrası ikinci 3 ayda ortaya çıkar ve profilaksiye rağmen karaciğer nakil hastalarında %3 ile %10 arasında görülür. Hastalık; ateş, öksürük, nefes almada zorluk ve hipoksemi ile kendini gösterir. Direkt grafide yaygın intertisyel tutulum izlenir. Tedavide yüksek doz trimetoprim sulfametoksazol, hastalığın ağırlığına göre bazen de beraberinde steroid kullanılır.

Tablo 2.2.1 İnvaziv mantar enfeksiyonu gelişmesi açısından risk faktörleri

Risk Faktörü	N	Tahmini rölatif risk / Risk oranı (%95 CI)	Referans
Operasyon öncesi			
YBÜ'deki yaşam desteği	146	6.3 (2.4-16.7)	George ve ark. (72)
Donör CMV (+) / Alıcı CMV (-)	146	4.8 (2.0-11.8)	George ve ark. (72)
Mantar kolonizasyonu	172	2.3 (1.2-4.3)	Winston ve ark. (78)
Serum kreatin değeri > 3 mg/dl	168	1.4 (1.2-1.6)	Collins ve ark.(79), Karchmer ve ark. (80)
Bilirubin değerinde mg/dl cinsinden her yükseliş	284	1.002 (1.0001-1.0004)	Wade ve ark. (81)
HHV-6 seronegatifliği	247	Bulunamadı	Dockrell ve ark. (82)
Operasyon sırasında			
Retransplantasyon	131	6.0 (1.7-21.1)	Fortun ve ark. (83)
	172	3.7 (2.0-6.8)	Winston ve ark. (78)
	168	3.2 (1.5-6.5)	Collins ve ark.(79), Karchmer ve ark. (80)
	265	2.9 (1.5-5.7)	Karchmer ve ark. (80)
	307	Bulunamadı	Castaldo ve ark. (84)
Koledokojejunostomi	124	4.9 (1.8-13.8)	Karchmer ve ark. (80), Hadley ve ark. (85)
	265	2.8 (1.5-5.2)	Karchmer ve ark. (80)
Tekrar cerrahi girişim	131	5.1 (1.8-14.5)	Fortun ve ark. (83)
Operasyon sırasında fazla miktarda kan ve kan ürünü kullanılması	265	2.6 (1.4-4.9)	Karchmer ve ark. (80)
Operasyon süresinin ≥11 st olması	168	1.2 (1.1-1.4)	Collins ve ark.(79), Karchmer ve ark. (80)
Operasyon sonrasında			
Diyaliz	80	20.5 (2.9-143.8)	Rogers ve ark. (86)
Hemodializ ya da hemofiltrasyon	152	Bulunamadı	Brigel ve ark. (87)
TDP ihtiyacı	152	Bulunamadı	Brigel ve ark. (87)
Bakteriyemi	146	4.6 (1.8-11.7)	George ve ark. (72)
Fungal kolonizasyon (Postoperatif ilk 3 gün)	265	4.7 (2.5-8.9)	Karchmer ve ark. (80)
YBÜ ihtiyacının >3 gün olması	265	4.5 (1.7-12.1)	Karchmer ve ark. (80)
HHV-6 enfeksiyonu	80	8.3(1.2-58.0)	Rogers ve ark. (86)
Siprofloksasin tedavisi (gün başına)	284	1.09 (1.006-1.026)	George ve ark. (72)
Herhangi bir dönemde			
CMV enfeksiyonu	168	8.5 (3.3-21.7)	Collins ve ark. (79), Karchmer ve ark. (80)
	124	3.4 (1.1-10.2)	Karchmer ve ark (80), Hadley ve ark. (85)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CMV: Cytomegalovirus, HHV-6:Human herpesvirus-6, TDP: Taze dondurulmuş plazma

Tablo 2.2.2 Spesifik fungal patojenler için tanımlanmış risk faktörleri

Risk faktörü	Organizma	N	Tahmini rölatif risk (%95 CI)	Referans
Operasyon öncesi				
Florokinolonlarla SBP profilaksisi	Kandida	35	11.0 (3.0-33.8)	Husain ve ark. (88)
Operasyon sırasında				
Retransplantasyon	Kandida	35	11.0 (3.3-36.4)	Husain ve ark. (88)
	Aspergillus	260	29.9 (2.1-425.1)	Fortun ve ark. (89)
Operasyon süresinin uzunluğu	Kandida	50	Bulunamadı	Tollemar ve ark. (90)
Erkek donör	Kandida	50	Bulunamadı	Tollemar ve ark. (90)
HLA Class 2 parsiyel / komple uygunluğu	Kandida	405	2.5 (1.2-5.3)	Patel ve ark. (91)
Operasyon sonrasında				
Hemodiyaliz	Kandida	35	4.6 (2.3-9.2)	Husain ve ark. (88)
Fazla miktarda ES ihtiyacı	Kandida	50	3.0 (1.2-7.3)	Tollemar ve ark. (90)
Bakteriyel infeksiyon	Kandida	405	2.3 (1.1-4.9)	Patel ve ark. (91)
CMV viremi	Kandida	35	3.0 (1.2-7.3)	Husain ve ark. (88)
CMV infeksiyonu	Aspergillus (erken başlangıç)	88	2.3 (1.1-4.9)	Fortun ve ark. (89)
	Aspergillus (geç başlangıç)	260	6.7 (1.0-42.5)	Fortun ve ark. (89)

SBP: Spontan bakteriyel peritonit, ES: Eritrosit suspansiyonu

Virüsler:

- *Sitomegalovirus (CMV)*: Nakil sonrası en sık karşılan oportunistik infeksiyon, CMV infeksiyonudur. Tüm karaciğer nakil hastalarında %18-29 arasında CMV infeksiyonu görülür (Tablo 2.2.3). Patojenin alınmasında üç ana kaynak vardır; seropozitif verici, seropozitif kan, kan ürünleri transfüzyonu ve endojen infeksiyonun reaktivasyonu. CMV infeksiyonunun; allograft rejeksiyonunun gelişmesi, hepatit C rekürrensi, diğer oportunistik infeksiyonların gelişimi ile yakından ilişkisi vardır. Falagas'ın çalışmasında; CMV infeksiyonunun nakil sonrası birinci yıldaki ölüm riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır (92).

Tablo 2.2.3 Karaciğer nakil hastalarında CMV infeksiyonu oranları

	CMV infeksiyonu	
	(+) (%) *	(-) (%)
CMV D+/A-	12-30	44-65
CMV D+/A+	2.7	18.2
CMV D-/A+	3.9	7.9
CMV D-/A-	0	0
Tüm hastalarda	4.8	18-29

D: Donör, A: Alıcı, * Çoğu nakil hastasında geç başlangıçlı CMV infeksiyonu saptandı. CMV infeksiyonu, oral valgansiklovir profilaksisi altında saptandı (95,96)

CMV, hücre içinde latent kalabilen herpesvirus ailesinden bir virustur. Latent durumda olan virüsün aktivasyonunda TNF- α anahtar rol oynar. TNF- α salınımıyla latent CMV reaktif olur. Karaciğer nakil hastalarında nakil sonrası dönemde TNF- α salınımına yol açan birçok neden vardır; sistemik infeksiyon, rejeksiyon ve antilenfosit antikörlerle tedavi bunlardan birkaçıdır. CMV'e karşı konaktaki en büyük savunma sistemi sitotoksik T lenfositlerdir. Fakat nakil hastalarında bu sistem de genelde bozulmuştur. CMV infeksiyonu gelişimi için tanımlanan risk faktörleri tablo 2.2.4'te özetlenmiştir. Bunlardan donörün CMV açısından seropozitif, alıcının seronegatif olması en önemli risk faktörüdür. İmmünsüpresif tedavide kullanılan bazı ilaçlar CMV'e karşı oluşan bağışıklığı engellediğinden hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bağışıklık sistemindeki bazı kalıtsal mutasyonlar CMV hastalığı insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, reseptör proteininde arginin ve glutaminin yer değişikliğine neden olan Toll-like reseptör-2'de (TLR-2) mutasyon saptanan 92 karaciğer nakil hastasında CMV replikasyon düzeyi yüksek ve CMV hastalık sıklığı yüksek saptanmıştır (93).

Tablo 2.2.4 CMV infeksiyonu için tanımlanan risk faktörleri

Bilinen Risk faktörleri	Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri
CMV D+ /A-	Toll-like reseptör gen polimorfizmi
Allograft rejeksiyon	Mannoz bağlayıcı lektin eksikliği
Yüksek viral replikasyon	Kemokin ve sitokin defektleri (IL-10, MCP-1, CCR5)
Mikofenolat mofetil	CMV spesifik CD4+ T hücre eksikliği
Muromonab-CD3	CMV spesifik CD8+ T hücre eksikliği
Antitimosit globulin	
Alemtuzimab	
Basiliximab	
Human herpesvirus-6	
Human herpesvirus-7	
Böbrek yetersizliği	
Diğer*	

D: Donör, A:Alıcı, CMV: Sitomegalovirus, IL: İnterlökin, MCP: Monocyte chemotactic protein-1, CCR5: Chemokine (C-C motif) receptor 5, *Diğerleri; retransplantasyon, fazla volumde kan transfüzyonu ihtiyacı, sepsis ve diğer TNF- α 'nın artmasıyla ilişkili nedenler.

CMV hastalığı nakil sonrası genellikle bir ile dördüncü aylar arasında gözlenir. İnfeksiyon için en yüksek riski olan hastalar; kendisi seronegatif olup seropozitif

donörden organ alanlar ve rejeksiyon nedeniyle antilenfosit antikoru kullanması gereken gruptur. Profilaksi uygulanmadığı takdirde semptomatik hastalık oranı %64'lere kadar yükselir.

Solid organ nakilli hastalarda CMV'nin direkt ve indirekt etkileri tablo 2.2.5'te belirtilmiştir. Klinik olarak basit viral infeksiyon tablosundan doku invazyonuna kadar geniş bir yelpaze gösterir. Nakledilen organ virus invazyonunun en sık görüldüğü yerdir. CMV invaziv infeksiyonu ve CMV hepatiti karaciğer nakil hastalarının %4-5'inde görülür.

Solid organ nakilli hastalarda CMV'nin en sık invaze ettiği sistem gastrointestinal sistemdir. İnvazyon görülen hastaların yaklaşık %70'inde gastrointestinal sistem tutulmuştur. Gastrit, özofajit, enterit ve kolit şeklinde prezente olabilir.

CMV, alloantijenlerin güçlü bir uyarıcısı olması nedeniyle akut ve kronik graft disfonksiyonuna yol açabilir. Safra yolu azalması ve duktopenik rejeksiyonla ilişkili bulunmuştur ki bu durumlar da kronik kolestaz ve graft kaybına yol açar (94).

Tablo 2.2.5 Solid organ nakilli hastalarda CMV'nin etkileri

Direkt etkiler	İndirekt etkiler
CMV infeksiyonu <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ateş ▫ Kemik iliği baskılanması ▫ Halsizlik 	Akut rejeksiyon
Doku invaziv CMV hastalığı <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gastrointestinal tutulum ▫ Hepatit ▫ Pnömoni ▫ Santral sinir sistemi tutulumu ▫ Koryoretinit 	Kronik rejeksiyon
Ölüm	Safra kanallarında azalma
	Kronik duktopenik rejeksiyon
	Hepatit C rekürrensi <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hepatit, fibrozis ve graft kaybı
	Opportunistik infeksiyonlar ve diğer infeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mantar süperinfeksiyonu ▫ Bakteriyel süperinfeksiyon ▫ Nocardiozis ▫ EBV infeksiyonu ve PTLD ▫ HHV-6 ve HHV-7 infeksiyonları
	Vasküler tromboz
	Ölüm

CMV:Sitomegalovirus, EBV:Epstein Barr virus, PTLD:Posttransplant lenfoproliferative disease, HHV-6: Human herpesvirus 6, HHV-7: Humanherpesvirus 7

- *Epstein-Barr Virus (EBV)*: Herpesvirus ailesinde olan bu virüs, posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) gelişimiyle ilişkilidir. PTLD, tüm karaciğer nakil hastalarının yaklaşık %2'sinde görülür. Virüs, nakledilen organla alıcıya geçebileceği gibi toplumdan da kazanılabilir. Primer EBV infeksiyonu (Hastanın nakil öncesi seronegatifken nakil sonrası seropozitif olması), CMV infeksiyonu ve antilenfosit antikoru kullanımı, PTLD gelişiminde risk faktörleri olarak yer alır. EBV seronegatif olarak nakil yapılan hastaların yaklaşık %80'inde nakil sonrası bir ay içinde EBV infeksiyonu gelişir. Sitotoksik T hücre immunitesinde bozukluk geliştiğinde viral replikasyon durdurulamaz. Bu durumda EBV ile infekte B lenfositleri kontrolsüz olarak çoğalmaya başlayabilir ve lenfoproliferatif hastalığa doğru ilerler. PTLD, çoğunlukla B hücre kökenli olmasına rağmen yaklaşık %2'sinde kaynak T hücreleridir. PTLD genellikle nakil sonrası altıncı aydan sonra ortaya çıkar ve tipik olarak nakledilen organa yerleşir. Beyin, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve akciğer diğer sık görülen ektranodal yerleşim yerleridir. Hastalığa bağlı ölüm %69-81 arasında değişir. İleri yaş, nakil ve hastalık tanısı arasında uzun süre olması ve hücresel monoklonalite kötü prognoz göstergeleridir (97). Doku biyopsisiyle histolojik sınıflama tanıda temel rol oynar. PTLD'de tedavi tartışmalıdır. Başlangıçta, immunsupresan tedavi azaltılmalıdır. Ama bu azaltmanın “ne kadar süreyle” ve “hangi miktarda” yapılması gerektiği sorularına kesin bir yanıt bulunamamıştır. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi uygulanabilir.
- *Human Herpesvirus-6 (HHV-6)*: Nakil hastalarında tanımlanan bir patojen olan HHV-6, HIV ile benzer şekilde CD4(+) lenfositleri hedef alır. Primer HHV-6 infeksiyonu, CMV infeksiyonu için belirgin bir risk faktörüdür. Benzer şekilde, karaciğer nakil hastalarında CMV infeksiyonu da HHV-6 viremisi için bir risk faktörüdür (98). İnfeksiyon genellikle nakil sonrası 2-4. haftalar arasında gözlenir. Kemik iliği baskılanması, pnömoni ve ensefalopati en sık görülen klinik tablolardır.
- *Varicella Zoster Virus (VZV)*: Varicella zoster virüsü karaciğer nakil hastalarının %3-7'sinde zona zoster olarak reaktivasyon gösterir. Reaktivasyon genellikle nakil sonrası 3. ayda olur. Diğer herpesvirüsler gibi antilenfosit antikollarının tedavide

kullanılması VZV infeksiyonu olasılığını artırır. Nadiren nakil öncesi infeksiyon geçirmemiş ve bağışıklanmamış hastalarda disseminasyon görülebilir. Bu durumda mortalite riski yüksektir. İnfeksiyon tedavisinde asiklovir kullanılabilir.

- *Solumun yolu virüsleri:* Influenza A ve B, respiratuar sinsisyal virus (RSV), parainfluenza 1, 2, 3 ve adenovirus bu gruptandır. Karaciğer nakilli hastalarda bu infeksiyonların önemi; hastalıkların daha ağır seyretmesi ve bulguların daha uzun sürmesidir. Bu virüslere bağlı hastalıkların klinik spektrumlarının çok geniş olması ve tanı testlerinin yapılmaması nedeniyle kayıtları tam tutulamamıştır. Bu nedenle de bu virüslerin sıklığına dair kesin çalışmalar yoktur. Bu grup virüslerin benzerlikleri; mevsimsel olmaları, insandan insana bulaş olması, kısa inkübasyon periyodlarının olması ve hastane ya da toplumdan kazanılmış olmalarıdır.

Protozoa/Parazitler:

- *Toxoplasma gondii:* Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir hastalık kaynağı olan *T.gondii* solid organ nakilli hastalarda en sık kalp ve arkasından da karaciğer nakilli hastalarda görülür. Klinik olarak beyin tutulumuna bağlı baş ağrısından, disseminasyona bağlı multiorgan yetersizliğine kadar değişen birçok belirtiyile karşımıza çıkabilir. Literatürde karaciğer nakli sonrası toksoplazmoz gelişen altı hastanın yayınlandığı bildiride bunlardan %83'ünün kaybedildiği görülmüştür (99). Hastalık genellikle nakil sonrası ilk 3 ayda görülür. Yüksek ateş ve pnömoni, hastalığın yayılımının göstergeleridir. Hastalık yüksek doz trimetoprim sulfametoksazol (TMP/SMX) ile tedavi edilir.

2.2.3. PROFİLAKSİ ve AŞILAMA

2.2.3.1. NAKİL HAZIRLIĞINDA İNFEKSİYON PROFİLAKSİSİ

Karaciğer nakil hastalarında infeksiyonların önlenmesi nakil öncesi dönemde organ alıcı ve vericisinin infeksiyon açısından incelenmesi ile başlar. Bu dönemde aktif infeksiyonlar tanınmalı ve nakle kadar tedavi edilmelidir. Postoperatif dönemde uygulanacak yoğun immünsüpresyon nedeniyle pasif ya da aktif olarak kazanılmış patojenlerin

reaktivasyonuna bağlı infeksiyon riskinin yanında preoperatif dönemde iyi tedavi edilmemiş infeksiyon nedeniyle de alıcıların erken dönemde kaybedilme riski vardır. Nakil hastalarının infeksiyon açısından değerlendirilmesinin ana hatları tablo 2.2.6’da belirtilmiştir.

Tablo 2.2.6 Alıcının nakil öncesi dönemde infeksiyon açısından değerlendirilmesi

Öykü

- Aşılama öyküsü
- Daha önceden spontan bakteriyel peritonit geçirme öyküsü
- Geçirilmiş kolanjit atağı
- Operasyon öyküsü
- Spesifik organizmalar için endemik bölgeye gitme veya yaşama

Fizik Bakı

Tüberkülin deri testi

Serolojik İncelemeler

- HSV tip 1, 2
- HBV, HbsAg, Anti HBs, AntiHBc, HbeAg
- HAV
- HCV
- HDV
- CMV IgM, CMV IgG, CMV Ag
- EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBNA, early Ag
- VZV IgG
- Rubella IgG
- Kızamık IgG
- Toxoplazma IgG

İdrar kültürü, kan kültürü

Nakil öncesi kolanjit, peritonit ve pnömoni varlığı halinde operasyon ertelenmelidir. Çocukluk çağında idrar yolu infeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Semptomatik ya da asemptomatik infeksiyon tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Tekrarlayan kolanjit atağı olan hastalarda operasyona dek profilaktik antibiyotik verilmesi konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Nakil hastalarında, sonrasında alacakları immünsüpresyon ve çevrede sık görülen patojenler göz önüne alınarak profilaksi protokolleri oluşturulmuştur. Bunlar gözetilmeden yapılan profilaksi şüphesiz ki antimikrobiyallere karşı gelişen dirençle sonuçlanacaktır.

2.2.3.1.1. ANTİBAKTERİYEL PROFİLAKSİ

Kullanılan antibakteriyel profilaksi merkezler arası farklılık göstermektedir. Uzun süre hastanede yatış öyküsü olmayan hastalarda sefepim 100 mg/kg/gün intravenöz yoldan 3 dozda kullanılabilir. Bu şekilde başlanan profilaksi invaziv monitorizasyon için kullanılan kateterler çekilene dek sürdürülebilir. Daha önce antibiyotik kullanan ya da uzun süre hastanede yatış öyküsü olan hastalarda pediatrik infeksiyon bilim dalıyla konsulte edilerek antibakteriyel profilaksi düzenlenir.

Her gün ya da haftada üç gün TMP/SMZ alımıyla *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes* ve *Toxoplasma gondii* infeksiyonları önlenebilir. Bu patojenler açısından profilaksi nakil sonrası 6. aya kadar devam etmelidir. Bu dönemden sonra hasta güçlü immünsüpresif ilaç kullanıyorsa profilaksiye devam edilebilir.

2.2.3.1.2. ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

Antifungal profilaksi rejimleri transplantasyon merkezlerine göre çeşitlilik gösterir. United Network Organ Sharing (UNOS) onaylı 67 merkezin verileri Singh ve arkadaşları tarafından 2008’de yayınlanmıştır (100). Buna göre, bu merkezlerin %91’i antifungal tedavi kullanmaktaydı. Bu merkezlerin %28’sinde her nakil hastasına antifungal profilaksi uygulanırken, merkezlerin %72’sinde yalnız yüksek riskli hastalarda profilaksi uygulanmıştı. Merkezlerin %86’sında profilaksidede temel hedef patojen kandida olmakta, profilaksi süresi ise merkezlerin yaklaşık %40’ında hastanede yatış süresi ile sınırlı kalırken %20’sinde nakil sonrası ilk 1 ay ve %10’unda nakil sonrası 3 ayı kapsamaktaydı.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Birliği’nin (IDSA) 2004 ve 2009’daki bildirimlerinde antifungal profilaksinin yalnız iki veya daha fazla riski olan hastalarda uygulanması gerektiği önerilmiştir (101,102). Risk faktörleri; retransplantasyon, koledokojejunostomi anastomozunun kullanılması, operasyon öncesi kreatinin >2 mg/dl olması, operasyon sırasında 40 ünite ve üzerinde kan ve kan ürünü transfüzyonu, operasyon süresinin uzaması (>11 saat) olarak sıralanmıştır.

Antifungal profilaksi, selektif barsak dekontaminasyonu ile lokal veya antifungal ilaçlarla sistemik yolla yapılabilir.

- Selektif barsak dekontaminasyonu: Kandida infeksiyonları genellikle intraabdominal abse, bilyer striktüre sekonder tekrarlayan kolanjit ve peritonit şeklinde bulgu verir. Sıklıkla fungemi lokal infeksiyona eşlik eder. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası barsak florasının bozulması gastrointestinal sistemde kandidaların aşırı çoğalmasına ve gastrointestinal mukozaya translokasyonuna neden olur. İntestinal bütünlüğün nakil sırasında bozulması ve reoperasyon sonrası lümende artan kandidalar intraabdominal kandida infeksiyonuna ve diseminasyona neden olur. Nistatin, kotrimaksazol ve oral amfoterisin B'yi içeren emilmeyen antibiyotiklerle selektif barsak dekontaminasyonu dışkıda anaerobik bakteriler artarken kandida miktarı azalır (103). Bu bilgiye rağmen klinik olarak selektif barsak dekontaminasyonunun kesin faydasını gösteren çalışma yoktur (104).
- Karaciğer nakil hastalarında sistemik antifungal profilakside üç antifungal ajan kullanılır;
 - ❖ *Itrakonazol*: Profilaktik itrakonazol kullanımının yararlı olup olmadığına dair yapılan çalışmalar vardır. Bunlardan Winston ve arkadaşlarının, oral itrakonazol solusyonu ve 400 mg/gün oral flukonazol profilaksilerini karşılaştırdıkları 10 haftalık prospektif çalışmada; itrakonazol alan hastaların %7'sinde ve flukonazol alan hastaların %3'ünde invaziv mantar infeksiyonu gelişmiştir ($p>0.05$) (105). Çalışma sonrası yapılan analizde, itrakonazol kullanan yüksek riskli hastaların %10'unda ve flukonazol kullanan hastaların %3'ünde invaziv mantar infeksiyonu gözlenmiştir ($p=0.09$).
 - ❖ *Amfoterisin-B*: Amfoterisin-B'nin profilakside hangi dozda, hangi formda ve ne şekilde kullanılmasının yarar sağladığı üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyaliz gereksinimi olan 38 karaciğer nakil hastasının 11 tanesine amfoterisin-B'nin lipid formu diğer gruba ise plasebo verilmiştir (106). Sonuçta iki grup arasında mortalitede anlamlı fark saptanmamasına rağmen, profilaksi verilmeyen grupta invaziv mantar infeksiyonu sıklığı %36 iken, mantar

profilaksisi alan hastalarda invaziv mantar infeksiyonu görülmemiştir (%0) ($p=0.017$). Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak antifungal profilaksi invaziv mantar infeksiyonuna karşı korumada etkilidir. Bazı çalışmalarda düşük doz intravenöz amfoterisin-B preparatlarının kullanımının etkileri değerlendirilmiştir. Her ne kadar birkaç çalışma düşük doz amfoterisin-B'yi *Aspergillus* dahil tüm mantar infeksiyonlarını önlemede yeterli olsa da, Singh ve arkadaşları kandidiasis için düşük doz (0.5 mg/kg/gün) intravenöz amfoterisin-B deoksikolat kullanan üç hastada invaziv *Aspergillus* infeksiyonu geliştiğini göstermişlerdir (107). Düşük doz amfoterisin-B ile kandidiasis tedavisi yapılan hastalarda invaziv *Aspergillus* infeksiyonu gelişimini gösteren başka yayınlar da bulunmaktadır. Bu nedenle, intravenöz lipozomal amfoterisin-B ile profilaksi yapılması planlanan hastalarda etkin profilaksi için günlük dozun 1 mg/kg'ın üzerinde olması gereklidir.

- ❖ *Flukonazol*: Karaciğer nakil hastalarında antifungal profilakside sık kullanılan bir ajandır. Çalışmalar, nakil döneminde profilaktik flukonazol kullanımının invaziv mantar infeksiyonu gelişimini %23'lerden %5.6'ya azalttığını göstermiştir. Ayrıca, profilaktik flukonazol kullanımının, azol dirençli kandida sıklığında artışa yol açmadığı gösterilmiştir (108,109). Öte yandan flukonazol profilaksisi, *Candida krusei* ve *Candida glabrata* infeksiyonlarını önlemez. Winston ve arkadaşlarının 212 hastayla yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 10 hafta süreyle hastalara plasebo ve 400 mg/gün flukonazol verilmiş olup tedavi alan grupta toplam infeksiyon sıklığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (10/108 hastaya karşın 45/104 hasta, $p<0.001$). İki grup arasında invaziv mantar infeksiyonu açısından da belirgin fark saptanmıştır (6/108 hastaya karşın 24/104 hasta, $p<0.001$). İnfeksiyonlar daha sık ilk 6 haftada gözlenmiştir. Mantar infeksiyonuna bağlı ölüm sıklığı flukonazol kolunda daha azken, genel mortalitede önemli bir fark saptanmamıştır ($p<0.003$ ve $p>0.2$). Hastalar çalışma sonrası risk gruplarına göre değerlendirilmiş, başlangıçta mantar infeksiyonu varlığı, yüksek UNOS skoru, retransplantasyon gereksinimi önemli risk faktörleri olarak sayılmıştır.

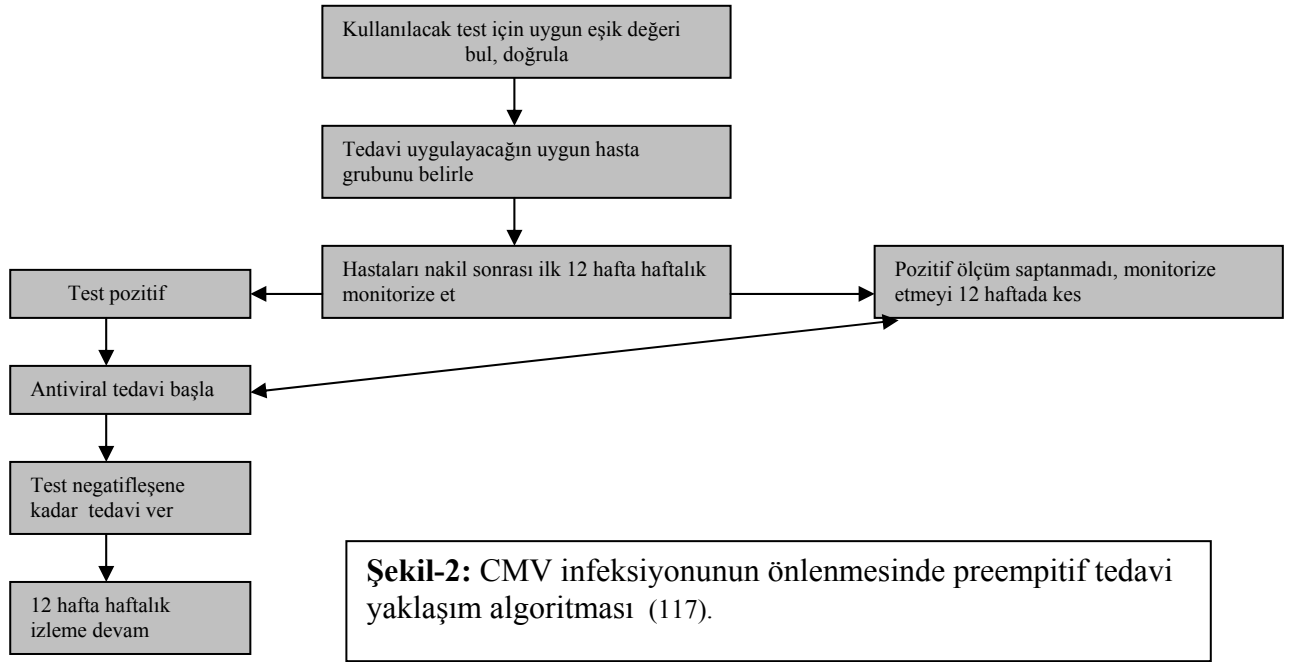
Buna göre, plasebo alan yüksek riskli hastalarda invaziv mantar infeksiyonu sıklığı, flukonazol alan yüksek riskli hastalara göre yüksek saptanmıştır (109).

2.2.3.1.3. ANTİVİRAL PROFİLAKSİ

Antiviral profilaksi; donör ve alıcının CMV durumunun belirlenmesi ile başlar. Nakil sonrası CMV infeksiyonunun önlenmesinde iki tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Birincisinde CMV infeksiyonu / hastalığı açısından risk altında olan her hastanın antiviral tedavi almasına dayanan profilaktik tedavidir. İkincisi ise, hastanın CMV açısından kısa aralıklarla monitorize edilmesi ve viral replikasyon saptandığında hasta asemptomatik olsa dahi semptomatik infeksiyonun önlenmesi için tedavi verilmesine dayanan preempitiv tedavidir. CMV'ye bağlı mortalite göz önüne alındığında, iki strateji arasında fark olmadığı gösterilmiştir (110). Avrupa ve Amerika'daki çoğu nakil merkezinde antiviral profilaksi uygulanmaktadır. Preempitiv tedavi, gerçek yüksek riskli hastayı hedef alması, ilaç maliyetini ve ilaca bağlı yan etkileri önlemesi açısından avantajlıdır. Fakat bu yöntemin güvenilirliğini sınırlayan nedenler vardır;

- CMV saptanmasında kullanılacak en uygun laboratuvar testi ve ölçüm aralığı nedir?
- Bu tedavi modalitesinin uygulanacağı en uygun hasta grubu hangisidir?
- Virüs saptandığında hangi antiviral tedavi, ne kadar süreyle verilmelidir?

Çoğu merkezde CMV pp65 ölçümü kullanılmasına rağmen yapılan çalışmalar çok sayıda hasta takip eden merkezlerde CMV DNA kullanımının preempitiv tedaviye başlamada daha güvenilir olduğu yönündedir. Testin ne kadar sürede bir uygulanacağı konusunda kesin bir görüş olmamasına karşın nakil sonrası ilk 12 hafta, haftada bir CMV taraması yapılması önerilmektedir (110,111). Bazı çalışmalar, yüksek riskli hasta grubunda (Donör seropozitif, alıcı seronegatif) virüsün hızlı replikasyonu ve haftalık ölçümlerle dahi saptanamayabileceğini göz önüne alarak preempitiv tedavinin kullanılmamasını önermişlerdir. Amerika ve Avrupa Transplantasyon Birliklerinin son önerilerine bakıldığında yüksek riskli hasta grubunda profilaktik tedavi verilmesi gerekliliği bildirilmiştir (112). Profilaktik tedavinin aksine preempitiv tedavi geç başlangıçlı CMV hastalığı ile daha az ilişkilidir. Şekil 2'de örnek bir preempitiv tedavi yaklaşım algoritması gösterilmiştir.



Profilaktik tedavi, CMV'nin direkt ve indirekt etkilerini önlemede oldukça etkilidir. Plasebo ve tedavi almayanlarla karşılaştırıldığında profilaksi alanlarda CMV insidansında %58-80 arasında azalma vardır (113). CMV profilaksisi için kullanılan ajanlar ve dozları tablo 2.2.7'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2.7 CMV profilaksisinde kullanılan ajanlar

İlaç	Uygulama yolu	Proflaksi dozu	Tedavi dozu	Uyarılar/yan etkiler
Gansiklovir	Oral	1 gr 3 doz/gün	Uygulanamaz	Düşük biyoyararlanım, sık ilaç kullanımı
Gansiklovir	İntravenöz	5 mg/kg tek doz/gün	5 mg/kg 2 doz/gün	Lökopeni
Valgansiklovir	Oral	900 mg tek doz/gün	900 mg 2 doz/gün	Kolay kullanım, Lökopeni

Çoğu klinisyen, CMV açısından yüksek riske sahip hastalarda (donör seropozitif, alıcı seronegatif) gansiklovir profilaksisinin hemen başlanması ve nakil sonrası 90. güne kadar devam etmesi gerektiği konusunda hemfikirdir. Bu hastalarda gansiklovir, asiklovire göre daha fazla etkiye sahiptir. İntravenöz gansiklovir profilaksisinin sakıncaları ise; uzun süre

intravenöz yol gereksinimi ve buna bağlı tromboz, flebit, bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır. Oral gansiklovir tedavisi intravenöz tedavinin uygulama yoluyla ilgili boşluklarını kapatır. Fakat biyoyararlanımı düşüktür ve serumda daha az ilaç konsantrasyonu sağlar. Bu durum özellikle donör seropozitif, alıcı seronegatif olan ve yüksek immünsüpresif tedavi alan hastalarda gelişebilecek gansiklovire dirençli CMV infeksiyonları açısından önemlidir. Orta riskli hastalarda (donör ve alıcı seropozitif) preempitiv yaklaşım yeterli olabilir. Düşük riskli hastalarda (seronegatif donör ve alıcı), HSV serolojisi pozitif ise oral asiklovir profilaksisi yeterli olacaktır (114).

Oral gansiklovir tedavisi sık dozda alınması gerektiğinden hastalar tarafından kullanımı zordur. Gansiklovirin vanil esteri olan valgansiklovirin hastalar tarafından düzenli kullanılabilirliği yaklaşık 10 kat daha fazladır. Günde tek doz valgansiklovirin gansiklovire göre güvenilirliği ve etkinliği hakkında yapılmış çalışmalar vardır. Paya ve arkadaşlarının 364 yüksek riskli solid organ nakilli hastada yaptığı çalışmada, nakil sonrası 6 ve 12. aylarda CMV infeksiyonu sıklığı karşılaştırılmış olup, iki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmemiştir. Valgansiklovir grubunda; CMV hastalığının ve vireminin başlangıcının daha geç olduğu, nötropenin daha fazla olduğu görülmüştür. Organ nakil tiplerine göre hastalar ayrıldığında; karaciğer nakil hastalarında nakil sonrası 6. aydaki CMV hastalığı insidansı gansiklovir grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek saptanmıştır (115). Shiley ve arkadaşlarının 66 yüksek riskli karaciğer nakil hastasında yaptıkları çalışmada, hastalar valgansiklovir, oral gansiklovir ve intravenöz gansiklovir profilaksisi alanlar olarak üç gruba ayrılmış ve bir yıl boyunca izlenmiştir. Gansiklovir alan hastalar (oral ve intravenöz) ile valgansiklovir alan hastalar CMV infeksiyonu açısından karşılaştırdıklarında gansiklovir alan grupta CMV infeksiyonu riskinin yaklaşık dört kat daha az olduğu saptanmıştır (116). Bu çalışmalar ışığında valgansiklovir, günümüzde FDA tarafından karaciğer nakil hastalarında CMV profilaksisi amacıyla önerilmez.

Antiviral profilaksi, yüksek riskli hastalarda CMV infeksiyonu başlangıcını 3-6.aya erteler. Yüksek riskli her dört hastadan birinde antiviral profilaksi kesildikten sonra geç başlangıçlı CMV hastalığı ortaya çıkar. Geç başlangıçlı hastalık genellikle ateş ve kemik iliği baskılanmasıyla giden CMV sendromu olarak kendini gösterir. Hastaların yaklaşık yarısından azında gastrointestinal boşluğun etkilendiği invaziv hastalık tablosu ortaya çıkabilir. Yaş, kadın cinsiyet, renal fonksiyon bozukluğu ve rejeksiyon geç başlangıçlı primer CMV infeksiyonunun gelişmesi açısından risk faktörleridir. Geç başlangıçlı CMV infeksiyonu

linik olarak daha hafif seyretmesine karşın karaciğer nakli sonrası mortalite ile ilişkilidir (118). Geç başlangıçlı CMV enfeksiyonunun negatif etkilerinden dolayı yüksek riskli hastaları korumada daha etkili yöntemlere gereksinim vardır. Amerika Transplantasyon Birliği'nin en son bildirisinde yüksek riskli hastalarda profilaksinin standart 3 aydan 6 aya kadar uzatılabileceği belirtilmiştir. Aslında bu öneri, CMV açısından yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında yapılan bir çalışma sonucu oluşturulmuştur. Karaciğer nakil hastalarında antiviral profilaksi süresinin uzatılması konusunda yapılmış çalışma yoktur. Böbrek nakilli hastalarda yapılan çalışma ise; nakil sonrası 3 ay valgansiklovir profilaksisi alan yüksek riskli hastalarda CMV insidansı %36.8 iken 6 ay profilaksi alanlarda bu oran %16.1'dir. İki tedavi modalitesi arasında CMV enfeksiyonu gelişmesi açısından belirgin fark olması nedeniyle profilaksi süresinin uzatılabileceği belirtilmiştir (112).

2.2.3.2. NAKİL HAZIRLIĞINDA AŞILAMA:

Kronik karaciğer hastalığı tanısıyla izlenen her çocuk rutin aşılama hizmetlerini mutlaka almalıdır. Her ne kadar ağır karaciğer hastalığı olanlarda aşuya serokonversiyon yanıtının normal popülasyona oranla daha düşük olduğu bilinse de, nakil öncesi yaşına uygun olarak yapılabilen tüm aşuların özellikle de canlı aşuların hızlandırılarak yapılması, bu hastaların nakil sonrası dönemde önlenabilir enfeksiyonlardan korunmasında oldukça önemlidir. Bu çocuklara da sağlıklı çocuğa uygulanan genel aşı şeması uygulanmalıdır. Tek istisna acil nakil indikasyonu olan hasta grubudur. Bu hastalarda rutin uygulamadan farklı olarak hepatit A ve MMR bir yaşında uygulanabilir. Hepatit B aşısı şeması 0, 1, 6. aylar yerine 0, 1, 3. ay gibi hızlandırılmış olarak yapılabilir. Bu uygulamayla serokonversiyon oluşmasının klasik uygulamayla benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalara her sonbahar döneminde influenza aşısı önerilmelidir (44).

2.2.4. İNFEKSİYON TANI TESTLERİ

2.2.4.1. BAKTERİYEL İNFEKSİYONLARDA TANI:

Karaciğer nakil hastalarında bakteriyel infeksiyondan şüphelenildiğinde hızlı tanı konulmalı ve tedaviye başlanmalıdır. Antibiyoterapiye başlamadaki 24 saatlik bir gecikme bile sağkalımı %80'lerden %8'e kadar indirebilir. Bu nedenle hızlı ve güvenilir tanı metodlarına ihtiyaç vardır. Nakil sonrası hastada bakteriyel infeksiyondan şüphelenildiğinde tanı; klinik bulgular, laboratuvar testleri ve / veya klinik örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri ile koyulur. Prokalsitonin, C-reaktif protein ve lökosit sayısı infeksiyon tanısı için kullanılan laboratuvar parametreleridir. Prokalsitonin, bakteriyel infeksiyon tanısı için daha güvenilir bir belirteç olarak görülmektedir. Bazı araştırmacılar prokalsitoninin özellikle septik hastalarda bakteriyel kaynağı göstermede daha duyarlı ve özgül olduğunu göstermişlerdir (119). Buna karşın karaciğer nakil hastalarında cerrahi sonrası prokalsitonin değerinin artışı, yanlış pozitif prokalsitonin sonuçlarına yol açarak klinisyeni yanlış yönlendirmektedir. Zazula ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer nakli olan hastalarda prokalsitonin seviyeleri operasyon sonrasında ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarına göre, hastada eğer bakteriyel infeksiyon yoksa operasyon sonrası yükselen prokalsitonin değerleri 24 saat içinde hızlı bir düşüş göstermektedir. Prokalsitonin düzeyindeki bu geçici artış hastanın almakta olduğu immünsüpresif tedaviye de bağlıdır (120).

Bakteriyel infeksiyon tanısı için altın standart mevcut patojenin kültürde üretilmesidir. Normalde steril olan bir bölgeden alınan materyalde mikroorganizma saptandığında antimikrobiyal tedavi gerekir. Steril olmayan bölgeden alınan bölgeden alınan örnekte patojen olmayan bir mikroorganizma ürediyse tedavi çoğunlukla gereksizdir. Örnek laboratuvara gönderilirken örneğin alındığı alan belirtilmelidir. Böylece, gerçek üreme ve kontaminasyon ayrımı yapılabilir. Karaciğer nakli sonrası ilk dört haftada saptanan bakteriyel infeksiyonlar genelde cerrahi komplikasyonlara bağlı olduğundan hasta, drenleri çekilene kadar buradan alınan tekrarlayan kültürlerle monitorize edilmelidir. Aynı şekilde hasta ventilatörden ayrılana kadar trakeal aspirat kültürü, santral kateterleri çekilene kadar kateter lümenlerinden alınan kültürlerle ve kan kültürüyle infeksiyon açısından izlenmelidir.

2.2.4.2. MANTAR İNFEKSİYONLARINDA TANI

İnvaziv mantar infeksiyonlarında risk faktörlerinin tanımlanmasında ve tedavilerinde oldukça ilerleme kaydedilmesine rağmen bu hastalıklara bağlı mortalite halen yüksek seyretmektedir. Bu nedenle invaziv mantar infeksiyonunda hızlı tanı ve tedavi kararı gerekir. Mayıs 2003'te FDA tarafından onaylanan galaktomannan testi, *Aspergillus* hiflerinin dokuya invazyonu sırasında salınan antijenleri enzim immunoassay (Elisa) yöntemiyle saptayan bir testtir. Yöntemde, *Aspergillus fumigatus*'un galaktomannan epitopuna karşı oluşan sıçan monoklonal antikoları kullanılmaktadır. Antikolar, diğer *Aspergillus* türleriyle olduğu gibi, birçok farklı mantarın ekzoantijenine karşı da reaksiyon verir. Bu test serumda bulunan antijenleri saptayabildiği gibi bronkoalveolar lavaj ve serebrospinal sıvıda da kullanılabilir. Testin sensitivitesi %30 ile %100 arasında değişirken spesivitesi yaklaşık %85 civarındadır. Örnek alındığı gün antifungal kullanan hastalarda testin sensitivitesi oldukça düşmektedir. Siklosporin veya piperasilin-tazobaktam alan hastalarda da yanlış pozitiflik görülebilir.

Kwak ve arkadaşları karaciğer nakil hastalarında galaktomannanın invaziv mantar infeksiyonlarını saptamadaki duyarlılığını araştırmıştır. Çalışmada 154 karaciğer nakilli hastadan hastanede oldukları dönem boyunca haftada iki kez galaktomannan testi için serum örneği alınmış. Toplam 1594 serum örneği analiz edilmiştir. Bu dönemde yalnız bir hastada invaziv aspergilloz görülmüştür. İnvaziv aspergillozu olmayan 20 hastanın toplam 23 serum örneğinde yanlış galaktomannan pozitifliği saptanmıştır (toplam örneklerin %13'ü). Otoimmün karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli olanlar ve diyaliz gereksinimi olan hastalarda yanlış pozitiflik riski yüksek saptanmıştır. Yanlış pozitiflik saptanan 20 hastanın yedisi (%35) örnek alındığı sırada piperasilin-tazobaktam kullanmaktaymış (121). Bu çalışmada da görüldüğü gibi, invaziv *aspergillus* infeksiyonlarını önlemek için bu testle hastayı düzenli olarak monitorize etmek anlamlı bir sonuç vermez. Klinisyen, yanlış pozitif sonuçlara karşı dikkatli olmalı gereksiz tedavilere yönelmemelidir.

Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi ile pulmoner aspergilloz hakkında bir öngörü yapılabilir. İnvaziv akciğer aspergillozunda, erken evrede kenarları incelen noduler bir opasite olarak bulgu saptanabilir. İleri evrede; nodüler lezyonlar, diffüz pulmoner infiltrasyonlar, konsolidasyon veya buzlu cam görünümü saptanabilir. Fakat bakteriler ve diğer fungal infeksiyonlarda da benzer bulgular görülebilir (122).

Kriptokok infeksiyonunun tanısı için kullanılan kriptokokal antijen testi serum ve spinal sıvıda uygulanabilir. Testin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Mantar hücre duvarının bir bileşeni olan 1,3- β ,D-glukan, kalorimetrik olarak klinik örneklerde saptanabilir. Bunun serumda saptanmasına dayalı test, FDA tarafından onaylanmıştır. Bu test, zygomyces hariç birçok mantar türü saptamada kullanılabilir. Kullanılan yöntem ve cutoff değerine dayanarak testin sensitivitesi %50-95 arasında, spesifitesi ise %86 ile 98 arasındadır (123,124). Polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanan tanı testleri geliştirilmiştir. Bu testler tanı açısından umut vaat edici olmakla beraber henüz FDA'dan onay almamıştır.

2.2.4.3. VİRAL İNFEKSİYONLARDA TANI

Tanıda genellikle altın standart olan hücre kültürünün virüsler için güç olması nedeniyle geçmişte bu infeksiyonların tanısı zordu. Günümüzde ise hızlı antijen testleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle erken tanı ve tedavi mümkün olmaktadır.

CMV infeksiyonu tanısında; pp65 antijen ölçümü, CMV DNA hibrid test ve CMV DNA'yı hedef alan PCR ölçümleri kullanılmaktadır. Periferik kanda CMV ile infekte hücrelerden salınan pp65 antijenini ölçmeye dayanan pp65 antijen testi semikantitatif bir immunfloresan yöntemdir. Bu yöntemlerin sensitivite ve spesifite açısından birbirlerine belirgin bir üstünlüğü yoktur. Hangi testin kullanılacağı nakil merkezinin olanaklarına bağlıdır. CMV pp65 testinin az sayıda örnek çalışan merkezler için daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. Örnekler toplandıktan sonra 6-8 saat içinde testin çalışılması gerekliliği fazla kan örneği olan laboratuvarlarda testin standardizasyonunu ve güvenilirliğini sınırlar. Bu yüzden nakil yapılan bazı merkezlerde CMV PCR kullanılmaya başlanmıştır. Değişik laboratuvarlar arasında CMV PCR için standardizasyon farklılıkları olduğundan her merkez preempitiv tedaviye başlamak için kendi eşik değerlerini belirlemek durumundadır.

EBV infeksiyonu tanısında, EBV viral kapsid antijen immunglobulin G, anti-Epstein Barr virus nükleer antijen ve immunglobulin M viral kapsid antijeni gibi serolojik yöntemler kullanılabilir.

2.2.5. İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ

2.2.5.1. ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Karaciğer nakil hastalarında bakteriyel infeksiyondan ciddi derecede şüpheleniyorsak ya da mevcut kültürlerde üreme ve bununla uyumlu klinik bulgularımız varsa antibiyoterapiye en kısa sürede başlanmalıdır. Kullanılan antibiyotik üreme saptandıysa kültür sonucuna, yoksa ünitenin florasına ve hastanın klinik durumuna uygun olmalıdır. Nakil hastalarında karaciğere ek olarak çoklu organ hasarı olabileceği unutulmamalı, bireysel tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Hastalar eş zamanlı olarak immünsüpresan ilaç kullandıkları için ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. Sık kullanılan antimikrobiyaller ve immünsüpresifler arasındaki etkileşim tablo 2.2.8’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2.8 Siklosporin-A, takrolimus ve sirolimusla etkileşen antimikrobiyaller

İlaç	İmmünsüpresan düzeyinde artış	İmmünsüpresan düzeyinde azalma	Toksistide artış
Antibakteriyel ajanlar			
Aminoglikozidler			+++ (Renal)
Kloramfenikol	+		
Siprofloksasin	+		
İmipenem			+ (Nörolojik)
Makrolidler	+++		
Penisilinler		+++	
Vankomisin	+++		+ (Renal)
Antitüberküloz ajanlar			
Izoniazid		+	
Rifampisin		+++	
Antifungal ajanlar			
Amfoterisin-B	+++		+++ (Renal)
Azoller	+++		
Antiviral ajanlar			
Asiklovir, gansiklovir	+		+ (Renal)
Proteaz inhibitörleri	++		

+++ , ciddi; ++ , değişken; +,olası

2.2.5.2. ANTİFUNGAL TEDAVİ

Son yıllarda antifungal ajanların sayısı belirgin olarak artmıştır. Temel olarak antifungaller 3 ana gruba ayrılabilir; azoller, ekinokandinler ve polyenler. Azol grubunda flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol yer alır. Bunlar fungostatik ilaçlardır. Flukonazol ve itrakonazole göre vorikonazol ve posakonazol daha geniş bir spektruma sahiptir. Vorikonazol, invaziv aspergilloz tedavisi için iyi bir seçenektir. Ekinokandinler; 1,3- β -glukan sentezini inhibe eden siklik heksapeptidlerdir. Mantar hücre duvarında olan glukan polimerlerinin oluşumunu engellerler. Kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin bu grubun üyeleridir. Bu ajanların *Candida* türleri üzerine fungusidal, *Aspergillus* türleri ve *P.jiroveci* üzerine fungostatik etkisi vardır. Ekinokandinler *C.neoformans* üzerine az etkilidir, *Zygomycetes* üzerine etkileri yoktur

2.2.5.3. ANTİVİRAL TEDAVİ

▫ *CMV enfeksiyonununun tedavisi:* Karaciğer nakli sonrası gelişen CMV enfeksiyonunun tedavisinde intravenöz gansiklovir ya da valgansiklovir kullanılır. Düşük biyoyararlanımı nedeniyle oral gansiklovir CMV tedavisinde kullanılmaz. Antiviral tedaviye ek olarak, mümkünse hastanın almakta olduğu immünsüpresan dozu azaltılır (125). Üç yüz yirmi bir nakil hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada hafif seyirli CMV hastalığı valgansiklovir ya da intravenöz gansiklovir ile yirmi bir gün tedavi edilmiş. Sonrasında hastalara dört hafta boyunca valgansiklovir tedavisi verilmiş. Viral eradikasyon zamanı karşılaştırıldığında, valgansiklovir ile 21 gün, intravenöz gansiklovir ile 19 gün olduğu saptanmış. Klinik düzelme zamanında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Buna karşın çalışmaya alınan hastaların çoğunun renal transplantlı olması, çoğu hastanın CMV seropozitif olması ve ciddi CMV enfeksiyonu geçirenlerin çalışmaya alınmaması bu çalışmanın güvenilirliğini sınırlamıştır. Bunlara rağmen bu çalışma, seçilmiş nakilli hasta gruplarında oral valgansiklovir tedavisinin kullanılabilirliğini göstermiştir (126). Ciddi CMV hastalığı olan veya oral tedavinin başarılı olmayacağını düşündüğümüz gastrointestinal problemi olan olgularda intravenöz gansiklovir tercih edilebilir. Çoğu merkezde intravenöz gansiklovir ile tedavi başlanmasını takiben klinik bulgular düzeldiğinde tedavinin devamı için valgansiklovir kullanılır. Tedavi süresi hastaya göre değişir. Tedavinin sonunda PCR ya da pp65 antijen tayini ile virüsün saptanması klinik

relaps ile yüksek derecede ilişkilidir. Son yıllarda kabul edilen görüş, doku invazyonu olmayan hastalıkta tedavi kesilmeden önce en az iki hafta negatif CMV PCR sonucu olması yönündedir.

Belirli bir dokuyu hedef alan CMV hastalığı, invaze ettiği dokuya bağlı değişik klinik bulgular verir. Virüs kanda çok az miktarda saptanabilir ya da hiç ölçülemez. CMV daha çok gastrointestinal sistemi tutar. Retrospektif bir çalışmada gösterildiği üzere pp65 antijen testinin CMV hastalığını göstermedeki duyarlılığı yalnızca %54'tür (127). Nakil sonrası nadir bir prezentasyon olan retinitte viremi görülmez. Burada, tedavi süresini belirlemede kanda virüs tayinini yapmak anlamsızdır.

Gansiklovire dirençli CMV, nakil sonrasında uzun dönem antiviral kullanılması nedeniyle ciddi bir sorun olmaya başlamıştır. Böbrek, pankreas ve akciğer nakillerinde karaciğer nakline göre daha sık gözlenir. Karaciğer naklinden sonra gansiklovir dirençli CMV sıklığı %0.5'ten azdır (128). Gansiklovir direncinin gelişmesinde risk faktörleri tanımlanmıştır; vericinin CMV pozitif alıcının CMV negatif olması, güçlü immünsüpresif ilaç kullanımı, yüksek viral replikasyon ve gansiklovir düzeyinin optimal dozun altında kalması risk faktörleri olarak sıralanabilir. İlaç direnci gelişen olguların çoğunda UL97 mutasyonu saptanmaktadır (129,130). Bazı vakalarda UL97 mutasyonuna ek olarak saptanan UL54 mutasyonu sidofovir ve/veya foskarnete de çapraz direnç gelişimine yol açar. Gansiklovir dirençli CMV ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu vakalarda genellikle toksik olan az sayıda antiviral kullanılabilir. İntravenöz gansiklovir tedavisine rağmen antijen ölçümlerinde beklenen düşme gözlenmiyorsa ilaç direncinden şüphelenmek gerekir. Direnç gözlenen hastalarda foskarnet veya sidofovir tedavileri verilebilir. Bu antivirallerde en fazla gözlenen yan etki nefrotoksitedir.

▫ *EBV İnfeksiyonunun tedavisi:* Karaciğer naklinden sonra EBV enfeksiyonunun tedavisi virüs latent kaldığı için önerilmez. Ancak, intravenöz gansiklovir profilaksisi yapılmaya başlandığından itibaren çocuklarda karaciğer nakli sonrası PTLD insidansında azalma saptanmıştır (131). PTLD tedavisinde antiviraller yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM:

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Bilim Dalı tarafından 25.11.1998 ve 15.01.2011 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan ve İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastalara ait bilgiler hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Kayıtlardan elde edilen verilere göre İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Bilim Dalı tarafından 25.11.1998 ve 15.01.2011 tarihleri arasında 100 pediatrik hastaya 103 karaciğer nakil operasyonu uygulandı. Hastanemiz kayıtlarında ve hasta dosyalarında taradığımız bilgilerin tamamına ulaşamayan 27 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 73 hastanın dosyalarından cinsiyetleri, primer hastalıkları, ölçümleri (tartı, boy, vücut kitle indeksi), nakil öncesi özellikleri (kliniğimize başvuru yaşları, nakil anında yaşları, hesaplanabilen hastalarda Child-Pugh skorları, nakil öncesi hastanede kalış süresi, infeksiyon öyküsü, CMV ve EBV serolojisi, antimikrobiyal profilaksi rejimleri), nakil ve nakil sonrası özellikleri (donör tipi, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, nakil sonrası serviste yatış süresi, immünsüpresyon protokolü, rejeksiyon öyküsü, infeksiyon öyküsü ve tipi, kullanılan antibiyoterapi protokolleri) değerlendirilerek oluşturulmuş formlara aktarıldı (Bkz. EK-1). Üç hastaya organ disfonksiyonu nedeniyle retransplantasyon uygulandı. Çalışmamızda bu vakaların ikinci nakilleri de ayrı vaka şeklinde değerlendirildi.

Hasta verileri şu şekilde tanımlanıp gruplandırılmıştır.

Child – Pugh skoru: Karaciğer yetersizliğinde hastalığın ağırlığını ifade etmek için kullanılan indekslerden biridir. Child - Pugh skoru asit, hepatik ensefalopati gibi klinik özellikler ile protrombin zamanı, serum bilirubin ve albumin düzeyi gibi laboratuvar bulguları ile belirlenir ve Child A, B, C olarak ifade edilir. Tablo 3.1’de Child skorunun puanlaması belirtilmiştir. Puan 5-6 Child A, puan 7-9 Child B, puan 10-15 Child C olarak değerlendirilir (132).

Tablo 3.1 Child - Pugh skorlaması

	P U A N		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Albumin	>3.5 g	2.8 – 3.5 g	< 2.8 g
Bilirubin	1 - 2 mg	2 – 3 mg	> 3 mg
PT uzaması	1 – 4 sn	4 – 6 sn	> 6 sn

Başvuru yaşı: Hastanın İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji BD Polikliniği'ne başvurusu anında yaşı ay cinsinden saptandı.

Tanı : Hastanın karaciğer nakli endikasyonunu oluşturan birincil hastalığı olarak tanımlandı.

Nakil öncesi hastanede kalış süresi: Hastanın hastanede nakil amacıyla ya da sonucu karaciğer nakil operasyonu ile sonlanan yatışının süresi gün cinsinden hesaplandı.

İnfeksiyon öyküsü: Hastanın hastanede nakil amacıyla ya da sonucu karaciğer nakil operasyonu ile sonlanan yatışı sırasında, infeksiyon bulgularının olmasına rağmen kültürlerde üreme saptanmaması durumu “klinik infeksiyon” olarak değerlendirildi. Aynı dönemde hastanın kültürlerinde üreme saptanması durumu “kültür kanıtlı infeksiyon” olarak değerlendirildi.

CMV serolojisi: Nakil hazırlık aşamasında tüm hastaların viral serolojisi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Viroloji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda yapılan testlerle kontrol edildi. Hastalara Elisa yöntemiyle CMV IgM ve IgG bakıldı, IgG sonucu negatif saptanan hastalar CMV infeksiyonu açısından seronegatif kabul edildi. CMV IgM'i negatif olarak sonuçlanan fakat CMV infeksiyonu şüphesi olan hastalara Light Cyler CMV Quant kiti (Roche®) ile CMV DNA (PCR) bakıldı.

EBV serolojisi: Nakil hazırlık aşamasında tüm hastaların viral serolojisi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Viroloji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda yapılan testlerle

kontrol edildi. Hastalara Elisa yöntemiyle EBV VCA IgM ve IgG bakıldı, IgG sonucu negatif saptanan hastalar EBV infeksiyonu açısından seronegatif kabul edildi.

Antibakteriyel profilaksi: Hastalar nakil öncesi başlananan antibakteriyel profilaksi rejimine göre gruplandırıldı. Profilakside yalnız 3. kuşak sefalosporin kullananlar **grup 1**, yalnız 4. kuşak sefalosporin kullananlar **grup 2**, sefalosporin + glikopeptid kullananlar **grup 3**, yalnız karbapenem kullananlar **grup 4** olarak gruplandırıldı. Hastalar ayrıca antibakteriyel profilakside glikopeptid alanlar ve almayanlar olarak da iki grupta değerlendirildi.

Antiviral profilaksi: Hastalar nakil öncesi başlananan antiviral profilaksi rejimine göre gruplandırıldı. Asiklovir ile ve gansiklovir ile profilaksi yapılanlar olarak iki grupta değerlendirildi.

Antifungal profilaksi: Hastalar nakil öncesi başlananan antifungal profilaksi rejimine göre gruplandırıldı. Flukonazol profilaksisi alanlar ve lipozomal amfoterisin B profilaksisi alanlar olarak sınıflandırıldı.

Donör tipi: Nakil sırasında kullanılan karaciğer vericisi canlı ya da kadavra olarak değerlendirildi.

Akut/kronik: Hastaların nakil endikasyonunu oluşturan birincil hastalıklarının semptomlarıyla kliniğimize başvurusu ve karaciğer nakli arasındaki süre gün cinsinden hesaplandı. Bu süre 14 gün ve altında olanlar akut, 14 günden uzun olanlar kronik olarak iki gruba ayrıldı.

İmmünsüpresif tedavi: Hastalara nakil sonrası rejeksiyonu önlemek amacıyla immünsüpresan tedavi başlanmaktadır. Takibimizdeki hastalar da nakil sonrası aldıkları immünsüpresan tedavi modalitelerine göre gruplandırıldılar. Standart immünsüpresan tedavi olan metilprednizolon + takrolimus alanlar **grup 1**, bunlara ek immünsüpresan ilaç (mikofenolat mofetil, sirolimus ve siklosporin) gereksinimi olanlar **grup 2** olarak değerlendirildi.

Rejeksiyon: Nakil sonrası rejeksiyon ile uyumlu klinik bulguları olan hastalara ultrason altında karaciğer iğne biyopsisi uygulandı. Biyopsi materyalinin patolojik inceleme

sonucu rejeksiyon ile uyumlu olan hastalarda rejeksiyon varlığı kabul edilerek hastaların immünsüpresif tedavisi düzenlendi.

Nakil sonrası yoğun bakımda yatış süresi: Hastaların nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde geçirdikleri süre gün cinsinden hesaplandı.

Nakil sonrası serviste yatış süresi: Hastaların nakil sonrası serviste geçirdikleri süre gün cinsinden hesaplandı.

Nakil sonrası infeksiyon dönemleri ve ajanlar: Hastaların nakil sonrası izlemi, nakil sonrası ilk 30 gün, 2-6. aylar arası ve 6. aydan sonra olarak üç döneme ayrıldı. Bu dönemlerde hastalarda saptanan infeksiyonlar ajanlarına göre (bakteriyel, viral, fungal) kategorize edilerek gruplandırıldı.

Normalde steril olan vücut bölgelerindeki üremeler veya normalde steril olmayan fakat o bölgenin normal florasında olmayan üremeler pozitif kabul edildi. Kültür kanıtlı infeksiyonlar değerlendirmeye alındı. Klinik sepsis ile uyumlu durumlar çalışma dışı bırakıldı.

Viral infeksiyonlar açısından hastalar nakil öncesi viral serolojilerine göre nakil sonrası ilk ay haftalık, sonrasında hastanın klinik durumuna göre değişen aralıklarla İ.Ü. İ.T.F. Mikrobiyoloji A.B.D. Viroloji ve İmmunoloji B.D'da Light Cyclus Quant kitinde CMV ve EBV DNA PCR ile monitörize edildi. Diğer viral infeksiyonlardan şüphelenildiğinde ajana özel seroloji bakıldı.

Nakil sonrası ilk 30 günde saptanan infeksiyonlar (30. gün dahil) **değerlendirme 1**, 2-6. aylar arasında saptanan infeksiyonlar **değerlendirme 2**, 6. aydan sonra saptanan infeksiyonlar **değerlendirme 3** olarak gruplandırıldı. Değerlendirme 1'de 76 hasta yer aldı. Nakil sonrası ilk 30 günde tekrar nakil gereksinimi olan 3 vakanın ilk nakle ait izlemleri ve nakil sonrası ilk 30 günde eksitus olan 2 vakanın izlemleri değerlendirme 2'ye alınmadı. Değerlendirme 2'ye 71 hasta alındı. Nakil sonrası ilk 30 günde tekrar nakil gereksinimi olan 3 vakanın ilk nakle ait izlemleri ve nakil sonrası ilk 6 ay içinde eksitus olan 6 vakanın izlemleri değerlendirme 3'e alınmadı. Değerlendirme 3'e 67 hasta alındı. Her bir değerlendirme için tanımlanan gruplar arasında; tanı, nakil yaşı, nakil öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), hesaplanabilen hastalarda nakil öncesi Child skoru, birincil hastalığın gidiş hızı, nakil öncesi hastanede yatış süresi, almış olduğu profilaksi rejimi, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde ve

serviste yatış süreleri, immünsüpresan tedavi modalitesi, rejeksiyon varlığı durumları karşılaştırıldı.

Sonuç: Hastanın izlem sürecinde nakil sonrası canlı kalması ya da kaybedilmesi olarak iki grupta sınıflandırıldı.

VKİ: Hastaların nakil öncesi boy ve tartı ölçümleri Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji B.D. Polikliniği izlem dosyalarından tarihleri ile kaydedildi Hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı ($VKİ = \text{tartı (kg)} / (\text{boy (m)})^2$). Türk çocukları için oluşturulan değerler kullanılarak yaşa göre standart sapma skorları hesaplandı (133). VKİ, -2 SD'nin altında olan çocuklar düşük tartılı, -2 SD ile 2 SD arasında olanlar normal, 2 SD'nin üstünde olanlar fazla tartılı olarak değerlendirildi

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar SPSS paket programı (*15.0 version, LEAD Technologies Inc, 2006*) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için ANOVA testleri, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı ≤ 0.05 olarak alındı.

3.2 ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 04.02.2011 tarihinde onaylandı (*Dosya No: 2011/232-476*).

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU ve ÖZELLİKLERİ:

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen 100 pediatrik hastaya İ.Ü. Genel Cerrahi Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Bilim Dalı tarafından 25.11.1998 ve 15.01.2011 tarihleri arasında 103 karaciğer nakil operasyonu uygulandı. Hastanemiz kayıtlarında ve hasta dosyalarında taradığımız bilgilerin tamamına ulaşılamayan 27 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 73 hastaya 76 karaciğer nakil operasyonu uygulandı. Üç hastaya organ disfonksiyonu nedeniyle retransplantasyon uygulandı. Çalışmamızda bu vakaların ikinci nakilleri de ayrı vaka şeklinde değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 73 hastanın (46 kadın / 27 erkek), polikliniğimize başvuru yaşı (ay) ortalama 66.8 ± 60.2 ay (medyan, 50.1; aralık, 1.2 – 188), nakil yaşı ortalama (ay) 75.0 ± 62.6 ay (medyan, 56.1; aralık; 4.2 – 212) olarak saptandı.

Hastaların nakil öncesi vücut kitle indeksleri 16.98 ± 4.97 kg/m² (medyan, 16.46 kg/m²; aralık, 11.48 – 46.88 kg/m²) olarak hesaplandı. VKİ'lerinin standart sapmalarına bakıldığında -0.72 ± 2.04 (medyan, -0.59; aralık, -7.31 - -0.59) olarak saptandı. Hastalar VKİ SD'larına göre gruplandırıldığında; vakaların %71'inin (n=54) normal, %22'sinin (n=17) düşük tartılı, %7'sinin (n=5) fazla tartılı olduğu görüldü.

Çalışma vakalarında karaciğer nakil endikasyonunu oluşturan birincil hastalığa baktığımızda metabolik hastalıklar ilk sırada yer alıyordu. Wilson hastalığı, tirozinemi, oksalozis, kistik fibroz, safra asit metabolizma bozuklukları, Crigler Najjar tip 1 ve (Glikojen depo hastalığı) GSD tip 1 metabolik hastalıklar grubunda değerlendirildi. Neonatal kolestaz ön tanısıyla başvuran hastalardan ekstrahepatik bilyer atrezi dışında saptanan patolojiler kolestatik karaciğer hastalıkları grubunda değerlendirildi. Progresif familyal intrahepatik kolestaz, neonatal hepatit ve Alagille sendromu neonatal kolestaz grubunda yer aldı. Otoimmün hepatit ve sklerozan kolanjit otoimmün hastalıklar başlığı altında toplandı. Hepatoblastom ve multipl adenom nedeniyle nakil olan hastalar da tümör grubunu oluşturdu. Hastaların tanılarına göre gruplandırılmaları tablo 4.1.1'de belirtilmiştir.

Tablo. 4.1.1 Karaciğer nakil hastalarının birincil tanıları

Birincil Hastalık	Hasta yüzdesi (%)	Hasta sayısı (n)
Metabolik Hastalıklar	36.8	28
▫ Wilson Hastalığı	18.4	14
▫ Crigler Najjar tip 1	7.9	6
▫ Tirozinemi	3.9	3
▫ Oksalozis	1.3	1
▫ Kistik fibroz	1.3	1
▫ Safra asit met. bozukluğu	2.6	2
▫ GSD tip 1	1.3	1
Bilyer atrezi dışı kolestatik karaciğer hastalıkları	14.5	11
▫ Neonatal hepatit	6.6	5
▫ PFIC	5.3	4
▫ Alagille sendromu	2.6	2
Bilyer atrezi	15.8	12
Kriptojenik siroz	13.2	10
Viral hepatit	7.9	6
Tümör	5.3	4
▫ Hepatoblastom	4.0	3
▫ Multipl adenom	1.3	1
Mantar intoksikasyonu	3.9	3
Otoimmün hastalıklar	2.6	2
▫ Otoimmün hepatit	1.3	1
▫ Sklerozan kolanjit	1.3	1
Toplam	100	76

Hastaların 58'inde nakil öncesi Child - Pugh skoru hesaplanabildi. Elli sekiz hastada Child skoru ortalama 9.0 ± 2.6 (medyan, 9.0; aralık, 5.0 – 13.0) olarak hesaplandı.

Hastaların nakil öncesi hastanede yatış gününe bakıldığında ortalama 26.9 ± 43.6 gün (medyan, 10.0; aralık 1.0 – 267.0) bulundu.

Hastaların nakil nedenini oluşturan hastalığın semptomlarıyla polikliniğimize başvurusu ve nakil arası geçen süre açısından değerlendirildiğinde, hastaların %68.4'ünde (n = 52) bu

süre 2 hafta ya da daha kısaydı. Hastaların %31.6'sında ise (n = 24) poliklinik başvurusu ve nakil arası geçen süre 2 haftadan uzundu.

Karaciğer naklindeki donör tipine bakarsak, hastaların %77.6'sında (n = 59) canlı donör verici olarak kullanılırken %22.4'ünde (n = 17) kadaverik nakil uygulandı.

Karaciğer nakil operasyonu sonrasında tüm hastalar yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde ortalama kalma süreleri 7.0 ± 6.4 gün (medyan, 5.0 gün; aralık, 1.0 – 45.0 gün). Üç hasta yoğun bakımda izlemi sırasında eksitus oldu. Vakalarımızın 73'ü yoğun bakım izlemi sonrasında servise alındı. Serviste izlem süreleri 34.7 ± 30.3 gün (medyan, 23.0; aralık, 2.0 – 153.0 gün) olarak saptandı.

Hastalara nakil sonrası immünsüpresif tedavi başlandı. Hastaların %56.6'sı (n = 43) yalnız metilprednizolon ve takrolimus tedavisi alırken, %43.4'ünün (n = 33) çoklu immünsüpresif tedavi ihtiyacı oldu.

Takipte hastaların %30.3'ünde (n = 23) rejeksiyon gelişirken, %69.7'sinde (n = 53) rejeksiyon saptanmadı.

Hastaların nakil sonrası polikliniğimizde izlem süresi ortalama 40.4 ± 32.8 ay (medyan, 32.0; aralık, 0.0 – 133.0) olarak saptandı.

Nakil sonrası mortalite %8.2 (n = 6) olarak saptandı. Tekrar nakil gereksinimi olan 3 vakadan 2 tanesi eksitus olmuştu. Hastaların %91.8'i (n = 67) halen polikliniğimizden izlenmektedir.

4.2. HASTALARIN İNFEKSİYON AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nakil öncesi tüm vakaların viral serolojisi değerlendirilmişti. Nakil öncesi viral seroloji durumları tablo 4.2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1 Vakaların nakil öncesi CMV ve EBV serolojileri

	EBV	CMV
Seropozitif n (%)	53 (69.7)	68 (89.5)
Seronegatif n (%)	23 (30.3)	8 (10.5)
Toplam	76 (100)	76 (100)

Hastaların hepsine, nakil öncesi klinik durumları da göz önüne alınarak antimikrobiyal profilaksi uygulandı. Hastalar almış oldukları antibakteriyel profilaksiye göre 4 gruba ayrıldılar. Profilakside yalnız 3. kuşak sefalosporin kullananlar **grup 1**, yalnız 4. kuşak sefalosporin kullananlar **grup 2**, sefalosporin + glikopeptid kullananlar **grup 3**, yalnız karbapenem kullananlar **grup 4** olarak gruplandırıldı. Hastaların antibakteriyel profilaksi alma durumları tablo 4.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2 Antibakteriyel profilaksi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
Vaka (Hasta sayısı = n, %)	9 (11.8)	43 (56.6)	19 (25)	5 (6.6)	76 (100)

Tüm hastalara nakil öncesi viral seroloji durumlarına uygun antiviral profilaksi başlandı. Profilakside asiklovir ya da gansiklovir kullanıldı. Hastaların antiviral profilaksi alma durumları tablo 4.2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.2.3 Antiviral profilaksi

	Asiklovir alanlar	Gansiklovir alanlar	Toplam
Vaka (Hasta sayısı = n, %)	61 (80.3)	15 (19.7)	76 (100)

Tüm hastalara nakil öncesi klinik durumlarına uygun antifungal profilaksi başlandı. Profilakside flukonazol ya da lipozomal amfoterisin B kullanıldı. Hastaların antifungal profilaksi alma durumları tablo 4.2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2.4 Antifungal profilaksi

	Flukonazol alanlar	L-amfoterisin B alanlar	Toplam
Vaka (Hasta sayısı = n, %)	44 (57.9)	32 (42.1)	76 (100)

Hastalar nakil öncesi aktif infeksiyon açısından değerlendirildi. Hastaların %77.6'sında (n = 59) infeksiyon belirteçleri negatifti, kültürde üreme saptanmadı, %11.8'inde (n = 9) klinik olarak aktif infeksiyon bulguları olmasına rağmen infeksiyon belirteçleri negatifti ve kültürlerde üreme yoktu, %10.5'inde ise (n = 8) klinik olarak aktif infeksiyon bulgusu vardı ve kültürlerinde üreme saptandı. Bu hastalar İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları B.D. ile değerlendirildi ve uygun antibiyoterapileri başlanıp infeksiyon tablosu düzelince karaciğer nakline alındılar.

Hastalar nakil sonrası izlemlerinde bakteriyel, viral ve fungal infeksiyon gelişimi açısından ayrı ayrı değerlendirildiler. Nakil sonrası ilk 30 günde saptanan infeksiyonlar **değerlendirme 1**, 2-6. aylar arasında saptanan infeksiyonlar **değerlendirme 2**, 6. aydan sonra saptanan infeksiyonlar **değerlendirme 3** olarak gruplandırıldı. Hastalar nakil sonrası saptanan infeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde bazı hastalarda izlem yapılan süre boyunca birden fazla infeksiyon tespit edildi. Hastalar infeksiyon saptanmayanlar, yalnız bakteriyel infeksiyon saptananlar, yalnız viral infeksiyon saptananlar, bakteriyel + viral + mantar infeksiyonu saptananlar, bakteriyel + mantar infeksiyonu saptananlar ve bakteriyel + viral infeksiyonlar saptananlar olarak gruplandırıldı (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5 Nakil sonrası infeksiyonlar

İnfeksiyon (Hasta sayısı = n, %)	Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay)	Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2 - 6. ay)	Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay)
Yok	28 (%36.8)	57 (% 80.3)	60 (% 89.6)
Bakteri	37 (%48.7)	8 (% 11.3)	2 (% 3.0)
Mantar	1 (% 1.3)	1 (% 1.4)	-
Virüs	2 (% 2.6)	3 (% 4.2)	4 (% 6.0)
Bakteri + Virüs+ Mantar	2 (% 2.6)	-	-
Bakteri + Mantar	3 (% 3.9)	-	-
Bakteri + Virus	3 (% 3.9)	2 (% 2.8)	1 (% 1.5)
TOPLAM	76 (% 100)	71 (% 100)	67 (% 100)

Hastaların bakteriyel infeksiyonlar açısından değerlendirilmeleri tablo 4.2.6'da gösterilmiştir. Kültür kanıtlı bakteriyel infeksiyon sıklığı nakil sonrası izlem sürecinde giderek istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($p < 0.001$).

Tablo 4.2.6 Nakil sonrası saptanan bakteriyel infeksiyonlar

	Kültür kanıtlı bakteriyel infeksiyon		TOPLAM	χ^2 p
	(+)	(-)		
Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Vaka sayısı n (%)	44 (57.9)	32 (42.1)	76 (100)	58.675 < 0.001
Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2 - 6. ay) Vaka sayısı n (%)	11 (15.5)	60 (84.5)	71 (100)	
Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Vaka sayısı n (%)	3 (4.5)	64 (95.5)	67 (100)	

Değerlendirme 1'de 44 vakada toplam 65, değerlendirme 2'de 11 vakada toplam 16 ve değerlendirme 3'te 3 hastada toplam 8 kültür pozitif infeksiyon saptandı. Kültürde üretilen bakteriler gram (-) ve gram (+) olmalarına göre iki gruba ayrıldı. Üreyen bakterilerin değerlendirilmesi tablo 4.2.7 ve tablo 4.2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.7 Nakil sonrası kültürlerde üreyen bakteriler

	Kültürde üretilen bakteri cinsi		TOPLAM
	Gram (+)	Gram (-)	
Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Üreme (+) kültür sayısı n (%)	36 (%55.4)	29 (%44.6)	65 (100)
Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2 - 6. ay) Üreme (+) kültür sayısı n (%)	7 (%43.8)	9 (%56.3)	16 (100)
Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Üreme (+) kültür sayısı n (%)	2 (%25)	6 (%75)	8 (100)

Tablo 4.2.8. Nakil sonrası kültürde üreyen bakteri türleri

Bakteri (Üreme (+) kültür sayısı = n)	Değerl. 1 (Posttrans. 1. ay)	Değerl. 2 (Posttrans 2-6.ay)	Değerl. 3 (Posttrans >6. ay)	Toplam
<i>Acinetobacterspp.</i>	9	1	-	10
<i>Klebsiella spp.</i>	11	3	2	16
MRKNS	15	1	-	16
MSKNS	5	-	-	5
MRSA	3	-	-	3
MSSA	3	-	-	3
<i>Corynebacterium jeikeum</i>	1	1	-	2
<i>Escherichia coli</i>	3	1	3	7
<i>Enterococcus</i>	8	2	2	12
<i>Clostridium difficile</i>	1	-	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	-	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	1	3
<i>Salmonella spp.</i>	1	-	-	1
VRE	-	3	-	3

Nakil sonrası ilk bir ayda gram pozitif bakteriyel infeksiyonlar ağırlıklı olarak saptanırken sonraki takiplerde gram negatif bakteriyel infeksiyonlar istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla saptanmıştır ($p<0.05$).

Bakteriyel infeksiyonların üreme saptanan yere göre dağılımı tablo 4.2.9'da gösterilmiştir. Batın içi, trakeal aspirat, kateter, ve kanda saptanan üremeler nakil sonrası 1.ayda sıkken sonraki takipte istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Safrada saptanan üremeler nakil sonrası ilk ay nadirken nakil sonrası 6. aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı olarak artmaktadır ($p<0.05$).

Tablo 4.2.9 Bakteri üreme yerleri

	Kültürde üreme saptanan yer							TOPLAM
	Batın	TAK	Kateter	Kan	İdrar	Safra	Dışkı	
Değerlendirme 1 (Posttrans. 1. ay)	16	7	14	18	5	3	2	65
İnfeksiyon sayısı (n) (%)	24.6	10.8	21.5	27.7	7.7	4.6	3.1	100
Değerlendirme 2 (Posttrans. 2-6. ay)	1	1	0	3	5	5	1	16
İnfeksiyon sayısı (n) (%)	6.3	6.3	0.0	18.8	31.3	31.3	6.3	100
Değerlendirme 3 (Posttrans. >6. ay)	1	0	0	1	0	6	0	8
İnfeksiyon sayısı (n) (%)	12.5	0.0	0.0	12.5	0.0	75.0	0.0	100

Hastaların tüm izlemleri boyunca saptanan bakteriyel infeksiyonların tespit edildiği yerler değerlendirildi. Kültürde üreme saptanan yere göre bakteriyel infeksiyonların dağılımı tablo 4.2.10'da gösterilmiştir. Buna göre batın içi infeksiyonlarda gram pozitif, trakeal aspiratta gram negatif, kanda gram pozitif, idrarda gram negatif bakteri üremeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır ($p<0.05$).

Hastaların viral infeksiyonlar açısından değerlendirilmeleri tablo 4.2.11'de gösterilmiştir. Değerlendirme 1'de 7 vakada serolojik olarak toplam 7 viral infeksiyon, değerlendirme 2'de 4 hastada serolojik olarak toplam 4 viral infeksiyon, değerlendirme 3'te 5

vakada serolojik olarak toplam 6 viral infeksiyon saptandı. Saptanan virüsler tablo 4.2.12’de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.10. Bakteri cinsi ve üreme yerleri

Kültür yeri (Hasta sayısı=n, %)	Üreyen bakteri cinsi		TOPLAM (Hasta sayısı=n, %)	x ² p
	Gram (-)	Gram (+)		
Batın içi	5 (% 5.6)	13 (% 14.6)	18 (% 20.2)	19.261 0.007
Trakeal aspirat	7 (% 7.9)	1 (% 1.1)	8 (% 9)	
Kateter	5 (% 5.6)	8 (% 9)	13 (% 14.6)	
Kan	7 (% 7.9)	14 (% 15.7)	21 (% 23.6)	
İdrar	9 (% 10.1)	1 (% 1.1)	10 (% 11.2)	
Safra	7 (% 7.9)	7 (% 7.9)	14 (% 15.7)	
Dışkı	1 (% 1.1)	3 (3.4)	4 (% 4.5)	
Yara yeri	1 (% 1.1)	-	1 (% 1.1)	
TOPLAM	42 (% 47.2)	47 (% 52.8)	89 (% 100)	

Tablo 4.2.11 Nakil sonrası viral infeksiyonlar

	Seroloji kanıtlı viral infeksiyon		TOPLAM
	(+)	(-)	
Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Vaka sayısı n (%)	7 (9.2)	69 (90.8)	76 (100)
Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2 -6. ay) Vaka sayısı n (%)	4 (5.6)	67 (94.4)	71 (100)
Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Vaka sayısı n (%)	5 (7.4)	62 (92.6)	67 (100)

Tablo 4.2.12 Nakil sonrası serolojik olarak saptanan virüsler

Tespit edilen virus	Değerlendirme 1	Değerlendirme 2	Değerlendirme 3	TOPLAM
	(Nakil sonrası 1. ay) Vaka sayısı (n)	(Nakil sonrası 2-6. ay) Vaka sayısı (n)	(Nakil sonrası >6. ay) Vaka sayısı (n)	
CMV	4	1	-	5
EBV	-	1	-	1
Rotavirus	1	1	-	2
Parvovirus	2	-	-	2
H1N1	-	1	4	5
Kızamık	-	-	1	1
VZV	-	-	1	1
TOPLAM	7	4	6	17

Hastaların mantar infeksiyonları açısından değerlendirilmeleri tablo 4.2.13'te gösterilmiştir. Mantar infeksiyonu tespit edilen hastaların tümünde *Candida albicans* izole edilmiştir.

Tablo 4.2.13 Nakil sonrası mantar infeksiyonları

	Kültür kanıtlı mantar infeksiyonu		TOPLAM
	(+)	(-)	
Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Vaka sayısı n (%)	6 (7.9)	70 (92.1)	76 (100)
Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2 - 6. ay) Vaka sayısı n (%)	3 (4.2)	68 (95.8)	71 (100)
Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Vaka sayısı n (%)	0 (0.0)	67 (100)	67 (100)

4.3. NAKİL SONRASI İNFEKSİYON GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN DURUMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.3.1. HASTALARIN NAKİL ÖNCESİ ÖZELLİKLERİNİN İNFEKSİYON GELİŞİMİNE ETKİLERİ

Hastaların nakil öncesi özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine olan etkisi her bir değerlendirme grubu için her bir patojen türüne göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 4.3.1’de değerlendirme 1’deki hastalarda, tablo 4.3.2’de değerlendirme 2’deki hastalarda ve tablo 4.3.3’te değerlendirme 3’teki hastalarda karaciğer nakli sırasındaki yaş, Child-Pugh skoru, VKİ SDS’si ve nakil öncesi hastanede yatış gününün bakteriyel, viral ve fungal infeksiyon gelişimine etkisi araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$).

Karaciğer nakil hastalarının birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Tablo 4.3.4’te değerlendirme 1’deki, tablo 4.3.5’te değerlendirme 2’deki ve tablo 4.3.6’da değerlendirme 3’teki hastalarda birincil tanılarının bakteriyel, viral ve fungal infeksiyon gelişimine etkilerine bakıldı. Farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.3.1 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 1) (Nakil sonrası 1. ay)

	Bakteriyel enfeksiyon		p	Viral enfeksiyon		p	Mantar enfeksiyonu		p	Tüm hasta grubunda
	(+)	(-)		(+)	(-)		(+)	(-)		
Nakil yaşı (ay) (ort ± SD) (median, aralık)	62.8 ± 56.1 (40.3; 4.2 – 196.5)	91.8 ± 67.9 (93.0; 9.7 – 212.4)	0.067	82.1 ± 61.8 (69.0; 4.2 – 183.3)	74.3 ± 63.1 (54.3; 7.5 – 212.4)	0.740	30.0 ± 27.0 (18.9; 4.2 – 69.0)	78.9 ± 63.4 (58.9; 7.5 -212.4)	0.057	75.1 ± 62.6 (56.1; 4.2 – 212.4)
CHILD evre (ort ± SD) (median, aralık)	9.5 ± 2.7 (10.0; 5.0 – 13.0)	8.3 ± 2.7 (8.0; 5.0 – 13.0)	0.106	10 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	8.9 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.417	10.6 ± 2.0 (11.0; 7.0 – 13.0)	8.8 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.118	9.0 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)
VKİ SDS (ort ± SD) (median, aralık)	-0.56 ± 2.01 (-0.19; -7.3 – 2.4)	-0.84 ± 2.07 (-0.80; -6.6 – 3.8)	0.320	-0.67 ± 2.42 (0.19; -4.78 – 2.43)	-0.73 ± 2.01 (0.63; -7.3 – 3.84)	0.781	-1.38 ± 2.61 (-1.40; -4.78 – 1.75)	-0.67 ± 1.99 (-0.59; -7.31 – 3.84)	0.378	-0.72 ± 2.04 (-0.59; -7.3 – 3.8)
Nakil öncesi hastanede yatış süresi (gün) (ort ± SD) (median, aralık)	25.7 ± 46.9 (9.5; 1.0 – 267.0)	28.6 ± 39.4 (12.0; 1.0 – 142.0)	0.482	25.7 ± 46.9 (9.5; 1.0 – 267.0)	28.6 ± 39.4 (12; 1.0 – 142.0)	0.482	16.8 ± 31.1 (5.0; 1.0 – 180.0)	27.8 ± 44.6 (10.0; 1.0 – 267.0)	0.378	26.9 ± 43.6 (10.0; 1.0 – 267.0)

Tablo 4.3.2 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 2) (Nakil sonrası 2-6. ay)

	Bakteriyal infeksiyon		p	Viral infeksiyon		p	Mantar infeksiyonu		p	Tüm hasta grubunda
	(+)	(-)		(+)	(-)		(+)	(-)		
Nakil yaşı (ay) (ort ± SD) (median, aralık)	58.0 ± 47.6 (45.4; 4.2 – 127.3)	78.7 ± 63.8 (57.7; 7.5 – 212.0)	0.280	42.4 ± 39.6 (43.2; 4.2 – 79.2)	77.5 ± 62.4 (57.5; 7.5 – 212.4)	0.237	127.2 ± 69.3 (127.3; 57.8 – 196.5)	73.2 ± 60.9 (54.0; 4.2 – 212.4)	0.133	75.5 ± 1.7 (57.5; 4.2 – 212.4)
CHILD evre (ort ± SD) (median, aralık)	8.4 ± 1.7 (8.0; 6.0 – 11.0)	8.9 ± 2.7 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.687	8.5 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 11.0)	8.8 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.811	11.5 ± 2.1 (11.0; 10.0 – 13.0)	8.7 ± 2.6 (8.0; 5.0 – 13.0)	0.184	8.8 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)
VKİ SDS (ort ± SD) (median, aralık)	-0.90 ± 2.06 (0.35; -4.78 – 1.02)	-0.63 ± 1.88 (-0.63; -6.68 – 3.84)	0.886	-0.62 ± 2.83 (0.45; -4.78 – 1.38)	-0.67 ± 1.85 (-0.63; -6.68 – 3.84)	0.588	-1.51 ± 4.52 (-0.38; -6.68 – 1.75)	-0.63 ± 1.76 (-0.59; -4.78 – 3.84)	0.777	-0.67 ± 1.89 (-0.55; -6.68 – 3.84)
Nakil öncesi hastanede yatış süresi (gün) (ort ± SD) (median, aralık)	20.8 ± 26.4 (9.0; 1.0 – 76.0)	23.6 ± 35.1 (9.0; 1.0 – 142.0)	0.939	24.0 ± 35.2 (9.0; 2.0 – 76.0)	23.1 ± 33.9 (9.0; 1.0 – 142.0)	0.922	23.6 ± 34.1 (8.0; 2.0 – 64.0)	23.1 ± 34.0 (9.5; 1.0 – 142.0)	0.861	23.1 ± 33.7 (9.0; 1.0 – 142.0)

Tablo 4.3.3 Hastaların birincil özelliklerinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 3) (Nakil sonrası >6. ay)

	Bakteriyal infeksiyon		p	Viral infeksiyon		p	Mantar infeksiyonu		p	Tüm hasta grubunda
	(+)	(-)		(+)	(-)		(+)	(-)		
Nakil yaşı (ay) (ort ± SD) (median, aralık)	19.5 ± 8.7 (22.5; 9.7 – 26.4)	75.9 ± 61.0 (57.7; 4.2 – 212.4)	0.132	42.4 ± 57.9 (18.9; 4.2 – 143.9)	75.9 ± 60.8 (57.7; 7.5 – 212.4)	0.160	-	73.4 ± 60.8 (54.6; 4.2 – 212.4)	-	73.4 ± 60.8 (54.6; 4.2 – 212.4)
CHILD evre (ort ± SD) (median, aralık)	6.3 ± 1.5 (6.0; 5.0 – 8.0)	9.0 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.100	10.5 ± 3.1 (11.0; 6.0 – 13.0)	8.7 ± 2.5 (9.0; 5.0 – 13.0)	0.197	-	8.8 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)	-	8.8 ± 2.6 (9.0; 5.0 – 13.0)
VKİ SDS (ort ± SD) (median, aralık)	-0.36 ± 1.10 (0.40; -1.61 – 0.49)	-0.65 ± 1.81 (-0.63; -4.78 – 3.84)	0.786	-2.64 ± 1.30 (-2.32; -4.78 -- 1.61)	-0.47 ± 1.73 (-0.33; -4.65 – 3.84)	0.006	-	-0.63 ± 1.78 (-0.63; -4.78 – 3.84)	-	-0.63 ± 1.78 (-0.63; -4.78 – 3.84)
Nakil öncesi hastanede yatış süresi (gün) (ort ± SD) (median, aralık)	40.3 ± 67.2 (2.0; 1.0 – 118.0)	21.5 ± 31.9 (9.5; 1.0 – 142.0)	0.720	5.0 ± 4.5 (2.0; 1.0 – 10.0)	23.7 ± 34.5 (9.5; 1.0 – 142.0)	0.200	-	22.3 ± 33.5 (9.0; 1.0 – 142.0)	-	22.3 ± 33.5 (9.0; 1.0 – 142.0)

Tablo 4.3.4 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 1) (Nakil sonrası 1. ay)

TANI	Bakteriyal infeksiyon		Toplam	x ² p	Viral infeksiyon		Toplam	x ² p	Mantar infeksiyonu		Toplam	x ² p
	(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)		
Metabolik hastalık (n = hasta sayısı)	16	12	28	3.249 0.861	2	26	28	7.153 0.413	1	27	28	9.104 0.245
Biliyer atrezi (n = hasta sayısı)	9	3	12		2	10	12		2	10	12	
Viral hepatit (n = hasta sayısı)	4	2	6		2	4	6		2	4	6	
Kriptojenik siroz (n = hasta sayısı)	4	6	10		1	9	10		1	9	10	
Neonatal kolestaz (n = hasta sayısı)	6	5	11		0	11	11		0	11	11	
Otoimmün hast. (n = hasta sayısı)	1	1	2		0	2	2		0	2	2	
Mantar intoksikasyonu (n = hasta sayısı)	2	1	3		0	3	3		0	3	3	
Tümör (n = hasta sayısı)	2	2	4		0	4	4		0	4	4	
TOPLAM	44	32	76		7	69	76		6	70	76	

Tablo 4.3.5 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 2) (Nakil sonrası 2-6. ay)

TANI	Bakteriyal infeksiyon		Toplam	x ² p	Viral infeksiyon		Toplam	x ² p	Mantar infeksiyonu		Toplam	x ² p
	(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)		
Metabolik hastalık (n = hasta sayısı)	3	24	27	3.495	0	27	27	8.510	1	26	27	4.647
Biliyer atrezi (n = hasta sayısı)	2	8	10		2	8	10		0	20	10	
Viral hepatit (n = hasta sayısı)	0	6	6		1	5	6		1	5	6	
Kriptojenik siroz (n = hasta sayısı)	2	7	9		1	8	9		1	8	9	
Neonatal kolestaz (n = hasta sayısı)	2	8	10		0	10	10		0	10	10	
Otoimmün hast. (n = hasta sayısı)	0	2	2		0	2	2		0	2	2	
Mantar intoksikasyonu (n = hasta sayısı)	1	2	3		0	3	3		0	3	3	
Tümör (n = hasta sayısı)	1	3	4		0	4	4		0	4	4	
TOPLAM	11	60	71		4	67	71		3	68	71	

Tablo 4.3.6 Hastaların birincil tanılarının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi (Değerlendirme 3) (Nakil sonrası >6. ay)

TANI	Bakteriyal infeksiyon		Toplam	x ² p	Viral infeksiyon		Toplam	x ² p	Mantar infeksiyonu		Toplam	x ² p
	(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)		
Metabolik hastalık (n = hasta sayısı)	1	25	26	7.111 0.417	1	25	26	10.037 0.187	-	26	26	-
Biliyer atrezi (n = hasta sayısı)	0	9	9		1	8	9		-	9	9	
Viral hepatit (n = hasta sayısı)	0	6	6		1	5	6		-	6	6	
Kriptojenik siroz (n = hasta sayısı)	0	7	7		0	7	7		-	7	7	
Neonatal kolestaz (n = hasta sayısı)	2	8	10		0	10	10		-	10	10	
Otoimmün hast. (n = hasta sayısı)	0	2	2		1	1	2		-	2	2	
Mantar intoksikasyonu (n = hasta sayısı)	0	3	3		0	3	3		-	3	3	
Tümör (n = hasta sayısı)	0	4	4		1	3	4		-	4	4	
TOPLAM	3	64	67		5	62	67		-	67	67	

Hastanın karaciğer nakline yol açan tanıya ait şikayetlerle kliniğimize başvurusu ve nakil arası geçen süre 2 hafta ve altında olanlar akut, 2 haftanın üstünde olanlar kronik olarak gruplandırıldı. Bu grupların nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkileri değerlendirildi. Tablo 4.3.7’de değerlendirme 1,2 ve 3’teki vakaların hastalıklarının gidiş hızının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine olan etkileri gösterilmiştir. Hastalığın gidiş hızı ve enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm hastaların nakil öncesi viral serolojisi incelendi. Çalışmamızda hastaların EBV ve CMV açısından serolojik değerlendirmelerinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirme 1, 2 ve 3 için incelendi. Tablo 4.3.8’de bu ilişki belirtilmiştir. Buna göre EBV seronegatif olanlarda nakil sonrası 2-6 ay arasında viral enfeksiyon gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tüm hastalara nakil öncesi antibakteriyel profilaksi uygulandı. Kullanılan antibiyotik hastanın klinik durumuna göre İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD’ a danışılarak seçildi. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan profilaksi rejimlerine göre hastalar dört gruba ayrıldı. Antibiyoterapi seçiminin her bir değerlendirme grubunda bakteriyel enfeksiyon gelişim sıklığına etkisi araştırıldı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tablo 4.3.9’da nakil öncesi başlanılan antibakteriyel profilaksinin nakil sonrası bakteriyel enfeksiyon sıklığına olan etkileri her bir değerlendirme grubu için belirtilmiştir. Antibakteriyel profilaksi rejiminin glikopeptid içerip içermemesine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Glikopeptid grubu ile profilaksi protokolü seçiminin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi araştırıldı. Tablo 4.3.10’da glikopeptid ile antibakteriyel profilaksinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkileri gösterilmiştir. Gruplar arasındaki fark üç değerlendirme grubunda da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm hastalara antiviral profilaksi uygulandı. Kullanılan antiviral ajan hastanın nakil öncesi viral serolojisine göre İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD’ a danışılarak seçildi. Hastalara asiklovir ya da gansiklovir profilaksisi uygulandı. İki grup arasında viral enfeksiyon gelişmesi açısından fark olup olmadığı araştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4.3.11’de nakil öncesi başlanılan antiviral profilaksinin nakil sonrası viral enfeksiyon sıklığına olan etkileri her bir değerlendirme grubu için belirtilmiştir.

Tablo 4.3.7 Hastaların birincil tanularının gidiş hızının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

Değerlendirme 1 (nakil sonrası 1. ay)	Bakteriyal enfeksiyon		χ^2 p	Viral enfeksiyon		χ^2 p	Mantar Enfeksiyonu		χ^2 p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
Kronik	11	13	0.200	21	3	0.454	23	1	0.670
Akut	21	31	0.655	48	4	0.500	47	5	0.413
Değerlendirme 2 (nakil sonrası 2-6. ay)									
Kronik	20	4	0.038	23	1	0.147	23	1	0.000
Akut	40	11	0.845	44	3	0.702	45	2	0.986
Değerlendirme 3 (nakil sonrası >6. ay)									
Kronik	20	2	1.630	20	2	0.126	22	-	-
Akut	44	1	0.202	42	3	0.723	45	-	-

Tablo 4.3.8 Nakil öncesi EBV ve CMV serolojisinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi

EBV – CMV Serolojisi	Değerlendirme 1 (nakil sonrası 1. ay) Viral enfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 2 (nakil sonrası 2-6. ay) Viral enfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 3 (nakil sonrası >6. ay) Viral enfeksiyon		χ^2 p	Toplam (n, %)
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)		
EBV (+) CMV (+)	45	5	2.885	46	0	9.868	40	3	0.846	50 (65.8)
EBV (+) CMV (-)	2	1		3	0		3	0		3 (3.9)
EBV (-) CMV (-)	4	0		3	1		3	0		4 (19)
EBV (-) CMV (+)	18	1		15	3		16	2		19 (25)
TOPLAM	69	7		67	4		62	5		75 (100)

Tablo 4.3.9 Antibakteriyel profilaksi seçiminin nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişimine etkisi

Antibakteriyel profilaksi	Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2-6. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
GRUP 1 (hasta sayısı = n)	6	3	6.666 0.083	7	1	0.391 0.942	7	0	3.304 0.347
GRUP 2 (hasta sayısı = n)	13	30		34	7		38	1	
GRUP 3 (hasta sayısı = n)	11	8		15	2		14	2	
GRUP 4 (hasta sayısı = n)	2	3		4	1		5	0	
Toplam (hasta sayısı = n)	32	44		60	11		64	3	

Tablo 4.3.10 Antibakteriyel profilaksidede glikopeptid kullanımının nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi

Antibakteriyel profilaksi	Değerlendirme 1 (Nakil sonrası 1. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 2 (Nakil sonrası 2-6. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p	Değerlendirme 3 (Nakil sonrası >6. ay) Bakteriyel İnfeksiyon		χ^2 p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
Glikopeptid (+) (hasta sayısı = n)	11	8	2.591 0.107	15	2	0.237 0.626	14	2	3.163 0.075
Glikopeptid (-) (hasta sayısı = n)	21	36		45	9		50	1	

Tablo 4.3.11 Antiviral profilaksi seçiminin nakil sonrası viral infeksiyon gelişimine etkisi

Antiviral profilaksi ajanı	Değerlendirme 1 (posttrans 1. ay) Viral İnfeksiyon		x ² p	Değerlendirme 2 (posttrans 2-6. ay) Viral İnfeksiyon		x ² p	Değerlendirme 3 (posttrans >6. ay) Viral İnfeksiyon		x ² p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
Asiklovir (hasta sayısı = n)	55	6	0.145 0.704	55	2	2.455 0.117	48	5	1.427 0.232
Gansiklovir (hasta sayısı = n)	14	1		12	2		14	0	

Nakille birlikte tüm hastalara antifungal profilaksi başlandı. Kullanılan antifungal ajan hastanın klinik özelliklerine göre Çocuk İnfeksiyon BD'a danışılarak seçildi. Hastalara flukonazol ya da lipoozomal amfoterisin-B profilaksisi uygulandı. İki grup arasında her bir değerlendirmede mantar infeksiyonu gelişmesi açısından fark olup olmadığı araştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4.3.12'de seçilen antifungal profilaksinin nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişim sıklığına olan etkileri her bir değerlendirme grubu için belirtilmiştir.

Tablo 4.3.12 Antifungal profilaksi seçiminin nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişimine etkisi

Antifungal profilaksi ajanı	Değerlendirme 1 Mantar İnfeksiyonu		x ² p	Değerlendirme 2 Mantar İnfeksiyonu		x ² p	Değerlendirme 3 Mantar İnfeksiyonu		x ² p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
Flukonazol (hasta sayısı = n)	41	3	0.167 0.683	39	3	2.163 0.141	30	0	-
L-Amfoterisin B (hasta sayısı = n)	29	3		29	0		28	0	

4.3.2. HASTALARIN NAKİL SONRASI ÖZELLİKLERİNİN İNFEKSİYON GELİŞİMİNE ETKİSİ

Hastaların nakil sonrası özelliklerinin infeksiyon gelişimi üzerine olan etkileri her bir değerlendirme grubu için patojen türlerine göre ayrı ayrı incelendi.

Nakil sonrası tüm hastalar yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde kalma sürelerinin infeksiyon gelişimine olan etkileri değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzamasının değerlendirme 1’de bakteriyel infeksiyon gelişme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görüldü ($p<0.05$). Yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin bunun dışındaki verilere istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Tablo 4.3.13’te nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitesindeki takibin ardından hastalar İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji B.D Servisi’ne alındılar. Hastalar klinik durumlarına göre değişen sürelerde serviste izlendiler. Çalışmamızda servis takip süresinin nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisini araştırıldı. Serviste yatış süresinin uzamasının değerlendirme 2’deki hastalarda bakteriyel ve viral infeksiyon gelişim sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görüldü ($p<0.05$). Bunun dışındaki hasta gruplarındaki infeksiyonlarda nakil sonrası serviste yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Tablo 4.3.14’te nakil sonrası serviste yatış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.3.13 Nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi

			YBÜ yatış süresi (gün)	P
			(ort ± SD) (median, aralık)	
Değerlendirme 1 (nakil sonrası 1. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	4.3 ± 2.9 (4.0; 1 – 13)	0.001
		(+)	8.9 ± 7.6 (6.5; 1 – 42)	
	Viral infeksiyon	(-)	6.9 ± 6.7 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.258
		(+)	7.5 ± 3.8 (7.0; 2.0 – 14.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	7.1 ± 6.6 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.892
		(+)	5.8 ± 3.8 (6.0; 1.0 – 10.0)	
Tüm grupta			7.0 ± 6.4 (5.0; 1.0 – 42.0)	
Değerlendirme 2 (nakil sonrası 2-6. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	5.9 ± 4.0 (5.0; 1.0 – 19.0)	0.333
		(+)	9.6 ± 11.3 (5.0; 2.0 – 42.0)	
	Viral infeksiyon	(-)	6.4 ± 5.9 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.190
		(+)	7.5 ± 1.7 (7.0; 6.0 – 10.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	6.4 ± 5.8 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.675
		(+)	7.6 ± 6.5 (8.0; 1.0 – 14.0)	
Tüm grupta			6.4 ± 5.8 (5.0; 1.0 – 42.0)	
Değerlendirme 3 (nakil sonrası >6. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	6.4 ± 5.9 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.554
		(+)	4.3 ± 2.5 (4.0; 2.0 – 7.0)	
	Viral infeksiyon	(-)	6.5 ± 6.0 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.538
		(+)	4.4 ± 1.9 (5.0; 2.0 – 7.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	6.3 ± 5.8 (5.0; 1.0 – 42.0)	-
		(+)	-	
Tüm grupta			6.3 ± 5.8 (5.0; 1.0 – 42.0)	

Tablo 4.3.14 Nakil sonrası serviste yatış süresinin infeksiyon gelişimine etkisi

			Serviste yatış süresi (gün)	p
			(ort ± SD) (median, aralık)	
Değerlendirme 1 (nakil sonrası 1. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	33.6 ± 29.4 (22.0; 0.0 – 150.0)	0.592
		(+)	35.5 ± 31.3 (25.0; 0.0 – 153.0)	
	Viral infeksiyon	(-)	32.9 ± 30.3 (22.0; 0.0 – 153.0)	0.012
		(+)	52.4 ± 25.9 (40.0; 28.0 – 98.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	35.1 ± 31.5 (23.0; 0.0 – 153.0)	0.605
		(+)	30.3 ± 9.9 (31.0; 19.0 – 40.0)	
Tüm grupta			34.7 ± 30.5 (23.0; 0.0 -153.0)	
Değerlendirme 2 (nakil sonrası 2-6. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	31.8 ± 22.1 (23.0; 9.0 – 128.0)	0.023
		(+)	63.1 ± 50.2 (40.0; 18.0 – 153.0)	
	Viral infeksiyon	(-)	34.1 ± 26.5 (23.0; 9.0 – 153.0)	0.023
		(+)	79.7 ± 53.8 (66.0; 36.0 – 150.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	34.6 ± 27.4 (24.0; 9.0 – 153.0)	0.166
		(+)	81.6 ± 56.3 (98.0; 19.0 – 128.0)	
Tüm grupta			36.6 ± 30.0 (25.0; 9.0 – 153.0)	
Değerlendirme 3 (nakil sonrası >6. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(-)	32.8 ± 24.2 (23.0, 9.0 – 153.0)	0.656
		(+)	29.6 ± .8 (32.0; 22.0 – 135.0)	
	Viral infeksiyon	(-)	33.0 ± 24.5 (23.0; 9.0 – 153.0)	0.881
		(+)	28.0 ± 9.3 (28.0; 16.0 – 39.0)	
	Mantar infeksiyonu	(-)	32.6 ± 23.7 (23.0; 9.0 – 153.0)	-
		(+)	-	
Tüm grupta			32.6 ± 23.7 (23.0; 9.0 – 153.0)	

Nakil sonrası tüm hastalara immünsüpresan tedavi başlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara birincil immünsüpresan tedavi olarak takrolimus + prednizolon başlandı. Klinik ve laboratuvar takiplerine göre bazı hastaların immünsüpresif tedavisi değiştirildi. Çalışmamızda hastalar yalnız birincil immünsüpresan tedavi alanlar ve diğer immünsüpresan ajanları alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında, değerlendirmelerde infeksiyonlar açısından fark olup olmadığı incelendi. İmmünsüpresan tedaviler ve infeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 4.3.15'te immünsüpresan tedavi ve nakil sonrası infeksiyon arası ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların bir kısmında nakil sonrası takip sırasında rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişimi ve nakil sonrası infeksiyonlar arasında ilişki değerlendirildi (Tablo 4.3.16) Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3.15 İmmüsupresan tedavinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

	İmmüsupresan Tedavi	Bakteriyal İnfeksiyon		x ²	Viral İnfeksiyon		x ²	Mantar enfeksiyonu		x ²
		(-)	(+)	p	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
Değerlendirme 1 Nakil sonrası 1. ay (hasta sayısı=n)	Prednizolon + Takrolimus	19	24	0.176 0.675	37	6	2.664 0.103	38	5	1.898 0.168
	Diğer	13	20		32	1		32	1	
Değerlendirme 2 Nakil sonrası 2 – 6. ay (hasta sayısı=n)	Prednizolon + Takrolimus	34	7	0.185 0.667	38	3	0.517 0.472	39	2	0.102 0.749
	Diğer	26	4		29	1		29	1	
Değerlendirme 3 Nakil sonrası >6. ay (hasta sayısı=n)	Prednizolon + Takrolimus	37	1	0.699 0.403	37	1	2.967 0.085	38	-	-
	Diğer	27	2		25	4		29	-	

Tablo 4.3.16 Rejeksiyon gelişimi ve nakil sonrası enfeksiyonlar arasındaki ilişki

	Rejeksiyon	Bakteriyal İnfeksiyon		x ²	Viral İnfeksiyon		x ²	Mantar enfeksiyonu		x ²
		(-)	(+)	p	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
Değerlendirme 1 Nakil sonrası 1. ay	(+)	7	16	1.843	21	2	0.010	22	1	0.571
	(-)	25	28	0.175	48	5	0.919	48	5	0.450
Değerlendirme 2 Nakil sonrası 2-6. ay	(+)	18	4	0.176	21	1	0.071	21	1	0.008
	(-)	42	7	0.675	46	3	0.790	47	2	0.928
Değerlendirme 3 Nakil sonrası >6. ay	(+)	19	1	0.018	18	2	0.226	20	-	-
	(-)	45	2	0.893	44	3	0.606	47	-	-

4.4. NAKİL SONRASI MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Nakil sonrası mortalite %8.2 (n = 6) olarak saptandı. Hastaların nakil öncesi birincil özelliklerinin nakil sonrası mortaliteye etkisi tablo 4.4.1’de belirtilmiştir. Buna göre hastaların nakil yaşları, nakil öncesi Child-Pugh evreleri ve VKİ SD’lerinin nakil sonrası mortalite ile istatistiksel olarak ilişkisi yoktur (p>0.05).

Tablo 4.4.1. Hastaların nakil öncesi özelliklerinin mortaliteye etkisi

	MORTALİTE		p
	(+)	(-)	
Nakil yaşı (ay) (ort ± SD) (median, aralık)	84.8 ± 82.9 (64.6; 8.3 – 196.5)	73.9 ± 60.5 (56.1; 4.2 – 212.4)	0.933
Child – Pugh evresi (ort ± SD) (median, aralık)	10.2 ± 2.4 (11; 6 – 13)	8.8 ± 2.6 (9; 5 – 13)	0.178
VKİ SD (ort ± SD) (median, aralık)	-1.69 ± 3.59 (-0.27; -7.3 – 2.4)	-0.61 ± 1.78 (-0.59; -4.78 – 3.84)	0.841

Hastaların aldığı antimikrobiyal profilaksinin mortalite üzerine etkisi araştırıldı. Antibakteriyel profilaksi alma durumu ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4.2.) (p>0.05). Antiviral profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi incelendi. Asiklovir ve gansiklovir alan gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamda anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Tablo 4.4.3.’te antiviral profilaksi ve mortalite arasındaki ilişki belirtilmiştir. Antifungal profilaksi alan gruplar arasında mortalite açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05). Tablo 4.4.4’te antifungal profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi belirtilmiştir.

Tablo 4.4.2. Antibakteriyel profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi

	MORTALİTE		x^2
	(+)	(-)	p
GRUP 1 (hasta sayısı=n) (3. kuşak sefalosporin)	2	7	1.964 0.580
GRUP 2 (hasta sayısı=n) (4. kuşak sefalosporin)	4	39	
GRUP 3 (hasta sayısı=n) (sefalosporin + glikopeptid)	2	17	
GRUP 4 (hasta sayısı=n) (karbapenem)	0	5	

Tablo 4.4.3. Antiviral profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi

Antiviral profilaksi	MORTALİTE		TOPLAM	x^2
	(+)	(-)		p
Asiklovir (hasta sayısı = n, %)	7 9.2	54 71.1	61 80.3	0.296 0.587
Gansiklovir (hasta sayısı = n, %)	1 1.3	14 18.4	15 19.7	

Tablo 4.4.4. Antifungal profilaksi seçiminin mortalite üzerine etkisi

Antifungal profilaksi	MORTALİTE		TOPLAM	x^2
	(+)	(-)		p
Flukonazol (hasta sayısı = n, %)	5 6.6	39 51.3	44 57.9	0.078 0.780
L-Amfoterisin B (hasta sayısı = n, %)	3 3.9	29 38.2	32 42.1	

Nakil sonrası yoğun bakım ve serviste yatış süresinin mortaliteye olan etkisine baktığımızda eksitus olan ve olmayan hasta grupları arasında bu süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 4.4.5.) ($p>0.005$).

Tablo 4.4.5 Nakil sonrası yoğun bakım ve serviste kalış süresinin mortaliteye etkisi

	MORTALİTE		p
	(+)	(-)	
Yoğun bakım yatış süresi (gün) (ort ± SD) (median, aralık)	10.1 ± 8.2 (9.0; 2.0 - 27.0)	6.6 ± 6.2 (5.0; 1.0 – 42.0)	0.159
Servis yatış süresi (gün) (ort ± SD) (median, aralık)	59.4 ± 65.0 (40.0; 0.0 – 150.0)	32.2 ± 23.8 (23.0; 2.0 – 153.0)	0.806

Donör tipinin mortaliteyle ilişkisi değerlendirildi. Kadavra ve canlıdan yapılan nakil sonrası mortalite karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4.6.) ($p>0.05$).

Tablo 4.4.6 Donör tipi ile mortalite arasındaki ilişki

	MORTALİTE		x ²
	(+)	(-)	p
Kadavra (hasta sayısı=n)	2	15	0.036
Canlı (hasta sayısı=n)	6	53	0.850

Nakil sonrası karşılaşılan infeksiyonların mortalite üzerine etkisi nakil sonrası her bir değerlendirme dönemi için (nakil sonrası 1. ay ve 2-6. ay arası) değerlendirildi. Nakil sonrası 6. aydan sonra mortalite izlenmediği için bu grupta değerlendirme yapılmadı. Buna göre nakil sonrası 2-6. aylar arasında bakteriyel ve mantar infeksiyonu gelişmesinin mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görüldü ($p<0.05$). Tablo 4.4.7’de nakil sonrası infeksiyonların mortaliteye etkileri değerlendirilmiştir.

Tablo 4.4.7. Nakil sonrası saptanan infeksiyonların mortaliteye etkisi

			MORTALİTE		χ^2
			(+)	(-)	p
Değerlendirme 1 (nakil sonrası 1. ay)	Bakteriyel infeksiyon	(+)	5	39	0.078
		(-)	3	29	0.780
	Viral infeksiyon	(+)	2	5	2.666
		(-)	6	63	0.103
	Mantar infeksiyonu	(+)	0	6	0.766
		(-)	8	62	0.383
Değerlendirme 2 (nakil sonrası 2-6 ay)	Bakteriyel infeksiyon	(+)	3	8	11.464
		(-)	1	59	0.001
	Viral infeksiyonu	(+)	1	3	2.990
		(-)	3	64	0.084
	Mantar infeksiyonu	(+)	2	1	21.947
		(-)	2	66	0.001

5. TARTIŞMA

1960'lı yıllarda başlayan solid organ nakli cerrahi tekniğin gelişmesi, yeni immünsüpresan tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi ve yeni antimikrobiyal ilaçların bulunmasıyla son çeyrek yüzyılda büyük aşamalar kaydetmiş ve daha sık uygulanır hale gelmiştir. Nakil sonrası sağkalımın % 80 – 90'lara ulaşmasıyla beraber karaciğer nakli, 1983'te FDA tarafından klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (3). Karaciğer naklinde amaç hastada birincil hastalığına bağlı mortaliteyi azaltmakla beraber nakil sonrası yaşam kalitesini en iyiye çıkarmaktır. Nakil sonrası dönemin seyri büyük oranda hastanın nakil öncesi durumuna bağlıdır. Nakil sonrası morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan infeksiyonların önlenmesi ve erken tanınıp tedavi edilmesi başarılı bir karaciğer nakli için önem arz etmektedir.

Nakil döneminde hastanın birincil hastalığının getirdiği komorbiditeler erken tanınıp tedavi edilmelidir (5-7). Bu nedenle nakil endikasyonunu koyduran birincil hastalığın ne olduğu seyir üzerine etkilidir. Çalışmamızdaki hastalarda nakil endikasyonlarına baktığımızda %36.8'lik oranla (n=28) metabolik hastalıklar ilk sırada yer almaktadır. Mc Diarmid ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında ekstrahepatik biliyer atrezi en sık rastlanan endikasyon olarak bildirilmiştir (15). Venick ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan 186 infant karaciğer nakilli hastada yaptıkları çalışmada da kolestatik karaciğer hastalıkları en sık rastlanan birincil karaciğer hastalığı olarak saptanmıştır (134). Ülkemizde 2009 yılında 80 olguyla yapılan bir tez çalışmasındaki verilere baktığımızda da kolestatik karaciğer hastalıklarının tüm pediatrik karaciğer nakil hastalarının % 48.8'ini oluşturduğunu görmekteyiz (135). Çalışmamızda kolestatik karaciğer hastalıkları, ekstrahepatik biliyer atrezi (n=12, %15.8) ve ekstrahepatik biliyer atrezi dışı kolestatik hastalıklar (n=11, %14.5) olarak iki grupta incelenmiştir. Bu iki grup birlikte ele alınsa dahi metabolik hastalıklar kliniğimizde pediatrik karaciğer nakil hastalarında en sık endikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda metabolik hastalıkların endikasyon olarak sık karşımıza çıkması, kliniğimizin yalnız Marmara Bölgesi değil ülkemizin tüm bölgelerinden hastalara hizmet vermesi ve yüksek akraba evliliği oranı nedeniyle metabolik hastalıkların ülkemizde sık görülmesiyle açıklanabilir.

Hastalarımızın nakil yaşı 75.0 ± 62.6 ay (medyan 56.1, aralık 4.2 – 212 ay) olarak saptandı. Tannuci ve arkadaşlarının 121 karaciğer nakil hastasında yaptıkları çalışmada yaş aralığı 7 ie 174 ay arasında (medyan 22 ay) olarak saptanmıştır (136).

Serimizdeki hastaların nakil öncesi vücut kitle indeksleri 16.98 ± 4.97 kg/m² (median, 16.46 kg/m²; aralık, 11.48 – 46.88 kg/m²) olarak hesaplandı. Hastalar VKİ SD'lerine göre gruplandırıldığında; vakaların %71'inin (n=54) normal, %22'sinin (n=17) düşük tartılı, %7'sinin (n=5) fazla tartılı olduğu görüldü. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda ise nakil öncesi vakaların yaklaşık üçte birinde malnütrisyon olduğu gösterilmiştir (137, 138). Serimizdeki malnütre hasta oranı diğer çalışmalara oranla daha düşüktür. Vakalarımızın yaklaşık üçte ikisinde birincil hastalığa ait şikayetlerin başlaması ve nakil arasındaki geçen süre 14 günden daha azdır. Bu da vakalarımızın çoğunun VKİ SD'lerinin normal olmasının nedeni olarak gösterilebilir.

Karaciğer naklindeki donör tipine bakarsak, çalışmamızdaki hastaların %77.6'sında (n=59) canlı donör kullanılırken %22.4'ünde (n=17) kadaverik nakil uygulanmıştır. Venick ve arkadaşlarının 186 infantla yaptığı çalışmaya baktığımızda ise hastaların sadece %12'sinde canlı donör kullanılmıştır (134). Kuzey Amerika'da 461 pediatrik hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada da canlı donör kullanım oranı (%20, n=91) olarak bulunmuştur (139). Uzm.Dr. Murat Çakır'ın tez çalışmasında olan 80 olgunun 54'üne (%67.5) canlıdan 36'sına (%32.5) kadavradan karaciğer nakli uygulanmıştır (135). Batı ülkelerinde daha çok kadaverik donörler kullanılırken, Japonya gibi ülkelerde ise sadece canlı donörler kullanılmaktadır. Ülkemiz bu iki grubun arasında kalmakta, hem canlı hem de kadaverik donörler kullanılmaktadır.

Nakil sonrası vakalarımızın %4'ünde (n=3) retransplantasyon gereksinimi oldu. Bu vakaların ikisi ikinci nakil sonrası izlemde kaybedildi. Çalışmalarda pediatrik karaciğer nakli sonrası retransplantasyon oranı %10 ile 30 arasında verilmiştir. Bu vakalarda mortalite riski ilk nakle göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (140,141).

Çalışmamızda nakil sonrası mortalite %8.2 (n = 6) olarak saptandı. Hastaların %91.8'i (n = 67) halen polikliniğimizden izlenmektedir. Hastaların nakil sonrası polikliniğimizde izlem süresi ortalama 40.4 ± 32.8 ay (medyan, 32.0; aralık, 0.0 – 133.0)

olarak saptandı. Tannuci ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yıllık sürvi %90.3, 3 yıllık sürvi %75.8 saptanmıştır (136). Kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli çalışmada ise 1 yıllık sürvi %93, 3 yıllık sürvi %90 ve 5 yıllık sürvi %88 olarak bulunmuştur (139). Nakil sonrası mortalite oranımız diğer merkezlerle benzerlik göstermektedir.

Solid organ nakilli hastalarda infeksiyonlar halen mortalitenin önemli bir nedenidir. Hastalarımızda mortalite nedenlerine baktığımızda hastalarımızın 3 hastanın sepsis, 2 hastanın multiorgan yetersizliği ve 1 hastanın portal ven trombozu nedeniyle kaybedildiğini görüyoruz. Nafagy-Hego ve arkadaşlarının 345 pediatrik karaciğer nakil hastasıyla yaptıkları çalışmada mortalitenin %42.9'unda neden bakteriyel ya da fungal infeksiyonlar olarak gösterilmiş (142). Venick ve arkadaşlarının 1 yaş altı çocuklarda yaptığı çalışmada ise 1 yıllık sürvi %79, 5 yıllık sürvi %77 ve 10 yıllık sürvi %75 saptanmış olup mortalite nedenleri arasında çalışmamıza benzer olarak sepsis ve multiorgan yetersizliği en sık nedenler olarak bildirilmiştir (134).

İmmünespresif tedavi ve cerrahi teknikteki yeniliklere rağmen solid organ nakilli hastalarda nakil sonrası erken dönemde infeksiyon sıklığı çalışmalarda yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir (63). Karaciğer nakil hastalarında bakteriyel infeksiyonlar tüm infeksiyonların yaklaşık %35 ile 70'ini oluşturur. Çalışmamızdaki hastaların takibi nakil sonrası 1. ay, 2-6. aylar arası ve 6. aydan sonraki dönem olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nakil sonrası ilk 1 ayda kültür kanıtli bakteriyel infeksiyon sıklığı %57,9 iken, nakil sonrası 2 – 6. aylar arasında bu oran %15,5'e, nakil sonrası 6. aydan sonra %4,5'e düşmüştür. Zaman içinde gözlenen bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Fishman ve Rubin tarafından geliştirilen nakil sonrası infeksiyon dönemleri tablosunda da nakil sonrası 1. ayda nazokomiyal bakteriyel patojenlerin baskın olarak saptandığı belirtilmiştir (61). Bu konudaki diğer çalışmalarda da, nakil sonrası bakteriyel infeksiyonların %21 ile 33 arasında saptanarak en sık ilk 1 aylık periyotta görüldüğü belirtilmektedir (143). Bizim verilerimiz de literatüre uygun bulunmuştur.

En sık izole edilen bakterilere baktığımızda nakil sonrası ilk 1 aylık izlemde gram pozitif infeksiyonların tüm bakteriyel infeksiyonların %55.4'ünü oluşturduğunu görüyoruz. Nakil sonrası 2 – 6. aylar arasında gram negatif bakteriler tüm bakteriyel infeksiyonların %56.3'ünü oluştururken, 6. aydan sonra bu oran %75'e yükselmektedir. Nakil sonrası ilk bir aylık izlemde en sık izole edilen gram pozitif bakteri MRKNS

(Metisilin Rezistans Koagulaz Negatif *Staphylococcus*) olurken bunu *Enterococcus spp.* ikinci sırada izlemiştir. Yine aynı dönemde en sık izole edilen gram negatif bakteri *Klebsiella pneumoniae*'dir. Bunu ikinci sırada *Acinetobacter spp.* izlemektedir. Nafady-Hego ve arkadaşlarının çalışmasına baktığımızda, nakil sonrası ilk 3 aylık izlemde en sık izole edilen bakteriler *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* ve MRSA'dır (Metisilin Rezistan *Staphylococcus aureus*) (142). Kim ve arkadaşlarının 144 erişkin, canlı vericili karaciğer nakil hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada ise nakil sonrası ilk 1 ayda en sık gram pozitif bakteriler (%57.5) izole edilmiştir. Bunlar arasında da en sık MRKNS ve VRE (Vankomisin Dirençli *Enterococcus*) saptanmıştır (144). Nakil sonrası izole edilen patojen cinsleri merkezler arası farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta, donörün özellikleri, hastanenin florası, kullanılan antibakteriyel profilaksi, bakteriyel epidemiyoloji ve hastanın nakil sonrası bakımı rol oynar.

Bakteriyel infeksiyonların tespit edildiği bölgelere baktığımızda hasta grubumuzda en sık kan kültüründe üreme olduğunu gördük. Bunu sırasıyla batın içi ve kateter infeksiyonları izliyordu. Batın içi, trakeal aspirat, kateter ve kanda saptanan üremeler nakil sonrası 1.ayda sıkken sonraki takipte istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Safrada saptanan üremeler nakil sonrası ilk ay nadirken nakil sonrası 6. aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı olarak artmaktadır ($p<0.05$). Batın içi infeksiyonlarda gram pozitif, trakeal aspiratta gram negatif, kanda gram pozitif, idrarda gram negatif üremeler istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0.05$). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında en sık bakteri izole edilen bölgeler sırasıyla kateter, safra ve batın içi olarak saptanmıştır (144). Singh ve arkadaşlarının çalışmasında da nakil sonrası en sık kateter infeksiyonlarının izlendiği belirtilmiştir (145). Buna karşın Nafady-Hego ve arkadaşlarının çalışmasında yara yeri infeksiyonları %52'lik oranla ilk sırada yer almaktadır (142). Çalışmalarda da görüldüğü üzere infeksiyonların izole edildiği bölgelerin sıklığı merkezler arasında farklılık göstermektedir. Nakil sonrası hastaların bakımındaki değişik yaklaşımlar bu farklılığın nedeni olabilir.

Nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişimi üzerine etkili olan faktörlere bakıldığında, vakalarımızın elde edilebilen nakil öncesi özelliklerinin (nakil yaşı, Child-Pugh evresi, VKİ SD'leri, nakil öncesi hastanede yatış süresi, birincil hastalık tanıları ve birincil hastalıklarının gidiş hızı) nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Çalışmamızdaki hastaların hepsine

nakil öncesi antibakteriyel profilaksi başlandı. Uygulanan profilaksi rejimlerine göre hastalar 3. kuşak sefalosporin, 4. kuşak sefalosporin, sefalosporin + glikopeptid ve karbapenem alanlar olarak dört gruba ayrıldı. Antibiyoterapi seçiminin her bir değerlendirme grubunda bakteriyel infeksiyon gelişim sıklığına etkisi araştırıldı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kim ve arkadaşlarının 144 canlı donör kullanılan karaciğer nakil hastası ile yaptıkları çalışmada da hastalar nakil sonrası bakteriyel infeksiyon geçirenler, bakteri dışı infeksiyon geçirenler ve infeksiyon geçirmeyenler olarak üç gruba ayrılmış. Bu üç grubun nakil öncesi özellikleri incelendiğinde çalışmamızdakine benzer olarak yaş, altta yatan hastalık ve Child-Pugh skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (144). Nafady-Hego ve arkadaşlarının çalışmasında ise nakil öncesi hastanede kalış süresi ile nakil sonrası ilk 3 ayda bakteriyel infeksiyon gelişme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (142). Winston ve arkadaşlarının çalışmasında nakil öncesi başlanan antibakteriyel profilaksi seçiminin nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişimi üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (65). Hastaların nakil sonrası özelliklerinin bakteriyel infeksiyon gelişmesine etkilerine baktığımızda, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzamasının 1. aydaki bakteriyel infeksiyon sıklığını istatistiksel olarak anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($p<0.05$). Uzun süre yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar klinik olarak daha ağır hastalardır ve daha uzun süre invaziv girişim ihtiyacı duyarlar. Bu da hastalarda kültür kanıtlı bakteriyel infeksiyon sıklığının yüksek olmasının nedeni olarak gösterilebilir. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da bakteriyel infeksiyon saptanan hastaların istatistiksel anlamlı olarak nakil sonrası daha uzun süre yoğun bakım ihtiyacı ve intravasküler kateterizasyon gereksinimi olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamızda hastaların nakil sonrası intravasküler kateterizasyon gereksinim süreleri bilgisine ulaşılamamıştır. Bu nedenle infeksiyon gelişimine etkisi hakkında yorum yapılamaz. Nakil sonrası serviste yatış süresine baktığımızda nakil sonrası 2-6. aylar arasında bakteriyel infeksiyon saptanan hastalarda bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğunu görüyoruz ($p<0.05$). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da bu bulgu desteklenmektedir (144).

Nakil sonrası bakteriyel infeksiyon gelişiminin mortalite üzerine olan etkisine baktığımızda, nakil sonrası 2-6. aylar arasında bakteriyel infeksiyon geçirenlerde mortalitenin istatistiksel olarak belirgin artmış olduğunu saptadık. Kim ve arkadaşlarının

çalışmasında da nakil sonrası bakteriyel infeksiyon geçirenler ve infeksiyon geçirmeyenler arasında 1. yıldaki sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (144).

Hastaların nakil sonrası 1. aydaki izleminde 7 (%9.2), 2-6. ay arası izleminde 4 (%5.6) ve 6. ay sonrası izleminde 5 (%7.4) tane serolojik olarak kanıtlı viral infeksiyon saptandı. Nakil sonrası birinci aydan sonra viral infeksiyon sıklığı azalırken, altıncı aydan sonra tekrar artış görülmektedir. Altıncı aydan sonra vakalarımızda serolojik olarak kanıtlanan virüsler *H1N1*, kızamık ve *VZV* 'dir. Bunların ortak özellikleri insandan insana kolay bulaşabilmeleri ve toplumdan kazanılmış olmalarıdır.

Vakalarımızda nakil sonrası 1. ayda en sık karşılaştığımız viral patojen CMV'idi (%29.4, n=5). Çalışmalar da nakil sonrası en sık karşılaşılan viral infeksiyonun CMV infeksiyonu olduğu lehinidir. Çalışmamızdaki orana benzer şekilde tüm karaciğer nakil hastalarında %18-29 arasında CMV infeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (95, 96).

Nakil sonrası CMV infeksiyonunun önlenmesinde iki temel yaklaşım vardır; profilaktik ve preempitiv tedavi. Kliniğimizde hastalara nakil öncesi donör ve alıcının viral serolojik durumu göz önüne alınarak antiviral profilaksi başlanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların %80.3'üne (n=61) asiklovir, %19.7'sine (n=15) gansiklovir profilaksisi başlanmıştır. İki grup viral infeksiyon gelişmesi açısından karşılaştırıldıklarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Nakil sonrası CMV infeksiyonlarını değerlendiren bir metaanalizde de asiklovir ve gansiklovirle yapılan profilaksinin CMV infeksiyonunu benzer derecede önlediği gösterilmiştir (146). Antiviral profilaksi seçiminin mortaliteye olan etkilerine baktığımızda da asiklovir ve gansiklovir alan grupta benzer mortalite oranları görmekteyiz.

Nakil sonrası viral infeksiyon gelişimi açısından risk faktörlerine baktığımızda; hastaların nakil öncesi birincil özelliklerinin (yaş, birincil tanı, Child-Pugh skoru, VKİ SD ve nakil öncesi hastanede yatış süresi) viral infeksiyon gelişiminde istatistiksel anlamlı bir artışa yol açmadığı görülmüştür. Hastaların nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresi nakil sonrası viral infeksiyon gelişim sıklığını etkilemezken, nakil sonrası serviste yatış süresinin uzaması nakil sonrası 1. ayda ve 2 ile 6. aylar arasında serolojik

olarak viral infeksiyon tespit edilme sıklığını arttırmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda hastaların nakil öncesi EBV ve CMV açısından serolojik değerlendirmelerinin nakil sonrası viral infeksiyon gelişimine etkisi değerlendirme 1, 2 ve 3 (nakil sonrası 1. ay, 2-6. aylar arası ve >6 .ay) için incelendi. Buna göre EBV seronegatif olanlarda nakil sonrası 2-6 ay arasında viral infeksiyon gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Fishman ve Rubin'in nakil sonrası infeksiyon dönemlerini öngördükleri tabloda da nakil sonrası 2. ay ile 6. ay arası oportunistik infeksiyonlar ve latent infeksiyonların reaktivasyonu için uygun dönemdir (61). CMV infeksiyonu gelişimi için tanımlanan risk faktörlerinden biri allograft rejeksiyondur. Vakalarımızın %30.3'ünde ($n=23$) takip sırasında rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişen olgularda viral infeksiyon sıklığında anlamlı artış saptanmadı. Falagas'ın çalışmasında, CMV infeksiyonunun nakil sonrası birinci yıldaki ölüm riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır (92). Çalışmamızda da nakil sonrası viral infeksiyonların mortaliteye olan etkileri değerlendirilmiş aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Karaciğer nakil hastalarında invaziv mantar infeksiyonu oranı diğer solid organ nakilli hastalara göre daha fazladır. Bu hastalarda sıklık %5 ile kırk arasında değişir (71). Çalışmamızda da nakil sonrası ilk bir ayda %7.9 ($n=6$) ve 2-6 aylara arasında %4.2 ($n=3$) oranında mantar infeksiyonu saptanmıştır. Nakil sonrası 6. aydan sonraki izlemde mantar infeksiyonu görülmemiştir. Karaciğer nakli sonrası en sık izole edilen mantar *Kandida*'dır. *Kandida* infeksiyonları tüm mantar infeksiyonlarının %77 ile 83 kadarını oluşturur (73). Çalışmamızda saptanan tüm mantar infeksiyonlarında *kandida* cinsi izole edilmiştir.

Nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişimi için iyi tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. CMV infeksiyonu nakil sonrası invaziv mantar infeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Boston'daki dört nakil merkezinin 146 karaciğer nakil hastası ile yaptığı prospektif çalışmada, nakil sonrası ilk 1 yıl içinde CMV infeksiyonu geçiren hastalarda invaziv mantar infeksiyonu sıklığı %36 iken, CMV infeksiyonu saptanmayan hastalarda bu oran %8 bulunmuştur (72). Serolojik olarak CMV infeksiyonu tanımlanan 5 vakamızın üçünde (%60) mantar infeksiyonu saptanmıştır. Vakalarımızın tümünde mantar infeksiyonu gelişme riski nakil sonrası 1. ayda %7.9, 2 ile 6. aylar arasında %4.2'dir. Bizim olgularımızda da CMV infeksiyonu, mantar infeksiyonu gelişimi için bir risk faktörüdür.

Karchmer ve arkadaşlarının çalışmasında nakil sonrası yoğun bakım ihtiyacının 3 günden fazla olmasının nakil sonrası mantar infeksiyonu oranını 4.5 kat arttırdığı gösterilmiştir (80). Çalışmamızda ise nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişimini anlamlı bir arttırıcı etkisi gösterilmemiştir.

Kliniğimizde karaciğer nakil hastaların tümüne antifungal profilaksi verilmiştir. UNOS onaylı 67 merkezin verilerine baktığımızda da merkezlerin %91'inin her nakil hastasına antifungal profilaksi uyguladığı gösterilmiştir (100). Kliniğimizde vakaların %57.9'unda (n=44) profilaktik olarak flukonazol kullanılırken, %42.1'inde lipozomal amfoterisin B kullanılmıştır. Bu konuda önceki çalışmalara baktığımızda antifungal profilaksinin mantar infeksiyonu sıklığını azalttığı fakat plasebo ile karşılaştırıldığında genel mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(83, 147). Çalışmamızdaki tüm vakalar antifungal profilaksi aldıkları için bu konuda bir sonuca varamayız. Lipozomal amfoterisin B ve flukonazol alanlar nakil sonrası mantar infeksiyonu gelişimi açısından incelendiklerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine iki grup nakil sonrası mortalite açısından değerlendirildiğinde antifungal profilaksi seçiminin mortaliteyi anlamlı derecede etkilemediği gözlenmiştir. Mantar infeksiyonu geçirmenin mortalite üzerine olan etkilerine baktığımızda, nakil sonrası 1.ayda saptanan mantar infeksiyonlarının mortaliteyi anlamlı olarak etkilememesine karşın 2-6. aylar arasında görülen mantar infeksiyonlarının mortaliteyi belirgin arttırdığı görülmektedir (p<0.05). Çalışmalarda da karaciğer nakil hastalarında gelişen invaziv mantar infeksiyonlarında mortalite %25 ile 67 arasında saptanmıştır (71).

Çalışmamızdaki hasta grubunda mortaliteye etki edebilecek faktörlere baktığımızda, nakil sırasındaki yaş, nakil öncesi Child-Pugh skoru ve VKİ SD'lerine baktığımızda eksitus olan vakalarla hayatta olanlara arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Canlı ya da kadaverik donörün nakil sonrası mortaliteye etkisine bakıldığında da anlamlı fark görülmedi. Venick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da süt çocuklarında donör tipinin sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (134).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından 1998-2011 tarihleri arasında izlenen 73 karaciğer nakil hastasındaki 76 karaciğer naklinde epidemiyolojik özellikler, hastalarda nakil sonrası saptanan infeksiyonlar, infeksiyon gelişimine ve mortaliteye etki eden faktörler araştırıldı.

Cerrahi teknikteki ve immünsüpresif modalitelerdeki gelişmelere rağmen karaciğer naklinden sonra gelişen infeksiyonlar halen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır.

Karaciğer nakli sonrası 1. ayda vakalarımızın %63.2'sinde en az bir infeksiyon saptanırken, 6. aydan sonra bu oran %10.4'e düşmüştür. Nakil sonrası 1. ay infeksiyonların en sık görüldüğü dönemdir. Nakil sonrası 1. ayda gram pozitif bakteriyel infeksiyonlar ön plandayken 2. aydan sonra yerini gram negatif infeksiyonlar almıştır. Bakteriyel infeksiyonlar en sık kandan izole edilmekle birlikte bunu sırasıyla batın içi ve safradaki üremeler izlemiştir. Batın içi infeksiyonlarda gram pozitif, trakeal aspiratta gram negatif, kanda gram pozitif ve idrar kültüründe gram negatif üremeler anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Çalışmamızda serolojik olarak en sık izole edilen virüs CMV ve H1N1'dir. Mantar infeksiyonu saptanan vakaların tümünde *Candida albicans* üretilmiştir.

Hastaların nakil öncesi yaş, tanısı, VKİ, Child-Pugh skoru, başvuru ve nakil arası süre, hastanede yatış gününün nakil sonrası infeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görülmüştür. Nakil öncesi EBV seronegatif olanlarda nakil sonrası 2-6. aylar arasında viral infeksiyon sıklığı artmıştır. Nakil öncesi başlanan antibakteriyel, antiviral ve antifungal tedavi seçiminin nakil sonrası infeksiyon gelişimine ve mortaliteye etkisi olmadığı görülmüştür.

Nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin 1. aydaki bakteriyel infeksiyonlarla, serviste yatış süresinin ise 1. aydaki viral, 2-6. aylar arasındaki viral ve bakteriyel infeksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

İmmünsüpresif tedavi seçimi ve rejeksiyon gelişiminin nakil sonrası infeksiyonlarla anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Nakil sonrası 2 ile 6. aylar arası saptanan bakteriyel ve mantar infeksiyonlarının mortalite üzerine anlamlı düzeyde etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, karaciğer naklinin standart tedavi modaliteleri içinde yer almaya başladığı günümüzde sağkalımın artışına paralel olarak yaşam kalitesinin artırılması ile ilgili çalışmalar sürdürülmelidir. Bu alanlardan biri de morbidite ve mortalite üzerine etkisi belirgin olan infeksiyonları azaltma ve önleme olmalıdır. Hastaların nakil öncesi ve sonrasındaki özelliklerinin infeksiyon gelişimi üzerine etkilerini inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR:

1. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg* 1976; 184: 565-73.
2. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997; 112: 288-91.
3. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988;19:617-9.
4. Gruttadauria S. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15:648-74.
5. Eser D, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saatli G, Özyurt BC, et al. Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 409-17.
6. Aydogdu S, Arıkan C, Kilic M, Ozgenc F, Akman S, Unal F, et al. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 723-8.
7. Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, et al. Toward 300 liver transplants a year. *Surg Today* 2009; 39: 367-73.
8. Haberal M. Transplantasyonun Dünü, Bugünü, Yarını. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9: 239-42.
9. Tanaka K, Inomata Y. Living related liver transplantation in pediatric recipients. In Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005:629-646.
10. Alonso EM, Basedovsky A, Emerick K, Whittington PF. General criteria for pediatric transplantation. In Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005:287-302.
11. Balistreri WF. Liver Disease in Infancy and Childhood. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver* Philadelphia: Lippincott-Raven;1998. p. 1357-1512.
12. ELTR report, 2004. (www.eurotransplant.org)

13. Suchy FJ, Burdelski M, Tomar BS, et al. Cholestatic liver disease: Working Group report of the first World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(suppl 2):S89-S97.
14. McDiarmid SV. Current status of liver transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1335-1374.
15. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. 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;8:284-294.
16. Diem HV, Evrard V, Vinh HT, et al. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients. *Transplantation* 2002;75:1692-1697.
17. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, et al. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003;38:1480-1485.
18. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, et al. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:430-433.
19. Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, et al. Genetic cholestasis and related disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;67:179-183.
20. Knisely AS. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:309-314.
21. Kneepkens CM, Douwes AC. Idiopathic neonatal hepatitis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1993;61:141-146.
22. Adrian-Casavilla F, Reyes J, Tzakis A, et al. Liver transplantation for neonatal hepatitis as compared to the other two leading indications for liver transplantation in children. *J Hepatol* 1994;21:1035-1039.
23. Patrinos ME, Hardman JM, Easa D, et al. Idiopathic neonatal hepatitis associated with a fatal coagulopathy. *J Perinatol* 1999;19:599-602.
24. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003;7:357-374.
25. Hadchouel M. Alagille syndrome. *Indian J Pediatr* 2002;69:815-818.
26. Ganshow R, Grabhorn E, Helmke K, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome. *Transplant Proc* 2001;33:3608-3609.

27. Burdelski M. Liver transplantation in metabolic disease: current status. *Pediatr Transplant* 2002;6:361-363.
28. 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.
29. Rodeck B, Metler M, Kardorff R, et al. Liver transplantation in children with chronic and end stage liver disease: factors influencing survival after transplantation. *Transplantation* 1996;62:1071-1076.
30. Mondragon R, Mieli-Vergani G, Heaton ND, et al. Liver transplantation for fulminant liver failure in children. *Transpl Int* 1992;(5 suppl 1):S206-S208.
31. Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J* 2002;78:660-667.
32. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-876.
33. Aw MM, Dhawan A. Acute liver failure. *Indian J Pediatr* 2002;69:87-91.
34. Ec LC, Shepherd RW, Cleghorn GJ, et al. Acute liver failure in children: a regional experience. *J Pediatr Child Health* 2003;39:107-110.
35. Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a transplant center in Montreal. *Can J Gastroenterol* 2002;16:672-676.
36. Kelly DA. Acute liver failure. *Indian J Pediatr* 1999;66(suppl):104-109.
37. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62-69.
38. Haberle B, Bode U, von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma – an interim report of the German Liver Tumor Study HB99. *Clin Pediatr* 2003;215:159-165.
39. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004;49:411-421.
40. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, et al. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003;21:4329-4335.
41. Mc Diarmid SV, Anand R, Lindblad A. Development of a pediatric end stage liver disease score to predict poor outcome awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74(2):81-173.

42. Mazariegos GV, Anand R, Mc Diarmid SV. Validation of PELD severity score in a pediatric candidate database. *Am J Transplant* 2002;2(3):251.
43. Arıkan C, Aydogdu S, Kılıc M, et al. Pediatric end stage liver disease (PELD) score and outcome after liver transplantation. The 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris 2-7 July 2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 (suppl):94, P0098
44. Burdelski M, Nolkemper D, Ganschow R, et al. Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr* 1999;158(suppl 2):S34-S42.
45. Ksiazyc J, Lyszkowska M, Kierkus J. Energy metabolism in portal hypertension in children. *Nutrition* 1996;12:469-474.
46. Greer R, lehnert M, Lewindon P, et al. Body composition and components of energy expenditure in children with end stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:358-363.
47. Kelly DA. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1997;1:80-84.
48. Pierro A, Koletzko B, Carnielle V, et al. Resting energy expenditure is increased in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989;24:534-538.
49. Collamaes M, Sokal E, Otte JB. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 1997;1:171-175.
50. McDiarmid SV. Renal function in pediatric liver transplant patients. *Kidney Int* 1996;53(suppl):S77-S84.
51. Gentilini P, Vizutti F, Gentilini A, et al. Update on ascites and hepatorenal syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34:592-605.
52. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;364:26-27.
53. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular portosystemic shunting. Case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003;7:157-161.
54. Dinh-Xuan AT, Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J* 2004;23:661-662.
55. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol* 2007; 46: 340-8.

56. Vilca-Melendez H, Heaton ND. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J* 2004; 80: 571-6.
57. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1307-14.
58. Tzakis AG, eyes J, Todo S, et al. Two-year experience with FK506 in pediatric patients. *Transplant Proc* 1993;25:619-621.
59. McDiarmid S, Goss J, Seu P, et al. One hundred children treated with tacrolimus after primary orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:619-621.
60. Cao S, Cox KI, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: Comparisons between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatr Transplant* 1999;3:22-26.
61. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338(24):1741-1751.
62. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20:239-47.
63. Paya CV, Hermans PE, Washington JA 2nd, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc* 1989;64:555-64.
64. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2816-21.
65. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21(85):1077-1089.
66. Chow JW, Yu VI. Legionella: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Semin Resp Infect* 1998;13(2):132-139.
67. Singh N, Gayowski T, Wagener M, et al. Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies. *Transplantation* 1996;61(3):396-401.
68. Forbes GM, Harvey FA, Philpott-Howard JN, et al. Nocardiosis in liver transplantation: variation in presentation, diagnosis and therapy. *J Infect* 1990;20(1):11-19.
69. Sorrell TC, Iredell JR, Mitchell DH. Nocardia species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds., *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000:2637-2645.

70. Nishizaki T, Yanaga K, Soejima Y, et al. Tuberculosis following liver transplantation: report of a case and review of the literature. *Transpl Int* 1996;9(6):589-592.
71. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:113-134, viii.
72. George MD, Snyderman MD, Werner P, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997;103(2):106-113.
73. Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63-67.
74. Cruz MC, Cavallo LM, Gorlach JM, et al. Rapamycin antifungal action is mediated via conserved complexes with FKBP12 and TOR kinase homologs in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Cell Biol* 1999;19(6):4101-4112.
75. Cruz MC, Del Poeta M, Wang P, et al. Immunosuppressive and nonimmunosuppressive cyclosporine analogs are toxic to the opportunistic fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* via cyclophilin-dependent inhibition of calcineurin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):143-149.
76. Odom A, Muir S, Lim E, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *EMBO J* 1997;16(10):2576-2589.
77. Husain S, Waganer MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):375-381.
78. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:729-737.
79. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-652.
80. Karchmer AW, Samore MH, Hadley S, Collins LA, Jenkins RL, Lewis WD. Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995;106:38-47;discussion,47-48.

- 81.** Wade JJ, Rolando N, Haylar K, Phillport-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21:1328-1336.
- 82.** Docrell DH, Mendez JC, Jones M, Harmsen WS, Ilstrup DM, Smith TF, et al. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:399-403.
- 83.** Fortun J, Martin-davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:813-819.
- 84.** Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS, et al. Fungal disease in liver transplant recipients: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc* 1991;23:1517-1519.
- 85.** Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995;59:851-859.
- 86.** Rogers J, Rohal S, Carrigan DR, Kusne S, Knox KK, Gayowski T, et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: Role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications and outcome. *Transplantation* 2000;69:2566-2573.
- 87.** Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:375-382.
- 88.** Husain S, Tollemar J, Dominquez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003;75:2023-2029.
- 89.** Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, De Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:1065-1070.
- 90.** Tollemar J, Erczon BG, Holmberg K, Andersson J. The incidence and diagnosis of invasive fungal infections in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1990;22:242-244.

91. Patel R, Portela D, badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive Candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926-934.
92. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, et al. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126(4):275-279.
93. Lee S, Razonable R. Current Concepts in cytomegalovirus infections after liver transplantation. *World J Hepatol* 2010 September 27; 2(9): 325-336.
94. Noack KB, Wiesner RH, Batts K, van Hoek B, Ludwig J. Severe ductopenic rejection with features of vanishing bile duct syndrome: clinical, biochemical, and histologic evidence for spontaneous resolution. *Transplant Proc* 1991; 23:1448-1451.
95. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, Robinson CA. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. *Lancet* 1997; 350: 1729-1733
96. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD. 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
97. Romanez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176(6):1462-1467
98. Lautenschlager I, lappalainen M, Linnavuori K, et al. CMV infections is usually associated with concurrent HHV-6 and HHV-7 antigenemia in liver transplant patients. *J Clin Virol* 2002;25(suppl 2):57-61.
99. Lappalainen M, Jokiranta TS, Hamle L, et al. Disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1327-1328.
100. Singh N, Wagener MM, Cacciarelli TV, Levitsky J. Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:426-431.
101. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, banjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of candidiasis:2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.

102. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-189.
103. Paya CV. Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl.1):S47-52.
104. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA 2nd, Perkins JD, DiCecco S, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:570-574.
105. Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous / oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:688-695.
106. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. *Transplantation* 2001;71:910-913.
107. Singh N, Miele L, Yu VL, Gayowski T. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: association with candidemia and consumption coagulopathy and failure of prophylaxis with low-dose amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1993;17:906-908.
108. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174(3):583-588.
109. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(10):729-737.
110. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):742-751.
111. Levitsky J, Singh N, Wagener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison MG. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 158-161
112. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Humar A. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-795
113. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease

- and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-2115
114. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients (review; 58 references). *Transplantation* 1996; 61(9):1279-1289.
 115. Paya C, Humar A, Dominquez 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(4):611-620.
 116. Shiley K, Gasink L, Barton T, et al. Increased incidence of cytomegalovirus infection in high risk liver transplant recipients receiving valganciclovir prophylaxis versus ganciclovir prophylaxis. *Liver Transplant*. 2009;15:963-967.
 117. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S78-S86
 118. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, Kuhr CS, Levy AE, Perkins JD, Reyes JD, Boeckh M. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2006; 81: 1645-1652
 119. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000, 28:977-983.
 120. Zazula R, Prucha M, Tyll T, Kieslichova E. Induction of procalcitonin in liver transplant patients treated with anti-thymocyte globulin. *Crit Care* 2007, 11:R131.
 121. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia aspergillus enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2004;42(1):435-438.
 122. Jantunen E, Nihtinen A, Anttila VJ, Changign landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2008;10:156-161.
 123. Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl.7):24-39.
 124. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum 1,3- β ,D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections-a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008;46:1864-1870.

125. Eid AJ, Razonable RR. Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: advances lead to new challenges and opportunities. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007; 12: 610-617
126. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, Sgarabotto D, Tuncer M, Noronha IL, Hartmann A. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106-2113
127. Jang EY, Park SY, Lee EJ, Song EH, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Diagnostic performance of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay in patients with CMV gastrointestinal disease. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e121-e124
128. Limaye AP. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 265-273
129. Chou S, Wechel LC, Marousek GI. Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J Infect Dis* 2007; 196: 91-94
130. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol* 2008; 18: 233-246.
131. McDiarmid S, Jordan S, Lee G, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998;66:1604-1611.
132. Freire P, Romaozinho JM, Amaro P. Prognostic scores in cirrhotic patients admitted to a gastroenterology intensive care unit. *Rev Esp Enferm Dig.*2011;103(4):177-83.
133. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 454-63.
134. Venick R, Farmer D, Mc Diarmid S. Predictors of Survival Following Liver Transplantation in Infants: A Single Center Analysis of over 200 Cases. *Transplantation* 2010;89(5):600-605.
135. Çakır M. Çocuklarda Karaciğer Naklinden Sonra Büyümenin Değerlendirilmesi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 2009.
136. Tannuci AC, Gibelli NE, Ricardi LR. Living related donor liver transplantation in children. *Transplant Proc.* 2011;43(1):161-4.

137. Evans IV, Belle SH, Wei Y, Penovich C, Ruppert K, Detre KM, et al. Posttransplantation growth among pediatric recipients of liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 480-5
138. Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, et al. Posttransplantation growth in pediatric liver recipients. *Liver Transpl* 2001;7:1040-55.
139. Lee V, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-Year Survivors of Pediatric Liver Transplantation: Report on 461 Children From a North American Multicenter Registry. *Pediatrics* 2008;122:1128-35.
140. Mc Diarmid SV. Liver Transplantation: The Pediatric Challenge. *Clinic in Liver Disease* 2000;4:879-927.
141. Newell KA, Milis JM, Bruce DS, et al. An analysis of hepatic retransplantation in children. *Transplantation* 1998;65:1172.
142. Nafagy-Hega H, Elgendy H, Moghazy WE, et al. Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: An 11-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2011;17(8):976-84.
143. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Bacterial infections as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991;13:387-96.
144. Kim S, Kim Y, Jun Y, et al. Epidemiology and Risk Factors for Bacteremia in 144 Consecutive Living-Donor Liver Transplant Recipients. *Yonsei Med J.*2009;50(1):112-121.
145. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2000;6:54-61.
146. Kalil A, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies To Prevent organ Disease by Cytomegalovirus in solid Organ Recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143:870-880.
147. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006;12:850-8.

8. EKLER

EK-1: Hasta bilgileri kayıt formu örneği

<i>Pediyatrik karaciğer nakil hastasının değerlendirilmesi</i>			
Adı-Soyadı :	Cinsiyet: Erkek Kadın		
Doğum Tarihi :			
Başvuru Tarihi :	Başvuru yaşı:.....ay		
Nakil Tarihi :	Nakil yaşı :.....ay		
Tanı :			
<u>Nakil Öncesi</u>			
Boy:..... cm	Kilo:.....kg	VKİ:.....kg/m	VKİ SD:.....
Child-Pugh evresi:			
EBV Serolojisi: Negatif / Pozitif		CMV Serolojisi: Negatif / Pozitif	
Kültür kanıtlı enfeksiyon: Var / Yok		Var ise tipi:	
Donör tipi: Canlı / Kadavra			
<u>Profilaksi</u>			
Antibakteriyal profilakside kullanılan ajan:		Glikopeptid + / -	
Antiviral profilakside kullanılan ajan :			
Antifungal profilakside kullanılan ajan :			
<u>Nakil Sonrası</u>			
Yoğun bakım ünitesinde yatış gün		
Serviste yatış gün		
İmmünyüpresyon:	Takrolimus + prednizolon / Diğer		
Rejeksiyon	Var / Yok		
Mortalite	Var / Yok Varsa nedeni:		
<u>Değerlendirme 1</u> (nakil sonrası 1. ay)			
Bakteriyal enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Viral enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Mantar enfeksiyonu	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
<u>Değerlendirme 2</u> (nakil sonrası 2 - 6. ay)			
Bakteriyal enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Viral enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Mantar enfeksiyonu	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
<u>Değerlendirme 3</u> (nakil sonrası 6. aydan sonrası)			
Bakteriyal enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Viral enfeksiyon	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:
Mantar enfeksiyonu	Var / Yok	Varsa tipi:	Varsa sayısı:

9. ÖZGEÇMİŞ

Özlem YANAR (Öğrendil)

Doğum tarihi/yeri: 05.01.1981 / İstanbul

Medeni hali : Evli

Yabancı Dil : Almanca, İngilizce

Ev Adresi : Ekşioğlu Çamlıca Sitesi O Blok D:21 Üsküdar-İstanbul

Ev Telefonu : 0 216 443 70 98

Cep Telefonu : 0 532 396 24 44

İlk Öğretim : Maçka İlk Okulu (1987-1992)

Orta Öğretim : Üsküdar Anadolu Lisesi (1992-1996)

Lise : Üsküdar Anadolu Lisesi (1996-1999)

Üniversite : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (1999-2005)

Y.Lisans : İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü (2005-2011)

ULUSAL VE ULUSLARARASI KONGRE ÖZETLERİ:

1. Pınar AKTAN, Özlem ÖĞRENDİL, Işıl ÖZER, Gülden GÖKÇAY, Tolunay BAYKAL, Mübeccel DEMİRKOL

Geç Tanılı Biotinidaz Eksikliği: Vaka sunusu

9. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, poster sunumu

2. Özlem ÖĞRENDİL, Bülent KARA, Demet SOYSAL, Metin KARABÖCÜOĞLU, Nur AYDINLI, Mine ÇALIŞKAN, Meral ÖZMEN

MTHFR A1298C Taşıyıcılığı Olan Bir Olguda Yineleyen İnme Atakları

29. Pediatri Günleri ve 8. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu

3. Fatih KELEŞOĞLU, Özlem ÖĞRENDİL, Bülent KARA, Demet SOYSAL, Metin KARABÖCÜOĞLU, Feyza DARENDELİLER, Mine ÇALIŞKAN

Hashimato Ensefalopatisi Olgu Sunumu

29. Pediatri Günleri ve 8. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu

4. Özlem ÖĞRENDİL, Perihan ÇOBANOĞLU, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ, Müjgan SIDAL

- Obezitenin Nadir Bir Nedeni; Hipofiz Tümörü
30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu
5. Özlem ÖĞRENDİL, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ, Müjgan SIDAL
Prematür Telarşın Nadir Bir Nedeni: Sürrenal Tümör
30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu
6. Özlem ÖĞRENDİL, Sema KABATAŞ ERYILMAZ, Firdevs BAŞ, Rüveyde BUNDAK, Hülya GÜNÖZ
Konjenital Leptin Eksikliğine Bağlı Obezite Sendromu:Vaka Sunusu
30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu
7. Özlem DURMAZ, Özlem ÖĞRENDİL, İlgin ÖZDEN, Çoşkun ÇELTİK, Selim GÖKÇE, Ayşen AYDOĞAN, Semra SÖKÜCÜ
Karaciğer Nakli Sonrası İki Farklı Steroid Protokolü İle Rejeksiyon, İnfeksiyon ve Greft Kaybı
VIII. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kongresi, sözlü sunum
8. Özlem ÖĞRENDİL, Zeynep Gözde TUĞRUL, Selman GÖKALP, İlmay BİLGE, Sevinç EMRE, Cüneyt TÜRKMEN, Ayşe MUDUN, Aydan ŞİRİN
Clinical İmportance Of Tc99M-DMSA Scans in Pediatric Urinary Tract İnfections
XIII. İnternational Symposium on Radionuclides in Nephrourology, poster sunum
9. Özlem ÖĞRENDİL, İrem FONT, Alp ÜÇOK, Müge DEVRİM, Tamer DEMİRALP
Auditory Oddball Event Related Potentiels Schizophrenia
17. İnternational Medical Sciences Student Congress, poster sunum
10. Özlem ÖĞRENDİL, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ, Müjgan SIDAL
Tekrarlayan Bel Ağrıları ve Ehlers-Danlos Sendromu
29. Pediatri Günleri ve 8. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu
11. Özlem YANAR, Bahar BUDAN ÇALIŞKAN, Ayper SOMER, Nuran SALMAN
Quantiferon ile Tanı Koyulan Tüberküloz Menenjit Olgusu
31.Pediatri Günleri ve 10. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu
12. O Yanar, D Demirkol, N Gerenli, A Çıtak, I Ozden, S Cantez, O Durmaz, M Karabocuoglu
Therapeutic Plasma Exchange In Children With Liver Failure: Safety & Efficacy
43. Annual Meeting of The European Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology and Nutrition
13. Özlem Yanar, Banu Küçükemre Aydın, Firdevs Baş, Nurçin Saka, Hülya Günöz, Rüveyde Bundak, Feyza Darendeliler
Keloid Tedavisinde Topikal Kortikosteroid Kullanımına Bağlı Sürrenal Baskılanma , Olgu Sunumu
32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, poster sunumu

14. Özlem Yanar, Nelgin Esen, Serdar Cantez, Ayşen Uncuoğlu Aydoğan, Özlem Durmaz
Perkütan Endoskopik Gastrostomi Uygulamasının Sonuçları
46. Türk Pediatri Kongresi, poster sunumu

BİLİMSEL AKTİVİTELER:

1. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2006-2007 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı Düzenleme Kurulu Üyesi
2. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2007-2008 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı Düzenleme Kurulu Üyesi
3. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2007-2008 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı Düzenleme Kurulu Üyesi
4. 30. Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Günleri Düzenleme Kurulu Üyesi
5. 31. Pediatri Günleri ve 10. Pediatri Hemşireliği Günleri Düzenleme Kurulu Üyesi
6. Özlem ÖĞRENDİL, M.Cihan BALCI, Mine KÜÇÜK
Demir Eksikliği Anemisi
İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2007-2008 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı, konu sunumu
7. Özlem YANAR, Serdar CANTEZ
Çocukluk Çağı GIS Kanamaları
İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2010-2011 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı, konu sunumu
8. Özlem YANAR, Dilek Kürkçü
Gastroözofageal Reflü Hastalığı
İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2010-2011 Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı, konu sunumu

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER:

1. Özlem YANAR, Gülbin GÖKÇAY
Pnömonokok Aşıları
Klinik Çocuk Forumu, Eylül-Ekim 2009

KATILDIĐI KURSLAR:

1. Neonatal Resüsitasyon Programı (20 – 22 Haziran 2007)
2. Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Programı (11-13 Mart 2009)
3. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (13-14 Nisan 2009)
4. Pediatric Advanced Life Support (PALS) Kursu (25-16 Haziran 2011)