

# Çocuklarda karaciğer nakli

Orkan ERGÜN\*, Murat SÖZBİLEN\*\*

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi Karaciğer Nakli Programı Öğretim Üyesi, \*\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi Karaciğer Nakli Programı Öğretim Üyesi

## Özet

Son dönem karaciğer yetmezliği olan çocukların tedavisinde özellikle son 20 yılda çok iyi sonuçlar elde edilmektedir. Burada pediatrik yaş grubunda karaciğer nakli çok önemli bir yer tutmaktadır. Starzl'ın ilk karaciğer naklini gerçekleştirdiği 1963 yılından bu yana özellikle pediatrik yoğun bakım, immünyosupresif ilaçlar ve immünyosupresyonun yönetimi, cerrahi teknik ve olanaklardaki gelişmeler ve deneyim elde edilen sonuçların da iyileşmesinde kritik role sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer nakli

## Summary

### Pediatric liver transplantation

There have been excellent results regarding the management of end stage liver disease in children in the last two decades. Pediatric liver transplantation constitutes an important aspect of the treatment. The improvements in pediatric intensive care and facilities, immunosuppressive agents and management of immunosuppressive protocols, advances in surgical techniques and technology since the first liver transplantation performed by Starzl in 1963 have played an exquisite role in achieving the best results worldwide.

**Key words:** Liver transplantation

## Giriş

1980'lere kadar karaciğer nakli uygulanan hastaların yaklaşık dörtte üçü kaybedilmekteydi. İlginç bir şekilde, bu sonuçlar cerrahi deneyimin artması ile paralel bir şekilde düzelmeye başlamekteydi. Ancak, çocuklarda erken ve geç dönem sonuçlar biraz daha iyi gözükmekteydi<sup>(27,28)</sup>. Sonuçların bu kadar kötü olmasının altında yatan en önemli nedenlerden bazıları safra yolu rekonstrüksiyonu için uygulanacak olan en iyi yöntemin tam ortaya konmaması, bazı ve birden fazla bugün için teknik hata olarak kabul edilebilecek yöntemlerin uygulanması, "beyin ölümü koşulları" dışında donörlerden sağlanan organlar, transplant sonrası dönemde hepatik disfonksiyonun tek sorumlusunun rejeksiyon olduğunun kabul edilmesi ve diğer etmenlerin araştırılmamasıydı<sup>(27)</sup>. Ancak, esas ve en önemli faktör karaciğer naklinde 1980'lerden önce kullanılan immünyosupresif tedavilerin emniyet sınırlarının yeterince geniş olmamasıydı. Transplantasyon cerrahisinde son 20 yılda elde edilen sonuçlarda günümüzde pek çok immünyosupresif protokolün temel taşı olan "kalsinörin inhibitörlerinin" kullanıma girmesinin rolü büyüktür<sup>(27,28)</sup>.

villerin emniyet sınırlarının yeterince geniş olmamasıydı. Transplantasyon cerrahisinde son 20 yılda elde edilen sonuçlarda günümüzde pek çok immünyosupresif protokolün temel taşı olan "kalsinörin inhibitörlerinin" kullanıma girmesinin rolü büyüktür<sup>(27,28)</sup>.

## KARACİĞERİN ANATOMİSİ

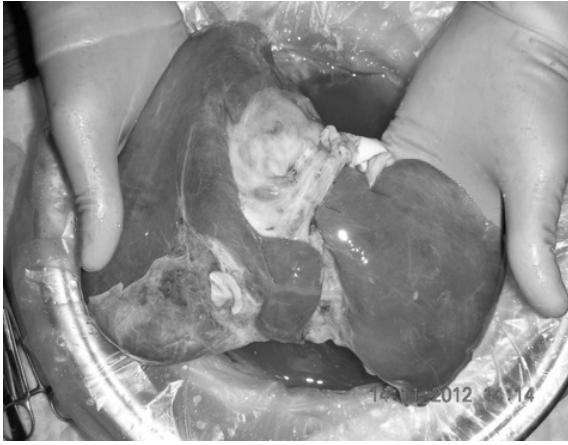
Karaciğer abdominal kavitenin sağ üst kısmında hemen diyafragmanın altında yerleşmiştir ve alt kaburgalar tarafından korunmaktadır; ancak, yenidoğanlarda sağ kaburga sınırının altında karaciğerin palpe edilmesi doğaldır. Karaciğerin makroskobik olarak sağ, sol, kaudat ve kuadrat loblara bölünmesi aslında karaciğerin segmental anatomisi ile uyumlu değildir. Karaciğer, önde safra kesesi yatağı, arkada vena cava inferiorun sol sınırı ile sağ ve sol portal ven dallarının arasında kalan plan (Cantlie çizgisi) karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Bu loblar da kabaca sağ ve sol hepatik venlerin trasesine uyacak şekilde de sektörlere ayrılırlar. Ancak, karaciğer loblarının dışarıdan görünümüne göre yapılan topografik tanımından daha öte karaciğerin segmental organizasyonunun bilinmesi transplantasyon dahil tüm majör karaciğer

**Adres:** Prof. Dr. Orkan Ergün, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi Karaciğer Nakli Programı, İzmir

**Alındığı tarih:**

**Kabul tarihi:**

cerrahisi açısından çok önemlidir (Resim 1). Caudat lob (Segment I) karaciğerin sol lobuna dahildir. Diğer segmentlerin dizilimi de saat yönündeki pozisyonlarına göre belirlenmiştir. Her segmentin kendi bağımsız damar ve safra yolları Glison kapsülünün uzantısı olan fibröz bir kılıf ile sarılmıştır. Karaciğer transplantasyonunda kullanılan parsiyel hepatektomiler bu segmental anatomiye bağlı kalınarak gerçekleştirilmektedir.



Resim 1. Karaciğerin segmental anatomisi (Cainaud' a göre).

#### Portal venöz sistem anatomisi

Portal ven splanknik yataktaki venöz kanı drene eder ve inferior mezenterik ven, superior mezenterik ven ve splenik venin birleşerek oluşturduğu bir yapıdır. Ven lümeninde valv yoktur. Portal ven ekstrahepatik mesafede sağ ve sol ana dallara ayrılır; sol dal hemen karaciğere girmeden önce caudat ve kuadrat dallarını verir. Safra kesesinin venöz drenajı sağ portal vene olmaktadır. Karaciğerin her segmentinin kendine ait bir portal dalı vardır. Portal ven anomalisi sık değildir; ancak bilier atrezi-splenik malformasyonlarda (BASM; inferior vena cava yokluğu, malrotasyon, polispleni, situs inversus) pankreasın başının önünden geçen preduodenal portal ven ile karşılaşılabilir. Ayrıca portal venin inferior vena cava ile anormal bağlantısının olması konjenital portokaval şanta yol açar (Abernety Sendromu)

#### Hepatik arter anatomisi

Hepatik arterin çölyak trunkustan çıkıp splenik ve gastroduodenal arterleri verdikten sonra sağ ve sol ana dala ayrılmış olduğu klasik anatomi toplumun

yalnızca % 60'ında bulunmaktadır. Toplumun % 25'inde sağ hepatic arter superior mezenterik arterden çıkar ve tam replase veya aksesuar arter olarak seyredebilir. Yine yaklaşık aynı benzer oranda sol lobun kısmen ya da tamamen sol gastrik arterden çıkan ve gastrohepatik omentum içinde ilerleyip hilus veya umbilikal fissür düzeyinde karaciğere girebilir. Bazen sağ ve sol hepatic arter dalları çölyak trunkustan ayrı ayrı da çıkabilir.

#### Hepatik ven anatomisi

Sağ hepatic ven karaciğerin sağ lobunu posterolateral ve anteromedial segmentlere ayırır. Sağ hepatic ven dominant olmayabilir; çünkü sağ posterolateral sektörün önemli bir kısmı kısa hepatic venler ile doğrudan vena cava inferiora boşalır. Orta hepatic ven karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Sol hepatic ven de lateral segmenti posterolateral ve anteromedial sektörlere ayırır. Caudat lobun venöz drenajı doğrudan vena cava inferiora olur. Ayrıca özellikle sağ lobun posteriorunda doğrudan inferior vena cava'ya drene olan ince duvarlı çok sayıda "dorsal" hepatic ven mevcut olup bunların sağ hepatektomi sırasında dikkatlice bağlanması çok önemlidir.

#### Safra yolları anatomisi

Sol hepatic kanal segment II, III ve IV'ü drene ederken sağ hepatic kanal segment V, VI, VII ve VIII'i drene eder. Caudat lobun (segment I) kendi safra drenajı mevcuttur. Toplumun % 78'inde hem sağ hem de sol hepatic kanala drene olur. Sağ ve sol hepatic kanallar birleşerek ortak hepatic kanalı oluşturur; sol hepatic kanal karaciğerin dışında daha uzun bir yol kateder. Toplumun % 70'inde net bir sağ-sol hepatic kanal bileşkesi mevcuttur. Safra kesesinden kelen sistik kanal dar bir açı ile ortak hepatic kanala bağlanarak koledok'u oluşturur.

#### Karaciğer nakli endikasyonları

Karaciğer nakli günümüzde akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmakta olan standart bir tedavi yöntemidir. Bazı malignitelerde (örneğin metastatik lezyonlarda), terminal karaciğer yetmezliklerinde ve özellikle transplantasyon sırasında ve sonrasında sonuç beklentisinin ve yaşam kalitesinin kötü olduğu durumlarda ise endike değildir.

Merkezlere göre değişkenlik gösterebilmekle beraber pediatrik hastalar tüm karaciğer nakillerinin % 10-25'ini oluşturmaktadır. Pediatrik karaciğer nakli endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Pediatrik Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları.**

**Kolestatik karaciğer hastalıkları**

Bilier atrezi  
Alagille Sendromu  
Sendromik olmayan bilier hipoplazi (safra yolları azlığı)  
Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC)  
Primer sklerozan kolanjit  
İdiopatik neonata hepatit

**Metabolik hastalıklar**

Alfa-1 antitripsin eksikliği  
Tirozinemi tip I  
Üre siklus defekti  
Glikojen depo hastalığı Tip IV  
Wilson hastalığı  
Kistik fibrosis  
Crigler-Najjar syndrome  
Familial hypercholesterolemia  
Hyperoxaluria

**Fulminan karaciğer yetmezliği**

Otoimmün  
Parasetamol toksisitesi  
Diğer toksik hepatitler (mantar, halotan vs)

**Hepatit/siroz**

Kriptojenik siroz  
Otoimmün hepatit  
Neonatal hepatit  
Hepatit A, B, C ve diğer  
Konjenital hepatik fibrozis

**Tümörler**

Hepatoblastoma  
Hepatoselüler carcinooma  
Sarkom

**Hemanjiendothelioma**

**Hemakromatozis**

**Budd-Chiari**

**Total parenteral beslenme**

Kısa bağırsak sendromu

davisinin önemine yönelik olarak veriler son derece iyi ortaya konmuş olsa da halen pratikte hastaların palyatif Kasai operasyonu için deneyimli merkezlere yönlendirilmesi çok gecikmektedir; Kliniğimizin deneyiminde bu süre ortalama 65 gündür. Zamanında gerçekleştirebilmesi halinde bu hastalar operasyondan yarar görebilecekleri halde gecikme nedeni ile ilerlemiş karaciğer hasarı sonucu Kasai operasyonu başarısız olabilmektedir. Başarılı etkileyen bir diğer faktör de Kasai operasyonunun deneyimli merkezler ve cerrahlar tarafından uygulanmasının kaçınılmaz olduğudur. Zira, özellikle ülkemiz koşullarında, transplantasyon cerrahisi ile uğraşanların en önemli ve üzücü gözlemlerinden birisi de aslında uygulanmış olan Kasai operasyonlarının bir bölümünün usulüne uygun yapılmamış olduğudur (*Kişisel iletişim ve veri paylaşımı*).



**Resim 2: Bilier atrezi-splenik malformasyon (BASM) nedeni ile transplantasyon yapılan bir hastanın intraoperatif görünümü: situs inversus totalis, malrotasyon, inferior vena cava yokuğu, polispleni (a) ve preduodenal portal ven (b) ile birlikteliği mevcut.**

(a) polispleni



(b) preduodenal portal ven (ok ile işaretli).

**Kolestatik karaciğer hastalıkları**

İki yaşından küçük çocuklarda karaciğer transplantasyonu gerektiren durumların % 75'ini kolestatik hastalıklar oluştururken, 2-15 yaş arası karaciğer transplantasyonlarının % 42'si yine kolestatik hastalıklar nedeni ile uygulanmaktadır <sup>(2,13)</sup>. Çocukluk çağının kolestatik hastalıklarının başında bilier atrezi yer almaktadır ve pediatrik yaş grubunda karaciğer nakli uygulanan hastaların % 50'sini bilier atrezili hastalar oluşturmaktadır (Resim 2 a,b). Her ne kadar tüm dünya üzerinde bilier atrezinin erken tanı ve te-

Alagille Sendromu, non-sendromik bilier atrezi, progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) gibi kolestatik karaciğer hastalılarında siroz, portal hipertansiyon, malnutrasyon, büyüme gelişme geriliği ve tüm tıbbi tedavi ve diversiyona yanıtız kaşıntı gelişmesi transplantasyon endikasyonudur.

### Metabolik karaciğer hastalıkları

Metabolik karaciğer hastalıkları pediatrik karaciğer transplantasyonu endikasyonları içinde 2. en sık karşılaşılan durumdur <sup>(12)</sup>. Metabolik hastalıklar 2 yaş öncesi % 9 sıklıkta nakil endikasyonu nedeni olurken 2-15 yaş grubunda bu nedenle karaciğer nakli gerektiren hastaların oranı % 26'ya kadar yükselmektedir <sup>(2)</sup>.

Metabolik karaciğer hastalıkları içerisinde siroza ilerleyen bozuklukların başında *α-1 Antitripsin yetmezliği* gelmektedir. Bu hastaların % 50-70'inde zaman içerisinde siroz gelişse de bunların % 20-30'una transplantasyon gerekmektedir. *Tirozinemi* de transplantasyon endikasyonları içinde önemli bir yer tutar. Son yıllarda tirozineminin tedavisi nitisinone'un (NTBC) devreye girmesi ile büyük bir aşama kaydetmiştir. NTBC, toksik metabolitlerin birikimini önlemek ve hızlı bir klinik düzelme sağlamaktadır. NTBC tedavisine yanıtız, yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuş veya hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi söz konusu olan hastalarda transplantasyon zorunlu olmaktadır. Metabolik hastalıklardan bir diğeri olan *üre siklus defektlerinde* hastalarda tekrarlayan hiperamonemi krizleri sonucunda mental retardasyon ile sonuçlanan ağır nörolojik hasar meydana gelmektedir. Her üç hastalık için de karaciğer transplantasyonu sadece yaşam kurtarmakla ya da arzu edilmeyen klinik komplikasyon ve sonuçları önlemekle kalmaz hem de altta yatan hastalığın da ortadan kaldırılmasına olanak sağlar. Bu nedenle bu hastalarda transplantasyon kararı karaciğer nakli için kontrendikasyon oluşturacak klinik durumlar gelinmeden önce alınmalıdır.

*Kistik fibrozisli* hastaların yaklaşık dörtte birinde siroz ve portal hipertansiyon gelişir. Kistik fibrozisin özelliği karaciğer yetmezliğinin geç dönemde gelişmesidir; ancak, portal hipertansiyon ve varis kanaması ciddi ve tekrarlayan bir sorundur. Bu hastalarda son dönem karaciğer yetmezliği gelişmeden önce (pulmoner fonksiyonlar henüz korunuyorken) nakil olasılığı değerlendirilmelidir.

*Glikojen depo hastalığı Tip I* genellikle uygun tıbbi ve diyetetik tedaviye yanıt verir; transplantasyon yalnızca yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ya da hepatik adenomaların geliştiği olgularda endikedir. Glikojen depo hastalığı Tip III ve Tip IV ise daha hızlı bir şekilde siroza ilerleyebilir ve karaciğer yetmezliği sonucu nakil endikasyonu oluşturabilir.

### Karaciğer tümörleri

Karaciğerde fonksiyon bozukluğu yaratan ve rezeke edilemeyen benign tümörleri ve rezeke edilemeyen/kemoterapiye yanıtız, ekstrahepatik yayılımı olmayan malign tümörleri (hepatoblastoma ve hepatoselüler karsinom) transplantasyon için olası endikasyonlardır. Malignite nedeni ile transplantasyon uygulanan hastalar tüm hastaların % 3-6'sını oluşturmaktadır <sup>(2)</sup>. Hepatoblastoma'da Pretext evreleme sonrası primer rezeksiyon ya da adjuvan kemoterapi sonrası tam rezeksiyon uygulanamayan ve ekstrahepatik yayılımı olmayan hepatoblastomlar ile Pretext Evre IV hastaların içinde olduğu özel bir subgrup hastada karaciğer transplantasyonu tedavinin bir parçası olmaya başlamıştır <sup>(26,30)</sup>.

Rezeke edilemeyen safra yolları rabdomyosarkomu da potansiyel olarak transplantasyon ile tedavi edilebilir olsa da genellikle tümörün yayılımı ve ekstrahepatik metastazların varlığı nedeni ile çoğu kez mümkün olamamaktadır.

### Yenidoğanlarda karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu teknik olarak yenidoğanlarda da uygulanabilmektedir. Yenidoğan döneminde gelişen karaciğer yetmezliği yüksek mortalitesi ve transplantasyon sonrası sonuçların daha kötü olması nedeni ile özel bir kategoride değerlendirilmelidir. Özellikle hemokromatosis nedeni ile akut karaciğer yetmezliği gelişen yenidoğanlar bu yaş grubunun en önemli hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Hemokromatosis nedeni ile intrauterin karaciğer yetmezliği gelişen bu hastalar doğumdan itibaren son dönem kronik karaciğer yetmezliği ile akut bir tablo ile başvururlar. Yenidoğanlarda diğeri bir akut karaciğer yetmezliği nedeni de perinatal dönemde karşılaşılan Herpes veya Enterovirus infeksiyonlarıdır. Karaciğer yetmezliği tablosunda olan yenidoğanlar derin bir immunsupresyon altındadır; hızla sepsis ve çoklu

organ yetmezliği kliniği gelişir<sup>(21)</sup>. Bu hastalarda destek tedavi son derece güç olup hızlı bir mortalite söz konusudur.

Transplantasyon adayı olan yenidoğan karaciğer yetmezlikli hastalarda alıcı ve verici arasındaki karaciğer boyut uyumsuzlukları nedeni ile küçültülmüş karaciğer greftleri kullanılmaktadır. Her ne kadar yenidoğanların transplante edilen organlara immuntoleransı daha iyi olsa da yenidoğan döneminin özelliği olan immun yetersizlik ve rejeksiyonu önlemek için kullanılan immunsupresiflerin kombine etkisi bu hastalarda infeksiyon kökenli komplikasyonlara artmış bir eğilim yaratır. Bunun yanı sıra, yenidoğan transplantasyonu sonrası vasküler tromboz en önemli cerrahi sorun olup mortaliteyi doğrudan etkiler.

### Destek (auxiliary) karaciğer nakli

Destek karaciğer nakli özel bir nakil tipi olup hastanın karaciğerinin yerinde bırakılarak canlı donörden alınan greftinin nativ karaciğere destek amacı ile alıcıya transplante edilmesidir. Bu tür karaciğer naklinin en temel endikasyonu nativ karaciğerin zaman içerisinde spontan ya da destek tedavi ile toparlama potansiyeli olmasıdır. Destek karaciğer nakli akut ya da subakut fulminan karaciğer yetmezliği halinde düşünülebilecek seçeneklerden birisi olup (ör. Parasetamol intoksikasyonu) bu durumda büyük bir greft gerekecektir. Hastanın kendi karaciğeri toparladıktan sonra ya destek karaciğer tekrar cerrahi olarak çıkartılır ya da immunsupresyon aşamalı olarak kesilir ve transplante edilmiş greft kronik rejeksiyona bağlı olarak atrofiye gider. Karaciğer hastalığının geri dönüşümsüz olduğu aşamada kontrendikedir. Destek karaciğer nakli ile yaşam oranları konvansiyonel transplantasyona göre biraz daha düşüktür.

Destek karaciğer nakli karaciğerin fonksiyonel olarak normal ancak metabolik olarak bozuk olduğu Crigglers Najjar Tip I'de de (glukronil transferaz eksikliği) uygulama alanı bulabilir. Bu hastalar fototerapiye bağımlı yaşayan yaşam kaliteleri bozuk hastalardır. Burada fonksiyonel olarak normal olan karaciğerin eksik enzim nedeni ile bilirubini konjuge edememesinden doğan sarılık ve bunun yarattığı ekstrahepatik sorunlar (safra taşları, karın ağrısı, diyare, kusma, ateş, yutma güçlüğü gibi) genellikle lateral segmentin yeterli olacağı destek karaciğer nakli ile giderilebilir

<sup>(13)</sup>. Ancak, Wilson hastalığı, tirozinemi gibi nativ karaciğerde hepatoselüler karsinom gelişme potansiyeli yüksek metabolik karaciğer hastalıklarında bu tip bir karaciğer nakli kontrendikedir<sup>(13)</sup>.

### Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği fulminan hepatit tablosu ya da altta yatan metabolik bir hastalığın sonucunda ortaya çıkabilir. Her ne şekilde olursa olsun bu hastalar zaman kaybedilmeden transplantasyon altyapısı olan merkezlere yönlendirilmelidir; aksi halde hızla ölüm ile sonuçlanabilecek bir klinik tabloya doğru ilerlemesi söz konusu olabilir. Çok kıymetli olan zaman stabilizasyon ve aynı zamanda potansiyel donör havuzunun gözden geçirilmesi ve hazırlanması için kullanılmalıdır. Klinik durumun çok hızlı bozulması acil transplantasyon öncesinde etyolojiye yönelik tanının ortaya konmasını son derece güçleştirir. Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu'nun bir çalışmada akut karaciğer yetmezliği tablosunda gelen hastaların % 49'unda nedenin tam olarak belirlenemediği, ve akut karaciğer yetmezliği nedeni ile acil karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda 1 ve 5 yıllık yaşam oranlarının bilier atrezi nedeni ile transplantasyon uygulanmış olan hastalara göre daha düşük olduğunu (AKY: % 73 ve % 59; BA: % 89 ve % 78) göstermiştir<sup>(10)</sup>.

Akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenleri arasında viral hepatitler, ilaç toksisiteleri (Ör. Parasetamol toksisitesi), toksinlere maruz kalma (Ör. Mantar zehirlenmeleri) ya da altta yatan ancak daha önceden bilinmeyen metabolik bir hastalığın varlığı sayılabilir. Daha öncesinde herhangi bir kronik karaciğer hastalığı bulunmayan bir hastada karaciğer hasarı bulgularının varlığı, INR (International normalized ratio) > 1.5 (+ ansefalopati) veya INR > 2.5 (+/- ensefalopati) olması halinde akut karaciğer yetmezliğinden bahsedilir<sup>(25)</sup>. Çocuklarda Evre III hepatik koma (Bkz. Tablo 2; çocuklarda hepatik ensefalopati evreleri), persistan koagülopati (protrombin zamanı >40 sn ve INR >4) ve geri dönüşümsüz beyin hasarının olmaması (hipoglisemi veya serebral ödem nedeni ile) transplantasyon endikasyonudur.

Akut karaciğer yetmezliğinin en önde gelen komplikasyonları arasında hepatik ansefalopati, serebral ödem ve kafa içi basıncının artması sonucu serebral

**Tablo 2. Çocuklarda hepatik ensefalopati evreleri\*.**

Evre	Klinik bulgu	Refleksler	Nörolojik bulgular	EEG değişiklikleri
0	Yok	Normal	Yok	Normal
I	Bebek/İnfant: Ağlama, huy değişiklikleri, uyku düzeninde değişikliklik, aileye göre çocuğun olduğundan farklı davranması  Büyük çocuk/adolesan: Konfüzyon, oryantasyon/dikkatte bozulma, unutkanlık	Normal veya hiperrefleksik  Normal	Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir.  Tremor, apraksi, yazının bozulması	Normal veya teta ritminde yavaşlama Trifazik dalgalar
II	Bebek/İnfant: Ağlama, huy değişiklikleri, uyku düzeninde değişikliklik, aileye göre çocuğun olduğundan farklı davranması  Büyük çocuk/Adolesan: Uykuya meyil, uygunsuz davranışlar, Basit emirlere yanıt verebilir	Normal veya hiperrefleksik  Hiperrefleksik	Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir  Disarti, ataksi	Anormal yaygın yavaşlama, trifazik dalgalar
III	Bebek/İnfant: Uykuda derinleşme (ancak uyandırılabilir), uygunsuz hareketler  Büyük çocuk/Adolesan: Stupor, Basit emirlere hala yanıt verebilir	Hiperrefleksik  Hiperrefleksik, Babinski (+)	Uygun bir değerlendirme yapmak mümkün olmayabilir  Rijidite	Anormal yaygın yavaşlama, trifazik dalgalar
IV	Bebek/İnfant: IVa: Komatöz, ağırlı uyarana yanıt (+) IVb: Ağırlı uyarana yanıt (-)  Büyük çocuk/Adolesan: IVa: Komatöz, ağırlı uyarana yanıt (+) IVb: Ağırlı uyarana yanıt (-)	Refleks yok  Refleks yok	Deserebre / dekortike  Deserebre / dekortike	Anormal, çok yavaş, delta aktivite

\* *The Pediatric Transplant Manual 2nd edition (Management of abdominal transplant surgery; Eds: Lisa Remaley, Bill McGhee, Jorge Reyes, George Mazariegos): Acute liver failure in pediatric Patient, pp:10-29 (Copyright 2009, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC Health System)*

herniasyon, nöbet, koagülasyon faktörlerinin sentez kusuruna ve trombositopeniye bağlı kanama diyatezinin yanında kardiyak (hipotansiyon, aritmi), pulmoner (ventilasyon kusuru, hipoksi, hiperkapni, pulmoner ödem ve solunum yetmezliği), renal (akut tübüler nekroz, yetmezlik, hepatorenal sendrom), hipoglisemi (glikojen depolarının boşalması ve glukoneojenezin bozulması), asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri gibi yaşamı tehdit eden sorunlar sayılabilir <sup>(24)</sup>.

### Adayın değerlendirilmesi

Karaciğer nakli gerektirecek bir hastalığı olan aday uzman bir ekip tarafından değerlendirmeye alınır. Bu uzman ekip içerisinde kimlerin yer alması gerektiği 13/02/2012 tarihli ve 6157 sayılı onay ile yürürlüğe girmiş olan Organ Nakli Merkezleri Yönergesinin 22. Maddesinde açık olarak belirtilmiştir. Merkezimizde karaciğer nakil adaylarının değerlendirilmesi karaciğer transplantasyonundan sorumlu cerrahlar (bir genel cerrah ve bir çocuk cerrahı), erişkin ve pediatrik he-

patologlar, radyolog, hepatopatolog, infeksiyon hastalıkları uzmanı, mikrobiyoloji uzmanı, psikiyatrist, organ nakli koordinatörünün çekirdek olarak bulunduğu bir konsey tarafından yürütülmektedir.

### Kronik Karaciğer Yetmezliğinde Hastaların Değerlendirilmesi ve Transplantasyonun zamanlaması

Kronik karaciğer hastalığı sonucu siroz ve buna bağlı portal hipertansiyonu dahi olan çocuklarda karaciğer fonksiyonları uzun bir süre kompanse kalabildiğinden bu hastalarda karaciğer nakli için en uygun zamanlamasının belirlenebilmesi kimi zaman zor olabilir. Kronik hepatik ansefalopati, assit, kaşıntı ve tekrarlayan varis kanamalarının varlığı hastanın transplantasyona yönlendirilmesi için önemli klinik bulgu ve sorunlardır. Tüm bunların yanısıra, çocukluk çağında psikososyal gelişimin etklenmesi ve gelişimsel motor becerilerin bozulması da transplantasyon kararı alınmasında rol oynayan önemli parametrelerdir; za-

manında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu ile bu parametrelerde hızlı düzelme sağlanabilir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan çocukların komplikasyonlar gelişmeden ve bu komplikasyonlar hasta ve ailelerinin yaşam kalitelerini ve gelişimsel süreçlerini etkilemeden transplantasyona yönlendirilmelidir.

Kronik karaciğer hastalığı nedeni ile transplantasyon gerekliliğinin/zorunluluğunun objektif kriterler ile değerlendirilebilmesi için bazı skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır. Bunlar Child Pugh, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ve PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease; 12 yaş altı için) Skorlarıdır.

Child Pugh skorlama sisteminin geliştirilmesinde asıl amaç her ne kadar kronik karaciğer hastalığında mortaliteyi belirlemek olsa da transplantasyon kliniklerinde sirozu olan hastalarda prognozu tahmin etmek, dolayısı ile de tedavi planlamasını ve transplantasyon gerekliliğini belirlemede fikir vermesi açısından çok önemlidir (Tablo 3).

**Tablo 3. Child Pugh Sınıflaması.**

Kriter	1 puan	2 puan	3 puan
Bilirubin (mg/100 mL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/100 mL)	>3,5	3-3,5	<3
Assit	Yok	Kontrolü kolay	Kontrolü zor
Ensefalopati	Yok	Minimal	İleri
Nutrisyon	Mükemmel	İyi	Yetersiz

	(A) İyi risk	(B) Orta risk	(C) Kötü risk
<b>Puanlama</b>	<b>5 - 6</b>	<b>7 - 9</b>	<b>10 - 15</b>
1 yıllık yaşam	% 100	% 81	% 45
2 yıllık yaşam	% 85	% 57	% 35

MELD skorlama sistemi 2002 yılından beri karaciğer nakli adayları kronik karaciğer hastalığı bulunan erişkin ve 12 yaş üzeri hastalarda kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde hastanın serum kreatinin düzeyi, Protrombin zamanı için INR (International Normalized Ratio) ve bilirubin değerlerinin esas alındığı matematiksel bir formül ile [ $MELD=3.8 \log e \text{ (total bil.)} + 11.2 \times \log e \text{ (INR)} + 9.6 \times \log e \text{ (kreatinin)}$ ] 3 ay içinde gelişebilecek mortalite riski hesaplanmaktadır (Tablo 4). MELD skoru ne kadar yüksekse beklenen mortalite o kadar yüksek olmaktadır. Bu skorun hesaplanmasında verilen karmaşık hesaplamaların inter-

net ortamında [www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com) veya "Organ Procurement and Transplantation Network" (OPTN; [www.optn.transplant.hrsa.gov](http://www.optn.transplant.hrsa.gov)) web sitelerinden MELD hesap makinası kullanılarak otomatik olarak yapılması mümkündür. Hasta değerleri kutucuklara girildiğinde MELD puanı sistem tarafından otomatik olarak hesaplanmaktadır.

**Tablo 4. MELD puanlamasına göre hastanede yatmakta olan hastalarda 3 ay içinde ölüm riski.**

Meld Puanı	Beklenen Mortalite
40 ve üzeri	% 71.3
30-39	% 52.6
20-29	% 19.6
10-19	% 6
< 9	% 1.9

PELD skoru 12 yaşın altındaki hastalar için kullanılmaktadır ve MELD sisteminden farklı olarak pediatrik yaş grubu için çok önemli olan nutrisyon ve büyüme-gelişme ile ilgili parametreleri de dikkate alır. Bu skorlama sisteminde kreatinin değeri kullanılmaz; ancak, hastanın albümin, gelişme geriliği skoru ve bekleme listesine girdiği yaşı sorgulanmaktadır. PELD sistemi de puanın hesaplanmasında  $PELD=[4.80 \text{ [Ln serum bilirubin (mg/dL)]} + 18.57 \text{ [Ln INR]} - 6.87 \text{ [Ln albumin (g/dL)]} + 4.36 \text{ (<1 yaş)} + 6.67 \text{ (gelişme geriliği)}]$  gibi karmaşık bir formül kullanılmaktadır; ancak yine internet ortamından yukarıda verilen adreslerden kutucuklara hasta değerlerini girerek otomatik olarak PELD puanını hesaplamak mümkündür. PELD denkleminde parametrik olarak yer almayan hepatopulmoner sendrom, metabolik hastalıklar ya da karaciğer tümörlerinin varlığında ek puan hastanın PELD puanına eklenir.

PELD skoru -11 ile 6 arasında seyreden çocuklarda bekleme listesinde 1 yıllık beklenen yaşam oranı % 86.8 iken 7-17 arasında % 76.3, 17'nin üzerindeki puanlarda ise % 65 civarında bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Dolayısı ile, PELD puanı 17'nin üzerinde olan hastaların üçte biri transplantasyon uygulanmadığı takdirde bir yıl içerisinde kaybedilmektedir. PELD skoru transplantasyon gereksiniminde önceliği ve aciliyeti belirlemeye yönelik bir skorlama sistemidir. Transplant sonrası yaşam oranlarını belirlemede PELD skorunun bir belirleyiciliği bulunmamaktadır<sup>(5,15)</sup>.

Çocukluk çağında hastanın nutrisyonel durumu transplant öncesi ve sonrasında sonuçları doğrudan etkile-

mektedir. Özellikle çocukluk çağında karaciğer nakli gerektiren hastalıkların başında kolestatik karaciğer hastalıklarının önemli bir yer tuttuğu hatırlanacak olursa bu hastalardaki yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğunun yaratacağı beslenme bozukluğu büyüme ve gelişmeyi belirgin şekilde etkilemektedir. Bu hastalarda transplantasyon öncesinde nutrisyonel durumun düzeltilmesi transplantasyon sonrası yaşam oranlarını arttırdığı gibi infeksiyon ve cerrahi komplikasyon oranlarını da azaltmaktadır<sup>(16)</sup>.

Karaciğer nakline aday hastalar Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi (UKM)'ne bildirilir. Uygun bir organ bulunması halinde hastanın bekleme süresinden çok yukarıda bahsedilmiş olan puanlama sistemine bağlı kalmak üzere tıbbi aciliyeti göz önüne alınır. Kadaverik organ dağıtımı da UKM aracılığı ile yürütülür.

Kadaverik donörden alınan bir karaciğerin alıcıya en fazla 12-14 saat içerisinde nakledilmesi gerekmektedir. Karaciğerin uygun saklama koşullarında iskemi süresi 24 saati geçmemelidir.

### Donör seçimi

Transplante edilecek karaciğerin uygun ve yeterli bir parankim hacmine sahip olması gerekmektedir. Karaciğerin preservasyon incinmesi, teknik sorunlar, veya kadavra donörler için primer hastalığı, organın travmaya maruz kalıp kalmadığı, yoğun bakımda uygulanan tedavinin etkileri sonucunda oluşabilecek hepatosit/parankim kayıplarını dikkate almak gerekir. Transplante edilecek greftin alıcının vücut ağırlığının % 1-3'ü oranında olması ideal kabul edilmektedir; bu oranın % 0.6'nın altında olması ise greftin ve hastanın sağkalımı açısından olumsuz bir durum oluşturabilir. Çok merkezli çalışmalar pediatrik kadaverik donörden karaciğer alan çocuk hastaların greft sağkalımlarının 18 yaşından büyük kadaverik vericilerden karaciğer alan çocuk hastalara göre çok daha iyi olduğunu göstermektedir<sup>(1,14,19)</sup>.

Bu verilerin ışığında çocuk hastalara öncelikle çocuk kadaverik donörlerin karaciğerlerinin kullanımının daha mantıklı olduğu gözükmektedir; ancak pediatrik donörlerin sayısının dünyada ve özellikle Ülkemizde bu gereksinimi karşılamada son derece yetersiz olduğu göz önüne alınacak olduğunda erişkin kadavra

karaciğerlerinin çocuk hastalarda bölünerek kullanılması ihtiyacın karşılanmasında daha gerçekçi olacaktır. Bölünerek kullanılması planlanan kadaverik karaciğerlerde donör seçim kriterleri 1) 15-50 yaş aralığı, 2) >40 kg, 3) daha öncesinde karaciğer hasarı/hastalığı olmaması, 4) karaciğer fonksiyon testlerinin normalin 2-5 katından daha yüksek olmaması, 5) greftin makroskopik görünümünün normal olması, 6) hemodinamik olarak stabil olmasıdır<sup>(8)</sup>.

Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda ise verici genellikle anne ya da babadan seçilmekle birlikte kan grubu uyumsuzluğu, yandaş hastalık ya da sorunların varlığı halinde Ülkemizde yasal olarak 4. derece akrabalığa kadar kan bağı olanların donör olmasına izin verilmektedir. Akriba dışı canlı vericilerde ise Sağlık Bakanlığı etik kurul onayı aranmaktadır. Canlı donör olabilmek için ABO uyumuna bakılmakta ve vericinin 18-55 yaş aralığında olması önerilmektedir<sup>(23)</sup>. Vericinin tıbbi ve psikolojik/psikiyatrik bir engelinin olmadığı ve gönüllülük durumu (baskı altında olmadan verici olmayı istemesi) transplantasyon ekibi dışındaki konunun uzmanları tarafından değerlendirilir. Ardından vericinin vasküler anatomisinin Doppler ultrasonografi ve anjio-tomografi ile değerlendirilmesi, karaciğer hacimlerinin hesaplanmasının ardından (kurumumuzda) konsey kararı ile verici olup olmayacağına karar verildikten sonra cerrahi planlaması yapılır. Canlı vericili programlarda donör emniyeti ve sağlığı birinci derecede önemli bir husustur.

### NAKİL CERRAHİSİ

Günümüzde karaciğer nakillerinin çok önemli bir bölümü ortotopik karaciğer naklidir; hastalıklı karaciğer yerinden çıkartılır ve kadaverik/canlı vericiden elde edilen karaciğer çıkan karaciğerin yerine yerleştirilir. Operasyonun en önemli ve önceden tahmin edilmesi zor olan kısımlarından ilki ve belki de en sıkıntılı olanı alıcıda hastalıklı karaciğerin yerinden çıkartılmasıdır (alıcı hepatektomisi). Primer hastalığa bağlı olarak daha önce geçirilmiş olan cerrahi(ler) sonucu oluşan vaskülarizasyonu zengin adezyonlar, skar dokuları, portal hipertansiyonun varlığı, daha önce geçirilmiş bakteriyel peritonit atakları gibi faktörler alıcı hepatektomisinin süresinin uzamasına, cerrahi sırasında intestinal perforasyonlara ve kanamalara yol açabilir. Bunların yanısıra, son dönem karaciğer hastalığında koagülasyon faktörlerinin eksikliği, trombositopeni



ve portal hipertansiyon hastalarda kanamaya eğilim yaratmaktadır. Uzun süren operasyonda hipoterminin eklenmesi koagülopatinin daha da derinleşmesine yol açar. Bu nedenle hastanın anestezi uzmanları tarafından çok iyi monitorize edilmesi, kanama bozukluğunun dinamik olarak (ör. Tromboelastogram ile) değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin yerinde ve zamanında alınması ile transfüzyon gereksinimleri belirgin ölçüde azaltılabilir.

Konvansiyonel hepatektomi tekniğinde karaciğere giden portal ve hepatik arteriyel kan akımının kesilmesinin yanında gövdenin alt kısmından (ekstremiteler ve renal venler de dahil) gelen caval akım da total klempe edilerek kesilmektedir. Bu yöntemde anhepatik süreç olarak adlandırılan kan akımlarının kesilmesinden itibaren başlayan ve transplante edilen karaciğere portal ve caval akımların geri verilmesine kadar geçen sürede kalbe olan venöz dönüşte önemli bir kesinti söz konusu olmaktadır. Bu da anhepatik sürecin hemodinamik açıdan yönetiminde çok dikkatli olmayı gerektirmektedir. Alıcı hepatektomisinin "Piggyback" yöntemi ile yapılması halinde intrahepatik vena cava da tümüyle serbestleştirildiğinden (caval preservasyon tekniği) anhepatik süreçte yalnızca portal ve hepatik arteriyel kan akımı kesilmekte, caval akım ve dolayısı ile kalbe venöz dönüşün önemli ölçüde korunabilmesi söz konusu olabilmektedir (Resim 3). Bu yöntem ayrıca portal akımın kesilmesine rağmen mezenterik kan akımının daha önceden oluşmuş olan kolateraller ile vena cava'ya ve dolayısı ile kalbe dekomprese olmasına olanak sağlamaktadır. Piggyback yöntemi ilk kez Roy Calne tarafından tanımlanmış ancak Tzakis ve arkadaşları tarafından popülerize edilmiştir<sup>(6,32)</sup>.



**Resim 3. Piggy-back hepatektomi; retrohepatik v. cava inferior tamamen iskeletize edilmiş hali.**

Transplante edilcek olan karaciğer bütün bir karaciğer ise (kadaverik donörden) vena cava inferiorun intrahepatik kısmı alıcının çıkartılan karaciğerinin içinde bırakılabilir. Ancak, canlı vericili ya da "split" (kadaverik karaciğerin bölünerek iki ayrı alıcı için kullanılması) yöntemi ile uygulanacak bir transplantasyon söz konusu ise alıcının vena cava inferior'u yerinde bırakılarak yeni karaciğer cava'ya (ya da alıcının hepatik venlerine) anastomoz edilmek zorundadır. Organ nakli merkezimizdeki standart uygulamamızda kadaverik karaciğer nakillerinde intrahepatik vena cava da karaciğer ile birlikte "enbloc" çıkartılır ve tam karaciğer infra- ve suprahepatik vena cava anastomozu ile ortotopik pozisyonda transplante edilir. Canlı vericili (ya da split) nakillerde ise "piggyback" yöntemi ile caval akım korunarak transplantasyonun tamamlanması tercih edilen yöntemdir. Pediatrik nakillerde geniş ve etkin bir venöz akım elde etmek amacıyla transplante edilen karaciğerin hepatik venöz anastomozu alıcının hepatik venlerinin konflüansına yapılır. Hepatik venöz drenajın yeterli olmaması greftin şişmesine, vasküler rezistansın artmasına ve sonuçta hepatik giriş akımının trombozu ile greft kaybına kadar giden olaylar zincirine yol açabilir<sup>(29)</sup>.

Transplante edilen karaciğerin implantasyonunda önce sırası ile vena cava anastomoz(lar)ı ve portal ven anastomozu tamamlanır. Bu aşamada vena cava klempleri kaldırılarak ve portal ven açılarak transplante edilen karaciğere kan akımı yeniden sağlanır ve böylelikle soğuk iskelet sonlandırılmış olur. Ardından hepatik arter anastomoz(lar)ı tamamlanır. Merkezimizde hepatik arter anastomozu (kadaverik ya da canlı vericili olmasından bağımsız olarak) mikrocerrahi yöntemler kullanılarak mikroskop altında gerçekleştirilmektedir. Arter anastomozu da tamamlandıktan sonra intraoperatif Doppler ultrasonografi ile tüm vasküler anastomozlarkı akım ve greftin beslenmesi kontrol edilir. Herhangi bir sorun olmadığından emin olunduktan sonra en son olarak safra anastomozları gerçekleştirilir. Daha önce safra yolu sorunu olmayan alıcılarda kadaverik transplantasyonlarda kanal kanala (duct-to-duct) koledoko-koledokostomi ile safra yolu bütünlüğü sağlanabilirken canlı vericili pediatrik nakillerde safra yolu anastomozunda uyguladığımız yöntem Roux-en-Y hepatikojejunostomidir. Daha önce Kasai operasyonu geçirmiş bilier atrezili hastalarda eğer uygunsuzsa daha önce kullanılmış olan Roux-Y bacağı safra yolu rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir. Aksi

halde 40-50 cm'lik bir jejunal Roux-Y hazırlanarak retrokolik olarak hepatikojejunostomi ile safra drenajı sağlanır (Resim 4).



Resim 4. Sol lateral segment; (a) Vena cava inferior, (b) hepatik ven anastomozu, (c) Roux-Y hepatikojejunostomi ile tamamlanmış safra yolu anastomozu.

## NAKİL SONRASI SÜREÇ VE SORUNLAR

Nakil sonrasında hastalar pediatrik yoğun bakıma transfer edilirler ve gereğinde ventilatöre bağlı tutularak 24-48 saat içerisinde ekstübe edilirler. Kurumumuzda hastaların yoğun bakım yatışları ortalama 2-4 gündür. Hastanın primer sorunu, acil koşullarda nakile alınıp alınmadığı ya da postoperatif erken komplikasyonların varlığı yoğun bakım yatış sürecini etkileyebilir. Postoperatif 1. gün Doppler ultrasonografi ile hepatik arter, portal ve hepatik venlerin akımları değerlendirilir. Geniş insizyon nedeni ile ağrı yönetimi erken postoperatif bakımda önemli bir yer tutar. Hastanın sıvı dengesinin, vital bulgularının çok yakından izlenmesi gerekir. Hastanın durumunun izin verdiği ölçüde mümkün olan en erken sürede (kurumumuzda yaklaşık 36-48 saat içinde) enteral beslenmeye geçilmelidir.

Transplantasyon sonrası iyi çalışan bir greftte karaciğer fonksiyon testleri, bilirubinler ve INR düzelme eğiliminde olacaktır. Postoperatif bir komplikasyonun varlığında karaciğer enzimlerinin yükseldiği, değişken ateş ve letarji tablosunun eşlik ettiği özgün olmayan semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomların varlığında ampirik bir tedaviye başlamak yerine mutlaka gerekli tanısal testlerin yapılması ve sorunun ortaya çıkartılması tedavinin başarısının yanında morbidite

ve mortalite açısından çok önemlidir. Transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde greft kaybına yol açan nedenler vasküler tromboz (hepatik arter ya da portal ven), primer nonfonksiyon ve sistemik sepsistir.

Erken dönem greft kayıplarının en önemli nedeni vasküler komplikasyonlardır. Hepatik arter trombozu genellikle ilk 1 ay içerisinde görülen bir vasküler komplikasyon olup insidansı serilerde %1-18 arasında verilmektedir<sup>(23,24,29)</sup>. Greftin tam karaciğer, split ya da canlı vericili olmasının hepatik arter trombozu insidansını değiştirmediği gösterilmiştir<sup>(20,33)</sup>. Erken tanınması halinde arter anastomozunun revizyonu greftin sağkalımı için etkin olmakla birlikte allogreft nekrozunun gelişmesi halinde retransplantasyon kaçınılmazdır.

Portal ven trombozu % 5-10 sıklıkta görülür. Transplantasyon sonrası erken tromboz Doppler USG ile belirlenir ve erken revizyon/trombektomi iyi sonuç verir. Geç tromboz ise platelet sayısının azalması, splenomegali veya gastrointestinal sistemde kanama ile kendisini gösterir. Portal vende stenoz söz konusu ise anjiyografi ve balon dilatasyon/stent uygulamalarının başarı oranı yüksek olmasına karşın tam oklüzyon söz konusu ise başarı oranı daha düşüktür. Portal ven trombozuna bağlı portal hipertansif komplikasyonlar eşlik ediyorsa seçilmiş hastalarda uygun olan şant prosedürlerini uygulamak gerekebilir.

Özellikle canlı vericili (ya da split) nakillerde sol lateral segment hepatik veni ile alıcının vena cava'sı arasındaki anastomozda katlanma/darlık çıkış venöz obstrüksiyonuna yol açarak greftte şişme ve tromboza neden olabilir. Ağır formlarında kazanılmış akut Budd-Chiari Sendromu gelişebilir. Ancak, günümüzde hepatik venöz anastomozda kullanılan triangülasyon tekniği ve vasküler anastomozlar tamamlandıktan sonra intraoperatif Doppler ultrason kontrolü bu komplikasyonun gelişme olasılığını neredeyse tümüyle ortadan kaldırmıştır.

Primer nonfonksiyon karaciğer transplantasyonunun ender görülen fakat yaşamı tehdit eden akut komplikasyonu olup "vasküler tromboz yokluğunda karaciğerin disfonksiyonu" olarak tanımlanabilir<sup>(24)</sup>. Etyolojisi tam bilinmemekle birlikte iskemi-reperfüzyon hasarı, greftin korunması ile ilişkili mikrodolaşım hasarı, küçültülmüş greftler (reduced size), iskemi

süresinin uzaması (>18 saat) gibi faktörler suçlanmaktadır. Sorumlu tutulan bir diğer faktör “hiperakut rejeksiyon” olup önceden oluşmuş antikorların vas-küler endotele bağlanarak kompleman sistemini aktive etmesi sonucu yaygın intraparanankimal tromboz ile karakterizedir. Primer nonfonksiyon çok agresif olarak tedavi edilmesi gereken bir durum olup mikrodolaşımı düzenlemek amacı ile prostoglandin E1 (vazodilatör) ve beyin ödemi engelleyen amaçla Mannitol ve hiperventilasyon başlanmalıdır (23). Birkaç saat içinde klinik düzelmeye sağlanamayan olgulara acil retransplantasyon uygulanması gerekmektedir. Ancak, retransplant sonuçları primer transplantasyona göre daha kötüdür (24). Daha hafif erken fonksiyon bozuklukları genellikle zaman içerisinde düzelmeye eğilimdedir.

Akut rejeksiyon, transplantasyonu izleyen ilk haftalar içerisinde hastaların % 20-50'sinde gözlemlenen bir klinik tablodur. İnfanlarda akut rejeksiyon daha az görülmektedir. Tabloya ateş, genel durum bozukluğu, irritabilite, lökositoz, transaminazlar, alkalin fosfat (ALP) ve gamma glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği ve bilirubinlerde artış eşlik eder. Tanının doğrulanması için greftten biyopsi alınmalıdır. Histolojik olarak endotelitis, portal alanlarda ve safra kanallıkları etrafında inflamasyon ve hepatosit hasarı ile karakterizedir (13). Tedavide kısa süreli (3-6 gün) yüksek doz intravenöz metilprednizolon (20-40 mg/kg/gün) uygulanır ve hızla normal dozlara düşülür. Biyokimyasal ve klinik olarak yeterli yanıt alınamaması halinde puls tedavi tekrarlanabilir. Ancak yanıt-sızlık halinde daha güçlü immunosupresif ajanlara ya da antilenfosit tedavilere gereksinim olabilir.

Kronik rejeksiyon hastaların % 5-10'unda görülür. Klinik olarak ilk dikkati çeken progresif kolestaza eşlik eden ALP ve GGT yüksekliği olup bu evre erken dönemde asemptomatik seyredebilir. Kronik rejeksiyon iki farklı klinik tablo ile karakterize olabilir. Bu klinik tablolardan ilkinde safra yolu epitelinde incinme söz konusudur; “akut kaybolan safra yolu sendromu” olarak da anılan bu klinik durumda portal alanların en az % 20'sinde duktopeni gelişir. Bu hastaların en az yarısı takrolimusdan yarar görür. Her ne kadar bir grup hastada retransplantasyon gereksinimi ortaya çıksa da bu genellikle acil değildir. Kronik rejeksiyonda ikinci klinik tablo safra kanalları ve hepatosit iskemisi ile karakterize olup ağır duktopeni, iskemik

nekroz ve fibrozis gelişimi söz konusudur. Bu durum ilerleyici olup hemen daima retransplantasyon gerektirir; ancak, yeni greftte de kronik rejeksiyonun nüks ettiği oldukça sık görülen bir durumdur (9).

Bilier komplikasyonlar (kaçak, darlık) karaciğer transplantasyonunun “Aşıl tendonu” olup (29) pediatrik karaciğer nakillerinde en sık karşılaşılan cerrahi komplikasyondur. Kullanılan karaciğer greft türüne göre değişkenlik göstermekle beraber pediatrik karaciğer transplantasyonlarının % 10-30'unda görülür (33). Tam (kadaverik) karaciğer greftlerinde bilier rekonstrüksiyon için uygulanan koledoko-koledokostomi (duct-to-duct; kanal kanala anastomoz) sonrası darlık, debris ve rekürren kolanjit tablosu görülebilir. Anastomoz darlıkları endoskopik olarak (ERCP yoluyla) balon dilatasyon ve intraluminal stent uygulaması ile tedavi edilebilir. Ancak, bu tedaviden yarar görmeyen hastalarda ikinci bir diğer seçenek bilier devamlılığın cerrahi olarak Roux-Y koledokojejunostomi ile yeniden sağlanmasıdır. Küçültülmüş kadaverik (split) veya canlı vericili (ör. Lateral segment) nakillerde ve bilier atrezili hastalarda Roux-Y hepatikojejunostomi ile rekonstrüksiyon tercih edilen yöntem olmakla beraber, anastomoz uygulanması gereken bazen de birden fazla ve daha küçük safra kanalının varlığı anastomotik darlık/safra kaçağı olasılığını arttırmaktadır. Hepatik arter iskemisi, transplante edilen karaciğerde safra kanallarının kenarından olan kanamaların koaterizasyon ile durdurulması safra yolu komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir. Çoğu safra kaçağı etkin drenaj ve medikal tedavi ile düzelebilir. Safra peritoniti, abse veya sepsis nedeni olabilecek büyük safra kaçakları ise cerrahi drenaj ve rekonstrüksiyonun yenilenmesini gerektirir. Ekstrahepatik anastomotik safra darlıklarının önemli bir bölümü perkütan transhepatik kolanjiografi, balon dilatasyon ve gereğinde stentleme ile tedavi edilebilir. Ancak girişimsel radyolojinin yetersiz kaldığı durumlar ya da çoklu rekürrensler cerrahi rekonstrüksiyonu zorunlu kılar.

Karaciğer transplantasyonu sonrası infeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Erken postoperatif dönemde çoğunlukla bakteriyel infeksiyonlar ön planda olup özellikle gram negatif enterik bakteriler olan Enterokoklar ve Stafilokokların oluşturduğu infeksiyonlar gözlenir. Transplantasyonu izleyen 2. haftadan itibaren ise

fungus enfeksiyonlar daha ön plana çıkar. Altıncı haftadan itibaren de özellikle Herpes grubu virusların (Epstein-Barr virusu; *EBV*, Sitomegalovirus; *CMV*, Herpes Simpleks virus; *HSV*) oluşturduğu enfeksiyonlar görülmeye başlar. Bunlardan özellikle *EBV* alıcıda posttransplant lenfoproliferatif hastalıkların (*post-transplant lymphoproliferative disease*; **PTLD**) gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır.

PTLD çocuklarda transplantasyon sonrası en sık karşılaşılan ve B lenfositlerinin anormal proliferasyonunun söz konusu olduğu, lenf bezlerinin benign hiperplazisinden lenfomaya kadar değişik bir spektrum içinde yer alan bir hastalıktır. Pediatrik karaciğer transplantasyonu sonrası PTLD gelişiminin en sık gözlemlendiği süre ilk iki yıldır. PTLD gelişimi ile ilişkili olarak 1) immunsupresyonun yoğunluğu, 2) immunsupresyonun süresi ve 3) transplant öncesinde *EBV* ile karşılaşmamış olmak suçlanmaktadır<sup>(22)</sup>. PTLD gelişiminden sorumlu spesifik bir immunsupresif ajan tanımlanmamıştır. Burada önemli olan total immunsupresif yüküdür. Ayrıca transplant öncesi *EBV* seronegatif hastalarda transplant sonrası viral yük büyük önem taşımaktadır. Bir diğer deyişle, *EBV* enfeksiyonu ile PTLD arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. PTLD'nin tedavisi klinik durum ve immunolojik hücre tipine göre düzenlenir; öncelikle yapılması gereken immunsupresyonun kesilmesi ve duruma göre anti-*EBV* tedavi başlanmasıdır. Poliklonal B hücre proliferasyonu olan hastalar genellikle bu tedaviye yanıt verirler. Eğer tümör hücreleri CD-20 yüzey belirteci ekspresyon yapıyorlarsa anti-CD 20 monoklonal antikor olan rituximab ile birlikte siklofosfamid ve prednisone kombinasyonu tedavisiyle % 100'e varan başarılı sonuçlar elde edilmektedir<sup>(18)</sup>.

### **İmmunsupresif tedavide kullanılan ajanlar**

Transplante edilen karaciğer grefti alıcının immun sistemine yabancı bir doku olduğundan temelde T lenfositlerinin hakim olduğu bir immun yanıt ile karşılaşılır. Bu immun yanıt transplante edilen organı hasarlamaya ve ortadan kaldırmaya yönelik olduğundan bu hasarı önlemek amacı ile immunsupresif ilaçların kullanılması gerekmektedir. Transplantasyon cerahisinde başarının anahtarlarından birisi de yazının başında da bahsedildiği gibi calcineurin inhibitörlerinin kullanıma girmesi ve pek çok immunsupresif protokolün temelini oluşturmasıdır<sup>(27,28)</sup>. Pediatrik

karaciğer transplantasyonunda en sık kullanılan bazı immunsupresif ajanlar aşağıda özetlenmiştir.

#### *Kortikosteroidler*

Steroidler rejeksiyonun önlenmesinde kullanılan ilk ilaçlar olmakla birlikte halen transplantasyon sonrası immunsupresif tedavinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. Steroidlerin etki mekanizmasının antikor üretiminin baskılanması, IL-2 ve İnterferon- $\gamma$  sentezinin inhibisyonu, T ve B hücre proliferasyonunun azatılması ve nötrofil migrasyon ve aktivitesinin sınırlandırılması üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Steroidlerin uzun süreli kullanımının bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonları arttırdığı, bunların yanında pek çok olumsuz etkisinin de olduğu bilinmektedir. Ancak, hastaların neredeyse tümünde bir süre sonra steroidler kesilebilir. Pek çok merkez immunsupresyonun indüksiyonunda steroidleri kullanmakta ve iki hafta içinde dozunu azaltarak 3 ay içerisinde gün aşırı tedaviye geçmeyi ve ardından da steroidleri kesmeyi tercih etmektedir. Steroidlerin bir süre sonra kesilmesi rejeksiyon oranlarını etkilemez ve kronik rejeksiyon insidansını arttırmaz<sup>(7,31)</sup>.

Bazı merkezler ise (ör. Children's Hospital of Pittsburgh)<sup>(24)</sup> immunsupresif protokollerinde başlangıçtan itibaren kalsinörin inhibitörlerini monoterapi olarak kullanmakta ve akut selüler rejeksiyon olması halinde steroid kullanmayı tercih etmektedir.

#### *Kalsinörin inhibitörleri*

*Siklosporin* ve *Tacrolimus* transplantasyon sonrası immunsupresyonda kullanılan birincil ilaçlardır. Kalsinörin inhibitörleri T-hücrelerinde immunofilin adı verilen hücre içi proteinlere bağlanarak kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe ederek başta IL-2 olmak üzere sitokin yanıtını bloke etmek yoluyla T hücre proliferasyonunu baskırlarlar.

Kalsinörin inhibitörlerinin doza bağlı nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyon oluşturucu yan etkileri olup bu yan etkiler çoğunlukla geri dönüşlüdür ve ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesi ile genellikle düzelirler. Siklosporinin ayrıca hipertrikoz ve gingival hiperplazi gibi yan etkileri vardır; bu etkiler tacrolimus kullanımında gözlenmezler. Son 10 yılda tacrolimus siklosporine tercih edilmektedir ve daha çok kullanıl-

maktadır. Ayrıca, tacrolimus rejeksiyon ataklarının tedavisinde siklosporine göre daha etkindir <sup>(17)</sup>.

### Mikofenolat mofetil (MMF)

MMF pürin biyosentezi yolağında inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDHG) enzimini geri dönüşlü olarak inhibe eder. Bu inhibisyon sonucu T- ve B- hücre proliferasyonu, sitotoksik T hücreleri ve antikor salınımı engellenir. MMF kronik rejeksiyon, tedaviye dirençli rejeksiyon veya kalsinörin inhibitörlerinin ağır yan etkilerinin oluşması durumunda başarı ile kullanılır.

### Sirolimus (Rapamycin)

Sirolimus güçlü immüosupresif etkileri olan makrolid grubu bir antibiyotiktir ve immüosupresif etkisini T-hücre blokajı üzerinden gerçekleştirir. Bu etkisini kalsinörin üzerinden değil sitokin salınımını engelleyerek gösterir. Bu nedenle de kalsinörin inhibitörleri ile düşük doz kombinasyonu akut rejeksiyonu önlemede başarılı olduğu gibi steroidlerin de erken kesilmesine katkı sağlar. Kronik rejeksiyonda veya böbrek toksisitesinin geliştiği kalsinörin inhibitörlerine tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. Sirolimus aynı zamanda antineoplastik etki gösteren bir ajandır; bu etkisini malign dokularda vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını inhibe ederek antianjiyogenetik bir etki sergilemek yoluyla gösterir. Bu özelliği sayesinde primer karaciğer malignitesi nedeni ile transplantasyon uygulanmış olan hastalarda spesifik bir endikasyon sağlar <sup>(11)</sup>.

### Anti-interlökin-2 reseptör monoklonal antikorları

Anti-IL-2 reseptör monoklonal antikorları aktive T lenfositleri üzerindeki IL-2 reseptörleri bloke ederek hücrel immunitiyi baskırlar. Basiliximab ve Dacluzimab bu amaçla kullanılan monoklonal antikorlardır ve çocuklarda immüosupresyonun indüksiyonunda kalsinörin inhibitörleri ile kombine edilerek kullanılırlar.

## Sonuçlar

Kurumumuzda karaciğer nakli programı 1994 yılında başlamış ve ilk pediatrik karaciğer nakli 1997'de uygulanmıştır. Merkezimizde bugüne kadar 200 pediatrik karaciğer nakli gerçekleştirilmiş olup 1 ve 5 yıllık yaşam oranları sırası ile % 85 ve % 79'dur. Has-

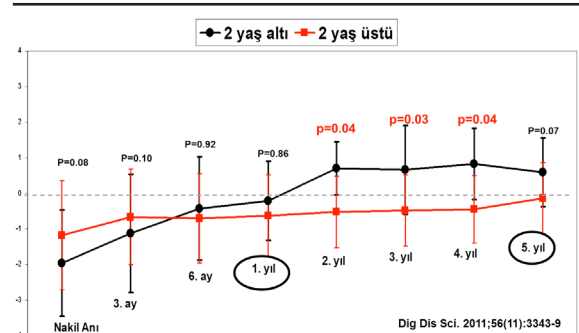
taların % 65'i canlı vericili, % 35'i de kadaverik karaciğer transplantasyonudur; canlı vericili nakillerin % 95'inde sol lateral segment kullanılmıştır. Kadaverik nakillerden 4'ü split karaciğer naklidir. Karaciğer transplantasyonunun komplikasyonları ender değildir ve çoğu kez de ağırdır. Postoperatif mortalitenin en yüksek olduğu dönem ilk 1 yıl, özellikle de ilk 3 aylık dönemdir. Birinci yılın sonunda elde edilen yaşam oranları ise son derece yüz güldürücüdür. Serilerde 1 yıllık hasta yaşam oranı % 84-88 civarında verilmektedir (ELTR 2011 sonuçları). 1 yaşından küçük ve 10 kg'ın altındaki hastalarda da genel olarak yaşam oranları % 65 ile % 80 arasında değişmektedir.

Teknikteki gelişmeler, greftin daha iyi hazırlanıp korunması, immüosupresif ajanlar ve standart protokollerin oluşturulması hastaların yaşam oranlarını olumlu yönde etkileyen faktörlerdir.

Akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer tümörü nedeni ile transplantasyon uygulanmış olan hastalarda erken dönem yaşam oranları diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha kötü olmakla beraber uzun dönem yaşam oranları bir farklılık göstermemektedir. Benzer bir şekilde nakil öncesi PELD skoru > 20 olan hastalar ya da nakil öncesi PELD skoru hızla bozulan hastalarda yaşam oranları daha düşük bulunmaktadır <sup>(23,29)</sup>.

Günümüzde pediatrik karaciğer naklinin hedefleri yalnızca hastanın uzun süreli ve komplikasyonları en az seviyeye indirilmiş yaşam sürelerini sağlamak değil aynı zamanda transplant sonrası dönemde optimal beslenme ve büyümeyi de temin edebilmektedir. Kurumumuzun deneyiminde transplantasyonu izleyen ilk 6 ay içerisinde büyüme - gelişmenin çok belirgin olarak düzeldiği, izleyen yıllar içerisinde de kademeli olarak aşama kaydettiği gösterilmiştir (Tablo 5)

**Tablo 5. Nakil yaşına göre (< 2 y ve > 2 y) hastaların ağırlık değişimi.**



(3). Transplantasyon yaşı ve transplantasyon sonrası rejeksiyon ataklarının olmaması büyüme gelişmeyi olumlu yönde etkileyen faktörlerdir.

Karaciğer transplantasyonu bir zamanlar yalnızca ütopyik bir hayal ve deneysel bir modelken günümüzde son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda uzun süreli yaşam olanağı sunan modern bir tedavi yöntemi olarak başarı ile uygulanmaktadır. Ülkemizde deneyimli merkezlerin başarı oranları dünyadaki merkezlere eşdeğer düzeydedir. Her ne kadar kadaverik transplantasyon rakamları özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki merkezlerdeki örneklerinin çok gerisinde olsa da canlı vericili programlar bugün halen son dönem karaciğer yetmezliği olan çocukların yaşama tutunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, unutulmaması gereken önemli bir faktör karaciğer nakillerinde (diğer solid organ nakillerinde de olduğu gibi) tercih edilmesi gereken yolun kadaverik transplantasyon olduğudur. Halen ülkemizdeki organ bağış oranları (bölgesel farklılıklar gösterese de) istenilen düzeyde değildir ve idealin çok gerisindedir. Bu nedenle canlı programlar zorunlu olarak ön plana geçmiştir. Ancak, zaman içerisinde organ bağışı konusunda izlenen olumlu politikaların sonuç vermesi ile organ bağışının artması ve kadaverik nakillerin canlı nakil programlarının önüne geçmesi transplantasyon ile uğraşan cerrahların ortak dileğidir ve olmalıdır. Bu yazıyı okuyanlar da dahil bir gün herkese organ gerekebileceği, bu nedenledir ki organ bağışlarının artması gerektiği göz ardı edilemez bir gerçektir.

### **Ülkemizde Çocuk Cerrahisinde Karaciğer Nakline Emek Verenler**

Ülkemizde karaciğer naklinin çeyrek asıra yakın bir geçmişte olup 1990'lardan sonra gelişmeye başlamıştır. Türkiye'de ilk kadavradan karaciğer nakli 8 Aralık 1988 yılında Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ilk karaciğer transplantasyonunda ekipte yer alan isimlerden birisi de Prof Dr Nebil Büyükpamukçu olmuştur. İlk pediatrik karaciğer nakli de yine 1990 yılında Prof Büyükpamukçu'nun da yer aldığı Haberal ve ekibi tarafından uygulanmıştır. Prof Büyükpamukçu vefat ettiği 2006 yılına kadar aktif olarak karaciğer transplantasyonu ile uğraşan ilk isimlerden birisi olmuştur. Çocuk cerrahisi alanında karaciğer transplantasyonuna ilgi duyan öncü isimler

arasında Prof Dr Nebil Büyükpamukçu'nun yanında Prof Dr Münici Kalayoğlu ve Prof Dr Osman Faruk Şenyüz sayılabilir. Prof Dr Kalayoğlu 1968-1971 yıllarında Children's Hospital of Pittsburgh'da çocuk cerrahisi uzmanlığını tamamladıktan sonra Ülkemizde dönmüş, 1981 yılında karaciğer transplantasyonu alanında eğitim almak üzere tekrar University of Pittsburgh'a giderek bizzat Dr Thomas Starzl'ın yanında iki yıl süre ile yoğun bir eğitim almış, ardından da Dr Belzer'in teklifini kabul ederek University of Wisconsin'de karaciğer nakli programını başlatmış ve geliştirmiş, bu alanda dünyaca ünlü Türk cerrahlarından birisi olmuştur. Belzer'in karaciğer preservasyonunda halen kullanılmakta olan University of Wisconsin (UW) solüsyonunun geliştirilmesinde ve yaygın kullanımında emeği ve katkısı büyüktür. Dr Kalayoğlu 2006 yılında ülkemize dönerek karaciğer nakli alanındaki çalışmalarına İstanbul Memorial Hastanesinde devam etmekte ve çocuk karaciğer nakillerinin de yoğun olarak yapıldığı ekibin başında bulunmaktadır.

Osman Faruk Şenyüz ilk kez 1987 yılında JICA bursu ile Japonya Utsunomiya Jichi Medical School'da Yashikazu Yasuda ve Shun Ichi Makino'nun yanında erişkin ve pediatrik hepatobillier cerrahi ve portal hipertansiyonda endoskopi ve skleroterapi konusunda yoğun ve aktif bir eğitim almanın yanısıra pek çok klinik ve deneysel çalışma yürütmüştür. Yine Japonyada bulunduğu süre içinde Juntendo Üniversitesinde Suruga ve Takeshi Miyano ile çalışma şansı bulmuştur. Yurda kısa bir dönüşün ardından 1990-1991 yıllarında Mount Sinai Medical School'da "fullbright burs" ile karaciğer transplantasyonu alanında aktif olarak ekibin bir elemanı olarak çalışmıştır. 1992'de Brüksel St. Luc Hastanesinde Jean Bernard Otte ile karaciğer transplatasyon ekibinde deneyimini geliştirdikten sonra 1992 yılında Yurda dönerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde karaciğer trasnplantasyonu programının kurulması ve geliştirilmesinde aktif rol oynamıştır. 23 Mayıs 1992 tarihinde de Cerrahpaşa Tıp Fakültesindeki ilk karaciğer naklini gerçekleştirmiştir. Dr Şenyüz bu süreçte Türkiye Organ Nakli Koordinasyon Derneği'nin kurucu üyeliğini yapmıştır. Organ takibi, kadavra organ temini ve paylaşımı konusundaki emekleri nedeni ile "Yılın Adamı" seçilmiş, aynı zamanda British Council tarafından Türkiye'de "Yılın İlim Adamı" ünvanına layık görülmüştür.

Ülkemizde yukarıdaki isimlerin önderliğinin yanında karaciğer nakli alanında aktif olarak çalışmakta olan çocuk cerrahları arasında Dr Recep Tuncer (Çukurova Üniversitesi), Dr Turan Kanmaz (İstanbul Memorial Hastanesi), Dr Meltem Bingöl Koloğlu (Ankara Üniversitesi) ve Dr Orkan Ergün (Ege Üniversitesi) sayılabilir. Çocuk Cerrahisinde bu isimlerin sayısının artması ve çocuk karaciğer nakli başta olmak üzere karaciğer transplantasyonunda söz sahibi olacak yeni nesillerin eğitimi çocuk cerrahisinin ve pediatrik karaciğer transplantasyonunun geleceğinde önemli rol oynayacaktır.

### Teşekkür

Kurumuzda organ nakli programı kurulduğu tarihten bu yana son dönem karaciğer yetmezliği olan erişkin ve pediatrik hastaların yaşamlarına gerek nakil programı yöneticisi gerekse eğitici olarak kendisinden sonra gelecek ekiplerin yetiştirilmesinde emekleri ve katkıları olan sırası ile Prof. Dr Yaman Tokat ve ekibine, Doç Dr Murat Kılıç ve ekibine, Prof Dr Ahmet Çoker ve ekibine; yıllarca, yorulmadan ve tam bir gönüllülikle karaciğer nakli hastalarının yaşatılması için çaba sarfeden Organ Nakli Merkezi'mizin tüm değerli hekim, hemşire ve üyelerine; Programın başından beri hiç yorulmadan çalışan, deneyimini ve verileri bizlerle paylaşan pediatrik karaciğer nakil programının belkemiği olan Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı öğretim üyesi Prof Dr Sema Aydoğdu'ya teşekkürü borç biliriz.

### Kaynaklar

- Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356: 621 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02603-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02603-9)
- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57(3): 675 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.015>
- Baran M, Çakır M, Ünal F, et al. Evaluation of Growth After Liver Transplantation in Turkish Children Digestive Diseases and Sciences 2011; 56(11): 3343
- Barshes NR, Lee TC, Udell IW, et al. The Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Model as a Predictor of Survival Benefit and Posttransplant Survival in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 2006; 12: 475 <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20703>
- Bourdeaux C, Tri TT, Gras J, et al. PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1273 <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200505150-00060>
- Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *BMJ* 1968; 4: 535 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.4.5630.535>
- Diem HV, Sokal EM, Janssen M, et al. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study in 109 recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1664 <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000063938.49112.C2>
- Emond JC, Freeman RB Jr, Renz JF, et al. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 863 <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.34639>
- Freese DK, Snover DC, Sharp HL, et al. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13: 882 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840130514>
- Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 2004; 315-329
- Groth CG, Bäckman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036 <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199904150-00017>
- Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transpl* 2003; 3: 334 <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00058.x>
- Kelly DA, Mayer D. Liver Transplantation. in Diseases of the liver and biliary system in children (eds) Deirdre Kelly 3<sup>rd</sup> edition. Blackwell Publishing West Sussex UK, 2008; p: 503
- McDiarmid SV, Davies DB, Edwards EB. Improved graft survival of pediatric liver recipients transplanted with pediatric-aged liver donors. *Transplantation* 2000; 70: 1283 <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200011150-00005>
- McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, et al. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl* 2004; 10: 23 <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20272>
- McDiarmid SV. Management of the pediatric liver transplant patient. *Liver Transpl* 2001; 7(11 Suppl 1): 77 <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2001.28643>
- Millis JM, Cronin DC, Newell KA, et al. Successful use of tacrolimus for initial rejection episodes after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1407 [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00292-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00292-9)
- Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 39450
- Petz W, Spada M, Sonzogni A, et al. Pediatric split liver transplantation using elderly donors. *Transplant Proc* 2001; 33: 1361 [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)02808-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(00)02808-6)

20. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, et al. Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant* 2003; 3: 1323  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00254.x>
21. Shneider B and Emre S. Pediatric Liver Transplantation: Past, Present, and Future: *Liver Transplantation* 2006; 12: 511  
<http://dx.doi.org/10.1002/lt.20669>
22. Smets F, Sokal EM. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 499  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200205000-00004>
23. Spada M, Riva S, Maggiore G, et al. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(6): 648  
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.648>
24. Squires R. Acute liver failure in pediatric Patient. The Pediatric Transplant Manual 2<sup>nd</sup> edition (Management of abdominal transplant surgery; (Eds) Lisa Remaley, Bill McGhee, Jorge Reyes, George Mazariegos. 2<sup>nd</sup> ed: pp:10-29 (Copyright 2009, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC Health System
25. Squires RH, Schneider BL, Bucuvalas J et al. Acute Liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr Surg* 2006; 148(5): 652-658
26. Srinivasan P, McCall J, Pritchard J, et al. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Transplantation* 2002; 74: 652  
<http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200209150-00011>
27. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, et al. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981; 305: 266  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198107303050507>
28. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91014-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91014-3)
29. Tiao G M, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery* 2006; 15: 218  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2006.03.008>
30. Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation. *J Pediatr* 2005; 146: 204  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.09.011>
31. Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, et al. Primary immunosuppression regimen of rapid steroid withdrawal after living related liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 2279  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.06.039>
32. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649  
<http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198911000-00013>
33. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, et al. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003; 238: 496; discussion 506-7