



T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD

**ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİNDEN SONRA BÜYÜMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz Dr Murat ÇAKIR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. SEMA AYDOĞDU

İzmir / 2009



T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD

**ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİNDEN SONRA BÜYÜMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz Dr Murat ÇAKIR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. SEMA AYDOĞDU

İzmir / 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ	3
1.1. Çocuklarda Karaciğer Nakil Endikasyonları	3
1.2. Karaciğer Nakil Tipleri	5
1.3. Karaciğer Naklinde Zamanlama	9
1.4. Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavi	11
1.5. Karaciğer Naklinin Erken ve Geç Dönem Takibi	15
2. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA MALNÜTRİSYON	17
2.1. Sirozlu Hastalarda Karbonhidrat, Protein ve Yağ Metabolizması	17
2.2. Karaciğer Hastalarında Nütrisyonel Durumun Saptanması	20
2.3. Sirotik Hastalarda Beslenme Desteği	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İstatiksel Yöntem	29
4. SONUÇLAR	30
4.1. Nakil Öncesi Nütrisyonel Durum	30
4.2. Nakil Sonrası Büyüme	32
4.3. Nakil Sonrası Büyümeye Cinsiyetin Etkisi	34
4.4. Nakil Yaşının Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi	35
4.5. Hastalık Gruplarının Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi	38
4.6. Nakil Sonrası Büyümeye Steroidin Etkisi	42
4.7. Rejeksiyon Ataklarının Büyüme Üzerine Etkisi	44
4.8. Diğer Parametrelerin Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi	45
4.9. Beşinci Yılda Büyümeyi Etkileyen Faktörler	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZET	60
9. ABSTRACT	61
10. EK 1	63

ÖNSÖZ

Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme yandal eğitimi yapmamı sağlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN'e

Yandal eğitimim boyunca bana anabilim dalının tüm olanakları sunan ve yandal eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevgi Mir ve tüm öğretim üyelerine,

Yandal eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, yandal eğitimimi en iyi şekilde almamı sağlayan, yan dal eğitimime başlamamda da bana cesaret veren üzerimde çok büyük hakkı olan, her zaman saygı ve şükranla anacağım Sayın Hocam Prof. Dr. Raşit Vural Yağcı'ya,

Yandalı bana sevdiren, her zaman medikal fikirleri ile hastalara farklı bakış açısı ile bakmamı sağlayan, bitmek bilmeyen sonsuz enerjisi ve bilgisi ile eğitimime çok büyük katkı sağlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Sema Aydoğdu'ya,

Hastalara yaklaşımında gerek teorik gerekse pratik girişimlerimin gelişmesinde emeği olan Doç. Dr. Funda Özgenç'e ve hastalara yaklaşımında bilginin yanında cesaretimin ve güvenimin gelişmesinde her zaman yanımda olan, her konuyu rahatlıkla paylaşabildiğim Doç. Dr. Çiğdem Arıkan'a,

Tezimin hazırlanmasında çok büyük katkıları olan ve yandal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve çok şey paylaştığım ve öğrendiğim arkadaşlarım Doç. Dr. Gökhan Tümgör'e, Yrd. Doç. Dr. Hasan Ali Yüksekaya'ya ve Uz. Dr. Maşallah Baran'a,

Eğitimime çok büyük katkılar sağlayan başta Doç. Dr. Murat Kılıç olmak üzere tüm Organ nakli ekibine ve Çocuk Cerrahı Doç. Dr. Orkan Ergün'e,

Her zaman beraber çalıştığımız diyetisyenlerimiz Hediye ve Ayça hanıma, poliklinik ve endoskopide birlikte çalıştığımız Feray, Esmâ, Münevver, Gülfinaz hemşire hanımlara,

Eğitimime katkıları ve destekleri nedeniyle ismini sayamadığım bir çok meslektaşım ve iş arkadaşarıma

Teşekkür ederim

Dr. Murat Çakır

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanda solid organ nakli ilk olarak 1954'de yapılan böbrek nakliyle başlamıştır (1). Daha sonra 1963 yılında Thomas E. Starzl, biliyer atrezili 3 yaşında bir çocuğa, bir yıllık yaşam sağlayan ilk karaciğer (KC) naklini yaparak bu seriye KC'de eklemiştir (2). KC nakli 1980'lerden sonra sağkalım oranlarının (%50'lere varan oranlarda artarak) %80-90'lara ulaşması sonucunda FDA tarafından 1983'den itibaren klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (3). Günümüzde KC nakli, bebek, çocuk ve erişkin tüm yaş gruplarında fulminan veya kronik KC yetmezliğinden, metastatik olmayan primer KC malignitelerine, KC kökenli metabolik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede KC hastalıklarının ve ayrıca bazı hematolojik sorunların (Hemofili A, B, Eritropoetik protoporfiria) en etkili ve radikal tedavi yöntemidir. Teknolojik ilerlemelere paralel olarak yeni cerrahi tekniklerin ("split" KC nakli), yeni immünsüpresif ilaçların kullanıma girmesi, nakil sonrası komplikasyonlara yerinde ve zamanında müdahale ve transplant ekiplerinin deneyimlerinin artması ile bir yıllık sağkalım oranları %80-90'lara ulaşmıştır (4). Standart tedavi seçenekleri içerisinde yerini aldıktan sonra KC naklinde artık amaç hastanın nakil sonrası konforunu ve yaşam kalitesini en iyiye çıkarmak yönünde ilerlemektedir.

Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi kognitif ve sosyal fonksiyonları içermektedir (5). Kronik KC hastalığına bağlı olarak hastaneye bağımlılık ve diğer kronik hastalıklara göre daha sık girişimsel işlemler, kronik ensefalopati, hem hastalığın mekanik etkileri hem de sekonder olarak malabsorpsiyona bağlı beslenme problemleri ve bunların sonucu gelişen büyüme gelişme geriliği hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Nakil ile takılan yeni organ sayesinde metabolik bozukluklar düzelerek hem hastanın kognitif bozukluklarının hem de hastalığa bağlı gelişen büyüme gelişme geriliğinin düzelmesi beklenmektedir (4).

Erişkinden farklı olarak çocukluk çağı için büyüme adolosan dönemin sonuna kadar devam eden uzun bir süreçtir ve sağlığın en önemli göstergesidir. Bu çalışmada; asit, ensefalopati ve varis kanamalarının eşlik ettiği son dönem KC yetmezliğinden, hipoglisemi, elektrolit bozuklukları ve tübulopati gibi ağır

metabolik bozukluklarla giden metabolik KC hastalıkları yada mortalitesi çok yüksek olan akut KC yetmezliği gibi geniş yelpazeye sahip çocuk hastaların; (i) KC nakli öncesi büyüme, (ii) KC nakil sonrası 5. yıla kadar büyümesi, (iii) nakil sonrası büyümenin ne zaman başladığı ve (iv) nakil öncesi ve sonrası büyümeye ve büyüme hızına etkileyen faktörler araştırıldı.

1. ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ

İlk olarak 1963'te Thomas E. Starzl tarafından uygulanan çocuk KC nakli, o dönemden sonra 20000'den fazla çocuğun yaşaması için tedavi seçeneği olmuştur (2, 4). Ülkemizde ise ilk olarak 1990'ların başında başlayan çocuk KC nakli 300'den fazla çocuğun yaşamasına olanak sağlamıştır (6). Batı ülkelerinde daha çok kadaverik donörler kullanılırken, Japonya gibi ülkelerde ise dini inançlardan dolayı 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 (6, 7). Nakil cerrahı, pediatrik hepatolojist, patolog, psikiyrist ve anestezi uzmanı gibi birçok disiplinlerin bir araya gelmesi ile oluşan nakil ekibinin uyumu ve tecrübesi hastaların sağkalım oranını artırmaktadır.

1.1. Çocuklarda Karaciğer Nakil Endikasyonları

Çocukluk çağında KC nakil endikasyonları erişkinlerden oldukça farklıdır. Erişkin yaş grubunda birinci sırayı batı dünyasında HCV, ülkemizde ise HBV sirozu oluşturmaktadır. Bunları alkolik hepatit, otoimmün kökenli KC hastalıkları ve hepatoselüler kanser izlemektedir (8).

Çocuklarda ise, ülkemizde olduğu gibi, tüm dünyada en önemli endikasyonu kolestatik karaciğer hastalıklarıdır (Tablo 1). Bu grup içinde KC dışı safra yollarının yokluğu ile giden bilyer atrezi çocuklarda karaciğer naklinin en önemli endikasyonunu oluşturmaktadır. Geç yapılmış ya da başarısız Kasai operasyonu, operasyon sonrası tekrarlayan kolanjit atakları bu hastalarda erken dönemde KC fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak bu hastaların erken dönemde KC nakline gitmesine sebep olmaktadır (4, 7, 9, 10). Kolestatik KC hastalığı nedeni ile KC nakli yapılan olguların büyük kısmı 2 yaşın altındadır (4, 7, 10). Amerika ve Kanada kaynaklı verilerde; KC nakline giden çocuk hastaların %33.5'i 1 yaşın altında, bunların %55.6'sı kolestatik KC hastalığı ve bunların da %41.6'sıda bilyer atrezinin oluşturduğu olarak rapor edilmiştir (11). Almanya kaynaklı verilerde ise tüm olguların %31'ni bilyer atrezili olgular oluşturmaktadır

(12). Ülkemiz verilerine bakıldığında; Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nde yapılan tüm çocuk KC nakillerinin %40'nı kolestatik KC hastalıkları, bunlarında %62'sini bilyer atrezi oluşturmaktadır (10). Başkent Üniversitesi'nin verilerine göre çocuk KC nakillerinin %25'ni bilyer atrezi oluşturmaktadır (13). Bilyer atrezi dışında progresif familyal inrahepatik kolestaz, konjenital hepatik fibrozis ve Alagille sendromu KC nakline giden diğer kolestatik hastalıklardır.

Çocukluk çağı KC naklinin en sık ikinci sebebi KC'in metabolik hastalıklarıdır (4, 9). Bu grubu akut hepatik krizle yada tümörle başvuran tirozinemi tip-1 olguları, geç evrede tanı konmuş Wilson hastalığı ve metabolik olarak kontrol altına alınamayan glikojen depo hastalıklı olgular oluşturmaktadır. Bunlar dışında Amerika verilerine göre ülkemizde daha az sıklıkla görülen alfa-1 antitripsin eksikliği ve uzun süreli parenteral nütrisyonla bağlı gelişen KC hastalığı da bu grup içinde yer almaktadır (4).

Karaciğer nakil endikasyonlarının üçüncü en sık nedeni ise fulminan hepatitlerdir (akut KC yetmezliği). Fulminan hepatitte etken çoğu zaman tespit edilemezken, etkeni ayırt edilebilenler arasında ülkemizde daha çok akut hepatit A ve B enfeksiyonu, Wilson hastalığı ve intoksikasyonlar sorumlu tutulmaktadır (14). Batı ülkelerinde daha çok intihar amaçlı ya da fark edilmeden alınan ilaçlar (asetaminofen, estasi ve antiepileptik ilaçlar) fulminan hepatitin en sık nedenleridir (15).

Bunlar dışında KC primer tümörlerinde; kemoterapiye yanıt vermezse ya da rezeksiyon mümkün olmazsa KC nakli uygulanabilmektedir (16). Crigler Najjar tip-1, primer hiperoksalüri ve familyal hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda temel patoloji KC olduğundan, siroz olmaksızın, KC naklinin gerektiği ender durumlardır.

Tablo 1. Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonları

Kronik karaciğer hastalıkları	Fulminan hepatit (Akut KC yetmezliği)
<i>Kolestatik hastalıklar</i>	<i>Viral hepatitler</i>
Bilyer atrezi	Akut hepatit A, B, non A-G
PFIC	<i>İlaça bağlı</i>
Alagille sendromu	Asetaminofen intoksikasyonu
Konjenital hepatik fibrozis	Anti-tüberküloz/ anti-epileptik ilaçlar
<i>Metabolik karaciğer hastalıkları</i>	<i>Toksik nedenler</i>
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Mantar intoksikasyonu
Tirozinemi tip 1	<i>Akut metabolik yetmezlikler</i>
Wilson hastalığı	Yağ asit oksidasyon defektleri
Kistik fibrozis	Neonatal hemokromatozis
Glikojen depo hastalığı (tip 1 ve 4)	Tirozinemi tip 1
TPN'ye bağlı karaciğer hastalığı	Wilson hastalığı
<i>Kronik hepatitler</i>	Doğumsal metabolik hastalıklar
Otoimmün hepatit	<i>Crigler-Najjar sendromu tip 1</i>
Sklerozan kolanjit	<i>Familyal hiperkolestirolemi</i>
Viral hepatitler (B ve C)	<i>Organik asidemiler</i>
Fibropolikistik karaciğer hastalığı	<i>Üre siklus defekti</i>
Bodd-chiari sendromu	<i>Primer oxalosis</i>
Kriptojenik siroz	Karaciğer tümörleri
	<i>Hepatosellüler karsinoma</i>
	<i>Büyük komplike benign tümörler</i>
	Hemangioendotelioma
	<i>Rezeke edilemeyen malign tümörler</i>
	Hepatoblastom

1.2. Karaciğer Nakil Tipleri

Karaciğer nakil programları yüksek sağkalım oranları ile standart tedavi modaliteleri içinde yerini alırken, dünya ve ülkemiz çok ciddi bir organ kıtlığı sorunu ile iç içedir. Özellikle süt çocuklarına uygun kadavra bulma zorluğu tüm dünyada önemli bir sorundur. Bu durum tüm kadavra “full-size” KC nakli yanı sıra, “split”, “reduced size”, “living related transplantasyon” (canlı vericili nakil) gibi çeşitli tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır (Tablo 2). Günümüzde “reduced

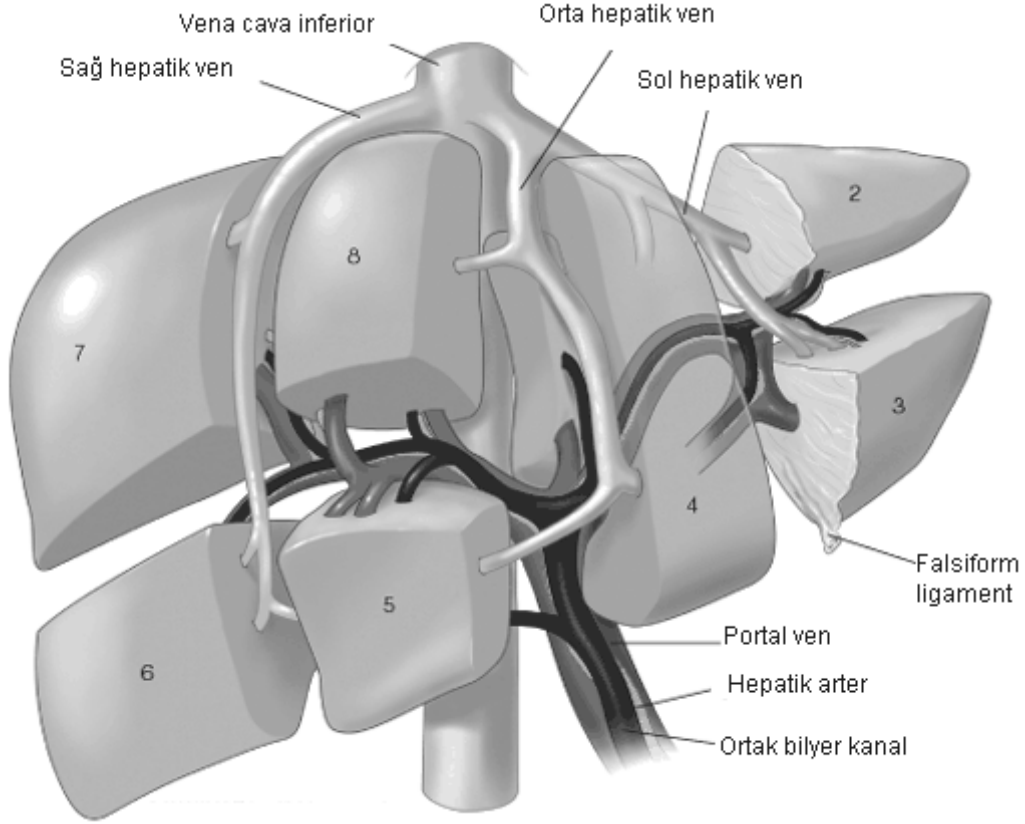
size” teknik, bir organın yeterince ekonomik kullanılmaması nedeni ile hemen hemen terkedilmiş durumdadır (4, 11).

Tablo 2. Çocuklarda kullanılan KC nakil tipleri

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

Canlı vericili KC nakli ilk olarak 1980'lerin başında Japonya'da bilyer atrezili bir çocuğa annesinden sol lob lateral segmentin takılması ile yapılmıştır (17). Daha sonra dünyada birçok merkezde özellikle çocuk hastalar için kadaverik organ bulunmasının zorlaşması ile yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem ile donör listesinde bekleme süresinin kısalması, hastanın klinik durumu bozulmadan nakil yapılabilmesi ve operasyonun elektif şartlarda yapılması ile nakil sonrası erken dönemde çok iyi sağlanmış ve hastanede kalış süresi kısalmıştır. Bunun yanında kadaverik organlarla kıyaslandığında akut rejeksiyon oranlarında da fark saptanmamıştır. Canlı vericiden KC'in segment 2 ve 3 ile

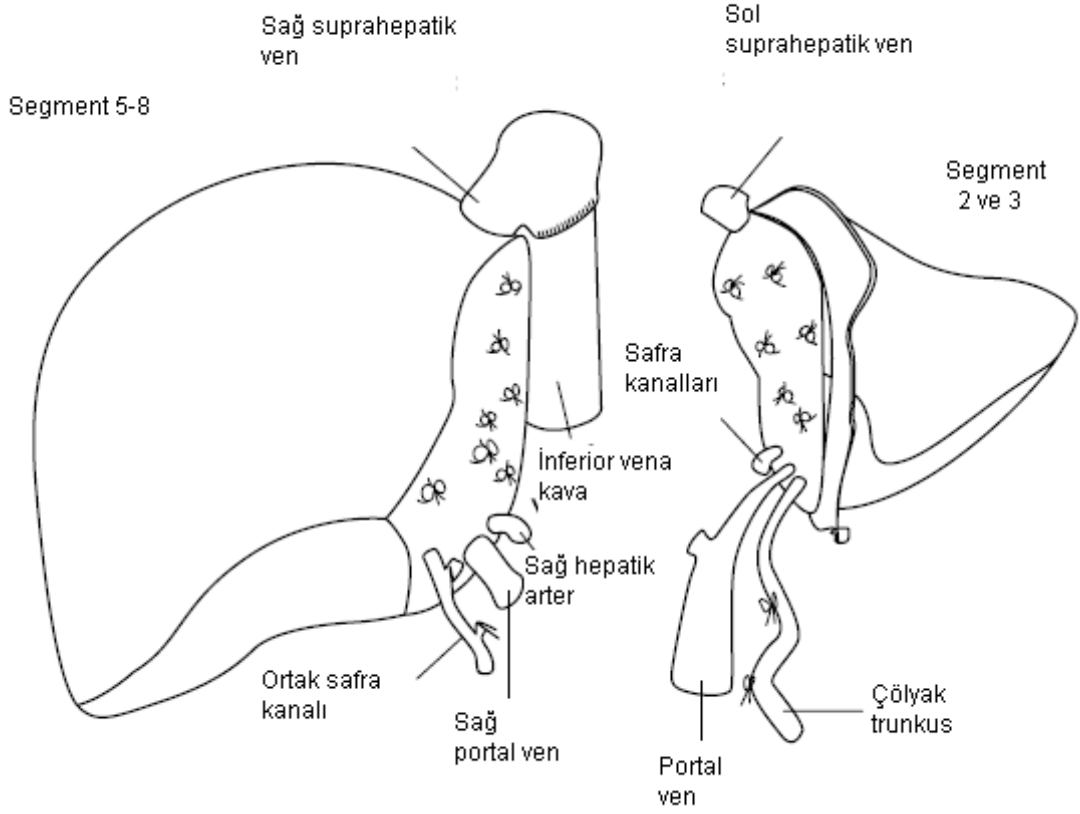
beraber portal venin ve hepatik arterin sol dalı ile suprahepatik venin sol dalı klempe edilerek diseke edilerek alıcıya takılmaktadır (Şekil 1) (9, 18). Merkezden merkeze değişmekle birlikte nakil sonrası 1 yıl yaşam %85 ile 95 arasında değişmektedir (9, 19). Merkezimizin canlı nakil sonuçları; başlangıçta 1 yıllık sağkalım %80'lerde iken cerrahi ve dahili teknikte elde edilen deneyimlerle son 4 yılda 1 yıllık sağkalım %90'ların üzerine çıkmıştır (10).



Şekil 1: Karaciğerin segmenter anatomisi. Canlı karaciğer nakillerinde sol lop lateral segment (segment 2 ve 3) alınarak alıcıya takılmaktadır.

“Split” nakil ise, büyük ekipleri (kadavranın çıkarılması, ikiye ayrılması ve iki ayrı kişiye takılması) gerektirmesine rağmen giderek daha çok uygulanmaktadır. Bu şekilde kadavra KC'nin 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 (Şekil 2). Başlangıçta iskemi zamanının uzun olması nedeni operasyon sonrası primer

disfonksiyon ve teknik komplikasyonlar sık gözlenmiş olsa da, deneyimlerin artması ile iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır (18).



Şekil 2. “Split” karaciğer naklinde organın iki ayrı parçaya ayrıldığı anatomik sınır. Segment 2-3 çocuca takılırken, segment 5-8 erişkine takılmaktadır.

Karaciğer naklinde; verici olarak ABO kan grubu uygunluğu yeterlidir. Kadaverik donör olarak yaş sınırı olmamakla birlikte genelde 50 yaş üzeri donörler uygun bulunmamaktadır. Canlı vericiler içinde alt yaş sınırı 18 yaş olarak kabul edilmektedir. Verici olmak için kesin kontrendikasyonlar; malign hastalık veya kronik karaciğer hastalığı varlığı, sistemik aktif enfeksiyonlar, HIV, hepatit B ve C enfeksiyonlarıdır (4, 9).

Operasyon sırasında portal ven “end-to-end” yöntemi ile anastomoz yapılırken verici hepatik arteri alıcının ortak hepatik arteri ile anastomoz edilir.

Bilyer drenaj ise bazen “end-to-end” yöntemi ile anastomoz yapılırken bazen de “Roux-en-Y hepatico-jejunostomi” yapılmaktadır (4, 9).

1.3. Karaciğer Naklinde Zamanlama

Doğru zamanlama KC nakil sonrası yaşam kalitesini ve yaşam süresini etkileyen en önemli etmendir. Sirotik süreç nedeni ile zaten immünsüprese olan hastalarda, hastalığın dekompanze olması ve bunun doğal sonucu olarak gelişen malnütrisyon nedeni ile immünsüpresyon daha da ağırlaşmaktadır. Bu durum nakil sonrası uygulanması zorunlu immünsüpresif tedavilerle çocuğun infeksiyonlara ciddi yatkınlığına neden olmakta ve nakil sonrası erken dönem mortalitesini artırmaktadır. KC nakil listesinde bekleme sürecinde %10’a varan hasta kayıpları da buna eklenirse zamanlamanın ne denli önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Gerçekte terminal yetmezlikli solid organ nakillerinde zamanlama universal bir sorundur. Terminal KC yetmezliğinde, hataları minimize indirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Son yıllara kadar tüm dünyada hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için Child-Pugh skorlaması kullanılmıştır (Tablo 3) (20, 21).

Tablo-3. Child-Pugh Skorlama sistemi

Puanlama	1	2	3
Ansefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı (INR)	<4 sn (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Kolestatik hastalar için	<4	4-10	>10

Child-Pugh Skorlama

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

Ancak yapılan çalışmalar bu skortama sisteminin ocuk hastalar için uygun olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca ABD’de organ dağıtımında listeye giriş sırasından çok hastanın yetmezlik düzeyinin ne alınması gerekliliğinden yola çıkılarak 1999’dan beri yeni zamanlama kriterleri üzerinde çalışılmış ve son yıllarda Mayo Kliniğin geliştirdiği PELD skoru (Pediatric End-stage Liver Disease) kullanılmaya başlanmıştır (22, 23). Bu sistemde hastanın yaşı, büyüme performansı, INR, bilirubin ve albümin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir. Yapılan alışmalar KC nakil yapılan hastalarda skorun 4–10 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır.

PELD SKORU: $0.436 [\text{yaş} (<1 \text{ yıl})] - 0.687 \times \text{Log}_e (\text{albümin g/dl}) + 0.480 \times \text{Log}_e (\text{total bilirubin mg/dl}) + 1.87 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0.667 [\text{büyüme geriliği} (< -2 \text{ Std. Deviasyon})]$

United Network for Organ Sharing (UNOS) ABD’de merkezi kadavra organ dağıtımı için geliştirilmiştir (Tablo 4) (24). Kadavra listesine alınan, genelde erişkin olan adayın dalgalanan klinik performansının aylık izlenmesi ve yeniden sıralandırılması esasına dayanmaktadır. Ayrıca hastalık tiplerine (kolestatik, nonkolestatik) göre nakil anındaki klinik performansın ve operasyon sonrası sağ kalımın yorumlanmasını ve nakil sonrası yineleme olasılığı yüksek ve sağ kalım oranı düşük hastaların (HCV sirozu, HCC gibi) daha geride sıralanmasını hedeflemektedir.

Tablo 4. Karaciğer Nakillerinde “UNOS Status” Değerlendirmesi

Status	Tanımlama
7	Geçici inaktif hastalar, aylık değerlendirilmeli
4	Eyde yaşamını sürdüren elektif cerrahi gerektiren hastalar
3	Evde ve nakil merkezine yakın izlenen, hastaneye sürekli bağımlı olmayan, kısa süreli yatış gerektiren hastalar
2	Hastaneden ayrılamayan ancak yoğun bakım gerektirmeyen hastalar
1	Yoğun bakımdaki hastalar (akut ve kronik yetmezlikli hastalar)

Mortalitesi %60–80 arasında değişen akut KC yetmezliğinde çocukların %50’si KC nakline gitmektedir. Klinik tablonun %20–40 arasında geri dönme şansı olduğundan doğru zamanlama gereksiz KC naklini önlerken, mortalite oranını da etkileyecektir (25, 26). Bu konuda ansefalopatinin evresi önemli rol oynamaktadır. İlerleyici bir gidiş gösteren ansefalopatide evre III’den IV’e geçiş hızı ve zamanı iyi değerlendirilmeli ve hastalar koma evresinden önce operasyona alınmalıdır. Aksi takdirde komaya girmiş fulminan yetmezlikli bir hastada nakil sonrası nörolojik sekel olasılığı artacaktır.

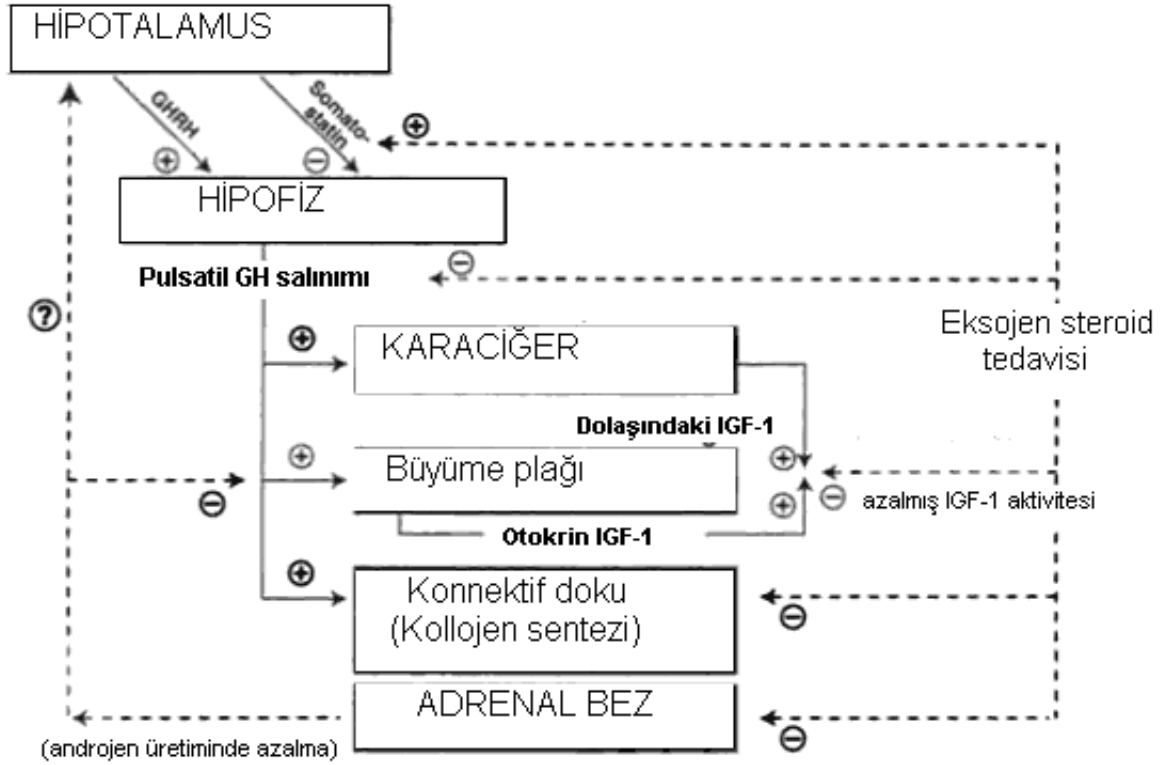
1.4. Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavi

Nakille takılan yeni organın alıcı tarafından reddinin önlenmesi için immünsüpresif tedaviye ihtiyaç vardır. Bu dönemdeki immünojenik yanıt başlıca T lenfositler tarafından organize edildiği için bu tedavinin başlıca amacı T hücre yanıtını önlemeye yöneliktir. Günümüzde nakil sonrası kullanılan ana immünsüpresif ilaçlar; kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir (27).

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 ve

nötrofil ve makrofajların migrasyonunu azaltarak sağlamaktadırlar. Nakil sonrası kısa dönemde azaltılarak tedaviye tekli kalsinörin inhibitörleri ile devam amaçlanmaktadır. Ama nakil sebep olan primer hastalık otoimmün hepatit, primer bilyer siroz ve 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 enfeksiyonların insidansı artmaktadır. Bunun yanında uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı cushing sendromu, glukoz intoleransı, osteopeni ve büyüme gelişme geriliği metabolik ve endokrinolojik yan etkileri de mevcuttur (4, 9, 27).

Uzun süreli steroid tedavisinin büyüme üzerine olumsuz etkileri Şekil 3'de gösterilmiştir. Steroidlerin büyüme üzerine başlıca olumsuz etkileri; hipofizden pulsatil şekilde salınan büyüme hormonu salınımını baskılaması, karaciğerden insülin benzeri büyüme faktör-1 salınımının baskılanması, özellikle prepubertal dönemde büyüme için önemli olan adrenal seks steroidlerinin salınımının baskılanması ve lokal olarak kondrositlerde mitotik aktivitenin ve kollojen sentezini baskılaması olarak sayılabilir. Bunun yanında kemik yapımını azaltır ve sekonder hiperparatroidizm etkisi oluşturarak kemik yıkımını artırmaktadır. Bu etkiler için kesin bir kümülatif doz belirlenmemiş olsa da ortalama 3-5mg/m²/gün prednizolonun yada 12-15mg/m²/gün hidrokortizonun 3-6 aylık süre ile kullanımı ile bu etkiler gözlenebilmektedir. Yapılan metaanalizlerde uzun süreli steroid kullanımının hedef boyu azalttığı gösterilmiştir (27, 28, 29).



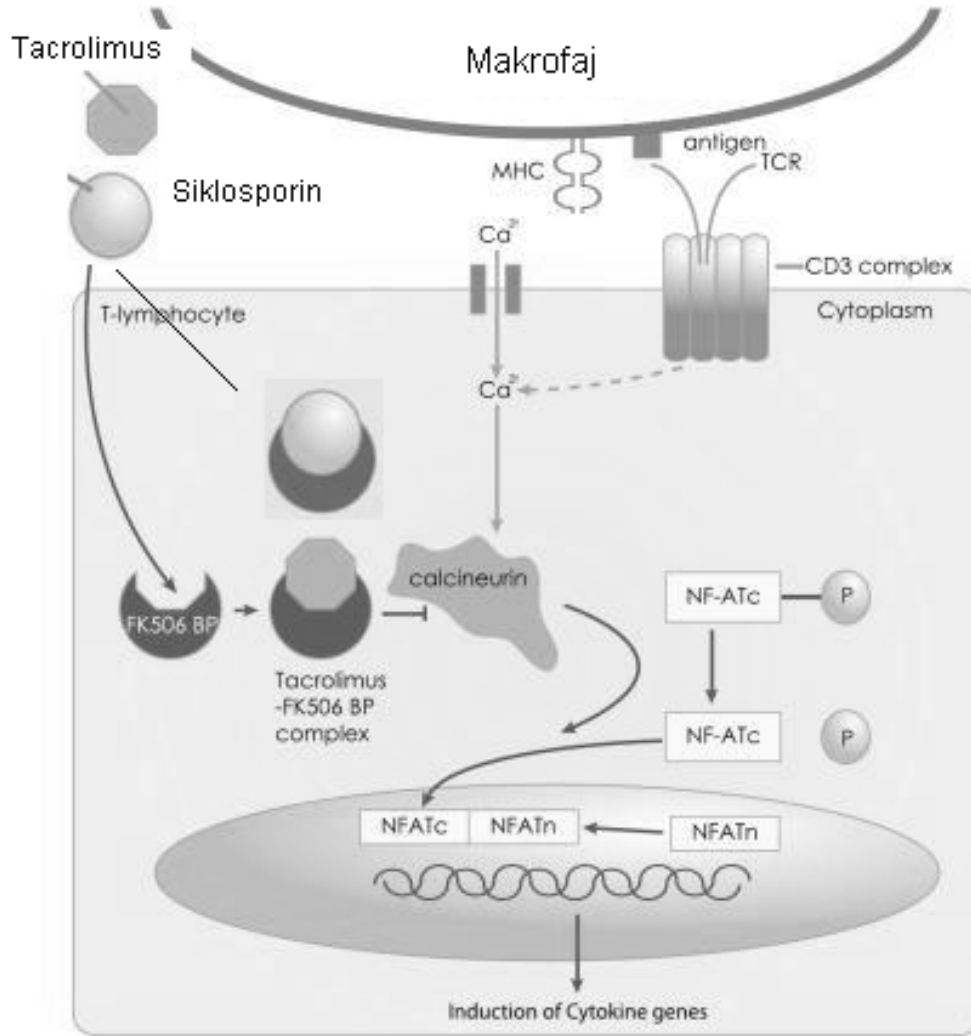
Şekil 3. Eksojen steroid kullanımının büyüme üzerine olumsuz etkileri.

Kalsinörin inhibitörleri (tacrolimus ve siklosporin) immünofilin denen hücre içi proteinlere bağlanarak T hücre cevabını inhibe ederler. 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 (Şekil 4). Her iki kalsinörin inhibitöründe nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyon gibi benzer yan etki profiline sahiptir. Bunun yanında siklosporinde gözlenen kozmetik yan etkiler tacrolimusta daha az gözlenmektedir. Ek olarak hiperlipidemi ve kardiyovasküler gibi yan etkilerde tacrolimusta daha az gözlenir. Genel olarak kalsinörin inhibitörleri ince bağırsaktan emilir, karaciğer ve ince bağırsaklarda sitokrom p4503A enzimatik sistem ile metabolize edilirler (27).

Birçok immunosüpresif tedavi protokollerinin ana ilacı tacrolimus ve siklosporindir. Son yıllarda yan etki profilinin daha az olması, rejeksiyon ataklarının daha az gözlenmesi ve daha kolay monitörize edilebilmesi nedeni ile tacrolimus siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir. Her iki ilacında uzun

sürelili kullanımının çocuklarda büyüme üzerine belirgin olumsuz etkisi bilinmemektedir (27).

Steroidler ve kalsinörin inhibitörleri dışında daha çok bu ilaçlar kombine yada yan etki geliştiği durumlarda tekli kullanılabilen sirolimus, mikofenolat mofetil ve interlökin-2 reseptör antikorları gibi immünsüpresif ajanlarda karaciğer naklinden sonra kullanılabilir (4, 27).



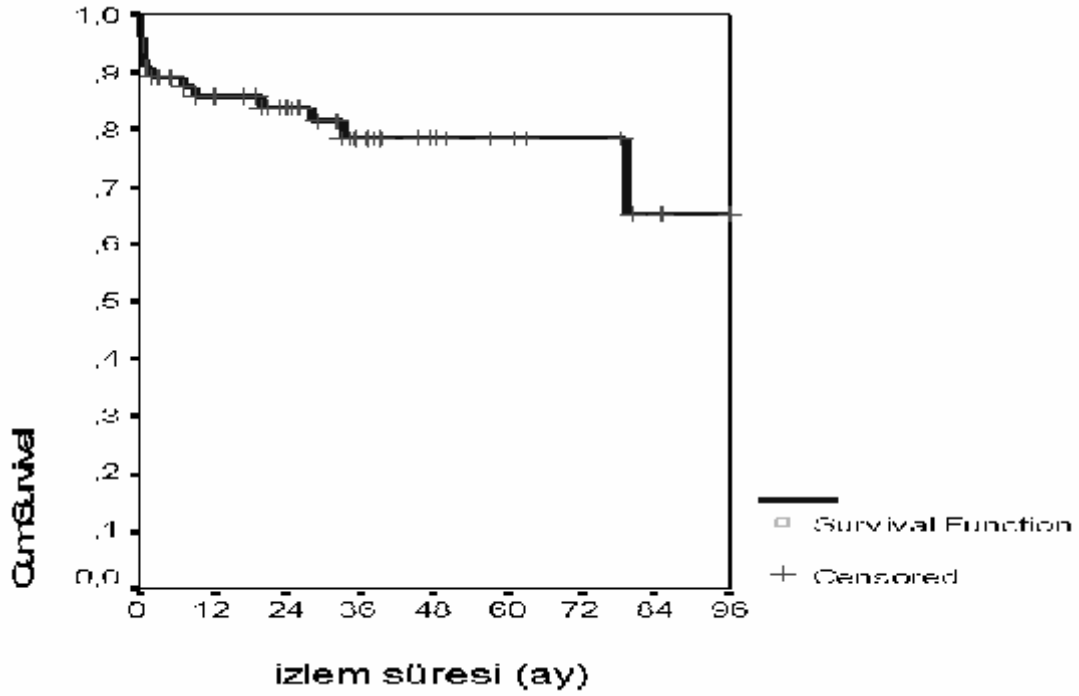
Şekil 4. Kalsinörin inhibitörlerinin etki mekanizması

1.5. Karaciğer Naklinin Erken ve Geç Dönem Takibi

Karaciğer naklinden sonra erken dönemde gözlenen cerrahi komplikasyonlar (vasküler ve bilyer) ve enfeksiyonlar 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 geniş operasyon alanı nedeni ile bu hastalardaki enfeksiyonlar nakil sonrası erken dönemde en önemli mortalite nedenidir. İlk haftalar bakteriyel enfeksiyonlar sık gözlenirken daha sonraki dönemlerde fırsatçı enfeksiyonlar öncelik kazanır.

Özellikle tacrolimus kullanımının yaygınlaşmasından sonra nakil sonrası akut ve kronik rejeksiyon oranı belirgin şekilde azalmıştır. Genel olarak akut rejeksiyonlarda yüksek doz steroid kullanılmaktadır, yanıt vermeyen olgularda anti-lenfosit preparatları kullanılabilir. Tekrarlayan ataklarda ise tedaviye sirolimus veya mikofenolat mofetil gibi ikinci bir immunsüpresif ajan eklenir.

Nakil sonrası geç dönem komplikasyonlar ise nefrotoksisite, de novo hepatit, hematolojik komplikasyonlar ve lenfoproliferatif hastalıklar şeklinde sınıflandırılabilir. Tüm komplikasyonlar hastaların yakın ve ayrıntılı takibi, immunsüpresif tedavinin doğru ve yakın izlemi ile azalmıştır (4, 9). Bunların sonucu olarak ta; artık KC nakli sonucu merkezlere göre değişmekle birlikte sağkalım oranları 1. yılda %80-90'lara 5 yılda ise %70-80'lere kadar çıkmıştır. UNOS kayıtlarına göre 1997 ile 2004 yılları arasında KC nakli yapılmış 9064 çocuk hastanın yaş gruplarına göre değişmekle birlikte 1. yıl sağkalım oranı %86-93, 5 yıllık sağkalım ise %77-81'dir (9). ELTR (European Liver Transplantation Registry) verilerine göre 1988 ile 2005 yılları arasında KC nakli yapılmış 5895 çocuğun 1 yıllık sağkalım oranı 2 yaşından küçüklerde %81, 2 yaşından büyüklerde %84'dür. 10 yıllık sağkalım ise 2 yaşından küçüklerde %74, 2 yaşından büyüklerde %75'dir (9). Merkezimizin verileri ise Mart 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında 131 karaciğer nakli uygulanmış 122 çocuk hastanın; bir yıllık sağkalım oranı %87, 5 yıllık ise %78'dir (Şekil 5). Kadavra ve canlı vericilerin sırasıyla 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları %93'e %87 ve %83'e %80'dir. 2 yaş altında nakil olanların 1 yıllık sağkalımı %83 iken 2 yaş üzeri ise %91'dir (30).



Şekil 5. Organ nakil merkezimizin nakil sonrası sağkalım oranları; 1 yıllık sağkalım %87, 5 yıllık sağkalım ise %78'dir.

Son yıllardaki sağkalım oranlarındaki yüksek başarı, KC nakli ile ilgili çalışmaların hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelmesini sağlamıştır. Bu yaşam kalitesi içinde bazı psikososyal faktörlerle birlikte, erişkinden farklı olarak çocukluk çağının olmazsa olmazı büyüme ve gelişme önemli bir yer tutmaktadır.

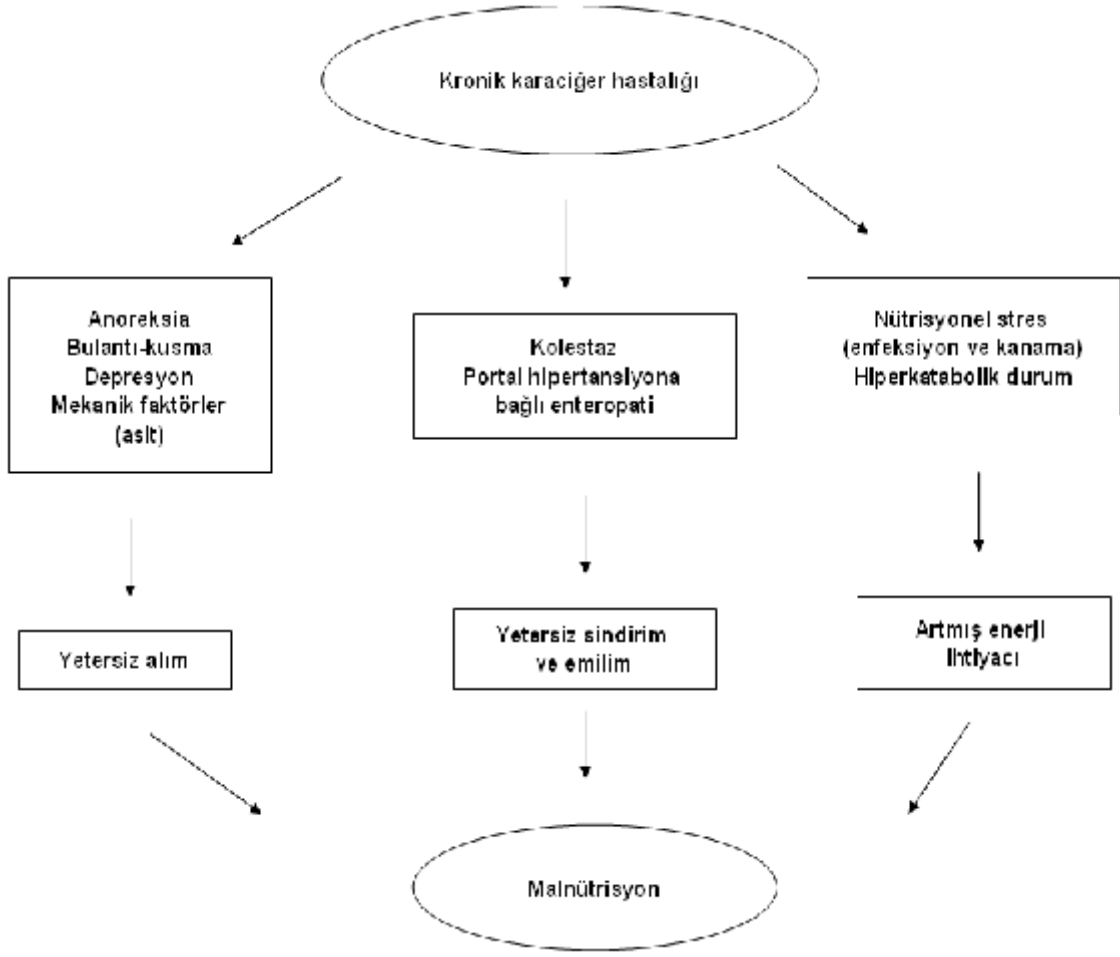
2. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA MALNÜTRİSYON

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak malnütrisyon sık görülen bir bulgudur. Malnütrisyon sıklığı konusunda Kuzey Amerika ve Avrupa'dan bildirilen rakamlarda %50–80 arasında değişmektedir. Özellikle kolestatik KC hastalığına sahip büyüme sürecini tamamlamamış küçük çocuklarda ciddi nütrisyonel sorunlar gelişmektedir (31). Beslenme bozuklukları kronik KC hastalığı olan çocuklar için önemli bir sorun oluştururken akut KC yetersizliği ya da viral hepatitler gibi akut KC hastalıklarında altta yatan başka bir neden söz konusu değilse nütrisyonel durumda önemli bir değişiklik beklenmez. Kronik ya da akut KC yetersizliklerinde malnütrisyon varlığı morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediğinden, bu çocuklarda nütrisyonel durumun iyi değerlendirilmesi ve nütrisyonel tedaviye gereksinimi olan çocukların belirlenip uygun desteğin sağlanması önemlidir.

Kabaca kronik KC hastalığında ya anoreksia, bulantı ve depresyona bağlı yetersiz alım sonucunda ya kolestaz ve portal enteropatiye bağlı yetersiz emilim sonucu ya da hiperkatobolizmaya bağlı olarak malnütrisyon gelişmektedir (Şekil 6) (32).

2.1. Sirozlu Hastalarda Karbonhidrat, Protein ve Yağ Metabolizması

Sağlıklı kişilerde besinlerin enterositlerden emilmesiyle birlikte glikozdan zengin kan portal ven yoluyla KC'e ulaştıktan sonra ya KC'de glikojen olarak depolanır, ya da özellikle iskelet kası gibi KC dışı dokularda laktat, pirüvat ve alanin açığa çıkacak şekilde glikolize uğramaktadır. KC hastalığı olan çocuklarda glikojen depoların azalması sonucu, açlık hipoglisemisi ve enerji gereksinimlerinin gereğince karşılanamaması sorunları ile karşılaşılırlar. Öte yandan bu çocuklarda pankreastan insülin salgısının artması ve insülinin KC metabolize edilmesinin azalması sonucu hipoglisemi atakları daha da artmaktadır (33, 34).



Şekil 6. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyonun patofizyolojisi.

Enerji kaynağı olarak glikojen depolarının yetersizliği ve glikozun etkin olarak kullanılamaması, KC hastalarında protein ve yağların alternatif enerji kaynakları olarak kısa sürede devreye girmesine yol açar. Bu da ciddi KC hastalığında iskelet kaslarında atrofiye yol açmaktadır. Normal kişilerde, bağırsaklardan emilen aminoasitler portal ven yoluyla hızla KC'e ulaşarak protein sentezinde kullanılır. Karaciğer, plazma protein sentezinin %10'undan sorumludur ve aminoasitler sürekli döngü içindedir. Esansiyel olmayan aminoasitler hem KC hem de iskelet kasında metabolize edilir. Esansiyel aminoasitlerden aromatik olanların çoğu KC metabolize edilirken, dallı zincirli olanlardan üçü iskelet kasında metabolize edildikten sonra KC'den değişikliğe uğramadan geçerek, insülin etkisiyle periferik dokulara alınmaktadır. KC hastalarında aromatik aminoasitlerin metabolize edilememesinin yanı sıra yüksek insülin düzeyleri nedeniyle dallı zincirli olanlarında periferik alımının artması, dolaşımda aromatik aminoasitlerin artması, dallı zincirli aminoasitlerin ise azalmasına ve dolayısıyla

aromatik/dallı zincirli aminoasit oranının da yükselmesi ile sonuçlanır. Protein metabolizmasının önemli bir ürünü olan azot artıkları, KC'de üre siklüsüne girerek detoksifikasyona uğrarlar. KC hastalıklarında protein yıkımının artması ile birlikte detoksifikasyona işlevinin de aksaması amonyak düzeylerinin artmasına yol açmaktadır (32–34).

Alternatif enerji kaynağı olarak yağların kullanılması, ağır KC hastalıklarında artmış yağ oksidasyonu sonucu serum trigliserid düzeylerinde düşmeye yol açmaktadır. Tüm KC hastalıklarında safra tuzlarının sentezi ve sekresyonu bozulmuştur. Bu durum, diyetle alınan önemli bir enerji kaynağı olan uzun zincirli trigliseridlerin, yağda eriyen vitaminlerin ve esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin emilimini olumsuz etkiler. Ciddi kolestaz varlığında uzun zincirli trigliseridlerin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin %50'si emilemeyebilir. Buna karşılık, uzun zincirli trigliseridlerinden farklı olarak intestinal emilimi için safraya gereksinim göstermeyen suda çözünme özelliğine sahip orta zincirli trigliseridler, ağır kolestaz varlığında bile %95'e ulaşan oranlarda emilir (32–34). Enerji kaynağı olarak yağların orta zincirli trigliseridlerden karşılanması KC hastaları için önemli bir nutrisyonel yaklaşımdır. Buna karşın araşidonik asit ve dokozahekzaenoik asit gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin özellikle süt çocukları için mental gelişim ve görme keskinliğinin gelişimi için esansiyel özellik taşıdığı akılda tutularak yeterli miktarlarda uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin sağlanması da ihmal edilmemelidir.

Portal hipertansiyonun eşlik ettiği KC hastalıklarında gastrointestinal mukozal konjesyon yağ malabsorpsiyonuna yol açar. Kasai operasyonu uygulanmış bilyer atrezili çocuklarda Roux-en-Y anotomozunda staz sonucu bakteriyel aşırı çoğalma da steatoreyi daha da artırır. Kaşıntı nedeniyle kolestiramin gibi safra tuzlarını bağlayan reçineler ile tedavi edilen hastalarda dışkıyla yağ ve yağda eriyen vitamin kayıpları artar (31–34).

Yağ emiliminin bozulması tüm yağda eriyen vitaminlerin emilimini de bozar. Protein sentezinde azalma ve karaciğerdeki depoların tükenmesi A vitamini eksikliğini, karaciğerde 25-hidroksilasyonun gerçekleşmemesi ise D vitamini eksikliğini ağırlaştıran ek faktörlerdir. Gastrointestinal kanamalarla meydana gelen kayıplar sonucu demir eksikliği, yetersiz enteral beslenme ya da emilim

bozukluklarına bağılı çinko ve selenyum eksiklikleri de kronik KC hastalığı olan çocuklarda sorun oluşturabilir (32–34).

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda verilen orta zincirli trigliseridlerden zengin enteral ürünlerin ve asit varlığında uygulanan sodyumdan kısıtlı diyetlerin tadının kötü olması, önerilen besinlerin oral yolla tüketilmesini güçleştirerek malnütrisyon riskini arttırmaktadır. Altta yatan hastalık nedeniyle enerji tüketimi ve kalorik gereksinimleri artmış olan bu çocuklar, çoğu kez gereksinimlerini karşılayacak tür ve miktardaki besini ağızdan alamaz ve nutrisyonel destek endikasyonu doğar. Kronik KC hastalığının gidişi sırasında ilk gelişen eksiklik yağ malnütrisyonudur (31). Bunu, kaslarda atrofi, boy büyümesinin geri kalması ve motor gelişim geriliği ile protein malnütrisyonu bulguları izler.

Karaciğer hastalarının yeterli derecede kalori ile beslenmesinin sağlanması bu hastalarda sentetik fonksiyonlar için gerekli enerjiyi sağlayarak KC fonksiyonlarında düzelmeye sebep olur. Ayrıca bu çocuklarda ileriki dönemlerde gerekebilecek KC naklinin erken dönemdeki en önemli prognostik faktörün nakil öncesi nütrisyonel durum olduğu gösterilmiştir (31, 33, 34).

2.2. Karaciğer Hastalarında Nütrisyonel Durumun Saptanması

Nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde hastanın beslenme öyküsü ve günlük aldığı kaloringin ölçümü önemlidir. Bunun yanında fizik incelemede vitamin ya da mineral eksikliklerine bağılı spesifik bulgular saptanabilir. Antropometrik ölçümlerin ise kullanılabilirliği kısıtlıdır. Vücut ağırlığı, ödem ve asit varlığı ve organ büyüklüğü nedeniyle yanlış sonuç verebilir. Cilt kalınlıkları da bu hastalardaki periferik ödem nedeniyle çok kullanışlı değildir. Özellikle kronik malnütrisyonun belirlenmesinde yaşa göre boy daha kullanılabilir bir parametredir. Malnütrisyonun biyokimyasal belirteçleri de bu hastalarda nütrisyonel durumun belirlenmesinde çok yararlı olmazlar. Çünkü bu proteinlerin büyük kısmı KC’de sentezlenmektedir ve serum seviyeleri malnütrisyonun çok KC fonksiyonları ile ilgilidir (31).

Son yıllarda özellikle sirotik hastalarda yapılan çalışmalarda sıvı retansiyonundan ve KC sentezinden etkilenmeyen vücut kompozisyon analizi ile total ve serbest yağ oranı ölçülerek nütisyonel durum değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bunlardan kullanılabilirliği en fazla gösterilen Total Vücut Elektrik Geçirgenliği (Total-body electrical conductivity- TOBEC)'dir (35). Çok az merkezde bulunmasına karşın total yağ oranını hidrasyon durumundan etkilenmeden hızlı ve non-invazif şekilde ölçmektedir. Bunun yanında birçok merkezde bulunabilen Dual Enerji X Işınları Absorpsiyometrisi (DEXA) ile de total yağ kitlesi ile beraber kemik kitlesi hakkında bilgi alınabilmektedir (32).

2.3. Sirotik Hastalarda Beslenme Desteği

Beslenme desteğine gereksinim duyması en olası hasta grupları, total bilirubini 4 mg/dl'nin üzerinde olup ciddi kolestazi bulunan 2 yaş altı küçük çocuklar, bilyer atrezi ya da ailevi intrahepatik kolestaz gibi ilerleyici hastalığı olanlar, KC transplantasyonu için beklemekte olan son dönem KC hastaları ve asit ya da kanayan özofagus varisleri gibi yineleyen komplikasyonları olan çocuklardır. Kronik KC hastalığı olan çocuklarda artmış enerji gereksiniminin karşılanması ve büyüme için gereken protein sentezini sağlamaya yeterli olacak miktarda nitrojen verilmesi beslenme desteğinin en önemli hedefleridir. Verilecek nitrojen kaynaklarının seçiminde, var olan kronik KC hastalığı nedeniyle bozulmuş olan aminoasit dengesinin düzeltilmesi, olası vitamin, mineral ve eser element eksikliklerinin yerine konması da dikkate alınmalıdır (31–34).

Beslenme desteği planlanırken kronik KC hastalığı olan çocukların istirahat enerji gereksinimlerinin % 140 ile 200 kadar arttığı göz önünde tutularak, gastrointestinal toleransa göre aşamalı olarak artırılarak verilen yüksek konsantrasyonlu formüller (>1 kcal/ml) ve/veya gece noktürnal beslenme uygulanabilir (32–34).

Yağlar, kalorik değerlerinin yüksek olması nedeniyle tüm çocuklarda olduğu gibi önemli bir enerji kaynağıdır. Ancak KC hastalarında yağ emiliminin bozuktur. Özellikle kolestatik süreçte kısmen suda eriyebilir özellikte olan, 12-18 karbonlu yağ asitlerinden oluşan orta zincirli trigliseridler seçilmelidir. Miçel

oluşturmadan emilebilen bu yağlar doğrudan portal dolaşıma geçerler. Steatore azalırken, enerji dengesi düzelir ve büyümenin devamlılığı sağlanır. Yağ malabsorpsiyonu ve yetersiz alım esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asit eksikliklerine neden olur. Sonuçta büyüme geriliği, developmental bozukluk, deride kuruma, trombositopeni, immun fonksiyonlarda inhibisyon gibi pek çok sistemi ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkar. İnsan organizmasında sentezlenmediği için dışardan alınması zorunludur. Bu nedenle kolestatik hastaların diyetinde tolere edilebildiği kadar en az %20 oranında da uzun zincirli trigliseridlerin alınmasının sağlanmalıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde ise steatore ve kilo kaybı varlığında orta zincirli trigliseridler içeren formüla (Pepti-Junior®) diyete eklenmelidir (32–34).

Karbonhidratların seçiminde özellikle yüksek kalori sağlarken daha az sıvı yükü ve düşük ozmotik yük oluşturmaları nedeniyle daha çok maltodekstrin ve glikoz polimerleri gibi kompleks karbonhidratlar seçilmelidir. Böylelikle sıvı kısıtlaması yapılırken 20 g/kg/gün'e ulaşan miktarlarda karbonhidrat verilmesi mümkün olabilir (32–34).

İlerlemiş KC hastalığında hepatik ansefalopati yönünden risk oluşturabileceği korkusuyla eski yıllarda yaygın olan protein alımının kısıtlanması yaklaşımı, günümüzde hem erişkinlerde hem de çocuklarda terk edilmiştir. Aksine protein katabolizmasının artmış olması nedeniyle endojen protein tüketimini azaltmak amacıyla en az 2-3 g/kg/gün protein verilmesi gereklidir. Hatta birçok çocuk, ansefalopatiye girmeksizin, 4 g/kg/gün'e varan miktarları tolere edebilmektedir. Ancak akut ve ağır ansefalopati varlığında protein alımı geçici olarak 2 g/kg/gün altında olacak şekilde kısıtlanmalıdır. Kronik KC hastalığında dallı zincirli aminoasit oranının/aromatik aminoasit oranının bozulmuş olduğu göz önüne alınarak dallı zincirli aminoasitlerden zenginleştirilmiş enteral ürünlerin verilmesi nitrojen retansiyonu ve protein sentezini arttırarak kas kitlesi ve vücut ağırlığı üzerindeki olumlu etkileriyle büyümeyi destekler. Ancak dallı zincirli aminoasit ve orta zincirli trigliserid eklenerek kronik KC hastalığı olan çocukların metabolik gereksinimlerine daha uygun hale getirilmiş olan enteral ürünlerin tadı, oral alımı ciddi olarak engelleyecek şekilde kötü olduğundan hemen her zaman tüp ile uygulanmaları gerekmektedir (32–34).

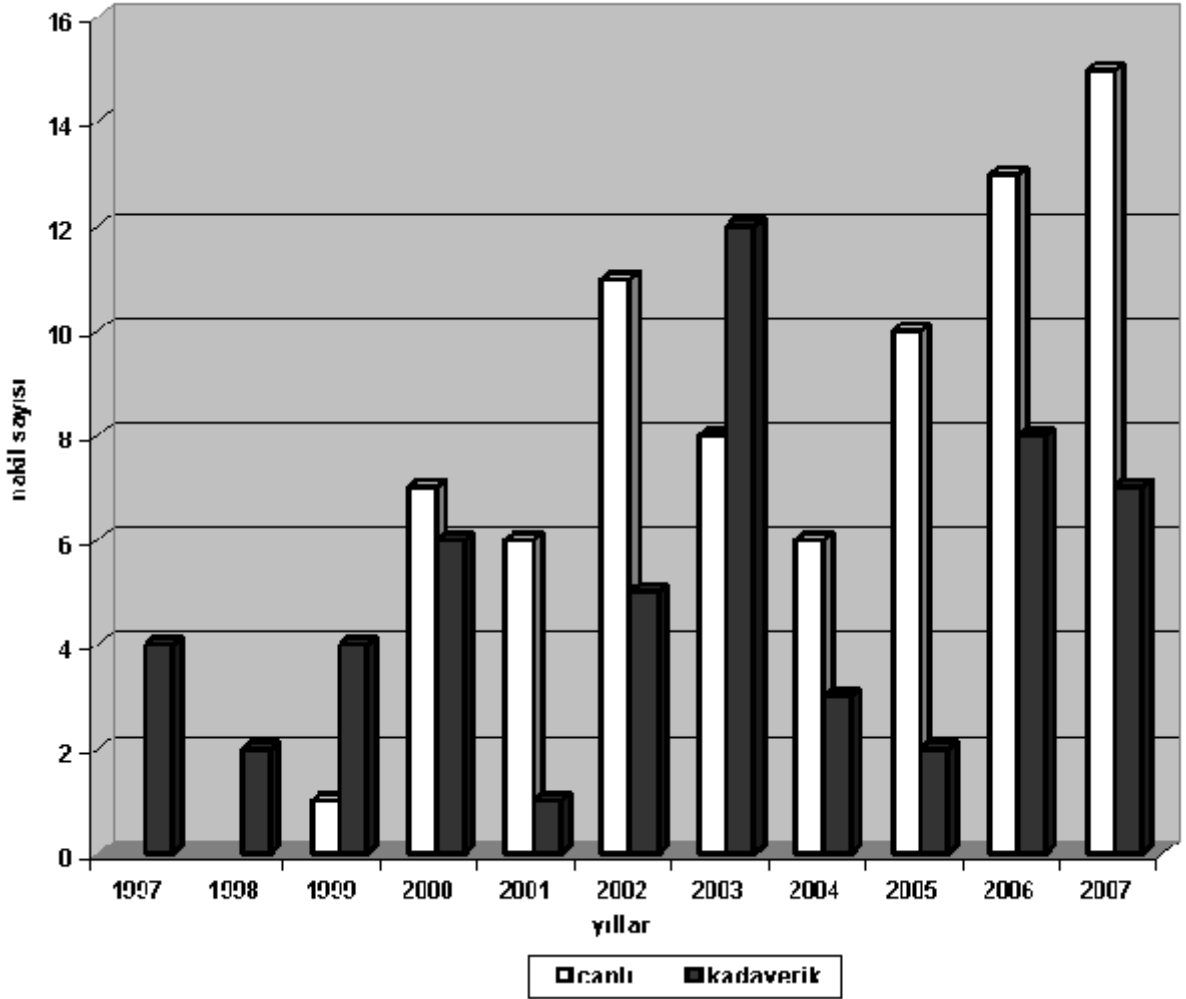
Kronik KC hastalığı olan tüm çocuklarda suda ve yağda eriyen vitamin desteği uygulanmalıdır. Çoğu kez oral destek yeterliyse de bazı çocuklarda yağda eriyen vitaminlerin ayda bir intramusküler enjeksiyonlar şeklinde uygulanması da gerekebilir. Bu çocukların çinko başta olmak üzere plazma düzeyleri dikkate alınarak kalsiyum, magnezyum ve selenyum gibi mineral ve eser element desteğine de gereksinimi olabilir. Portal hipertansif komplikasyonlar nedeniyle kronik kan kaybı olan hastalarda demir desteği yapılmalıdır (32–34).

Bu bilgiler ışığında, nutrisyonel durumun morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğu akılda tutularak, KC transplantasyonuna hazırlanan ya da konservatif olarak izlenen tüm kronik KC hastalığı olan çocuklara öncelikle enteral yolla, bu mümkün olamıyorsa kısa süreli de olsa parenteral yolla uygun bileşimdeki beslenme desteğinin uygulanması ihmal edilmemelidir.

Karaciğer naklinden sonra terminal hastalığa bağlı birçok metabolik bozukluk düzelmektedir. Nakil sonrası 1 yıl içinde artmış protein döngüsü normalleşmekte, total vücut sıvısı azalmakta ve total vücut yağ oranı da artmaktadır. Buna karşın hiperkatabolizma durumu birkaç yıl daha devam edebilmektedir. Glikoz toleransı ve insülin sensitiviteside ilk 6 ayda düzelmektedir. Buna karşın nakil öncesi çok belirgin olan osteopeniler nakil sonrası kullanılan immünsüpresyonla erken dönemde bir miktar daha artmaktadır (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunu; Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezinde Mart 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında KC nakli uygulanmış çocuk hastalar oluşturmaktadır. Bu dönemde 131 KC nakli yapılan 122 olgudan; son 6 ay içinde nakil yapılmış olanlar, nakil sonrası 6 ay içinde kaybedilenler, nakil sonrası 6 ay içinde retransplantasyon yapılanlar, ikili veya çoklu organ nakli yapılanlar ve 16 yaşından büyük olan olgular olmak üzere toplam 42'si çalışmaya alınmadı. Bu kriterler dışında kalan 80 olgu (tüm olguların %65.5'i) çalışmaya alındı. Şekil 7'de yıllara göre yapılan çocuk nakil sayısı ve nakil tipini gösterilmektedir.



Şekil 7. Yıllara göre nakil sayısı ve nakil tipinin dağılımı

Nakil için donör olarak kadaverik ya da canlı donör KC kullanılmıştır. Kadaverik organın tümü kullanılmışsa “full-size”, bölünerek iki kişiye takılmış ise “split”, olarak sınıflandırılmıştır. Canlı donör olarakta sağlıklı bir vericiden hastaya uygun boyutlarda sağ lob, sol lob veya sol lateral segment kullanılmıştır.

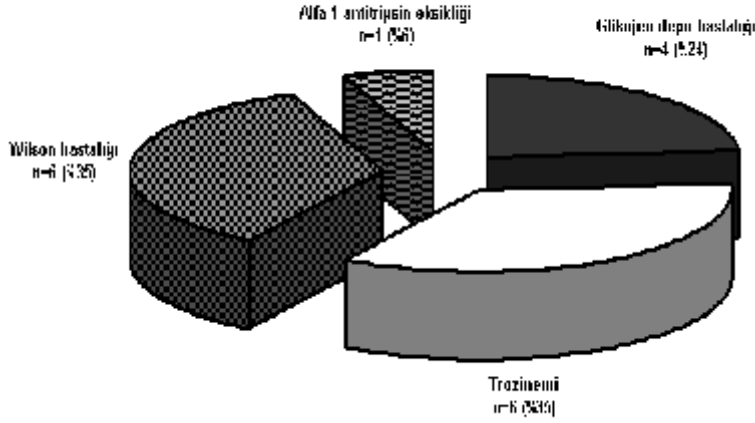
Bu çalışma için hastaların dosya kayıtlarından; demografik özellikleri, ana tanıları, nakil tipi ve nakil anındaki Child-Pugh skoru ve PELD skoru ve diğer parametreler kaydedildi. Olguların demografik, klinik ve nakil ile ilgili özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 80 olgunun 44’ü erkek (%55.4), 36’sı kızdı (%44.6). Hastaların nakil anındaki mean \pm SD yaşları 65.4 ± 56.5 (medyan; 52.5 ay, aralık; 6 ay – 191 ay) aydı. Olguların %35’i 2 yaşın altındaydı. İki yaşından küçük olguların büyük kısmı (%78.5) kolestatik karaciğer hastalığına sahip hastalardan oluşmakta iken, iki yaşından büyük olgularda kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar yanında, metabolik KC hastalıklı ve fulminan hepatitli hastalarda vardı. Kolestatik KC hastalığı (n=39, %48.8) ve metabolik KC hastalığı (n=17, %21.2) olan olguların ayrıntılı dökümü Şekil 8a ve b’de gösterilmiştir.

Elli dört olguya canlı (%67.5), 36 olguya (%22.5) kadaverik karaciğer nakli yapılmıştı. Kadaverik nakillerin 3’ü (%8.3) bölünerek (“split”) takılmıştı, canlı nakillerin ise 53’ü (%98.1) sol lateral segment, bir tanesinde sağ lobdu. İmmünsüpresyon tedavisi olarak 67 olguya (%83.7) tacrolimus (Prograf®) ve 23 olguya (%16.3) siklosporin A (Neoral®) verilmişti. Bununla beraber tüm hastalara operasyon günü 10 mg/kg’dan i.v metilprednizolon verildi ve kademeli olarak steroid dozu azaltılarak 2 hafta içinde 1 mg/kg/gün’e, 3 ayda 0.25 mg/kg/gün’e ve daha sonra gūnaşırı doza geçilerek 1 yılın sonuna doğru kesildi. Bunun dışında biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atağı olan hastalara da 10 mg/kg’dan i.v metilprednizolon 3 gün boyunca verilerek takip eden günlerde azaltıldı. Hastalara yine nakilden sonra ilk 6 ay boyunca profilaktik olarak oral asiklovir, trimetoprim-sulfometoksazol ve nistatin tedavisi verildi. Tacrolimus ve siklosporin A dozu aralıklı olarak bakılan kan düzeylerine göre ayarlandı. Tacrolimus dozu için nakil sonrası ilk ayda kabul edilen kan düzeyi 10–15 ng/dl idi, daha sonradaki aylarda ise 5–10 ng/dl idi. Siklosporin A dozu kan düzeyi ilk 6 ayda 250-350 ng/dL, daha

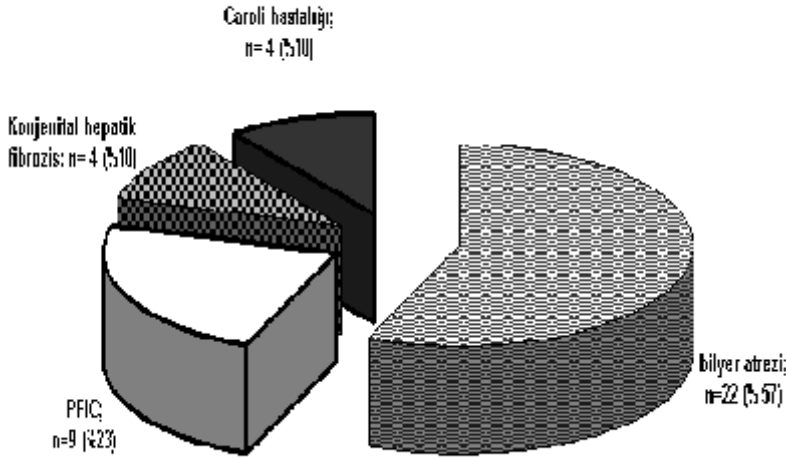
sonraki 6 ayda 100-250 ng/dL ve daha sonrada 50-100 ng/dL olacak şekilde ayarlandı (7).

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve nakil özellikleri

Parametre	Erkek hastalar	Kız hastalar	Toplam
Olgu sayısı	44	36	80
Nakil yaşı			
Mean (± SD), ay	65.3 ± 54.7	65.5 ± 59.5	65.4 ± 56.5
Medyan, ay	52.5	54	52.5
Nakil yaş grubu, n (%)			
≤2 yaş	15 (34)	13 (36.1)	28 (35)
>2 yaş	29 (66)	23 (63.9)	52 (65)
Ana tanı, n (%)			
Kolestatik KC hastalığı	23 (52.3)	16 (44.5)	39 (48.8)
Metabolik KC hastalığı	10 (22.8)	7 (19.4)	17 (21.2)
Fulminan hepatit	8 (18.2)	3 (8.3)	11 (13.8)
Viral KC hastalığı	1 (2.2)	1 (2.8)	2 (2.5)
Otoimmün KC hastalığı	2 (4.5)	4 (11.1)	6 (7.5)
Kriptojenik	-	5 (13.9)	5 (6.3)
Tümörlü olgular	1 (2.2)	3 (8.3)	4 (5)
Nakil tipi, n (%)			
Canlı	27 (61.3)	27 (75)	54 (67.5)
Kadaverik	17 (38.7)	9 (25)	26 (22.5)
Child Pugh skoru; (mean ± SD)	9.2 ± 3.2	10.1 ± 2.6	9.6 ± 2.9
PELD skoru			
Mean ± SD	24.3 ± 16	22.9 ± 13.2	23.7 ± 14.7
Medyan	23.5	23.5	23.5
İmmünsüpresif ajan, n (%)			
Tacrolimus	36 (81.8)	31 (86.1)	67 (83.7)
Siklosporin A	8 (18.2)	5 (13.9)	13 (16.3)



Şekil 8a. Metabolik karaciğer hastalığı nedeniyle nakil yapılan olguların dağılımı (n=17).



Şekil 8b. Kolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılan olguların dağılımı (n=39).

Hastalar servisten taburcu edildikten sonra ilk ayda haftada bir, sonraki 3 ayda iki haftada bir ve sonra 6 ay boyunca ayda bir poliklinik kontrolüne çağrılmaktadırlar. Daha sonra klinik durumlarına göre 6 ayda bir takip edilmektedirler. Her başvuruda ağırlık, boy ölçümleri ve fizik muayenesi ile birlikte, KC enzimleri, KC fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan ilaç düzeyi kontrol edilir. Üç ayda bir viral serolojik göstergeler ve karaciğer

otoantikorları çalıştırılır. Başlangıçta daha sık olmak üzeri (ayda bir), 6. aydan itibaren yılda iki defa KC ultrasonografisi ve portal doppler ultrasonografi ile KC'in vasküler durumu ve parankim yapısı takip edilir, problem olan olgular daha yakın takibe alınmaktadır. Yılda bir kemik mineral dansitometresi, ekokardiyografi ve renal doppler ultrasonografi çekilmektedir. Hastaların aşılama programı immunsprese hasta protokolüne göre devam etmektedir. Hastalar eğitim ve sosyal hayatına nakilden ortalama 6 ay sonra başlamaktadırlar. Takipler sırasında beslenme problemi, malnütrisyonu, malabsorpsiyonu ya da büyümesinde duraksama olan olguların diyetleri diyetisyenle beraber tekrar düzenlemekte ve aldığı kalorileri ayarlanmaktadır. Kronik dispeptik yakınmaları olan olgulara destek tedavisi verilmektedir.

Bu alışma için hastaların dosya kayıtlarından; nakil olmadan önce (n=80), nakil sonrası 6. ayda (n=80), 1. (n=74), 2. (n=60), 3. (n=51), 4. (n=38) ve 5. (n=30) yıldıki ağırlık ve boy ölçüleri kaydedildi. Organ nakil polikliniğine başvuran hastaların standart olarak boy ölçümü ilk 2 yaşta yatar durumda boy ölçüm masasında, 2 yaşından büyüklerde ise ayakta boy ölçüm aletlerinde yapılmaktadır. Küçük ocuklar tamamıyla çıplak, büyük çocuklar ise i amaşını ile ölçülmektedir. Ağırlıkları ise hasta tamamen soyulduktan sonra elektronik veya standart terazi ile ölçülmektedir.

Hastaların ağırlık ve boyları kaydedildikten sonra “(llen değer – yaş ve cins için medyan değer) / (yaş ve cins için standart sapma)” formülü kullanılarak hastaların ağırlık ve boy Z skoru (SD skoru) hesaplandı. Bu formüldeki “yaş ve cins için medyan değer” ve “yaş ve cins için standart sapma” değerleri için daha önceki yapılan çalışmalarda Türk çocukları için belirlenmiş değerler kullanıldı (37). Yıllık büyüme hızını için iki ayrı dönemde llen Z skoru farkı dikkate alındı (ΔZ skoru). Nakil ncesi nütrisyonel durumu değerlendirmek amacıyla ağırlık ve boy Z skoruna ilaveten daha önce yapılmış çalışmalarda dikkate alınarak “Waterlow sınıflaması” kullanıldı. Bu sınıflamada nütrisyonel durum yaşa göre boy ve boya göre ağırlık kullanılarak “normal”, “wasted” (akut beslenme yetersizliği), “stunded” (kronik beslenme yetersizliği), “wasted + stunded” (kronik zeminde akut beslenme yetersizliği) olarak 4 gruba ayrılmıştır (38).

Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası büyümesi ve büyüme hızları ve bu büyümeye etki eden faktörler araştırıldı. Bu faktörler demografik özellikleri (cins v.s), nakil yaşını (≤ 2 yaş ve > 2 yaş), nakil tipini (canlı ve kadaverik), nakil öncesi nütrisyonel durumu, primer tanısı, nakil sonrası kullanılan immünsüpressif ajanın tipini (tacrolimus ve siklosporin A), total steroid dozunu ve takip sırasında karşılaşılan komplikasyonları (rejeksiyon atakları, vasküler komplikasyonlar ve safra yolu problemleri) içermektedir. Total steroid dozu prednizolon eşdeğeri olarak $1\text{mg deksametazon} = 16\text{ mg prednizolon} = 80\text{ mg hidrokortizon}$ formülü kullanılarak hesaplandı (39). Kümülatif steroid dozuna göre hastalar 3 gruba ayrıldı ($\leq 1000\text{ mg}$, $1000\text{--}2000\text{ mg}$ ve $> 2000\text{ mg}$). Ayrıca 5. yıl ölçümleri olan 30 hastanın, 5. yıldaki ağırlık ve boy Z skoru ve ΔZ skoru ile nakil yaşı, başlangıç Child-Pugh ve PELD skoru ve kullanılan total steroid dozu gibi bazı parametrelerle korelasyonu araştırıldı.

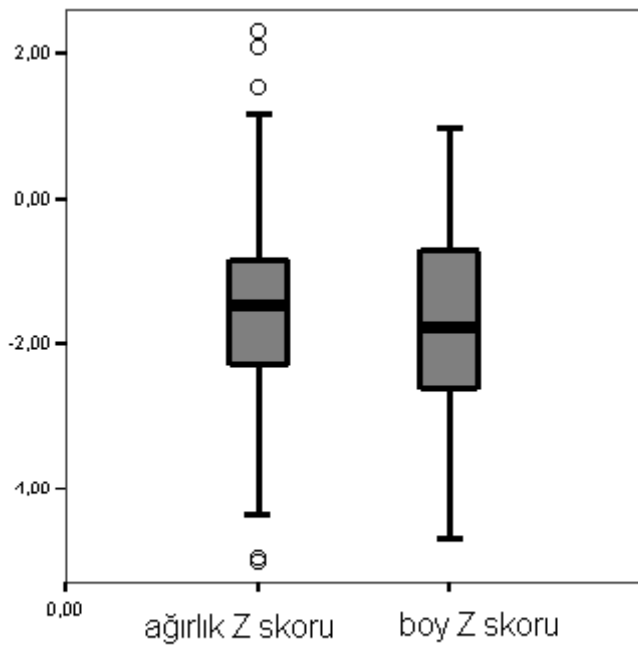
3.1. İstatiksel Yöntem

Çalışma için elde edilen veriler “SPSS.13 for Windows” programına aktarıldı. Verilerdeki parametrelerin sıklığı için “yüzde” kullanıldı. Simetrik dağılan grupları değerlendirirken ortalama (mean) \pm standart sapma (SD), ordinal veriler ya da simetrik dağılımı olmayan gruplar içinde ortanca (medyan) ve değer aralığı (aralık) kullanıldı. İki grup karşılaştırılmasında parametrik dağılım gösteren veriler için “student-t testi”, non-parametrik gruplar içinde “Mann Whitney U testi” kullanıldı. Yüzdeleri karşılaştırmak içinde “ki kare” testinden yararlanıldı. Korelasyon analizi için parametrik dağılım gösteren gruplar için “Pearson”, non-parametrik gruplar için “Spearman” testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

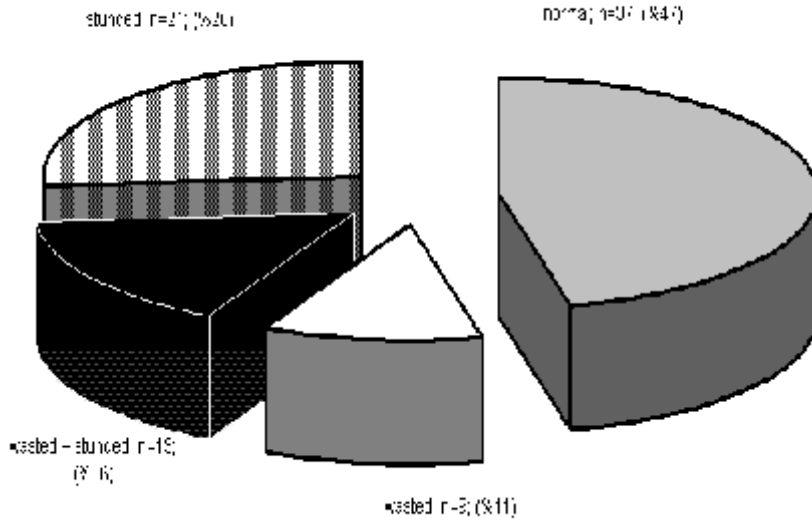
4. SONUÇLAR

4.1. Nakil Öncesi Nütrisyonel Durum

Çalışmaya alınan 80 hastanın nakil öncesi ağırlık ve boy Z skorlarının dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir. Hastaların nakil öncesi ağırlık Z skoru \pm SD; -1.5 ± 1.4 (aralık; $-5 - 2.3$), boy Z skoru \pm SD; ise -1.6 ± 1.3 (aralık; $-4.71 - 0.97$) idi ($p>0.05$). 27 olgunun (%33.7) ağırlık Z skoru ≤ -2 SD; 51 olgunun (%63.7) > -2 SD ≤ 2 SD idi, 2 olgunun (%2.6) ise > 2 SD idi. Boy Z skoru ise 35 olguda (%43.7) ≤ -2 SD; 45 olguda da (%56.3) > -2 SD ≤ 2 SD idi. Waterlow sınıflamasına göre 37 olgu (%46.3) normal, 9 olgu (%11.2) wasted, 21 olgu (%26.2) stunded, 13 olgu (%16.3) wasted+stunded olarak değerlendirildi (Şekil 10).



Şekil 9. Olguların nakil öncesi ağırlık ve boy Z skorları



Şekil 10. Nakil öncesi nütrisyonel durumun “Waterlow sınıflamasına” göre değerlendirilmesi

Hastaların nakil öncesi bazı klinik parametrelerin nütrisyonel durumuna etkisi Tablo 6’da gösterilmiştir. Kolestatik KC hastalığı nedeniyle KC nakli yapılan hastaların metabolik KC hastalık nedeniyle KC nakli yapılan hastalardan ağırlık Z skorunun düşük olduğu saptandı (-2 ± 1.1 , -1.1 ± 1.8 , $p < 0.05$). Ayrıca yine 2 yaşından önce nakil yapılan hastaların 2 yaşından sonra nakil yapılan hastalara göre ağırlık Z skoru düşüktü (-2 ± 1.3 , -1.2 ± 1.3 , $p < 0.05$). Nakil öncesi ağırlık ve boy Z skoru ile PELD skoru arasında herhangi bir korelasyon yoktu (sırasıyla; $r = 0.14$, $p > 0.05$ ve $r = 0.17$, $p > 0.05$).

Tablo 6. Hastaların nakil öncesi ağırlık ve boy Z skoruna etkileyen parametreler

Parametreler	Ağırlık Z skoru	Boy Z skoru
Cinsiyet		
Erkek (n=44)	-1.4 ± 1.4	-1.6 ± 1.4
Kız (n=36)	-1.6 ± 1.4	-1.6 ± 1.2
Nakil yaşı		
≤2 yaş (n=28)	-2 ± 1.3 ^a	-1.4 ± 1.3
>2 yaş (n=52)	-1.2 ± 1.3 ^b	-1.7 ± 1.3
Ana tanı		
Kolestatik KC hastalığı (n=39)	-2 ± 1.1 ^c	-1.8 ± 1.2
Metabolik KC hastalık (n=17)	-1.1 ± 1.8 ^d	-1.7 ± 1.8
Fulminan hepatit (n=11)	-0.4 ± 0.9	-0.9 ± 1

p^{a-b, c-d}<0.05

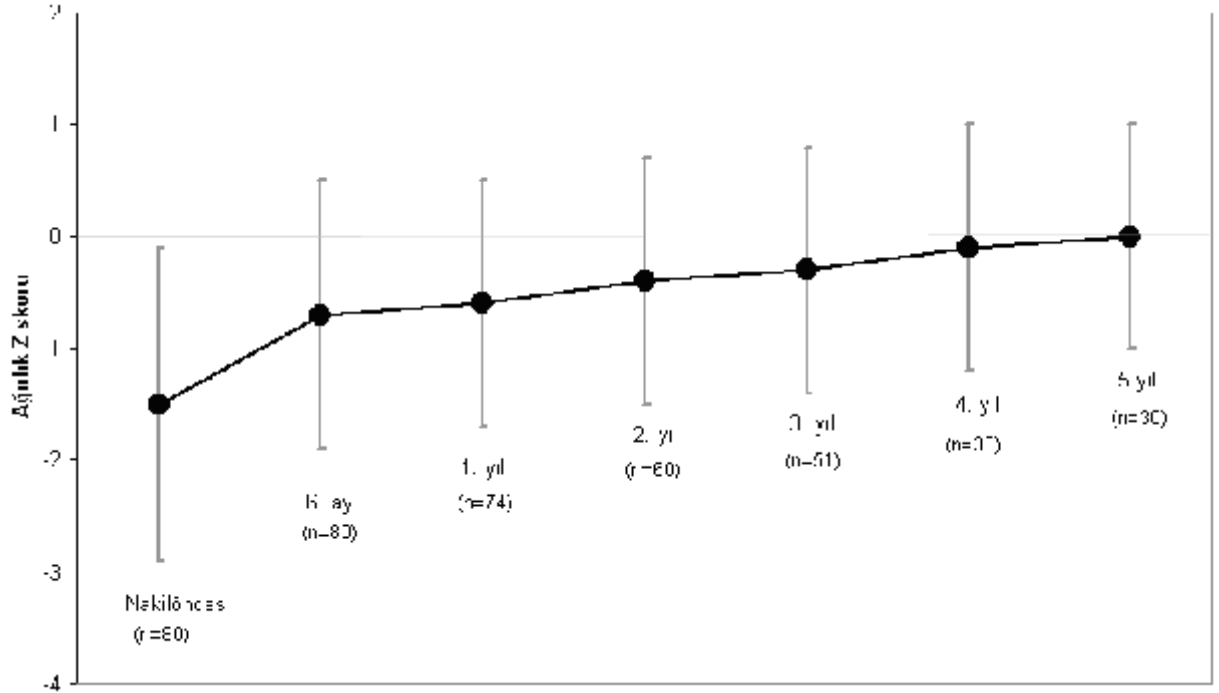
4.2. Nakil Sonrası Büyüme

Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası (6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 5. yıl) ölçümlerdeki ağırlık ve boy Z skoru değişimi Şekil 11a ve b'de gösterilmiştir. 1., 3. ve 5. yıldaki ortalama ağırlık Z skoru ± SD sırasıyla -0.7 ± 1.1, -0.4 ± 1.1 ve 0 ± 1 idi, boy Z skoru ise -1.1 ± 1.1, -0.6 ± 1.2 ve -0.5 ± 1.3 idi (Tablo 7). Hastaların ortalama 2. yıldan sonra hem ağırlık hem de boy Z skoru olarak 0 SD skoruna yaklaştığı gözlemlendi.

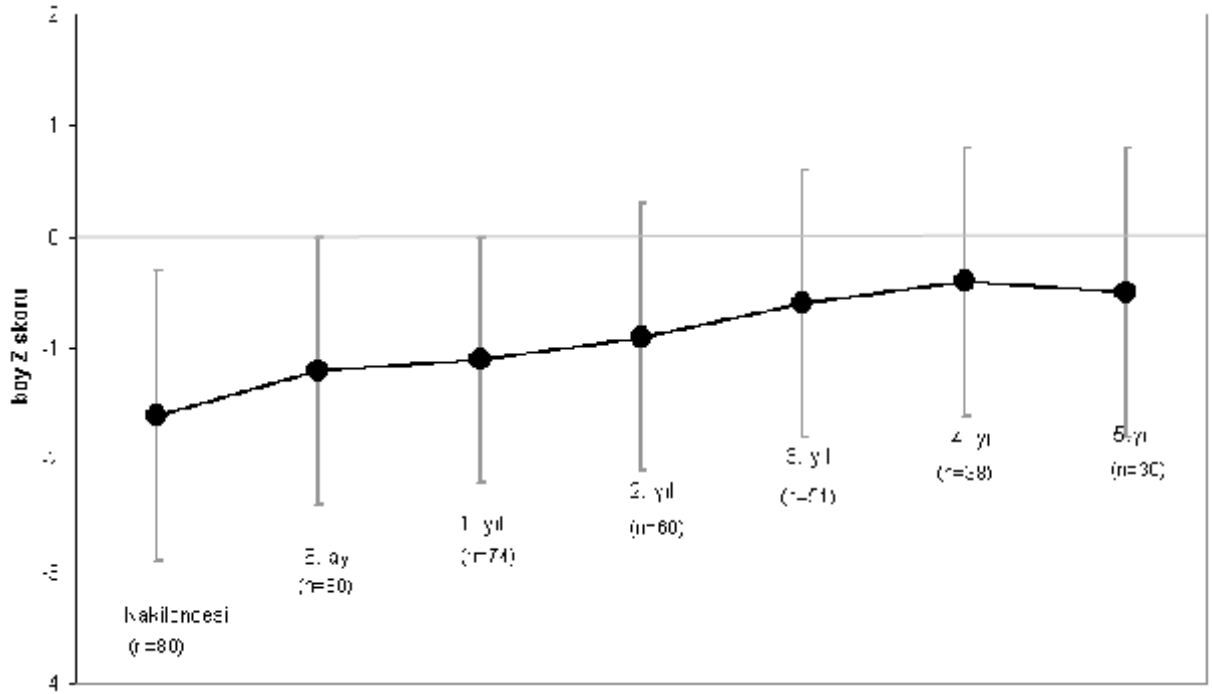
Tablo 7. Nakil sonrası ağırlık ve boy Z skorlarının değişimi

Parametreler	Ağırlık Z skoru						
	Nakil öncesi	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5.yıl
Mean	-1.5	-0.8	-0.7	-0.5	-0.4	-0.1	0
Medyan	-1.5	-1	-0.7	-0.7	-0.4	-0.1	0
SD	1.4	1,2	1.1	1.1	1.1	1.1	1
Aralık	-5-2.3	-3.1-1.7	-2.6-1.9	-2.5-2	-2.1-2	-1.9-2.4	-1.9-1.8

Parametreler	Boy Z skoru						
	Nakil öncesi	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5.yıl
Mean	-1.6	-1.2	-1.1	-0.9	-0.6	-0.5	-0.5
Medyan	-1.7	-1.4	-1.3	-1	-0.8	-0.7	-1
SD	1.3	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.4
Aralık	-4.7-0.9	-4.5-2	-3.9-2.2	-3.4-1.7	-2.3-2.4	-2.7-2.2	-2.5-1.9
Hasta sayısı	80	80	74	60	51	38	30



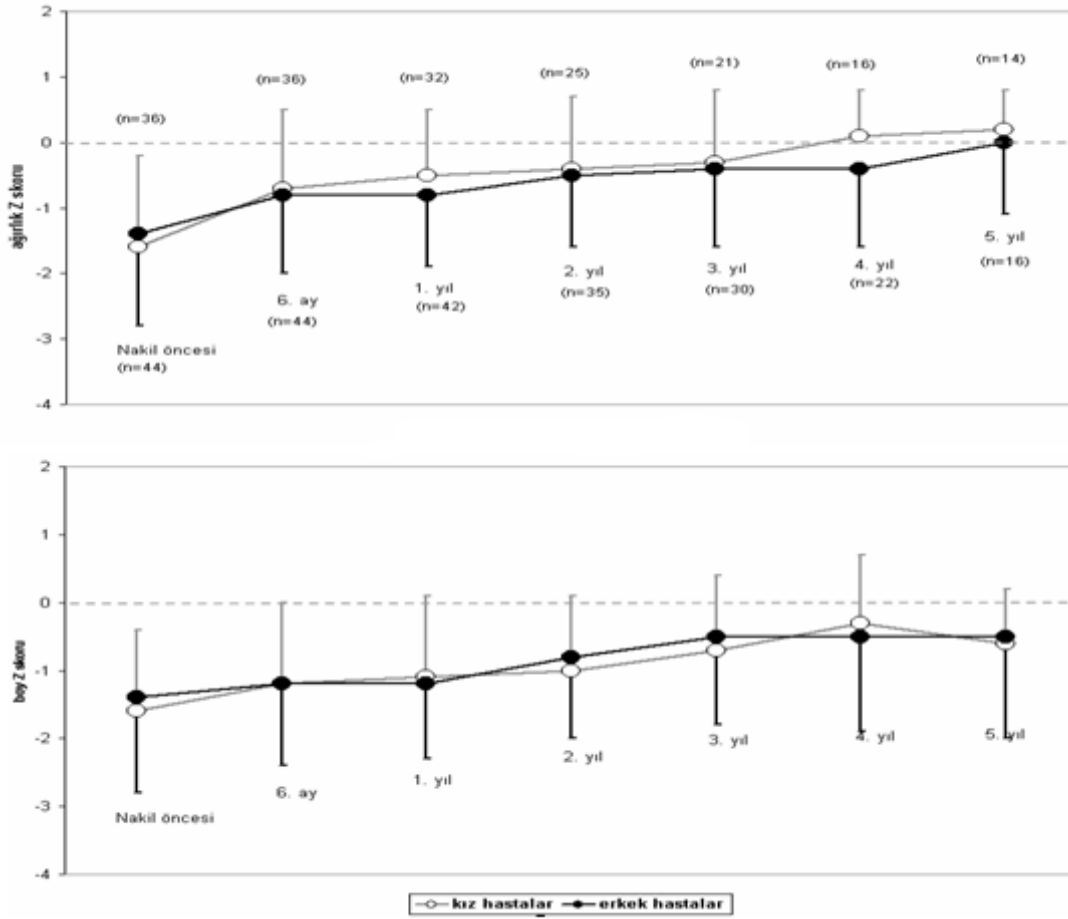
Şekil 11a. Nakil sonrası ağırlık Z skoru değişimi



Şekil 11b. Nakil sonrası boy Z skoru değişimi

4.3. Nakil Sonrası Büyümeye Cinsiyetin Etkisi

Hastaların cinsiyetlerine göre nakil sonrası ağırlık ve boy Z skoru değişimi Şekil 12'de gösterilmiştir. Başlangıç ağırlık Z skorları düşük olan kız olguların, 1. yıl, 3. yıl ve 5. yılda erkek olgulara göre daha yüksek ağırlık Z skorlarına sahip olmalarına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla kız ve erkek hastaların 1. yıl ağırlık Z skorları -0.5 ± 1 , 0.8 ± 1.1 , 3. yıl ağırlık Z skorları -0.3 ± 1.1 , -0.4 ± 1.2 ve 5. yıl ağırlık Z skorları 0.2 ± 0.6 , 0 ± 1.1 , tüm parametreler için $p > 0.05$). Ağırlık Z skorunda olduğu gibi yıllara göre boy Z skorunda da erkek ve kız hastalar arasında belirgin bir fark yoktu (sırasıyla kız ve erkek hastaların 1. yıl boy Z skorları -1.1 ± 1.2 , -1.2 ± 1.1 , 3. yıl boy Z skorları -0.7 ± 1.1 , -0.5 ± 1.3 ve 5. yıl boy Z skorları -0.6 ± 0.8 , -0.5 ± 1.5 , tüm parametreler için $p > 0.05$).



Şekil 12. Erkek ve kız hastaların nakil sonrası ağırlık ve boy Z skoru değişimi

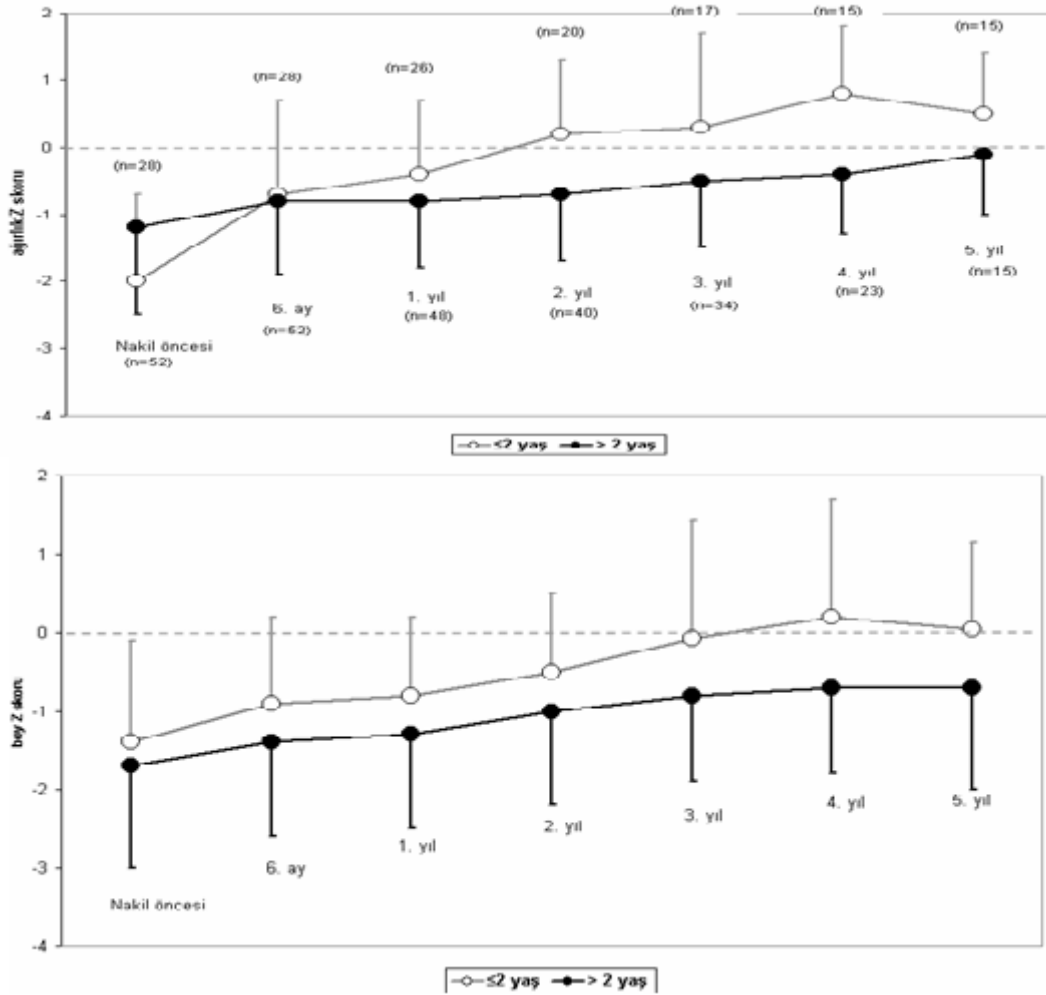
4.4. Nakil Yaşının Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi

Nakil yaşına göre olguların klinik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir. İki yaşından küçük olguların Child Pugh (10.4 ± 2.7 , 9.1 ± 2.3 , $p < 0.05$) ve PELD skoru (29 ± 10.8 , 20.7 ± 15.8 , $p < 0.05$) iki yaşından büyük olgulara göre daha yüksekti. Kolestatik KC hastalıkları iki yaşından küçük olan olgularda daha fazla iken (%78.5, %32.7, $p < 0.05$), fulminan hepatitli olgular iki yaşından büyük olgularda daha fazla idi (%0, %21.1, $p < 0.05$). Canlı nakil sayısı (%85.7, %57.6, $p < 0.05$) ve tacrolimus kullanan (%96.4, %76.9, $p < 0.05$) olgu sayısı yine iki yaşından küçük olgularda daha fazla idi.

Tablo 8. Nakil yaşına göre (≤ 2 yaş ve > 2 yaş) olguların bazı klinik özellikleri

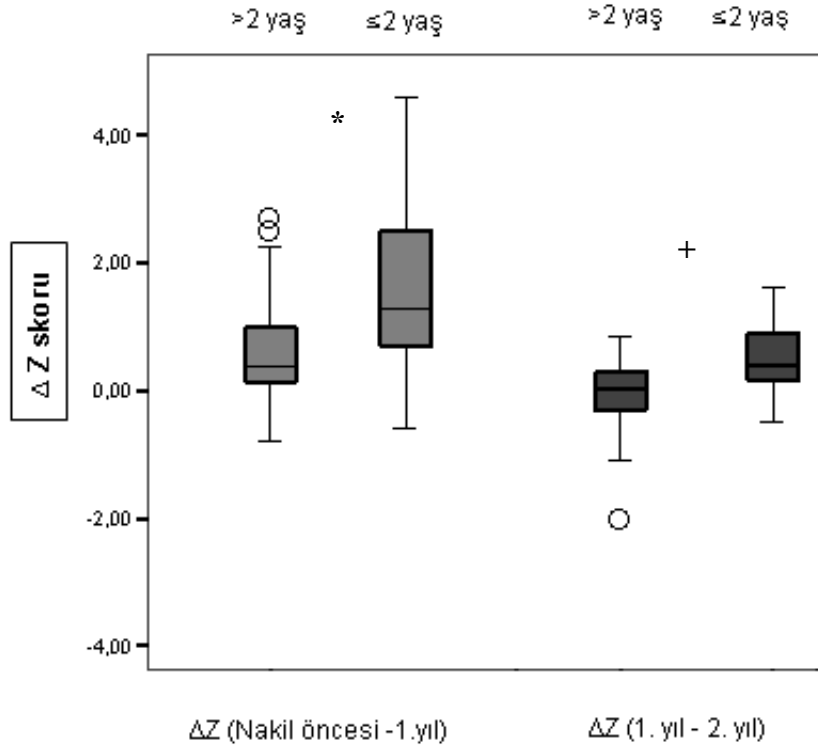
Parametre	Nakil yaşı ≤ 2 yaş (n=28)	Nakil yaşı > 2 yaş (n=52)	P
Cinsiyet (kız hasta), n (%)	13 (46.4)	23 (44.2)	>0.05
Child Pugh skoru	10.4 \pm 2.7	9.1 \pm 2.3	<0.05
PELD skoru	29 \pm 10.8	20.7 \pm 15.8	<0.05
Ana tanı, n (%)			
Kolestatik KC hastalığı	22 (78.5)	17 (32.7)	<0.05
Metabolik KC hastalığı	6 (21.5)	11 (21.1)	
Fulminan hepatit	-	11 (21.1)	
Otoimmün hepatit	-	6 (11.5)	
Diğer	-	7 (13.4)	
Nakil tipi (canlı), n (%)	24 (85.7)	30 (57.6)	<0.05
İmmünsüpresif ajan (Tacrolimus), n (%)	27 (96.4)	40 (76.9)	<0.05
Nakil öncesi			
Ağırlık Z skoru	-2 \pm 1.3	-1.3 \pm 1.3	<0.05
Boy Z skoru	-1.4 \pm 1.3	-1.7 \pm 1.3	>0.05

Büyümeleleri dikkate alındığında nakil yaşı ≤ 2 yaş ve > 2 yaş olan olguların ağırlık ve boy Z skoru değişimi Şekil 13'de gösterilmiştir. İki yaşından küçük olan olguların nakil öncesi ağırlık Z skoru 2 yaşından büyük olgulardan daha düşüktü (-2 ± 1.3 , -1.3 ± 1.3 , $p < 0.05$). İki yaşından küçük olguların ağırlık Z skorları nakil sonrası 1. ve 2. yılda hızlı bir şekilde artmaktaydı ve 5. yılda ağırlık Z skoru 2 yaşından büyük olgulara göre daha yüksek bir değere ulaşmaktaydı (0.5 ± 1.5 , -0.1 ± 0.9 , $p < 0.05$). Nakil boy Z skorları yönünden ise 2 yaşından küçük olguların 1., 3. ve 5. yılda daha iyi Z skorlarına sahip olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (5. yıl boy Z skoru sırasıyla 0 ± 1.7 , -0.7 ± 1.3 , $p > 0.05$).



Şekil 13. Nakil yaşına göre ağırlık ve boy Z skoru değişimi. 5. yıldıki ağırlık Z skoru 2 yaşından küçük olgularda daha yüksekti (0.5 ± 1.5 , -0.1 ± 0.9 , $p < 0.05$).

Yıllık ağırlık artışına (ΔZ skoru) bakıldığından 2 yaşından küçük olguların 1. (nakil öncesi ile 1. yıl arasındaki Z skoru farkı) ve 2. yıldıki (1. ile 2. yıl arasındaki Z skor farkı) ağırlık artış hızı 2 yaşından büyük olgulara daha yüksekti (ΔZ skoru 1.yıl; 1.5 ± 1.2 , 0.5 ± 1.2 , $p < 0.05$, ΔZ skoru 2. yıl 0.4 ± 0.6 , 0 ± 0.5 , $p < 0.05$) (Şekil 14). Boy artış hızındaki farklılıklar ise anlamlı değildi.



Şekil 14. Nakil sonrası 1. (nakil öncesi–1. yıl)ve 2. yıl (1.yıl–2.yıl) ağırlık ΔZ skoru. 2 yaşından küçük olguların 1. yıl (1.5 ± 1.2 , 0.5 ± 1.2 , $p^* < 0.05$) ve 2. yıl (0.4 ± 0.6 , 0 ± 0.5 , $p^+ < 0.05$) ΔZ skoru 2 yaşından büyük olgulara göre yüksekti.

4.5. Hastalık Gruplarının Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi

Hasta sayısının az olması nedeniyle hastalık grupları kolestatik KC hastalığı olan hastalar (n=39), metabolik KC hastalığı (n=17), fulminan hepatit (n=11) ve diğerleri (n=13) olarak gruplandırıldı. Fulminan hepatitli olguların nakil öncesinde belirgin büyüme gelişme geriliği yoktu; nakil sonrası da ağırlık ve boy Z skorlarında belirgin bir farklılık gözlenmedi. Nakil öncesi ağırlık Z skoru düşük olan kolestatik KC hastalarının nakil sonrası ilk 6. ayda hızlı kilo artışı vardı; 1. yılda metabolik hastalıklarla eşit ve 5.yılın sonunda ise metabolik hastalıklara göre daha iyi bir Z skoruna sahiptiler (Tablo 9). Boy Z skorları karşılaştırıldığında 5. yıl sonunda safra yolu problemi olan hastaların boy Z skoru daha iyi olmasına rağmen metabolik hastalık grubundan istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 10).

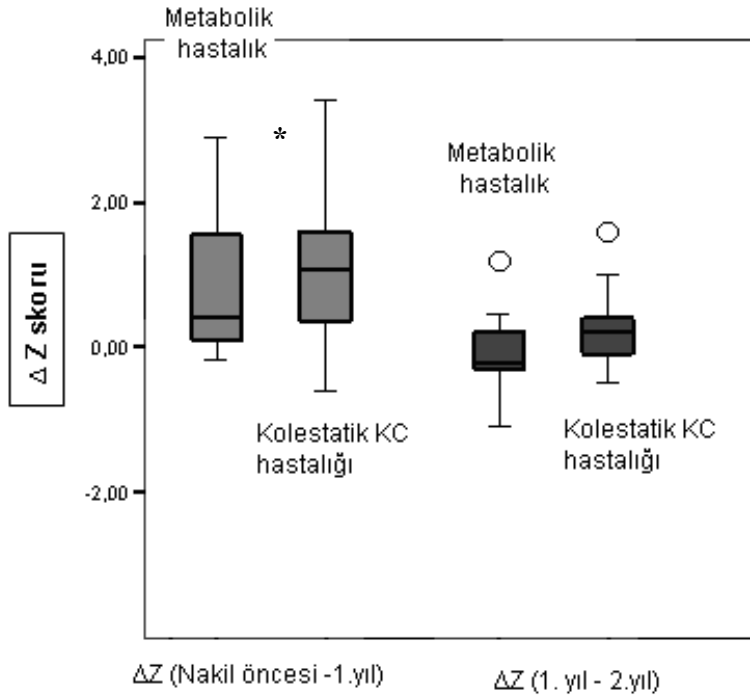
Tablo 9. Hastalık gruplarına göre nakil sonrası ağırlık Z skoru değişimi

	Nakil öncesi	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
Ağırlık Z skoru							
Kolestatik karaciğer hastalığı							
Mean	-2	-0.9	-0.7	-0.5	-0.4	0	-0.1
Medyan	-1.9	-1.1	-0.9	-0.7	-0.5	-0.1	0
SD	1.1	1.3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.3
Hasta sayısı	39	39	37	31	28	22	18
Metabolik karaciğer hastalığı							
Mean	-1.1	-0.7	-0.6	-0.3	-0.3	-0.4	-0.2
Medyan	-1.2	-1	-0.7	-0.3	-0.4	-0.1	-0.2
SD	1.8	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	0.4
Hasta sayısı	17	17	15	11	9	7	5
Fulminan hepatit							
Mean	-0.4	-0.3	-0.3	-0.2	-0.1	0.3	0.8
Medyan	-0.4	-0.2	-0.4	-0.2	-0.3	0.3	0.8
SD	0.9	1.1	1.1	1.1	1.3	1.6	1.4
Hasta sayısı	11	11	10	8	6	4	3
Diğer							
Mean	-1.2	-0.8	-0.8	-0.7	-0.6	-0.2	0.1
Medyan	-1.6	-0.8	-0.8	-1	-0.7	0.1	0.1
SD	1.4	1.2	1.2	1	1.1	1.1	1.1
Hasta sayısı	13	13	12	10	8	5	4

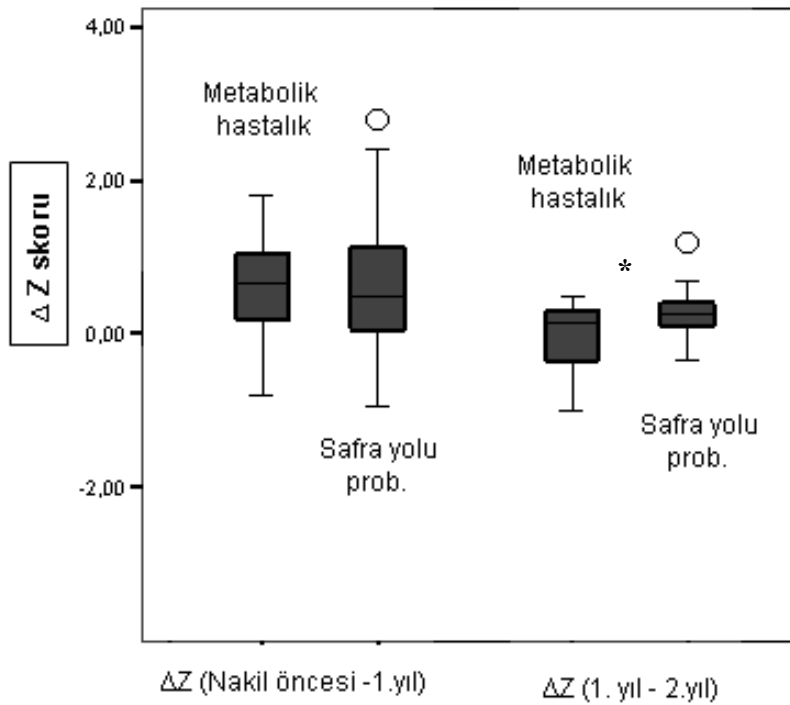
Tablo 10. Hastalık gruplarına göre nakil sonrası boy Z skoru değişimi

	Nakil öncesi	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
Boy Z skoru							
Kolestatik karaciğer hastalığı							
Mean	-1.8	-1.4	-1.2	-0.9	-0.8	-0.3	-0.4
Medyan	2	-1.8	-1.5	-1	-0.8	-0.3	-1.1
SD	1.2	1.1	1	1.1	1.1	1.2	1.5
Hasta sayısı	39	39	37	31	28	22	18
Metabolik karaciğer hastalığı							
Mean	-1.7	-1.1	-1.1	-1	-0.6	-0.8	-1.1
Medyan	-1.8	-1	-1.4	-1.2	-0.7	-0.8	-1.3
SD	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2
Hasta sayısı	17	17	15	11	9	7	5
Fulminan hepatit							
Mean	-0.9	-0.7	-0.6	-0.2	-0.1	0.3	0.5
Medyan	-1	-0.9	-0.5	-0.4	-0.5	0.3	0.5
SD	1	0.9	1.1	1.4	1.4	1.6	1.4
Hasta sayısı	11	11	10	8	6	4	3
Diğer							
Mean	-1.5	-1.3	-1.2	-1.1	-0.8	-0.4	-0.7
Medyan	-1.7	-1.5	-1.5	-1.3	-1	-0.1	-0.7
SD	1	1	0.9	0.9	1.1	1.2	1.6
Hasta sayısı	13	13	12	10	8	5	4

Hastaların büyüme hızları dikkate alındığında; 1. yılda kolestatik KC hastalığı nedeniyle nakil yapılan hastaların metabolik KC hastalığı nedeniyle nakil yapılan olgulara göre ağırlık ΔZ skoru daha iyiydi (ΔZ skoru 1.yıl, 1.2 ± 1.2 , 0.6 ± 1.6 , $p < 0.05$), 2. yıldaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (ΔZ skoru 2.yıl, 0.2 ± 0.4 , 0 ± 0.5 , $p > 0.05$) (Şekil 15). Boydaki ΔZ skoru ise 1. yıldan sonra kolestatik KC hastalığı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldi (sırasıyla 1. ve 2. yıldaki boy ΔZ skoru 0.6 ± 0.9 , 0.6 ± 0.6 , $p > 0.05$ ve 0.3 ± 0.4 , 0 ± 0.4 , $p < 0.05$) (Şekil 16).



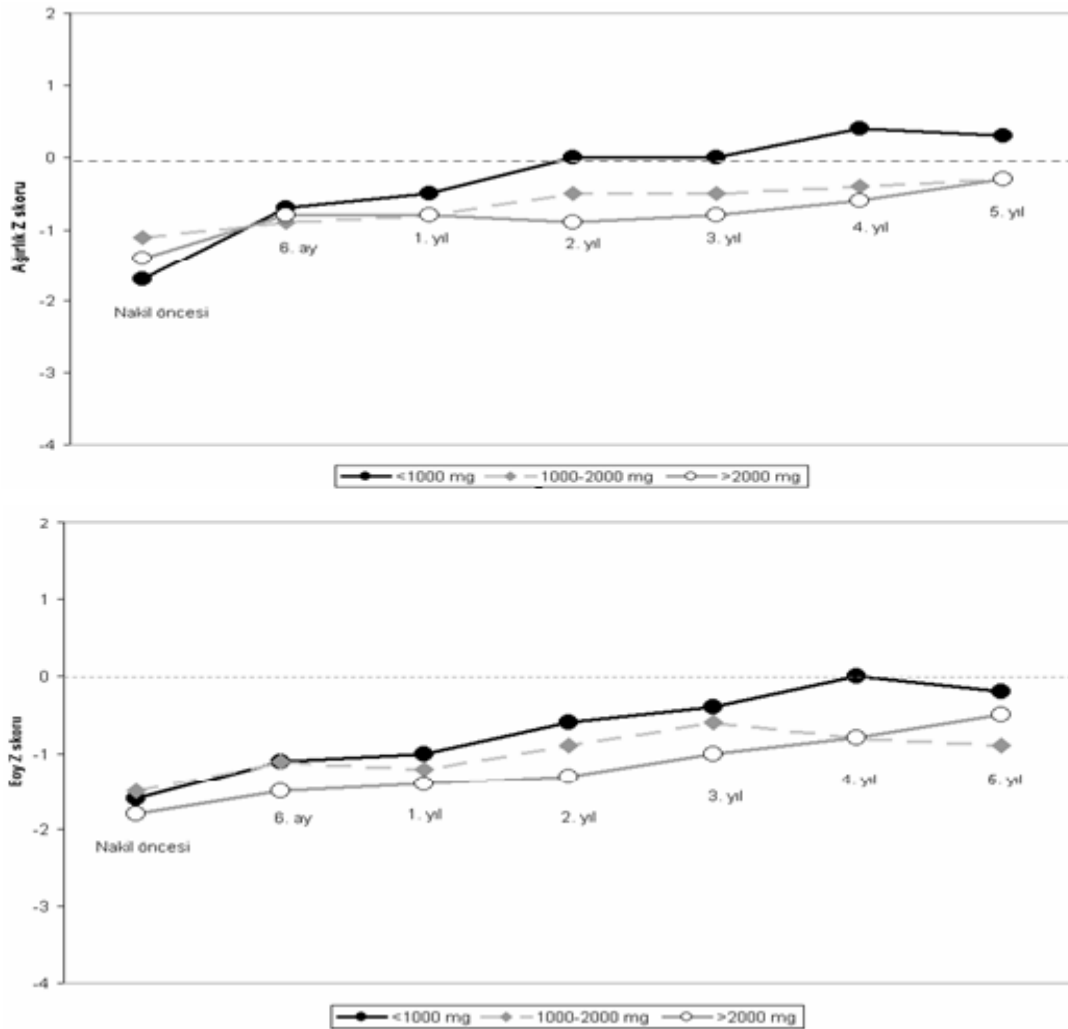
Şekil 15. Kolestatik karaciğer hastalığı ve metabolik karaciğer hastalığı olan olguların nakil sonrası 1. ve 2. yıl ağırlık ΔZ skoru. 1. yıl ΔZ skoru kolestatik karaciğer hastalığına sahip olan olgularda istatistiksel olarak yüksekti (1.2 ± 1.2 , 0.6 ± 1.6 , $p < 0.05$)



Şekil 16. Nakil sonrası 1. ve 2. yıl boy ΔZ skoru. 2. yıldaki boy ΔZ skoru kolestatik karaciğer hastalığı olan olgularda yüksekti (0.3 ± 0.4 , 0 ± 0.4 , $p < 0.05$)

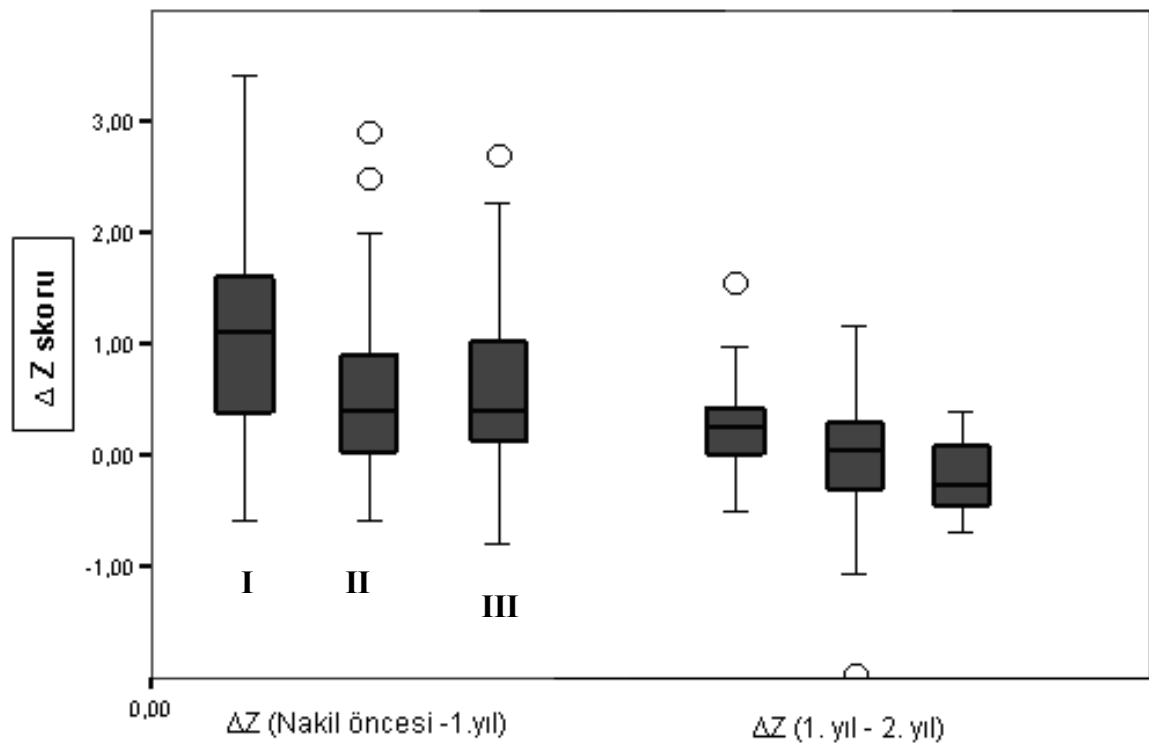
4.6. Nakil Sonrası Büyümeye Steroidin Etkisi

Medyan kümülatif steroid dozu 1285 mg'dı (aralık; 450–7732 mg). Olguların 38'i (%47.5) ≤ 1000 mg steroid (grup I), 25'i (%31.3) $>1000 - \leq 2000$ mg steroid (grup II) ve 17'si (%21.3) >2000 mg steroid (grup III) kullanmıştı. Kullanılan steroid dozunun ağırlık ve boy Z skoru üzerine etkisi Şekil 17'de gösterilmiştir. Ağırlık Z skorları 1. yıl (-0.5 ± 1.1 , -0.7 ± 1 , -0.7 ± 1.2 , $p>0.05$), 3. yıl (0 ± 1.2 , -0.5 ± 1.1 , -0.8 ± 1 , $p>0.05$) ve 5. yılda (0.2 ± 0.8 , -0.3 ± 1.3 , -0.3 ± 0.6 , $p>0.05$). ≤ 1000 mg steroid kullanan grupta daha iyi olsa da fark istatikselsel olarak anlamlı değildi. Gruplara arasında boy Z skorları arasındaki farkta anlamlı değildi (1. yıl -1 ± 1.1 , -1.2 ± 1.1 , -1.4 ± 1.2 , $p>0.05$, 3.yıl -1.4 ± 1.1 , -1.3 ± 1.4 , -1.8 ± 1.4 , $p>0.05$, 5. yıl -0.2 ± 1.3 , -0.8 ± 1.4 , -0.5 ± 1.7 , $p>0.05$).



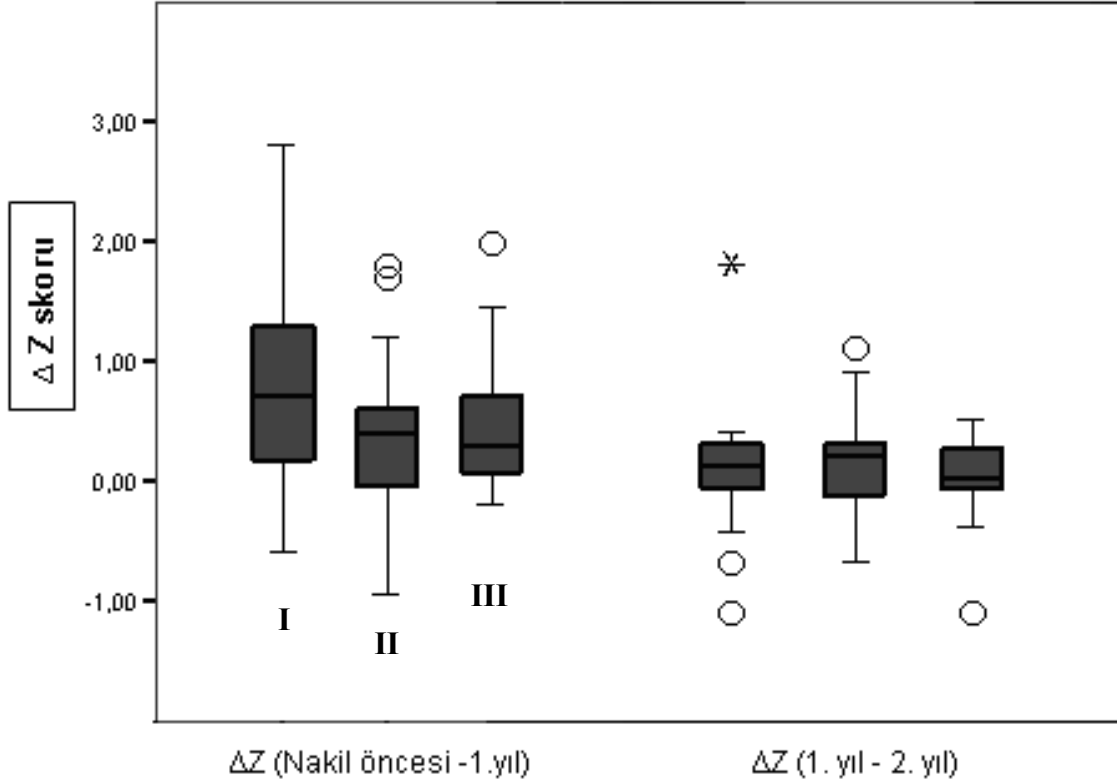
Şekil 17. Kümülatif steroid dozunun nakil sonrası ağırlık ve boy Z skoruna etkisi

Kullanılan steroidin büyüme hızına etkisi Şekil 18’de gösterilmiştir. I. grup ΔZ ağırlık skoru (nakil öncesi – 1.yıl) diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (sırasıyla ΔZ skoru 1.3 ± 1.3 , 0.5 ± 1.4 , 0.6 ± 0.9 , $p^{I-II, I-III} < 0.05$). 2. yıldaki ΔZ ağırlık skoru (1. yıl - 2.yıl) ise sadece grup I ile grup III arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla ΔZ skoru 0.3 ± 0.4 , 0 ± 0.7 , -0.2 ± 0.3 , $p^{I-III} < 0.05$).



Şekil 18. Kümülatif steroid dozunun nakil sonrası ağırlık ΔZ skoruna etkisi. I. grup (≤ 1000 mg steroid) 1. yıl ΔZ ağırlık skoru diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (sırasıyla ΔZ skoru 1.3 ± 1.3 , 0.5 ± 1.4 , 0.6 ± 0.9 , $p^{I-II, I-III} < 0.05$). 2. yıl ise sadece grup I ile grup III arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla ΔZ skoru 0.3 ± 0.4 , 0 ± 0.7 , -0.2 ± 0.3 , $p^{I-III} < 0.05$).

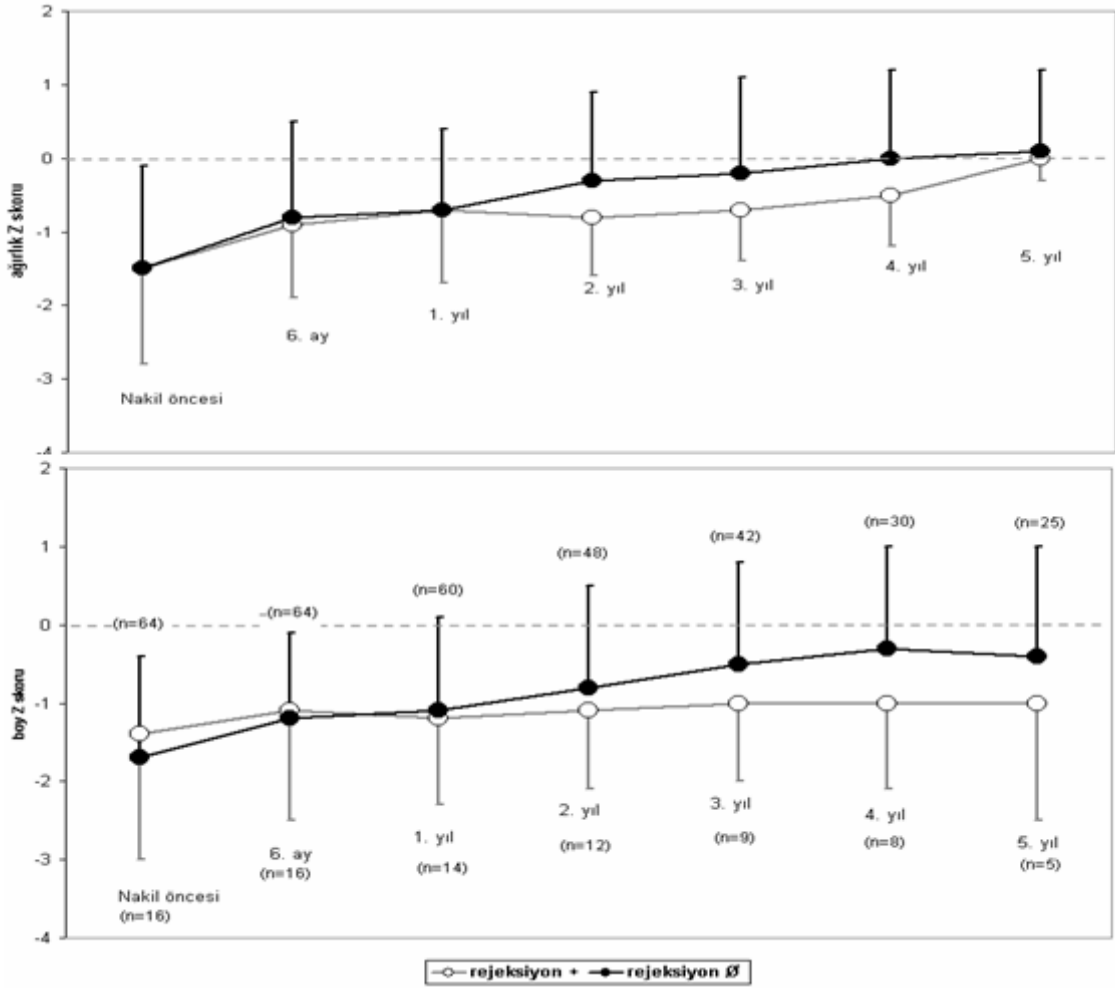
Boy ΔZ skoru üzerine etkisi araştırıldığında grup I’de 1. yıldaki artış, grup II ve III’e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede yüksekti (sırasıyla ΔZ skoru 0.8 ± 0.8 , 0.4 ± 0.7 , 0.4 ± 0.6 , $p^{I-II, I-III} < 0.05$), 2.yıldaki artışlar ise anlamlı değildi (sırasıyla ΔZ skoru 0.2 ± 0.5 , 0.3 ± 0.4 , 0 ± 0.4 , $p > 0.05$) (Şekil 19)



Şekil 19. Kümülatif steroid dozunun nakil sonrası boy ΔZ skoruna etkisi. Grup I'deki 1. yıldaki artış, grup II ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede yüksekti (sırasıyla ΔZ skoru 0.8 ± 0.8 , 0.4 ± 0.7 , 0.4 ± 0.6 , $p^{I-II, I-III} < 0.05$). 2. yıl ΔZ skorunda belirgin bir fark gözlenmedi

4.7. Rejeksiyon Ataklarının Büyüme Üzerine Etkisi

Takipler sırasında 16 hasta 25 rejeksiyon atağı (3 olguda 3, 3 olguda 2 rejeksiyon atağı) saptandı. Rejeksiyon atağı olan 16 olgudan 10'u (%62.5) >2000 mg steroid almıştı. Olguların ağırlık ve boy Z skorları Şekil 20'de gösterilmiştir. Ağırlık Z skoru 2. yılda rejeksiyon atağı geçiren hastalarda düşük olsa da 5. yıl sonunda belirgin bir fark yoktu (rejeksiyon atağı olan ve olmayan hastaların sırasıyla Z skoru 1. yılda -0.7 ± 1 , -0.7 ± 1.1 , 2. yılda -0.8 ± 0.8 , -0.3 ± 1.2 , 3.yılda -0.7 ± 0.7 , -0.2 ± 1.3 ve 5 yılda 0.1 ± 1.1 , 0.1 ± 1.1 , tüm parametreler için $p > 0.05$). Boy Z skoru ise 2. yıldan itibaren rejeksiyon atağı geçiren olgularda daha düşüktü (rejeksiyon atağı olan ve olmayan hastaların sırasıyla Z skoru 1. yılda -1.2 ± 1.1 , -1.1 ± 1.2 , 2. yılda -1.1 ± 1 , -0.8 ± 1.3 , 3.yılda -1 ± 1 , -0.5 ± 1.3 ve 5 yılda -1 ± 1.5 , -0.4 ± 1.4 , tüm parametreler için $p > 0.05$).



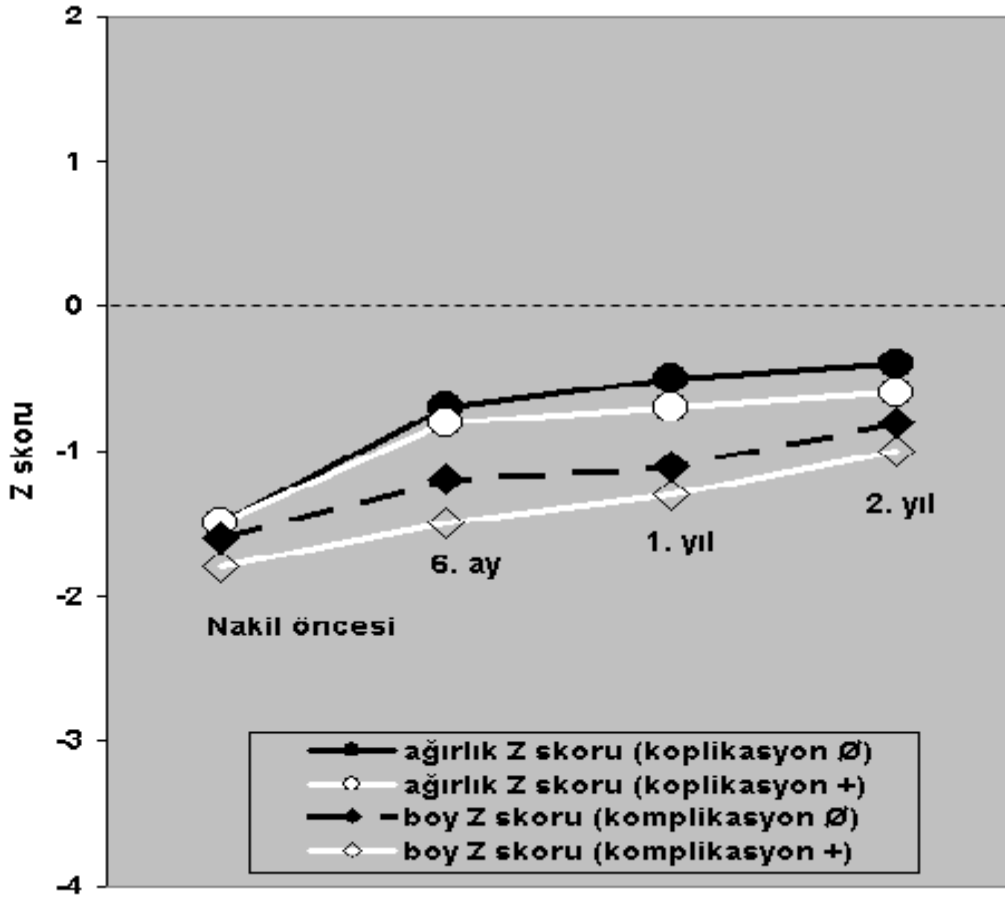
Şekil 20. Rejeksiyon atağı geçiren olgularla geçirmeyen olguların ağırlık ve boy Z skoru değişimi. 5. yıl sonunda iki grup arasında fark yoktu.

4.8. Diğer Parametrelerin Nakil Sonrası Büyümeye Etkisi

Nakil tipinin (kadaverik ve canlı) ağırlık ve boy Z skoruna belirgin etkisi saptanmamıştır. Olguların sırasıyla nakil öncesi ağırlık Z skoru -1.3 ± 1.3 , -1.5 ± 1.5 , 1. yıl Z skoru -0.8 ± 1.0 , -0.6 ± 1.1 , 3. yıl Z skoru -0.7 ± 1.0 , -0.3 ± 1.2 ve 5. yıl ağırlık Z skoru -0.5 ± 1.0 e -0.3 ± 0.9 'du; tüm parametreler için $p > 0.05$ 'di. Boy Z skorları ise nakil öncesi -1.9 ± 1.1 , -1.5 ± 1.4 , 1. yıl Z skoru -1.1 ± 1.1 -1.1 ± 1.1 , 3. yıl Z skoru -0.7 ± 1.0 -0.6 ± 1.3 ve 5. yıl ağırlık Z skoru -0.6 ± 1.1 'e -0.5 ± 1.5 'di; tüm parametreler için $p > 0.05$ 'di. Tacrolimus veya siklosporin A kullanan olgularda da 5. yıl sonunda ağırlık ve boy Z skoru yönünden fark yoktu. Sırasıyla ağırlık Z skorları nakil öncesi -1.5 ± 1.4 , -1.6 ± 1.3 , 1. yıl Z skoru -0.6 ± 1.1 -0.9 ± 1.0 ve 5.

yıl ağırlık Z skoru 0.2 ± 1 -0.3 ± 1 'di; tüm parametreler için $p>0.05$ 'di. Boy Z skorları ise nakil öncesi -1.6 ± 1.3 -1.9 ± 1.2 , 1. yıl -1.1 ± 1.1 -1.3 ± 1.2 ve 5. yıl ağırlık Z skoru -0.5 ± 1.5 'e -0.5 ± 1.1 'di; tüm parametreler için $p>0.05$ 'di. Tümörlü olgularla tümör saptanmayan olguların hem ağırlık hem boy Z skorları yönünden bir fark yoktu.

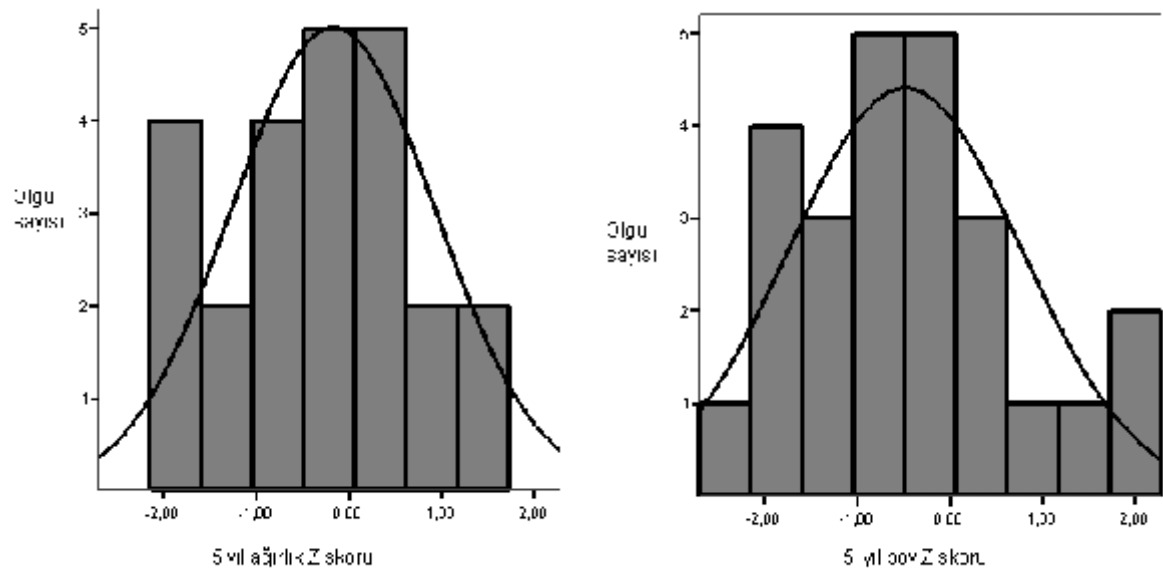
Takipler sırasında 10 hastada (%12.5) cerrahi komplikasyon (vasküler yada bilyer komplikasyonlar) gelişmişti. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların nakil sonrası 2 yıllık büyümeleri takibi Şekil 21'de gösterilmiştir. Hastaların 2. yılın sonunda ağırlık ve boy Z skorları arasında fark yoktu.



Şekil 21. Cerrahi komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların nakil sonrası ilk 2 yıldaki ağırlık ve boy Z skorları. 2. yıl sonunda gruplar arasında belirgin bir fark yoktu.

4.9. Beşinci Yılda Büyüme Etkileyen Faktörler

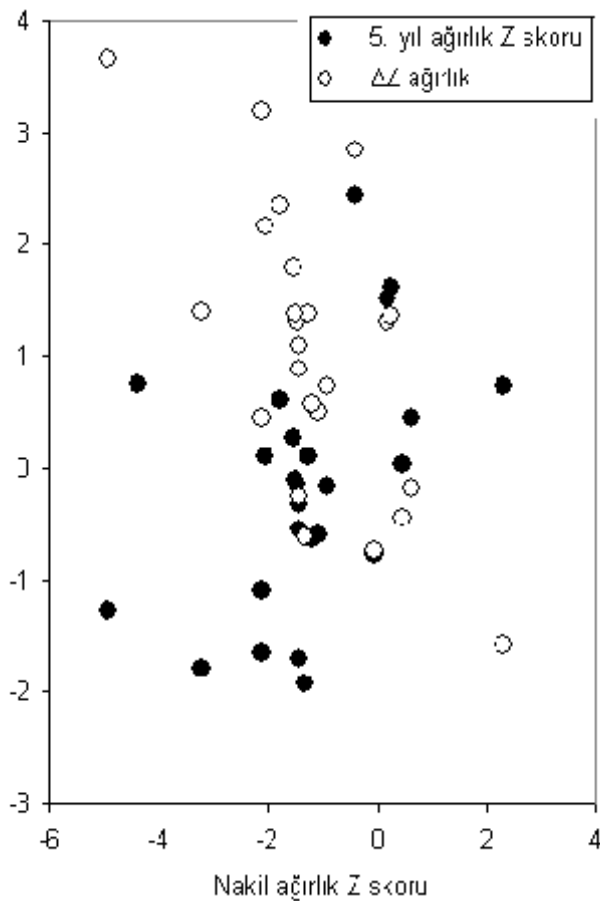
Beşinci yıl sonundaki ağırlık ve boy Z skoru ölçümü olan 30 hastanın; 5. yıl sonundaki ağırlık ve boy Z skorunun dağılımı Şekil 22'de gösterilmiştir. 5. yıl sonunda ağırlık Z skoru -2SD olan hasta yok iken 3 olgunun (%10) boy Z skoru -2SD'nin altındaydı. Hastaların 5. yıl ağırlık ve boy Z skoru ile ΔZ (nakil öncesi-5yıl) skoruna etkileyen bazı faktörler Tablo 11'de gösterilmiştir. 5. yıl ağırlık ve boy Z skoru nakil anındaki ağırlık ve boy Z skoru ile korele idi. ΔZ ağırlık ve boy ise nakil ağırlık Z skoru ile negatif korele iken ΔZ boy Z skoru nakil boy Z skoru ile de negatif korele idi. Şekil 23 ve 24'de sırasıyla 5. yıl ağırlık Z skoru ve ağırlık ΔZ skoru ile nakil anındaki ağırlık Z skorunun korelasyonu ve 5. yıl boy Z skoru ve boy ΔZ skoru ile nakil anındaki boy Z skorunun korelasyonunu göstermektedir.



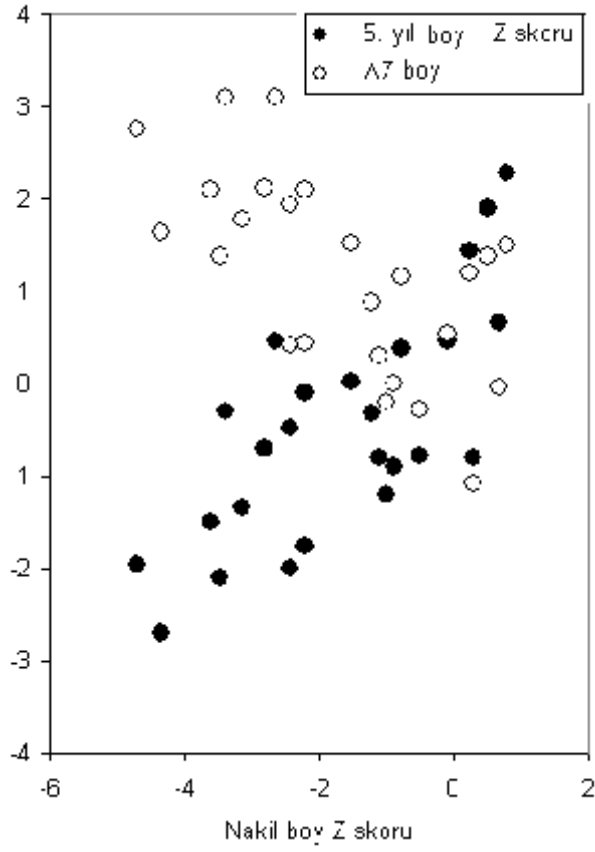
Şekil 22. 5. yıldaki ağırlık ve boy Z skorlarının dağılımı

Tablo 11. 5. yıl ağırlık ve boy Z skoru ile ağırlık ve boy ΔZ skorunun nakil öncesi bazı parametreler ile korelasyonu

Parametreler	5. yıl ağırlık Z skoru		5. yıl boy Z skoru		ΔZ ağırlık skoru		ΔZ boy skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Nakil yaşı	-0.43	0.02	-0.28	0.16	-0.5	0.80	0.14	0.48
Child Pugh skoru	0.43	0.03	0.38	0.06	0.17	0.40	0.16	0.44
PELD skoru	0.28	0.16	0.33	0.10	0.06	0.75	-0.31	0.83
Nakil ağırlık Z skoru	0.43	0.01	0.52	0.007	-0.72	0.001	-0.48	0.01
Nakil boy Z skoru	0.66	0.001	0.74	0.001	-0.30	0.10	-0.63	0.0001



Şekil 23. 5. yıl ağırlık Z skoru (●) ve ağırlık ΔZ skoru (○) ile nakil anındaki ağırlık Z skorunun korelasyonu (sırasıyla $r=0.43$, $p=0.01$ ve $r=-0.72$, $p=0.001$).



Şekil 24. 5. yıl boy Z skoru (●) ve boy ΔZ skoru (○) ile nakil anındaki ağırlık Z skorunun korelasyonu (sırasıyla $r=0.74$, $p=0.001$ ve $r=-0.63$, $p=0.0001$).

5. TARTIŞMA

Son 10 yılda yapılan çocuk KC nakillerinden sonra büyüme ve gelişmenin araştırıldığı bu çalışmanın sonucunda; (i) nakil anında hastaların %43.7'sinde boy kısalığı (boy Z skoru <-2 SD), %33.7'sinde de zayıflık (ağırlık Z skoru <-2 SD) saptandı, Waterlow sınıflamasına görede hastaların %53.7'sinde beslenme bozukluğu mevcuttu, (ii) nakil öncesi; 2 yaşın altında olan olgular ile kolestatik KC hastalığına sahip olan olgularda ağırlık Z skoru daha düşük bulundu, (iii) nakil sonrası 6. aydan itibaren ağırlık ve boy Z skoru artmaya başladığı ve yaklaşık 3. yılda büyük çoğunluğu hedef değerlere ulaştığı saptandı, (iv) 2 yaşın altındaki olgular nakil anında daha düşük ağırlık Z skorlarına sahip iken 1. ve 2. yılda hızla kilo artışı ile 5.yılda 2 yaşından büyük olgulara göre daha iyi ağırlık Z skoruna sahip olduğu gösterildi, (v) kolestatik KC hastalığı olan olgular metabolik hastalığı olan olgulara göre başlangıçta daha düşük ağırlık ve boy Z skorlarına sahip olmalarına rağmen ilk 2 yıl için hızla kilo ve boy artışı sağlayarak daha iyi kilo ve boya sahip olduğu saptandı, (vi) yüksek dozda steroide maruz kalma nakil sonrası ilk 1 yıl içinde hem ağırlık hem de boy artış hızında duraksamaya sebep olduğu gösterildi, (vii) nakil sonrası büyümeye cinsiyetin, nakil tipinin, kullanılan immünsüpresyon protokolünün, rejeksiyon veya cerrahi komplikasyonların varlığı, eksplantta tümör varlığı gibi faktörlerden etkilenmediği gösterildi ve (viii) 5 yılın sonundaki ağırlık ve boy Z skorları ile ağırlık ve boy Z skorların artış nakil anındaki ağırlık ve boy Z skoru ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Bu çalışma Türk çocuklarının KC nakli sonrası büyümesini inceleyen ilk çalışma olduğu için veriler daha çok yabancı kaynaklar ile karşılaştırılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda nakil öncesinde olguların yaklaşık üçte birinde büyüme gelişme geriliği olduğu gösterilmiştir (40, 41). Bizim verilerimizde de olduğu gibi özellikle kolestatik KC hastalığı olan grupta malnütrisyonun daha da belirgin olduğu gösterilmiştir. İki yaşın altındaki olgularda büyüme gelişme geriliğinin de daha sık gözlenmesi bu olguların büyük çoğunluğunu kolestatik hastaların oluşturmasıdır. Bunun yanında 2 yaşındaki büyük olguların büyük kısmını nakil anında büyüme gelişme geriliği beklenmeyen fulminan hepatitli hastalardan oluşturmaktadır. Malnütrisyonun temelinde ya yeterli enerji alımında bozukluk, ya enerjisinin bağırsaklardan yeterince emilememesi ya da

hiperkatabolizma gibi faktörler sorumlu tutulsa da, sirotik hastalarda oluşan bazı endokrinolojik bozukluklarda büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonunun periferik etkileri için gerekli olan insulin like growth faktör-1 KC'de sentezlenmektedir ve kronik KC hastalarında hastalığın ağırlığı ile korele olacak şekilde insülin like faktör-1 azaldığı gösterilmiştir. Kronik KC hastalarında artmış büyüme hormonu / insulin like growth faktör-1 oranı özellikle lineer büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Bunun dışında kronik hepatik ensefalopatiye bağlı olarak sirotik hastalarda hipofizer hormonların salınımının da bozukluk olduğu gösterilmiştir. Tüm bu hormonal değişiklikler nakil sonrası ilk 1-2 ay içinde normale dönerek özellikle lineer büyüme üzerindeki negatif etkiyi ortadan kaldırmaktadır (42).

Çalışmamızda nakil sonrası hem ağırlık hem de boy Z skorunun progresif olarak arttığı ve ortalama 3.yılın sonunda hedef değerlere ulaştığı gözlemlendi. 5. yılın sonunda ise olguların %90'ının boy Z skoru >-2 SD idi. Park ve ark. (43) çocuk hastaların nakil sonrası ilk 2 yılda hızla büyüdüğünü ve 7. yıllık takipleri sonucunda tüm olguların hedef boya ulaştığını göstermişlerdir. Benzer olarak başka bir çalışmada ise hastaların nakil sonrası ilk 2 yıl içinde catch-up büyümeyi yaptığı ve uzun süreli takiplerde olguların %50'sinin hedef boydan daha iyi bir Z skoruna sahip oldukları gösterilmiştir (44). Farklı olarak Viner ve ark. (45) nakil sonrası ilk 6 ay içinde büyümenin duraksadığını, catch-up büyümenin ancak 2. yıldan sonra başladığını ve 7 yıla devam ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmalarda nakil yapılan hasta gruplarının farklı olması, nakil tipinin farklı olması ve yaş gruplarının farklı olması nedeni ile nakil sonrası büyüme üzerine çok farklı faktörlerin etkili ya da etkisiz olduğu ileri sürülmüştür. Öncelikle biz çalışmamızda; nakil yaşının kolestatik tipte KC hastalığı olan olguların ve 2 yaşın altında olan olguların nakil anında daha düşük ağırlık ve boy Z skorlarına sahip olmasına rağmen nakil sonrası daha iyi büyüdüğünü ama cinsiyetin, nakil tipinin, kullanılan immünsüpresyon protokolünün, rejeksiyon veya cerrahi komplikasyonların varlığı, eksplantta tümör varlığı gibi faktörlerin nakil sonrası büyüme üzerine herhangi bir etkisi olmadığı saptadık. Özellikle 2 yaşından önce nakil yapılan olgularda sirotik karaciğer değiştirildiğinde bu yaş grubunun fizyolojisinde göz önüne alındığında hızla bir büyüme sağlanmaktadır. Yine

kolestatik hastalıklarda nakille sadece sirotik karaciğer değiştirilmiş olmayıp kolestaza bağlı gelişen malabsorpsiyonda düzeldiği için nakil sonrası hızlı bir büyüme sağlanmaktadır. Renz ve ark. (41) nakil sonrası en iyi büyümeyi, ağır büyüme gelişme geriliği olan, 2 yaşından küçük bilyer atrezili olgularda olduğunu gözlemişlerdir. Alanso ve ark. (46) nakil sonrası büyümesini izledikleri bilyer atrezili olguların, büyümesinde en önemli faktörün nakil yaşı olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanında birçok çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde immünsüpresyon tipinin, cinsiyetin, nakil tipinin ve nakil sonrası gelişen cerrahi komplikasyonların büyüme üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (42–45). Sadece bir çalışmada kız hastalarda nakil öncesi erkek hastalara göre büyüme gelişme geriliğinin daha belirgin olduğu ve nakil sonrası da büyümenin erkeklere göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir (41).

Erken yaşta nakil olan çocukların daha iyi büyümeleri ve hedef boyu daha hızlı yakalamalarında bu hastaların büyüme plaklarındaki lineer büyüme hızının, kondrosit proliferasyon hızının ve büyüme plağındaki her zondaki hücre sayısının ileriki yaşlardaki çocuklara göre daha fazla olması ile açıklanabilmektedir. Yaşla büyüme plağındaki bu parametreler azalmaktadır ve büyümeyi yavaşlatan ya da durduran etken ortadan kalktığında erken yaşlarda daha hızlı büyüme olurken ileri yaşlarda büyüme hızı azalmaktadır. Büyüme plağının yaşlanması (growth plate senescence) olarak adlandırılan bu olay özellikle malnütrisyon, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, nefrotik sendrom ve çölyak hastalığı gibi sistemik hastalıklara bağlı büyüme gelişme geriliğinin erken yaşta tanınıp uygun şekilde tedavi edilmesi ile hedef boyda herhangi bir sapma olmayacağı ileri sürülmektedir (47, 48).

Nakil anında fazla büyüme gelişme geriliği beklenmeyen fulminan hepatitli olgularında nakil sonrası büyümelerinin belirgin bir duraksama olmadan devam ettiği gözlemlendi. Fulminan hepatitli hastaların nakil sonrasını büyümesini inceleyen yeterli sayıda çalışma yoktur, sadece bir çalışmada bu hastalarda nakil öncesi büyüme gelişme geriliği olmasa da nakil sonrası bu hastaların morbiditesinin yüksek olması, rejeksiyon ataklarının daha sık gözlenmesi buna bağlı kullanılan steroidlerin bu hastaların büyümelerinin nakil sonrası duraksadığı ileri sürülmüştür (41).

Steroidler nakil sonrası ilk 1 yıl içindeki büyümenin yavaşlamasından sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda; kümülatif olarak yüksek doz steroid alan hastalarda özellikle ilk 1 yıl içinde boy ve ağırlık büyüme hızı düşük doz steroid alan olgulara göre düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Bartosh ve ark. (49) nakil sonrası büyüme ile kümülatif steroid dozu arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ama bu duraksamanın daha çok yüksek steroid içeren rejimlerde (5mg/kg/gün başlangıç dozu ve 3 ayda 0.1 mg/kg/gün) daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. Bizim hasta grubumuzda düşük doz steroid rejimi almasına rağmen özellikle rejeksiyon sebebiyle pulse steroid tedavisi verilmek zorunda olduğumuz hastalar ile otoimmün hepatit sebebiyle steroidi kesilemeyen hastalar (yaklaşık %20 oranında) kümülatif olarak yüksek doz steroid grubunu oluşturmaktaydı. Steroidlerin nakil sonrası büyüme üzerine etkisi Reding ve ark. (50) tarafından araştırılmıştır. Çalışmada nakil sonrası tacrolimus ve basiliximab alan (steroid-free) hastalar ile daha önce tacrolimus ve steroid alan hasta grubu ile karşılaştırmış ve steroid almayan grupta nakil sonrası büyümenin daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Saito ve ark. (51) tarafından nakil sonrası büyümesi değerlendirilen 51 bilyer atrezili olgunun, total steroid dozunun ve pulse steroid tedavi sayısının büyüme ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Buna karşın steroidlerin belirgin duraksama yapmadığı konusunda da karşı görüşler vardır. Scheenstra ve ark. (44) bütün hastalarının nakil sonrası steroid almasına rağmen ilk 2 yıl içinde hastalarının %50'sinin hedef boya ulaştıklarını göstermişlerdir. Bununla beraber 6. ay yada 1.yılda steroidin kesilmesi ile büyümenin hızlanmadığına dair yayınlarda mevcuttur.

Sonuç olarak; günümüzün en radikal ve en pahalı tedavi yöntemlerinden biri olan KC nakli çocukluk çağında sadece yaşam kurtarıcı modern bir tedavi değil, aynı zamanda çocukluk çağının olmazsa olmazı ve iyilik durumunun en iyi göstergesi olan büyümenin de devamlılığını sağlayan etkin bir tedavi yöntemidir. Nakil öncesi büyük çoğunluğunda büyüme gelişme geriliği olan dekompanse sirotik hastaların nakil sonrası hedef boya ulaşabilmeleri için erken dönemde KC nakline gitmeleri gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın nakil öncesi ağırlık Z skoru \pm SD; -1.5 ± 1.4 (aralık; $-5 - 2.3$), boy Z skoru \pm SD; ise -1.6 ± 1.3 (aralık; $-4.71 - 0.97$) idi. Olguların %33.7'sinin ağırlık Z skoru ≤ -2 SD; %43.7'sinin ise boy Z skoru ≤ -2 SD idi.

Kolestatik KC hastalığı nedeniyle KC nakli yapılan hastaların metabolik KC hastalık nedeniyle KC nakli yapılan hastalardan ağırlık Z skorunun düşük olduğu saptandı (-2 ± 1.1 , -1.1 ± 1.8 , $p < 0.05$).

İki yaşından önce nakil yapılan hastaların 2 yaşından sonra nakil yapılan hastalara göre ağırlık Z skoru düşüktü (-2 ± 1.3 , -1.2 ± 1.3 , $p < 0.05$).

Nakil sonrası 1., 3. ve 5. yıldaki ortalama ağırlık Z skoru \pm SD sırasıyla -0.7 ± 1.1 , -0.4 ± 1.1 ve 0 ± 1 idi, boy Z skoru ise -1.1 ± 1.1 , -0.6 ± 1.2 ve -0.5 ± 1.3 idi

Nakil sonrası büyümeyi etkileyen faktörler nakil yaşı (≤ 2 yaş, > 2 yaş), altta yatan KC hastalığın etiyojisi (kolestatik yada metabolik KC hastalığı), kümülatif steroid dozudur.

Nakil sonrası büyüme üzerine etkisi olmayan faktörler cinsiyet, nakil tipi, kullanılan immünsüpresif ajan, nakil sonrası gelişen cerrahi komplikasyonlar, rejeksiyon atakları ve eksplantta tümör varlığıdır.

Beşinci yıl sonunda ağırlık Z skoru -2 SD olan hasta yok iken 3 olgunun (toplam 30 olgu, %10) boy Z skoru -2 SD'nin altındaydı.

Beşinci yıl ağırlık Z ve ΔZ skoru nakil anındaki ağırlık Z skoru ile korele iken ve 5. yıl boy Z ve ΔZ skoru nakil anındaki boy Z skoru ile korele idi.

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. Haberal M. Transplantasyonun Dünü, Bugünü, Yarını. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9: 239-42.
7. 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.
8. 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.
9. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol* 2007; 46: 340-8.
10. Aydoğdu S. Çocuklarda Karaciğer Nakli. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi* 2006; 2: 55-62.
11. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 284-94.
12. Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T, Ganschow R, Bıcak T, Wilms C, et al. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation* 2005; 79: 1206-9.

13. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, Ozcay F, Moray G, Yilmaz U, et al. Pediatric Liver Transplant: Results of a Single Center Experimental and Clinical Transplantation 2008; 6: 7-13.
14. Cakir B, Kirbas I, Demirhan B, Tarhan NC, Bozkurt A, Ozcay F, et al. Fulminant hepatic failure in children: Etiology, histopathology and MDCT findings Eur J Radiol 2008 Sep 2 (E-pud).
15. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 584-8.
16. Arıkan C, Çakır M, Aydoğdu S, Kılıç M. Çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 155-161.
17. Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? *Journal of Hepatology* 2005; 42: 25-8.
18. Vilca-Melendez H, Heaton ND. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J* 2004; 80: 571-6.
19. Reding R, de Goyet Jde V, Delbeke I, Sokal E, Jamart J, Janssen M, Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary grafts. *J Pediatr* 1999;134: 280-6.
20. Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Nara M, Sugai M, Munakata H, et al. Timing for orthotopic liver transplantation in children with biliary atresia: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008; 40: 2494-6.
21. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
22. <http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=99>
23. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Haghghat M, Imanieh MH, Nikeghbalian S, et al. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3175-7.
24. <http://www.unos.org/>

25. Shouval DS, Mor E, Avitzur Y, Shamir R, Bar-Nathan N, Steinberg R, et al. Living-related donor liver transplantation for children with fulminant hepatic failure in Israel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 451-5.
26. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, et al. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 5-8.
27. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1307-14.
28. Diem HV, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, Reding R. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study in 109 recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1664-70.
29. Macrae VE, Ahmed SF, Mushtaq T, Farquharson C. IGF-I signalling in bone growth: inhibitory actions of dexamethasone and IL-1beta. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 435-9.
30. Aydoğdu S. Çocuklarda kolestaz ile seyreden cerrahi hastalıklarda transplantasyona giden yol ve sonuçları. *Çocuk Cerrahisi 2007 Kongre Kitapçığı*, 77-85.
31. Yuksekkaya HA, Cakir M, Turgor G, Baran M, Arıkan C, Yagci RV, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 803-8.
32. Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 361-7.
33. Cabré E, Gassull MA. Nutritional aspects of liver disease and transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 581-9.
34. Cabré E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 345-54.
35. Koo WW. Body composition measurements during infancy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 383-92.
36. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaud MC, Strati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649-54.

37. Neyzi O, Binyildiz P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. İstanbul Tıp Fak Mecm 1978; 41: 3-22.
38. Özen H. Malnutrisyon ve Beslenme. Güncel Pediatri 2005; 3: 85-87.
39. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. Clinical Endocrinology (Oxf) 1996; 45: 707-13.
40. Evans IV, Belle SH, Wei Y, Penovich C, Ruppert K, Detre KM, et al. Post-transplantation growth among pediatric recipients of liver transplantation. Pediatr Transplant 2005; 9: 480-5.
41. Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, Mudge C, Bacchetti P, Watson J, et al. Posttransplantation growth in pediatric liver recipients. Liver Transpl 2001; 7:1040-55.
42. Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, Vitale A, Gatti R, Montin U, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. Liver Transpl 2004; 10: 692-8.
43. Park SJ, Rim SH, Kim KM, Lee JH, Choi BH, Lee SY, et al. Long-term growth of pediatric patients following living-donor liver transplantation. J Korean Med Sci 2005; 20: 835-40.
44. Scheenstra R, Gerver WJ, Odink RJ, van Soest H, Peeters PM, Verkade HJ, et al. Growth and final height after liver transplantation during childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 165-71.
45. Viner RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long-term survivors of liver transplantation. Arch Dis Child 1999; 80: 235-40.
46. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. Pediatr Transplant 2004; 8: 255-9.
47. Nilsson O, Baron J. Impact of growth plate senescence on catch-up growth and epiphyseal fusion. Pediatr Nephrol 2005; 20: 319-22.

48. Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM. Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005; 147: 843-6.
49. Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 135: 624-31.
50. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet* 2003; 362: 2068-70.
51. Saito T, Mizuta K, Hishikawa S, Kawano Y, Sanada Y, Fujiwara T. Growth curves of pediatric patients with biliary atresia following living donor liver transplantation: factors that influence post-transplantation growth. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 764-70.

8. ÖZET

Amaç: Karaciğer nakli yapılan çocuk hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 5. yıla kadar büyümesinin ve bu büyümeye etkileyen faktörler araştırılması

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezinde Mart 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında KC nakli uygulanmış 122 çocuk hastadan çalışma kriterlerine uyan 80 olgu (%65.5) alındı. Hastaların dosya kayıtlarından; demografik özellikleri, ana tanıları, nakil tipi ve hastalığın ağırlığı ile ilgili parametreler kaydedildi. Yine dosya kayıtlarından; nakil olmadan önce (n=80), nakil sonrası 6. ayda (n=80), 1. (n=74), 2. (n=60), 3. (n=51), 4. (n=38) ve 5. (n=30) yıldaki ağırlık ve boy ölçüleri kaydedildi ve ağırlık ve boy Z skorları hesaplandı. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası büyümesi ve büyüme hızları ve bu büyümeye etki eden faktörler araştırıldı. Ayrıca 5. yıl ölçümleri olan 30 hastanın, 5. yıldaki ağırlık ve boy Z skoru ve ΔZ skoru ile bazı parametrelerin korelasyonu araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 80 hastanın nakil öncesi ağırlık ve boy Z skorlarının sırasıyla -1.5 ± 1.4 (aralık; $-5 - 2.3$), -1.6 ± 1.3 (aralık; $-4.71 - 0.97$) ($p > 0.05$). Olguların %33.7'nün ağırlık Z skoru ≤ -2 SD; %43.7'sinde boy Z skoru ≤ -2 SD idi. Kolestatik KC hastalığı nedeniyle KC nakli yapılan hastaların metabolik KC hastalıklarına göre ağırlık Z skorunun düşük olduğu saptandı (-2 ± 1.1 , -1.1 ± 1.8 , $p < 0.05$). Ayrıca yine 2 yaşından önce nakil yapılan hastaların 2 yaşından sonra nakil yapılan hastalara göre ağırlık Z skoru düşüktü (-2 ± 1.3 , -1.2 ± 1.3 , $p < 0.05$). 1., 3. ve 5. yıldaki ortalama ağırlık Z skoru \pm SD sırasıyla -0.7 ± 1.1 , -0.4 ± 1.1 ve 0 ± 1 idi, boy Z skoru ise -1.1 ± 1.1 , -0.6 ± 1.2 ve -0.5 ± 1.3 idi. Nakil sonrası büyüme üzerine cinsiyetin, nakil tipinin, kullanılan immünsüpresif ajanın, nakil sonrası gelişen cerrahi komplikasyonların ve rejeksiyon atakların etkisi olmaz iken, nakil yaşı (≤ 2 yaş ve > 2 yaş), altta yatan KC hastalığının etiyojisi (kolestatik yada metabolik KC hastalığı), kümülatif steroid dozunun etkili olduğu saptandı. Beşinci yıl ağırlık Z ve ΔZ skoru nakil anındaki ağırlık Z skoru ile korele iken ve 5. yıl boy Z ve ΔZ skorunda nakil anındaki boy Z skoru ile korele idi.

Sonuç: KC nakli; nakil öncesi duraksamış olan büyümenin devamlılığını sağlayan etkin bir tedavi yöntemidir. Büyüme gelişme geriliği olan dekompanse sirotik hastaların nakil sonrası hedef boyaya ulaşması için erken dönemde KC nakli yapılmalı ve nakil sonrası steroid kullanımı mümkün olduğunca azaltılmalıdır.

Anahtar kelimeler: kronik karaciğer hastalığı, karaciğer nakli, çocuk, büyüme,

9. ABSTRACT

Aim: To analyze the growth of the children before and after the liver transplantation until end of 5 years and find out the variables that effect the posttransplant growth.

Material and method: The study includes the 80 of 122 children (65.5%), underwent liver transplantation between March 1997 and December 2007 at Ege University Organ Transplantation Center, who met the criteria. Demographic features, primary diagnosis, type of liver transplantation and severity of the disease of the patients were recorded from the file records. Additionally, weight and height of the patients were recorded at the time of liver transplantation (n=80) and after 6th months (n=80), 1st (n=74), 2nd (n=60), 3rd (n=51) 4th (n=38) and 5th (n=30) years of the transplantation; and height and weight Z scores were calculated. Growth and growth rate of the patients before and after the liver transplantation and factors that effect them were analyzed. Additionally, correlations between some parameters and height and weight Z scores of 30 patients who had height and weight data at 5th year were investigated.

Results: Weight and height Z scores of 80 patients before the liver transplantation were -1.5 ± 1.4 (range; $-5 - 2.3$), -1.6 ± 1.3 (range; $-4.71 - 0.97$), respectively ($p > 0.05$). Before transplantation patients with cholestatic liver disease had lower weight Z score compared to patients with metabolic liver disease (-2 ± 1.1 , -1.1 ± 1.8 , $p < 0.05$). Additionally patients ≤ 2 years old had lower weight Z score than patients > 2 years old (-2 ± 1.3 , -1.2 ± 1.3 , $p < 0.05$). Weight Z score at the 1st, 3rd, 5th years after liver transplantation were 0.7 ± 1.1 , -0.4 ± 1.1 and 0 ± 1 , respectively, whereas height Z score -1.1 ± 1.1 , -0.6 ± 1.2 and -0.5 ± 1.3 , respectively. Gender, type of liver transplantation, immunosuppressive regimen and presence of surgical complications and rejection episodes do not influence the posttransplant growth. On the hand, posttransplant growth was closely associated with age (≤ 2 years, > 2 years), primary diagnosis (cholestatic or metabolic liver disease) and cumulative steroid dose. Height and weight Z scores at the 5th year were closely correlated with height and weight Z score at the time of transplantation, respectively.

Conclusion: Liver transplantation is an effective treatment modality that improves the growth which was arrested before the transplantation. Early liver transplantation would be better for decompensate cirrhotic patients with severe

growth retardation in order to achieve target length, and posttransplant steroid usage must be avoided as possible.

Key words: chronic liver disease, liver transplantation, child, growth

EK 1

Çalışmaya alınan hastaların verileri

İsim kodu	Cinsiyet	Tanı	Nakil yaşı	PELD	Child skoru	Nakil tipi	İmmün. Tipi	Steroid doz	Rej. atağı	Komp. varlığı	NÖ, 1., 3., 5., ağırlık (kg)	NÖ, 1., 3., 5., boy (cm)
G.D	Kız	OIH	127	11	8	K	Cyc A	3	-	-	25.1/37.5/42/45	127/141/149/154
S.Y	Erkek	OIH	168	7	8	K	Cyc A	3	+	-	41.5/44/45/50	148/154/165/165
E.E	Erkek	FH	168	48	9	K	Cyc A	2	-	-	48/54.5/60.8/70	161/171/183/183
G.T	Kız	MH	146	3	5	K	Cyc A	3	+	-	20.3/32/40/53	116/130/148/150
S.Ü	Erkek	FH	144	54	10	K	Cyc A	2	+	-	40.3/46.1/56	145/157/166
C.K	Erkek	KKH	61	18	10	K	Cyc A	1	-	-	18/20.6/26.6/32	108/117.5/139/145
C.Ö	Kız	KKH	9	35	11	C	Cyc A	1	+	-	7.8/11.5/13.4/20	70/80/92/107
S.Ü	Erkek	MH	123	22	10	K	Cyc A	3	+	-	37/42.5/45/65	139/148.5/164/178
G.Y	Erkek	KKH	99	14	6	K	Cyc A	2	-	-	22/23.9/27/30	110/118/130/143
Z.E	Kız	VKH	158	-5	5	C	Tac	3	+	-	45/43/51/54	146/150/158/160
B.Y	Erkek	KKH	7	34	8	C	Tac	1	-	+	7.8/13/20/25.5	70/84/105/122
D.A	Erkek	FH	120	14	5	C	Tac	2	-	-	33/49.7/64/82	140/148.5/175/181
S.Y	Kız	OIH	144	36	10	C	Tac	3	+	+	32/40/51/51	145/150/161/165
H.Y	Kız	OIH	156	28	12	K	Cyc A	3	+	-	28/34/40/41	140/149/154/158
F.L	Erkek	MH	90	51	12	C	Tac	2	-	-	36.7/20/26/38	105/120/132/140
E.A	Kız	KS	67	39	11	C	Tac	3	-	+	30/29/36/43	115/123/137/144
A.G	Erkek	FH	58	43	10	C	Tac	3	-	+	18/18.7/24/30	103/108/124/135
O.P	Erkek	MH	57	-3	7	C	Tac	3	+	+	15/18.6/21/29	87/99/113/121
N.B	Erkek	MH	10	16	9	C	Tac	1	-	-	10/12.7/17/20	71/86.3/100/108
O.M	Erkek	VKH	151	3	6	C	Tac	2	-	+	26/33/44/57	135/140/147/155
A.Y	Kız	KKH	60	22	11	K	Tac	1	-	-	15/19/25/26	94/108/120/125
B.Y	Erkek	MH	43	17	9	C	Tac	1	-	-	14/16.7/22/24	90/101/116/123
S.D	Erkek	KKH	63	34	12	K	Tac	1	-	-	16.3/21/24/24	98/118/127/137
B.K	Kız	KS	142	16	11	C	Tac	2	-	-	30/39/50/60	129/143/150/158
F.Y	Kız	MH	8	24	10	C	Tac	2	+	-	7/12/14/18	70/81/95/102

E.T	Erkek	KKH	64	5	6	K	Tac	2	-	-	16/17.8/23727	105/113/128/133
B.B	Kız	MH	10	29	14	C	Tac	1	-	-	9/13.5/19.5/22.8	72/91/110/115
Ş.E	Kız	KKH	35	3	5	C	Tac	3	+	-	12/16.4/20/20.6	90/96/110/116
M.G	Kız	KKH	11	30	13	C	Tac	1	-	+	5.9/12.3/19.5/20	63/82/105/106
D.O	Erkek	KKH	38	4	7	C	Tac	1	-	+	11/14.5/17.7	85/93/105
E.C	Kız	KKH	74	8	9	C	Tac	2	-	-	18/21/27	105/112.5/124
Ö.B	Erkek	MH	135	38	14	K	Tac	2	-	-	44/55/75	150/156/169
İ.C	Erkek	OIH	168	20	10	K	Tac	3	-	-	53/58/61	162/166/169
O.K	Erkek	FH	92	44	6	C	Tac	2	-	-	17.9/21	108/120
S.T	Erkek	KKH	42	-7	5	C	Tac	1	-	-	15/17/24	103/106/125
E.D	Erkek	MH	9	42	12	C	Tac	2	-	-	8/10.8	67/79
A.K	Kız	KKH	19	6	8	C	Tac	1	-	-	8.2/16.6	76/94
Ö.Y	Kız	OIH	120	13	9	C	Tac	3	-	-	28.5/41	140/143
U.U	Erkek	KKH	18	12	9	K	Tac	1	-	-	9.2/12	78.5/91
K.B	Erkek	KKH	6	44	13	C	Tac	1	-	-	6/12	69/79
Ş.U	Kız	FH	60	23	11	C	Tac	3	+	-	16/18.5	106/112
S.B	Erkek	KKH	90	40	14	C	Tac	3	-	-	16.5/20	105/118
H.S	Kız	MH	61	16	10	C	Tac	2	-	-	12/17	92/100
S.S	Erkek	KKH	20	16	9	C	Tac	1	-	-	10/16.5	78/91
O.U	Erkek	KKH	32	-1	5	K	Tac	1	-	-	10/13	80/87
S.A	Kız	KKH	11	43	11	C	Tac	2	-	-	6.3/11	63/76
B.A	Erkek	KKH	9	43	11	C	Tac	1	-	-	6.7/9.9	70/76
F.D	Erkek	KKH	8	27	11	C	Tac	1	-	-	6.7/8.6	69/78
E.E	Erkek	KKH	8	25	11	C	Tac	1	-	-	8/12	70/80
Z.D	Kız	MH	167	23	11	C	Tac	2	-	-	45/46	159/160
M.E	Erkek	KKH	16	19	10	C	Tac	1	-	-	7/8.5	72/76
F.B	Kız	HB	60	-1	5	C	Tac	1	-	-	18/22	1127/115
Ö.A	Kız	KKH	8	24	10	K	Tac	1	-	-	9/12	63/80
A.Y	Kız	KKH	6	43	12	C	Tac	1	-	-	5.5/12	66/76
S.K	Erkek	MH	17	32	11	C	Tac	2	+	-	8.2/13	80/84
M.B	erkek	FH	48	30	9	C	Tac	1	-	-	20/21	103/105.5

E.C	Kız	KKH	11	20	11	C	Tac	1	-	-	7.3/9.5	70/80
B.E	Kız	KKH	6	38	11	C	Tac	1	-	-	6/9	64/72
Y.D	Erkek	KKH	8	41	10	C	Tac	1	-	-	6.4/10.1	68/72
N.H	Kız	FH	32	32	10	K	Tac	2	-	-	13/14	88/90
M.S	Erkek	KKH	8	39	11	C	Tac	1	-	-	7.5/10.9	72/77
H.B	Erkek	FH	48	22	7	K	Tac	2	-	-	14/15	96/97.5
S.Ü	Kız	KS	144	16	8	K	Cyc A	2	+	-	29/34/41	126/132/141
S.A	Kız	KKH	6	23	12	C	Tac	1	-	+	7/8.9/13	70/76/83
Y.E	Erkek	KKH	8	5	5	C	Tac	1	-	-	8.5/9	76/79
E.Ç	Kız	KS	84	38	13	K	Tac	1	-	-	23/24/24	106/110/112
S.Ö	Kız	KKH	48	16	12	C	Tac	1	-	-	19/22/27/31	90/97/107/121
N.B	Kız	KKH	11	38	14	C	Tac	1	-	-	6.9/9	67/76
U.U	Erkek	KKH	72	6	1	K	Tac	1	-	-	15/17	99/103
K.D	Erkek	KKH	24	10	7	K	Tac	1	-	-	8.1/13	71/78
C.T	Kız	MH	108	5	5	C	Tac	1	-	-	24/27	104/110
A.D	Erkek	FH	42	32	10	C	Tac	1	-	-	18/21	87/91
T.Y	Kız	FH	168	38	14	C	Tac	2	-	-	48/55	166/169
B.E	Kız	KKH	6	38	11	C	Tac	1	-	-	6/7.5	65/67
Ö.A	Kız	KKH	8	29	10	K	Tac	1	-	-	7.5/8.6	71/78
S.U	Erkek	KKH	120	14	10	K	Cyc A	3	-	-	24/27/33/39	133/137/146/151
S.S	Erkek	MH	168	37	13	K	Cyc A	3	-	-	42/45	145/149
M.K	Erkek	KKH	102	32	11	C	Tac	2	+	+	21/24/27	109/113/117
N.Y	Kız	MH	44	32	12	C	Tac	2	-	-	19/23	86/94
S.E	Erkek	MH	65	30	13	C	Tac	2	-	-	18/21	99/106

Kısaltmalar: OIH: otoimmün hepatit, FH: fulminan hepatit, KKH: kolestatik karaciğer hastalığı, MH: metabolik hastalık, KS: kriptojenik siroz, VKS: viral karaciğer hastalığı, Tac: tacrolimus, Cyc A: Siklosporin, NO: nakil öncesi