



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ SONRASI SAPTANAN
ENFEKSİYON ETKENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Samime KAYA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

MALATYA- 2017



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ SONRASI SAPTANAN
ENFEKSİYON ETKENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Samime KAYA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

MALATYA- 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mukadder Ayşe Selimoğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nın tüm öğretim üyelerine,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan aileme, uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan eşime, mutluluk kaynağım sevgili kızım ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Samime Kaya
Malatya, 2017

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XIII
SUMMARY.....	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pediatrik Karaciğer Nakli.....	3
2.1.1. Pediatrik Karaciğer Nakil Endikasyonları.....	3
2.1.2. Pediatrik karaciğer nakil kontrendikasyonları.....	5
2.1.3. Karaciğer naklinde zamanlama.....	5
2.1.4. Son dönem karaciğer hastalarında görülen komplikasyonlar.....	8
2.1.5. Karaciğer nakil tipleri.....	10
2.1.6. Nakil sonrası immünsüpresif tedavi.....	12
2.1.7. Karaciğer nakli sonrası komplikasyonlar.....	14
2.1.7.1. Vasküler komplikasyonlar.....	15
2.1.7.2. Biliyer komplikasyonlar.....	16
2.1.7.3. Akut rejeksiyon.....	16
2.1.7.4. Primer non fonksiyon.....	17
2.2. Karaciğer nakil sonrası enfeksiyonlar.....	17

2.2.1. Risk faktörleri.....	17
2.2.1.1. Nakil öncesi risk faktörleri.....	17
2.2.1.2. İntraoperatif risk faktörleri.....	18
2.2.1.3. Nakil sonrası risk faktörleri.....	18
2.2.2. Enfeksiyon dönemleri.....	20
2.2.3. Nakil sonrası sık karşılaşılan patojenler.....	23
2.2.3.1. Bakteriler.....	23
2.2.3.2. Mantarlar.....	26
2.2.3.3. Virüsler.....	29
2.2.3.3.1. Sitomegalovirüs.....	29
2.2.3.3.2. Epstein-Barr Virus.....	31
2.2.3.3.3. Human Herpesvirus-6 (HHV-6).....	32
2.2.3.3.4. Herpes Virüsler.....	33
2.2.3.3.5. Adenovirüs.....	33
2.2.3.4. Parazitler.....	34
2.2.4. Profilaksi ve aşılama.....	34
2.2.4.1. Nakil hazırlığında enfeksiyon profilaksisi.....	34
2.2.4.1.1. Antibakteriyel profilaksi.....	34
2.2.4.1.2. Antifungal profilaksi.....	35
2.2.4.1.3. Antiviral profilaksi.....	36
2.2.4.2. Nakil hazırlığında aşılama.....	40
2.2.5. Enfeksiyonların tedavisi.....	40
2.2.5.1. Antibakteriyel tedavi.....	40
2.2.5.2. Antifungal tedavi.....	41

2.2.5.3. Antiviral tedavi.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. İstatistiksel Analiz.....	44
3.2. Etik Kurul.....	44
4. BULGULAR.....	48
4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	48
4.2. Hastaların nakil öncesi özellikleri.....	52
4.3. Hastaların nakil özellikleri.....	56
4.4. Hastaların nakil sonrası özellikleri.....	57
4.5. Hastaların enfeksiyon açısından değerlendirilmesi.....	67
4.5.1. Nakil öncesi saptanan enfeksiyonlar.....	67
4.5.2. Nakil sonrası saptanan enfeksiyonlar.....	68
4.5.2.1. Bakteriyel enfeksiyonların değerlendirilmesi.....	70
4.5.2.2. Viral enfeksiyonların değerlendirilmesi.....	76
4.5.2.3. Fungal enfeksiyonların değerlendirilmesi.....	77
4.6. Nakil Sonrası Enfeksiyon Gelişimini Etkileyen Durumların Değerlendirilmesi.....	77
4.6.1. Hastaların nakil öncesi özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkileri..	77
4.6.2. Hastaların nakil sonrası özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkisi...	90
4.6.3. Nakil öncesi ve nakil sonrası enfeksiyon riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	99
5. TARTIŞMA.....	100
6. SONUÇLAR.....	112
7. KAYNAKLAR.....	116
8. EKLER.....	141

TABLolar DİZİNİ

	SAYFA
Tablo 2.1. Karaciğer nakil endikasyonları.....	6
Tablo 2.2. Child – Pugh skora sistemi.....	6
Tablo 2.3. Hepatik ensefalopati evreleri.....	8
Tablo 2.4. Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen komplikasyonlar.....	8
Tablo 2.5. Çocuklarda kullanılan KC nakil tipleri.....	11
Tablo 2.6. Karaciğer naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar.....	15
Tablo 2.7. Solit organ nakilli hastalarda CMV'nin etkileri.....	31
Tablo 2.8. CMV profilaksisinde kullanılan ajanlar.....	39
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları.....	48
Tablo 4.2. Hastaların ağırlık ve boy Z skorları.....	48
Tablo 4.3. Nakil hastalarının primer tanıları.....	50
Tablo 4.4. Kronik karaciğer yetmezliği ve fulminan KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların ağırlık ve boy Z skorlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.5. Hastaların nakil öncesi kardiyak patoloji açısından değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.6. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların nakil öncesi EKO'larının değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.7. Hastaların nakil öncesi Child Pugh skoruna göre gruplandırılması.....	54
Tablo 4.8. Hastaların nakil öncesi Child Pugh ve PELD/MELD skorları.....	54
Tablo 4.9. Akut fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların Child Pugh ve PELD/MELD skorlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.10. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların Child Pugh skor sınıflamasına göre değerlendirilmesi.....	55

Tablo 4.11. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların nakil öncesi hastanede yatış süreleri.....	56
Tablo 4.12. Hastaların donör tipine göre yaş ortalamaları.....	56
Tablo 4.13. Hastaların nakil öncesi, nakil sonrası ve toplam hastanede yatış süreleri.....	57
Tablo 4.14. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının toplam hastanede yatış süresine etkisi.....	58
Tablo 4.15. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası yoğun bakımda yatış süresine etkisi.....	58
Tablo 4.16. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası serviste yatış süresine etkisi.....	59
Tablo 4.17. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların toplam hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.18. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.19. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların serviste yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.20. Primer tanıya göre toplam hastanede yatış süreleri.....	60
Tablo 4.21. Primer tanıya göre nakil sonrası yoğun bakımda yatış süreleri.....	60
Tablo 4.22. Primer tanıya göre nakil sonrası serviste yatış süreleri.....	60
Tablo 4.23. Hastaların aldığı immünsüpresif ilaçlar ve ilaç sayısının dağılımı.....	61
Tablo 4.24. Vasküler ve biliyer komplikasyonların görülme oranları.....	63
Tablo 4.25. Nakil yaşı, nutrisyonel durum ve nakil aciliyetinin vasküler ve biliyer komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	63
Tablo 4.26. Hastaların nakil sonrası relaparotomi sayıları.....	64

Tablo 4.27. Nakil yaşı, nutrisyonel durum ve nakil aciliyetine göre mortalite oranlarının değerlendirilmesi.....	65
Tablo 4.28. Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımı.....	66
Tablo 4.29. Primer tanı gruplarının dönemlere göre ölüm oranları.....	66
Tablo 4.30. Nakil anındaki yaş, ağırlık ve boy Z skoru gruplarının dönemlere göre ölüm oranları.....	67
Tablo 4.31. Hastaların nakil öncesi CMV ve EBV serolojileri.....	67
Tablo 4.32. Nakil sonrası görülen enfeksiyonların dönemlere göre dağılımı.....	69
Tablo 4.33. Bakteriyel etkenlerin üreme saptanan bölgeye göre sıklığı.....	70
Tablo 4.34. Bakteriyel etkenlerin dönemlere göre üreme bölgeleri.....	71
Tablo 4.35. Üreme saptanan yere göre bakteriyel enfeksiyon üreme sayısı.....	71
Tablo 4.36. Nakil sonrası kültürde üreyen etkenlerin dönemlere göre dağılımı.....	72
Tablo 4.37. Kan kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	73
Tablo 4.38. İdrar kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	74
Tablo 4.39. Dren kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	74
Tablo 4.40. Kateter kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	75
Tablo 4.41. Dışkı kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	75
Tablo 4.42. Balgam kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı.....	76
Tablo 4.43. Nakil sonrası saptanan viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı.....	77
Tablo 4.44. Mantar enfeksiyonunun üreme saptanan bölgeye göre dağılımı.....	77
Tablo 4.45. Cinsiyetin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	78
Tablo 4.46. Nakil yaşının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	78
Tablo 4.47. Ağırlık Z skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	80
Tablo 4.48. Boy Z skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	80

Tablo 4.49. Hastaların ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	81
Tablo 4.50. Hastaların boy Z skoru gruplarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	81
Tablo 4.51. Kolestatik ve metabolik hastalıkların nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	82
Tablo 4.52. Donör tipinin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	83
Tablo 4.53. Nakil aciliyetinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	83
Tablo 4.54. Asit ve bilinç durumunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	84
Tablo 4.55. Ensefalopati evrelerinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	85
Tablo 4.56. Kardiyak patoloji varlığının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi...	85
Tablo 4.57. Kardiyak patolojilerin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	86
Tablo 4.58. Child-Pugh skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	87
Tablo 4.59. PELD/MELD skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	87
Tablo 4.60. Child Pugh sınıflamasının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	88
Tablo 4.61. Nakil öncesi hastanede yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	88
Tablo 4.62. Nakil öncesi EBV ve CMV serolojisinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi.....	89
Tablo 4.63. Nakil öncesi kan kültüründeki üremelerin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	89
Tablo 4.64. Bogota bağın nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi.....	90
Tablo 4.65. Nakil sonrası YBÜ ‘de yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	91
Tablo 4.66. Nakil sonrası serviste yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	91
Tablo 4.67. İmmünsüpresif ilaç sayısı ve tedavide değişikliğin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	93

Tablo 4.68. Cerrahi komplikasyon gelişiminin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	93
Tablo 4.69. Cerrahi komplikasyon sayısının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	94
Tablo 4.70. Cerrahi komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi.....	95
Tablo 4.71. Vasküler ve biliyer komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi.....	95
Tablo 4.72. Relaparotomi ve ostomi açılmasının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	96
Tablo 4.73. Retransplantasyonun enfeksiyon gelişimine etkisi.....	97
Tablo 4.74. CMV enfeksiyonunun bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi.....	98
Tablo 4.75. Enfeksiyon gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	99

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Nakil sonrası enfeksiyon dönemleri.....	21
Şekil 4.1. Hastaların ağırlık ve boy Z skorlarına göre değerlendirilmesi.....	49
Şekil 4.2. Nakil hastalarının primer tanılarının grafiksel görünümü.....	51
Şekil 4.3. Akut KC yetmezliği nedeni ile başvuran hastaların primer tanıları.....	52
Şekil 4.4. Hastaların nakil öncesi ensefalopati evreleri.....	54
Şekil 4.5. Elektif ve acil şartlarda nakil yapılan hastaların donör tipleri.....	57
Şekil 4.6. Hastalara nakil sonrası verilen immünsüpresif tedaviler.....	61
Şekil 4.7. Nakil sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar.....	62
Şekil 4.8. Hastaların primer tanılarına göre mortalite oranları.....	65
Şekil 4.9. Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımının grafiksel görünümü...66	66
Şekil 4.10. Nakil sonrası enfeksiyon görülme sıklığı.....	68
Şekil 4.11. Nakil sonrası dönemlere göre enfeksiyon görülme oranlarının grafiksel görünümü.....	69
Şekil 4.12. Bakteriyel etkenlerin üreme saptanan bölgeye göre sıklığının grafiksel görünümü.....	70
Şekil 4.13. Nakil sonrası viral enfeksiyon saptanan hastalarda CMV ve EBV görülme oranları.....	76
Şekil 4.14. Nakil yaşının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	79
Şekil 4.15. Nakil hastalarının primer tanılarının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	82
Şekil 4.16. Nakil öncesi kardiyak patolojilerin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	86
Şekil 4.17. İmmünsüpresif tedavinin enfeksiyon gelişimine etkisi.....	92
Şekil 4.18. Cerrahi komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi.....	94
Şekil 4.19. Relaparotomi sayısının enfeksiyon gelişimine etkisi.....	97

KISALTMALAR DİZİNİ

- ALP** : Alkalen fosfataz
- CMV** : Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
- EBV** : Epstein Barr virüs
- EKO** : Ekokardiyografi
- FDA** : Food and Drug Administration (Yiyecek ve İlaç İdaresi)
- GGT** : Gama glutamil transferaz
- HAV** : Hepatit A virüsü
- HBV** : Hepatit B virüsü
- HCV** : Hepatit C virüsü
- HHV-6** : Human herpes virus 6 (İnsan herpes virüsü 6)
- HHV-7** : Human herpes virüs 7 (İnsan herpes virüsü 7)
- HIV** : Human Immunodeficiency Virus (İnsan immun yetmezlik virüsü)
- HPS** : Hepatopulmoner sendrom
- HSV** : Herpes simpleks virüs
- IDSÄ** : Infectious Diseases Society of America (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği)
- IL** : İnterlökin
- INR** : International Normalized Ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
- KC** : Karaciğer
- KNS** : Koagülaz negatif stafilokok
- MELD** : Model for End-Stage Liver Disease
- MMF** : Mikofenolat mofetil
- MRKNS** : Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
PCR	: Polimeraze chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PELD	: Pediatric end stage liver disease score
PFIC	: Progresif ailesel intrahepatik kolestaz
PHT	: Portal hipertansiyon
PTLD	: Posttransplant lymphoproliferative disease (Posttransplant lenfoproliferatif hastalık)
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
SDS	: Standart sapma skoru
TB	: Tüberküloz
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TLR	: Toll like reseptör
TMP/SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
UNOS	: United Network for Organ Sharing
USG	: Ultrasonografi
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
VZV	: Varisella zoster virüs
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

7. ÖZET

ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ SONRASI SAPTANAN ENFEKSİYON ETKENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

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

GEREÇ ve YÖNTEM: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında Karaciğer Nakil Enstitüsünde karaciğer nakli yapılan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Vakaların nakil sonrası izlemi nakil sonrası 1 ay, nakil sonrası 2-6. aylar arası ve nakil sonrası 6. aydan sonra olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nakil sonrası saptanan enfeksiyonlarla ulaşılabilen veriler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 167 hastanın 90'ı (%54,0) erkek, 77'si (%46,0) kız olup, hastaların nakil anındaki yaşları ortalama $85,2 \pm 64,8$ (ortanca; 66, aralık; 5-216) ay olarak saptandı. Hastaların %13,2'si düşük ağırlıklı, %21,5'i kronik malnütrisyonluydu. Hastaların Child Pugh skor ortalaması $10,5 \pm 2,3$ (ortanca; 11, skor aralığı; 5-15), PELD/MELD skoru ortalaması ise $25,0 \pm 13,8$ (ortanca; 27, skor aralığı; -9-51) 'di. Vakaların %70,7'sinde canlı donör kullanıldı. Ortalama 2,5 yıllık izlem sürecinde mortalite oranı %33,5 olarak saptandı. Hastaların %67'sinde (n=112) bakteriyel, viral veya fungal bir enfeksiyon saptandı. Bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı %55,7 (n=93), viral enfeksiyon görülme sıklığı %33,5 (n=56) ve mantar enfeksiyonu görülme sıklığı %9'du (n=15). Serolojik olarak en sık CMV enfeksiyonu saptandı. Mantar enfeksiyonu saptanan vakalarda *Candida albicans* izole edildi. Nakil öncesi faktörlerden asit varlığı, hastalık ciddiyeti, boy Z skoru ve kolestatik KC yetmezliğinin, nakil sonrası faktörlerden ise retransplantasyon, nakil sonrası CMV enfeksiyonu saptanması, relaparotomi sayısı, nakil sonrası serviste ve yoğun bakımda kalış süresinin enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon görülme oranlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı ($p < 0,05$).

SONUÇ: Nakil sonrası enfeksiyonlar en sık bakteriyel etkenliydi. Asitli, ağır karaciğer yetmezlikli ve kronik malnütrisyonlu çocuklarda, nakil sonrası relaparotomi yapılan ve uzun süreli hospitalize edilen çocuklarda riskin daha yüksek olması nedeni ile bu çocuklarda farklı profilaksi stratejilerinin etkinliği üzerine çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer nakli, pediatri, enfeksiyon



8. SUMMARY

INFECTIOUS AGENTS AND RISK FACTORS AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

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

MATERIALS and METHODS: The study group included children who were followed up by the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology and underwent liver transplantation between January 2011 and December 2015 at İnönü University Liver Transplantation Institute. Post-transplant follow-up period was divided into 3 groups (1st posttransplant month, 2-6th posttransplant months, after 6th posttransplant month). Infection rates and associated factors during these periods were statistically evaluated.

RESULTS: Ninety (54.0%) of the 167 patients were boys and 77 (46.0%) were girls ($p=0,314$). Transplantation age range was 5-216 months. Of patients, 13.2% were under weight and 21.5% had chronic malnutrition. Child Pugh score range was 5-15, PELD/MELD score range was -9-51. Living donor liver transplantation was performed in 70.7% of cases. A mean of 2.5 years follow-up, post-transplant mortality rate was 33.5%. At least one bacterial, viral or fungal infection was detected in 67% ($n=112$) of the patients. The incidence of bacterial infection was 55.7% ($n=93$), viral infection 33.5% ($n=56$) and fungal infection 9% ($n=15$). Of viral infections, CMV was the most common. Only *Candida albicans* was isolated in cases of fungal infection. In this study it was found that pre-transplant factors including ascites, disease severity, height Z score and cholestatic liver disease, post-transplantation factors including retransplantation, post-transplant CMV infection, number of relaparotomy, post-transplant service and intensive care unit stay were correlated with infection rate, bacterial, viral and fungal infections ($p<0,05$).

CONCLUSION: Bacteria were the most common cause of post-transplant infections. Because the risk is higher in children who had ascites, severe liver failure, chronic malnutrition and who had relaparotomy and longer hospitalization after transplantation, there is a need for studies on the effectiveness of different prophylaxis strategies in these children.

Key words: Liver transplantation, pediatric, infection



1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Solit organ nakli birçok son dönem organ yetmezliği için tartışmasız tek tedavi seçeneğidir (1). Bu cerrahi teknik yüzde yüz ölüme mahkum insanlara ikinci bir yaşam şansı tanımaktadır. 1954’de ilk başarılı böbrek nakliyle başlayan süreç karaciğer (KC) nakli ile devam etmiştir (2). Dünyada ilk başarılı kadavra KC nakli ise Thomas E. Starzl tarafından 1963 yılında biliyer atrezili 3 yaşında bir çocukta gerçekleştirilmiş ve bir yıllık yaşam sağlanmıştır (3).

Günümüzde KC nakli, bebek, çocuk, erişkin tüm yaş gruplarında akut veya son dönem KC yetmezliğinin, metastatik olmayan KC kökenli hepatoselüler kanser (HCC), hepatoblastom, hemanjiyotelioma gibi süreçlerin, KC kökenli metabolik, hematolojik (Hemofili A, B, Eritropoetik protoporfiria) hastalıkların en etkili ve radikal tedavi yöntemidir (4).

1980’lerden sonra teknolojik ilerlemelerle birlikte yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi (“*split*” karaciğer nakli), yeni immünsüpresif ilaçların kullanıma girmesi, nakil ekiplerinin deneyimlerinin artması ve özellikle siklosporinin bulunması ile birlikte bir yıllık sağkalım oranları %30’lardan %80-90’lara ulaşmıştır. Bunun sonucunda KC nakli FDA tarafından 1983’ten itibaren klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (5). Standart tedavi seçenekleri içerisinde yerini aldıktan sonra KC naklinde artık amaç hastanın nakil sonrası konforunu ve yaşam kalitesini en iyiye çıkarmak yönünde ilerlemektedir

Cerrahi teknik, nakil sonrası bakım, immünsüpresif tedavi, enfeksiyon tedavisi, enfeksiyonların önlenmesi ve profilaksi gibi konularda kaydedilen ilerlemelere rağmen, karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (6). Birçok merkezde enfeksiyon karaciğer nakil sonrası görülen ölümlerin en sık nedenidir (7). Karaciğer alıcılarının %80’i nakil sonrası birinci yılda en az bir enfeksiyon atağı geçirmekte ve bunların bir çoğu başarı ile tedavi edilmesine rağmen bir kısmı ölümlerle sonuçlanmaktadır (8).

Klinik olarak postoperatif dönemde enfeksiyonların ciddiyet arz etmesinin nedenleri; endojen flora varlığı, vericideki enfeksiyonlar ve hastane florası gibi alıcının maruz kaldığı patojenlerin fazlalığı, alıcının immünsüpresif tedavi alması sonucu, enfeksiyon belirti ve bulgularının baskılanması, enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyal ajanların immünosüpresif ilaçlarla etkileşime girmesi, bağışıklık sistemi normal olan kişilere göre enfeksiyonun daha ciddi olması ve daha hızlı yayılabilmesi ve nakil hastalarında bazı virüslerin indirekt etkileri (immünsüpresif etki, allograft hasarı, malibnite gelişimi) şeklinde özetlenebilir (9).

En sık görülen ve en önemli sorunlardan biri olan enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi, tanı ve tedavisi karaciğer nakli sonrası yaşam kalitesi ve süresinin arttırılması açısından önemlidir.

Bu çalışmada, Ocak 2011 ve Aralık 2015 tarihleri arasında karaciğer nakli uygulanan pediatrik hastaların nakil öncesi özellikleri, nakil öncesi enfeksiyon açısından değerlendirilmeleri, nakil sonrası saptanan enfeksiyonlar ve bunlara etki eden faktörlerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pediatrik Karaciğer Nakli

Pediatrik karaciğer nakli ilk olarak 1963'te Thomas E. Starzl tarafından uygulanmış ve o dönemden sonra 20000'den fazla çocuğun yaşaması için tedavi seçeneği olmuştur (3). Ülkemizde ise ilk olarak 1990'ların başında yapılan pediatrik karaciğer nakli günümüze kadar binlerce çocuğun yaşamasına olanak sağlamıştır (10).

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 birçok ülkeden hem teknik hem de deneyim olarak daha ileri durumdadır (10,11).

1980 ve 90'lı yıllarda, çocukların bekleme listesindeki mortalite oranı erişkin hastalara kıyasla daha fazlaydı. Pediatrik karaciğer naklinde en önemli problem olan organ kıtlığı günümüzde yenilikçi cerrahi tekniklerle birlikte aşılmıştır. Birkaç yıl önce son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda başlıca odak noktası karaciğer nakli yapılmasıydı ancak günümüzde bu hastaların uzun süreli takibinde, immünsupresyon ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve mümkün olduğunca normal büyümenin sağlanması hedeflenmektedir.

Pediatrik karaciğer nakli, nakil cerrahı, pediatrik hepatolog, pediatrik enfeksiyon uzmanı, patolog, psikiyatrist ve anestezi uzmanı gibi multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tedavi yöntemidir (12).

2.1.1. Pediatrik Karaciğer Nakil Endikasyonları

Çocukluk çağında karaciğer yetersizliği ve son dönem karaciğer hastalığı birçok nedenle oluşabilir. Ülkemizde olduğu gibi, tüm dünyada en önemli endikasyonu kolestatik karaciğer hastalıklarıdır (Tablo 2.1).

Pediatrik yaş grubunda karaciğer nakli uygulanan hastaların % 50'sini biliyer atrezili hastalar oluşturmaktadır (13,15). Postnatal 60. günden önce yapılan Kasai operasyonunun, ekstrahepatik biliyer atrezili çocuklarda %60'a varan oranda hızlı gidişi durdurduğu gösterilmiştir.

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. Kolestatik KC hastalığı nedeni ile KC nakli yapılan olguların büyük kısmı 2 yaşın altındadır (11,12).

Karaciğer nakil olgularının %20-25'ini biliyer atrezi dışındaki kolestatik karaciğer hastalıkları oluşturur. Bu grupta progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC), Alagille Sendromu, sendromik olmayan biliyer hipoplazi (safra yolları azlığı) ve primer sklerozan kolanjit yer almaktadır. Bu gibi intrahepatik kolestatik karaciğer hastalıklarında siroz, portal hipertansiyon, malnutrisyon, büyüme gelişme geriliği ve tüm tıbbi tedavi ve diversiyona yanıtız kaşıntı gelişmesi transplantasyon endikasyonudur. Aynı zamanda bu hastalar karaciğer kanseri gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (16).

Çocukluk çağı KC naklinin en sık ikinci sebebi KC'in metabolik hastalıklarıdır (12). Kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, üre siklus defekti, organik asidemiler, Crigler-Najjar sendromu ve neonatal hemokramatozisli hastalar bu grupta yer alır. Metabolik hastalıklarda karaciğer nakli, diğer yaşamsal organlarda birincil hastalığa bağlı ilerleyici bir etkilenme söz konusu değilse yapılabilir (17).

Karaciğer nakil endikasyonlarının üçüncü en sık nedeni ise fulminan hepatitlerdir (akut KC yetmezliği) ve çocuklarda karaciğer nakilleri içinde önemli bir endikasyondur. 2004 yılında Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada, bu grubun tüm çocuk nakillerinin %13,2'sini oluşturduğu gösterilmiştir (18). Klinik durumun çok hızlı bozulması acil transplantasyon öncesinde etiyolojiye yönelik tanının ortaya konmasını son derece güçleştirir.

Pediyatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada, akut karaciğer yetmezliği tablosunda gelen hastaların % 49'unda nedenin tam olarak belirlenemediği saptanmıştır (19). Çocuklarda akut karaciğer yetersizliği nedenleri arasında; viral hepatitler, ilaç toksisiteleri (örn. parasetamol toksisitesi), toksinlere maruz kalma (örn. mantar zehirlenmeleri) ya da altta yatan ancak daha önceden bilinmeyen metabolik bir hastalığın varlığı sayılabilir (20).

Bunlar dışında KC'de fonksiyon bozukluğu yaratan ve rezeke edilemeyen benign tümörler ve rezeke edilemeyen/ kemoterapiye yanıtız, ekstrahepatik yayılımı olmayan malign tümörler (hepatoblastoma ve hepatoselüler karsinom) trasplantasyon için olası endikasyonlardır. Malignite nedeni ile transplantasyon uygulanan hastalar tüm hastaların % 3-6'sını oluşturmaktadır (21).

Hepatoblastom çocukluk çağında en sık görülen karaciğer tümürüdür ve rezeke edilemediği zaman total hepatektomi ve karaciğer nakli yapılması gerekmektedir. Hepatoblastomlu çocuklar önce kemoterapi ile tedavi edilmeli ve daha sonra rezeksiyon veya transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (22).

Total parenteral nutrisyon gerektiren kısa barsak sendromu, kemik iliği nakli veya kemoterapi sonrası gelişen venookluzif hastalık ve Budd Chiari sendromuna sekonder karaciğer hastalıklarında da karaciğer nakli endikasyonu oluşabilmektedir (23).

2.1.2. Pediatrik karaciğer nakil kontrendikasyonları

Günümüzde pediatrik karaciğer nakil kontrendikasyonları; rezeke edilemeyen ekstrahepatik malign tümör olması, eşlik eden son dönem organ yetmezliği olması, kontrol altına alınamamış sepsis varlığı ve santral sinir sisteminde kalıcı hasar bulgularının varlığı olarak sıralanmaktadır (12).

2.1.3. Karaciğer naklinde zamanlama

Kronik karaciğer hastalığı nedeni ile transplantasyon planlanan hastalarda karaciğer nakil zamanlaması için günümüze dek değişik parametreler içeren ölçekler kullanılmıştır. Son yıllara kadar tüm dünyada hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için Child-Pugh skorlaması kullanılmıştır (Tablo 2.2) (24).

Tablo 2.1. Karaciğer nakil endikasyonları

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

Tablo 2.2. Child – Pugh skorlama sistemi

	PUAN		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Albumin	>3,5 g	2,8 – 3,5 g	<2,8 g
Bilirubin	1 – 2 mg	2 – 3 mg	>3 mg
PT uzaması	1 – 4 sn	4 – 6 sn	>6 sn

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

Ancak yapılan çalışmalar bu skora sisteminin çocuk hastalar için çok uygun olmadığını ortaya koymaktadır. 1999'dan beri yeni zamanlama kriterleri üzerinde çalışılmış ve son yıllarda MELD (Model for End-Stage Liver Disease; 12 yaş üstü için) ve PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease; 12 yaş altı için) skoru kullanılmaya başlanmıştır (25).

MELD skora sistemi 2002 yılından beri kronik karaciğer hastalığı bulunan ve karaciğer nakli bekleyen, erişkin ve 12 yaş üzeri hastalarda karaciğer nakil önceliğini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu skora sisteminde hastanın serum kreatinin düzeyi, INR (International Normalized Ratio) ve bilirubin değerlerinin esas alındığı matematiksel bir formül ile 3 ay içinde gelişebilecek mortalite riski hesaplanmaktadır. MELD skoru arttıkça 3 aylık mortalite riski ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddeti de artmaktadır (26). Hastalığın ağırlığına göre, skor 6-40 puan arasında değişmektedir. Aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır:

$$\text{MELD SKORU: } 0,957 \times \text{Log (kreatinin mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log (total bilirubin mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log (INR)} + 0,643$$

PELD skoru ise 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 skora sisteminde serum bilirubin, serum albümin, INR, bekleme listesine girdiği yaş ve büyüme performansı sorgulanmaktadır. PELD skoru aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{PELD skor} = (0,436 [\text{yaş}]) - 0,687 \log [\text{albumin g/dl}] + 0,480 \log [\text{total bilirubin mg/dl}] + 1,857 \log [\text{INR}] + 0,667 [\text{büyüme geriliği} (< -2 \text{ Std. Deviasyon})]$$

Değişik çalışmalarda, bu skoru kullanmanın nakil bekleme listesindeki sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. 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 (27). PELD skoru transplantasyon gereksiniminde önceliği ve aciliyeti belirlemeye yönelik bir skora sistemidir. Transplant sonrası yaşam oranlarını saptamada bir belirleyiciliği bulunmamaktadır (28, 29).

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 (31). Bu konuda ensefalopatinin evresi önemli rol oynamaktadır. İlerleyici bir gidiş gösteren ensefalopatide 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. Hepatik ensefalopati evrelemesi Tablo 2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Hepatik ensefalopati evreleri

Evre	Klinik bulgular
0	Yok
1	Dikkatte bozulma, konfüzyon, mental fonksiyonlarda yavaşlama, uyku bozukluğu
2	Uykuya meyil, letarji, uygunsuz davranışlar, oryantasyon bozukluğu
3	Uyandırılabilir uyku hali, sözel komutlara uymama, belirgin konfüzyon,
4	Koma (ağrılı uyarana yanıt +/-)

2.1.4. Son dönem karaciğer hastalarında görülen komplikasyonlar

Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen komplikasyonlar Tablo 2.4’te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Son dönem karaciğer hastalarında sık görülen komplikasyonlar

• Malnütrisyon
• Asit
• Hepatopulmoner sendrom
• Hepatorenal sendrom
• Hepatik ensefalopati
• Portal hipertansiyon

Malnütrisyon: Son dönem karaciğer yetersizliği hastalarının %50-80'inde görülen bu sorun özellikle kolestatik karaciğer hastalığına sahip büyüme sürecini tamamlamamış küçük çocukları etkilemektedir. Kolestaz ve portal enteropatiye bağlı yağ malabsorbsiyonu, katabolik durum ve ciddi anoreksie neden olmaktadır. Çoğu hastaya yağda eriyen vitamin ve esansiyel yağ asidi desteği gerekmektedir (31,32).

Asit: Periton boşluğu içine sıvı birikmesidir. Sirozun en sık görülen komplikasyonudur. Portal hipertansiyon gelişimi (PHT), siroz zemininde sıvı retansiyonunun ilk adımıdır. Sıvı retansiyonu için portal basıncın 12 mmHg'nın üzerinde olması gerekmektedir (33).

Asit diüretik ve sodyum kısıtlaması ile tedavi edilir. Bazı hastalarda ise tekrarlayan terapötik parasentezler veya TIPS yerleştirilmesi gerekebilir (34).

Portal Hipertansiyon: Portal kan akımına direnç olduğunda gelişir ve artmış portal kollateral kan akımı şiddetlenmesine yol açar. Direnç sıklıkla karaciğer içinde (siroz) gelişir fakat prehepatik (portal ven trombozu) veya post hepatik (Budd-Chiari sendromu) de olabilmektedir. Portal hipertansiyon çoğunlukla komplikasyonlar gelişene kadar asemptomatiktir. Klinik bulguları splenomegali, karın duvarı kollateral damarları ve trombositopenidir. Sirozun birçok komplikasyonu portal hipertansiyon sonucu görülmektedir (35).

Hepatorenal Sendrom: Genel olarak normal idrar sedimenti, düşük oranda sodyum atılımı (idrar sodyum konsantrasyonu 10 meq/L'den azdır), oligüri ve plazma kreatinin düzeyinde progresif artış ile karakterizedir. Tanı, diğer böbrek yetmezliği nedenleri dışlandıktan sonra konulmaktadır. Yeni bir hastalık olmaktan çok, artan karaciğer hasarının neden olduğu renal perfüzyondaki azalmanın son evresini göstermektedir. Portal hipertansiyon splanknik dolaşımında arteriyel vazodilatasyona yol açmaktadır. Bu vazodilatasyon renal fonksiyonda azalma ve hemodinamik değişikliklerin ortaya çıkmasında merkezi rol oynar. Karaciğer fonksiyonu düzelmedikçe veya karaciğer transplantasyonu yapılmadığı sürece prognoz kötüdür (36).

Hepatopulmoner Sendrom: Karaciğer hastalığının varlığı, oda havası solurken artmış alveolar arteriyel gradient ve kanıtlanmış intrapulmoner vasküler anormallik olması ile tanımlanmaktadır (37). İntrapulmoner vazodilatasyona bağlı hipoksi ve hipokapni ile karakterizedir (38).

Tanı arteriyel kan gazı ve kontrastlı ekokardiyografik (EKO) değerlendirme ile konur. Bu nedenle çocukluk çağı siroz izleminde EKO rutindir. Hepatopulmoner sendrom (HPS) kronik süreçte periferik mikrosirkülasyon bozukluğu ile çomak parmak, periferik siyanoz ve giderek santral siyanoz (dudaklarda morarma) oluşumuna neden olur. Kan gazında parsiyel O₂ basıncının 50 mmHg altına inmesi karaciğer nakil endikasyonu oluşturur (39). HPS için etkili medikal tedavi bulunmamaktadır. Başarılı bir tedavi için en fazla umut veren yöntem karaciğer naklidir (40).

2.1.5. Karaciğer nakil tipleri

KC nakli yüksek sağ kalım oranları ile %100 mortaliteye sahip dekompanze hastaların hayata dönmesini sağlarken, dünyada ve ülkemizde çok ciddi bir organ kıtlığı sorunu ile karşı karşıyadır. Özellikle süt çocuklarına uygun kadavra bulma zorluğu tüm dünyanın ortak sorunudur (4).

1980'lere kadar, pediatrik karaciğer naklinde tek teknik seçenek, alıcının ağırlığına mümkün olduğunca yakın olan bir vericinin tüm karaciğerinin nakil edilmesiydi. Pediatrik donör sayısının düşük olduğu göz önüne alındığında, bekleme listesindeki pediatrik hastaların %50 kadarı nakil yapılamadan kaybedilmekteydi (41). Bu durum çeşitli KC nakil tiplerinin geliştirilmesine neden olmuş ve günümüzde 5 farklı tipte uygulama gündeme gelmiştir (Tablo 2.5).

Çocuk alıcılar için organ sorununun çözülmesinde 1988'den bu yana uygulanan "split" kadavra KC nakli iyi bir alternatiftir. Ancak bu nakil tipinde kadavradan tüm organın çıkarılması, ikiye ayrılması ve iki ayrı kişiye takılması gibi uzun ve zorlu süreçler vardır. "Split" nakil, giderek daha çok uygulanmaktadır. Bu şekilde kadavra KC'nin sağ lobu erişkine, sol lob veya sol lateral segmenti ise bir çocuk veya bebeğe takılabilmekte ve tek organ iki kişiye birden hayat verebilmektedir (42) (Tablo 2.5).

Küçültülmüş karaciğer nakli ise bir kadavra KC'inin alıcıya göre küçültülerek takılmasıdır. Günümüzde "reduced size" teknik, bir organın yeterince ekonomik kullanılamaması nedeni ile hemen hemen terkedilmiş durumdadır (43).

Tablo 2.5. Çocuklarda kullanılan KC nakil tipleri

Kadaverik	
Kadaverik tam boyut	Kadavradan tüm karaciğer nakli
Split	Bir kadavra karaciğerin bölünerek iki kişiye, sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa veya bebeğe takılması
Küçültülmüş boyut	Kadavra organın alıcıya göre küçültülerek erişkine sağ ve/veya sol lob, bebek ve çocuklara sol lateral segment veya sol lobun takılması ve geri kalan kısmın kullanılmaması
Canlı	
Klasik	Canlı vericiden sağ ve/veya sol lobun erişkine, sol lob ve/veya sol lateral segmentin çocuğa ve/veya bebeğe takılması
Tek segment	Çok küçük, 5 kg altındaki bebeklere sol lateral segmentin 2. veya 3. sektörlerinin takılması

Tüm dünyada kadavradan sonra en yaygın uygulanan yöntem canlı vericili nakildir. Bu yöntem, tamamen sağlıklı bir vericiden hastaya uygun boyutlarda (sağ, sol lob veya sol lateral segment) KC'in çıkarılması ve başka bir salonda KC'si çıkarılmış alıcıya takılması işlemidir. İki ameliyat salonu, iki ayrı cerrahi ekip ve sürekli Doppler USG desteğini (vericide KC'nin kesilme hattının ve alıcıda anastomozların denetlenmesi için) gerektiren ciddi bir operatif süreçtir (44).

Canlı vericili karaciğer nakli ilk olarak 1980'lerin başında Japonya'da biliyer atrezili bir çocuğa annesinden sol lob lateral segmentin takılması ile başlamıştır (45). Daha sonra dünyada birçok merkezde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem ile donör listelerinde bekleme süresi kısalmış, hastanın klinik durumu bozulmadan operasyonun elektif şartlarda yapılması sağlanmış ve nakil sonrası hastanede kalış süresi kısalmıştır (46,47).

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 (12).

2.1.6. Nakil sonrası immünsüpresif tedavi

Transplante edilen karaciğer grefti, alıcının immun sistemine yabancı bir doku olduğundan temelde T lenfositlerin hakim olduğu bir immun yanıt ile karşılaşılır. Bu immun yanıt transplante edilen organı hasarlamaya ve ortadan kaldırmaya yönelik olduğundan bu hasarı önlemek için immünosüpresif ilaçların kullanılması gerekmektedir. Günümüzde nakil sonrası kullanılan ana immünsüpresif ilaçlar; kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir (Tablo 2.6) (48, 49).

Kortikosteroidler rejeksiyon kontrolünde kullanılan ilk ilaçlardı ve halen immünsüpresif rejimin temel unsurlarından bir tanesidir. Rejeksiyonun hem tedavisinde hem de önlenmesinde etkilidirler. İmmünsüpresif etkilerini, T lenfositlerden sitokin salınımını (başlıca interlökin-2 ve interferon γ) inhibe ederek, B hücrelerin antikör oluşturmalarını önleyerek, nötrofil ve makrofajların migrasyonunu azaltarak sağlamaktadırlar. Bu etkilerini başlıca intrasellüler reseptörlerle etkileşerek gösterirler. Uzun dönem kullanımının getirdiği istenmeyen etkiler nedeniyle nakil sonrası kısa dönemde azaltılarak kesilmesi amaçlanmaktadır. Ama primer hastalık otoimmün hepatit, primer biliyer siroz veya sklerozan kolanjit ise daha uzun süre kullanmak gerekmektedir (12).

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, büyüme geriliği, metabolik ve endokrinolojik yan etkiler de gelişebilmektedir (50).

Pek çok merkez immunosupresyonun indüksiyonunda steroidleri kullanmakta ve iki hafta içinde dozunu azaltarak 3 ay içerisinde gün aşırı tedaviye geçmeyi ve ardından da steroidleri kesmeyi tercih etmektedir (51, 52).

Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin) transplantasyon sonrası immunosupresyonda kullanılan birincil ilaçlardır. İmmünofilin adlı hücre içi proteine bağlanarak T hücre cevabını inhibe ederek etki gösterirler. 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 (53).

Kalsinörin inhibitörlerinin doza bağlı nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyon oluşturuıcı yan etkileri olup bu yan etkiler çoğunlukla geri dönüşlüdür ve ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesi ile genellikle düzelirler (54). Bunun yanında siklosporinde gözlenen hipertrikoz ve gingival hiperplazi gibi kozmetik yan etkiler takrolimusta daha az gözlenmektedir. Ek olarak hiperlipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler takrolimusta daha az gözlenir (55). Bazı çalışmalarda, takrolimusun post-transplant lenfoproliferatif hastalığa daha yüksek oranda neden olduğu da gösterilmiştir (56, 57).

Son yıllarda yan etki profilinin daha az olması, rejeksiyon ataklarının daha az gözlenmesi ve daha kolay monitörize edilebilmesi nedeni ile takrolimus siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir (58). Takrolimus ve siklosporin büyük çok merkezli çalışmalarda karşılaştırılmış ve nakil sonrası bir yıllık sağkalım ve graft ömrü arasında fark saptanamamıştır. Bu çalışmalarda takrolimus ile tedavi edilen çocuklarda, akut rejeksiyon ve steroite dirençli rejeksiyon sıklığında belirgin azalma gösterilmiştir. Ayrıca, takrolimus rejeksiyon ataklarının tedavisinde siklosporine göre daha etkindir (59).

Mikofenolat mofetil (MMF) pürin biyosentezi yolağında inozin monofosfat dehidrogenaz 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 kalsinörün inhibitörlerinin ağır yan etkilerinin oluşması durumunda başarı ile kullanılır (60). MMF'nin en sık görülen yan etkileri doza bağımlı gastrointestinal semptomlar ve kemik iliği baskılanmasıdır (61).

Sirolimus güçlü immüosupresif etkileri olan makrolit grubu bir antibiyotiktir ve immunosupresif etkisini IL-2R post reseptör sinyal iletim yoluyla, T-hücre blokajı yaparak gerçekleştirir (62). Bazı çalışmalarda kalsinörün inhibitörleri ile birlikte düşük dozda kullanıldığında akut rejeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca akut rejeksiyon riskini artırmadan steroidlerin erken kesilebilmesini kolaylaştırdığı saptanmıştır (63, 64). Kronik rejeksiyonda veya böbrek toksisitesi geliştiğinde kalsinörün inhibitörlerine tedavi alternatifi olarak kullanılabilir (64, 65). Buna karşılık sirolimusun tek başına primer immüosupresif ajan olarak kullanılması akut rejeksiyon riskinde artış ile sonuçlanmıştır (66).

Sirolimus aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını azaltarak anjiogenezi inhibe eden ve bu etkileri aracılığıyla antineoplastik etki gösteren bir ajandır. Bu özelliği sayesinde primer karaciğer malignitesi nedeni ile transplantasyon yapılan hastalarda spesifik bir endikasyon sağlar (67). En sık görülen doz bağımlı yan etkileri hiperlipidemi, trombositopeni ve lökopenidir. (63, 64).

Sirolimus mortalite, greft kaybı ve hepatik arter trombozu riskini artırması nedeni ile karaciğer nakil hastalarında kullanımı halen FDA (US Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır (68).

2.1.7. Karaciğer nakli sonrası komplikasyonlar

Ameliyat sonrası erken dönem, teknik komplikasyonlar, akut rejeksiyonun önlenmesi, tanısı, tedavisi ve enfeksiyon epizodları ile ilişkili problemleri içermektedir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar sıklıkla kolestaz, karaciğer enzim yüksekliği, değişken ateş, letarji ve iştahsızlık ile kendini göstermektedir. Bu semptomların varlığında ampirik bir tedaviye başlamak yerine mutlaka gerekli tanısal testlerin yapılması ve sorunun ortaya çıkartılması gereklidir (68).

Tablo 2.6. Karaciğer naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Yan etki
Siklosporin	T hücrelerinden sitokin salınımını engeller.	Nefrotoksisite, hiperglisemi, hiperlipidemi, PTLD, hirsutizm
Takrolimus	T hücrelerinden sitokin salınımını engeller. (10-100 kat daha güçlü)	Nefrotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, nöbet, PTLD
Kortikosteroidler	Sitokin üretimini ve kemotaksisini engeller.	Hiperglisemi, hipertansiyon, stria, cushingoid görünüm, osteopeni
Mikofenolat mofetil	Purin Sentezini engeller	İshal
Sirolimus	Sitokinlere T hücre cevabını engeller.	Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, trombositopeni, lökopeni

2.1.7.1. Vasküler komplikasyonlar

Hepatik arter anastomozu en yüksek tromboz riskini taşır (%5-18) ve erken dönemde masif greft nekrozuna yol açar. Çocuklarda 3-4 kat sık görülür ve genelde nakilden sonraki ilk 30 gün içinde ortaya çıkar (69). Hepatik arter trombozunun erken tespit edilmesi halinde, allogreft nekrozunu önlemek için arter anastomoz revizyonu denenebilir (70). Allogreft nekrozu geliştiğinde ise acil retransplantasyon tek seçenektir.

Nakilden birkaç hafta sonra meydana gelen geç hepatik arter trombozu, biliyer komplikasyon veya sepsis şeklinde kendini gösterebilir. Nadiren, allograft nekrozu görülür. Klinik bulgular kolestaz veya hepatik kan akımında meydana gelen azalmanın neden olduğu greft yetmezliğidir. Noninvazif tanı doppler ultrasonografiye (USG) dayanır.

Portal ven trombozu hastaların %5-10 'unda görülür. Biliyer atrezi nedeni ile nakil yapılan çocuklarda, önceden var olan portal ven hipoplazisi nedeni ile daha sıktır. Nakil sonrası erken tromboz doppler USG ile saptanır ve acil anastomoz revizyonu ve trombektomi gerektirir (71).

Geç tromboz ise genellikle trombosit sayısında azalma, splenomegali veya gastrointestinal sistemde kanama ile kendisini gösterir. Portal ven stenozu olan hastalarda girişimsel radyolojik stent yerleştirilmesi veya balon dilatasyonu başarılı olmaktadır ancak tam oklüzyon söz konusu ise başarı oranı daha düşüktür (72).

2.1.7.2. Biliyer komplikasyonlar

Biliyer komplikasyonlar pediatrik karaciğer nakil hastalarında kullanılan karaciğer greft türüne göre değişkenlik göstermekle beraber %10-30 oranında görülür (73). Ameliyat sonrası erken dönemde, batın drenajında safra benzeri sıvının varlığı kuvvetle bir safra kaçağı olduğunu düşündürmektedir. USG'de intrahepatik safra kanallarında dilatasyon, artmış alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi ve/veya tekrarlayan kolanjit olması, anastomotik ya da intrahepatik safra striktürü veya ince bağırsak tıkanmasını akla getirmektedir. Bazen biliyer darlık nonspesifik olarak karaciğer enzimlerinde yüksekliğe yol açabilir. Bu gibi durumlarda, karaciğer biyopsisi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (68).

2.1.7.3. Akut rejeksiyon

Hastaların yaklaşık %20-50'si nakil sonrası ilk bir hafta içinde en az bir kez akut rejeksiyon atağı geçirmektedir. Klinik tablo ateş, iritabilite, genel durum bozukluğu, lökositoz (sıklıkla eozinofili ile birlikte) ve ALP, GGT, transaminaz ve bilirubinlerde artışla karakterizedir. Rejeksiyon tanısını doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir.

Akut rejeksiyon histolojik olarak endotelit, safra kanalı hasarı ile birlikte portal alanda lenfosit infiltrasyonu ve hepatosit hasarı ile karakterizedir (74). Primer tedavide kısa süreli ve yüksek doz steroid uygulanır. Bolus doz 3-6 günlük bir süre içinde uygulanır ve hızla normal doza düşürülür. Dirençli veya tekrarlayan rejeksiyon görülmesi durumunda, siklosporinin takrolimus ile değiştirilmesi veya antilenfosit tedavi başarılı bir şekilde kullanılmıştır (75, 76).

2.1.7.4. Primer non fonksiyon

Greftte fonksiyonel olarak iyileşme olmaması transplantasyon sonrası ilk saatler içinde görülebilir ve yüksek laktat düzeyi, artan protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı ve sedasyon kesilmesine rağmen hastanın uyandırılmasında başarısızlık ile karakterizedir. Bu son derece ciddi komplikasyon prostaglandin E1 infüzyonu ve beyin ödemi önlemek için gereken önlemler (mannitol infüzyonu, hiperventilasyon) alınarak hemen ve agresif olarak tedavi edilmelidir. Birkaç saat içinde klinik düzelme sağlanamayan olgulara acil retransplantasyon uygulanması gerekmektedir (68).

2.2. Karaciğer nakil sonrası enfeksiyonlar

2.2.1. Risk faktörleri

Karaciğer nakli enfeksiyöz komplikasyonlara zemin hazırlayan bir takım teknik ve medikal sorunlarla ilişkilidir. Nakil öncesi enfeksiyon risk faktörlerinin tanımlanması, nakil sonrası dönemde enfeksiyonların önlenmesinde stratejilerin en uygun şekilde kullanılmasına olanak sağlar. (77). Predispozan faktörler; nakil öncesi, intraoperatif ve nakil sonrası faktörler şeklinde ayrılabilir.

2.2.1.1. Nakil öncesi risk faktörleri

Bu dönemde önemli risk faktörlerinden bir tanesi donör veya alıcıda latent veya tanımlanmayan bir enfeksiyon varlığıdır. Bu tür enfeksiyonlar immünsüpresif tedavinin başlanması ile birlikte reaktif olabilir ve ciddi morbiditeye neden olabilirler. Donör ilişkili enfeksiyonların en iyi tanımlanan örnekleri Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsüdür (EBV) (78, 79). Bu nedenle, olası verici ve alıcılar CMV ve diğer herpes virüsler, tüberküloz (TB), hepatit B ve C, sifiliz ve Human İmmunodeficiency Virus (HIV) gibi enfeksiyonlar açısından nakil öncesi rutin olarak taramaktadır. Alıcıda nakil öncesi dönemde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) kolonizasyonu olması, nakil sonrası dönemde bu organizmalar ile enfeksiyona yol açabilmektedir (80). MRSA ve VRE kolonizasyonu nakil için kontrendikasyon oluşturmaz (81).

Altta yatan hastalıklar da enfeksiyon riski ile ilişkili olabilirler. Palyatif cerrahi gerektiren ve karaciğer naklinin tekniğini zorlaştıran hastalıklar, nakil sonrası görülen enfeksiyonların riskini artırabilmektedir (82). Örneğin, biliyer atrezi nedeni ile karaciğer nakli olan bir hasta daha önce Kasai prosedürü geçirmiş olabilir. Bu operasyon transplantasyon öncesinde bakteriyel kolanjit ataklarına zemin hazırlamakta ve nakil sonrası enfeksiyona neden olan çoklu antibiyotiğe dirençli bakterilerin kolonizasyon olasılığını artırmaktadır.

Son dönem karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar da nakilden sonra enfeksiyona zemin hazırlayabilirler. Nakil öncesi dönemde asiti olan hastalarda bir veya daha fazla spontan bakteriyel peritonit atağı olması nakil sonrası bakteriyel enfeksiyon hızını artırmaktadır (83).

Nakil öncesi bir diğer önemli risk faktörü olan yaş, belirli patojenlere karşı duyarlılığın, enfeksiyon şiddetinin ve bağışıklığın olgunlaşmasının önemli bir belirleyicisidir (82).

2.2.1.2. İntraoperatif risk faktörleri

Ameliyata bağlı faktörler enfeksiyona zemin hazırlayabilmektedir. Roux-en-Y koledokoduodenostomi yapılan nakil hastaları, koledokokoledokostomi yapılan hastalara göre daha fazla enfeksiyon atağı geçirmektedir (84).

Yapılan çalışmalarda nakil sırasında uzamış ameliyat süresi (>12 saat), çok sayıda karın ameliyatı geçirme ve tekrar opere olma artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (85).

2.2.1.3. Nakil sonrası risk faktörleri

Teknik sorunlar, immünsüpresyon, kalıcı kanül varlığı ve hastane kaynaklı etkenler nakil sonrası enfeksiyona yol açan faktörlerdir. Hepatik arter trombozu, nekrotik karaciğer, hepatik apse ve bakteriyemi gelişimine neden olan en önemli teknik problemlerden biridir. Safra yolu darlığı ise kolanjit gelişimine eğilimi artırmaktadır (86).

İmmünsüpresyon nakil sonrası enfeksiyona zemin hazırlayan kritik faktördür. Rejeksiyon gelişen veya greft işlevi kötü olan hastalarda daha agresif immünsüpresif ajanlar kullanılacağından invazif ve ölümcül enfeksiyon riskini artırmaktadır (86). Enfeksiyon riski, hastanın 'immünsüpresyon durumu' ile doğrudan ilişkilidir. Bu dengeyi immünsüpresif tedavinin dozu, tipi ve süresi, kalıcı cihazlar, kateterler, beslenme durumu, metabolik koşullar ve alta yatan hastalıklar, bazı immünmodülatör viral enfeksiyonlar ve greft fonksiyonu gibi birçok faktör etkiler (87).

CMV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle (immünmoduluar) diğer enfeksiyonların görülme riskini artırmaktadır (88).

Vücudun herhangi bir yerinde uzun süreli, kalıcı kanül kullanımı fungal ve bakteriyel enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Santral venöz kateter varlığının bakteriyemi, üretral kateter kullanımının idrar yolu enfeksiyonu, uzamış nazotrakeal veya endotrakeal entübasyonun ise bakteriyel pnömoni ile ilişkili olduğu saptanmıştır (85, 89).

Nakil hastaları toplum içinde çok sayıda potansiyel patojenle karşılaşabilir. Bu mikroorganizmalar sık görülen solunum yolu virüsleri [influenza, parainfluenza, solunum sinsitiyal virüs (RSV), adenovirüs, ve insan metapnömovirus] ve sık rastlanan *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma spp*, *Legionella spp.*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella spp.* gibi bakteriyel patojenlerdir. Normal konağın her zaman maruz kaldığı bu patojenler nakil alıcılarında şiddetli enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (9).

Nozokomiyal enfeksiyonlar ise ameliyat sonrası risk faktörlerinin son grubunu oluşturmaktadır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzun süreli hastanede yatış sebebiyle, nakil alıcıları, özellikle nakil sonrası erken dönemde hastane enfeksiyonlarına daha yatkındır. Bu hastalarda *Legionella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* gibi dirençli gram negatif bakteriler artmış sıklıkta görülmektedir (90). Karaciğer nakli olan pediatrik hastalar hastanede yatışları sırasında birçok viral patojene (rotavirüs ve RSV) maruz kalabilmektedir. Nadiren, transfüzyon ilişkili patojenlere (hepatit B, hepatit C ve CMV) maruz kalma riskleri de bulunmaktadır (82).

2.2.2. Enfeksiyon dönemleri

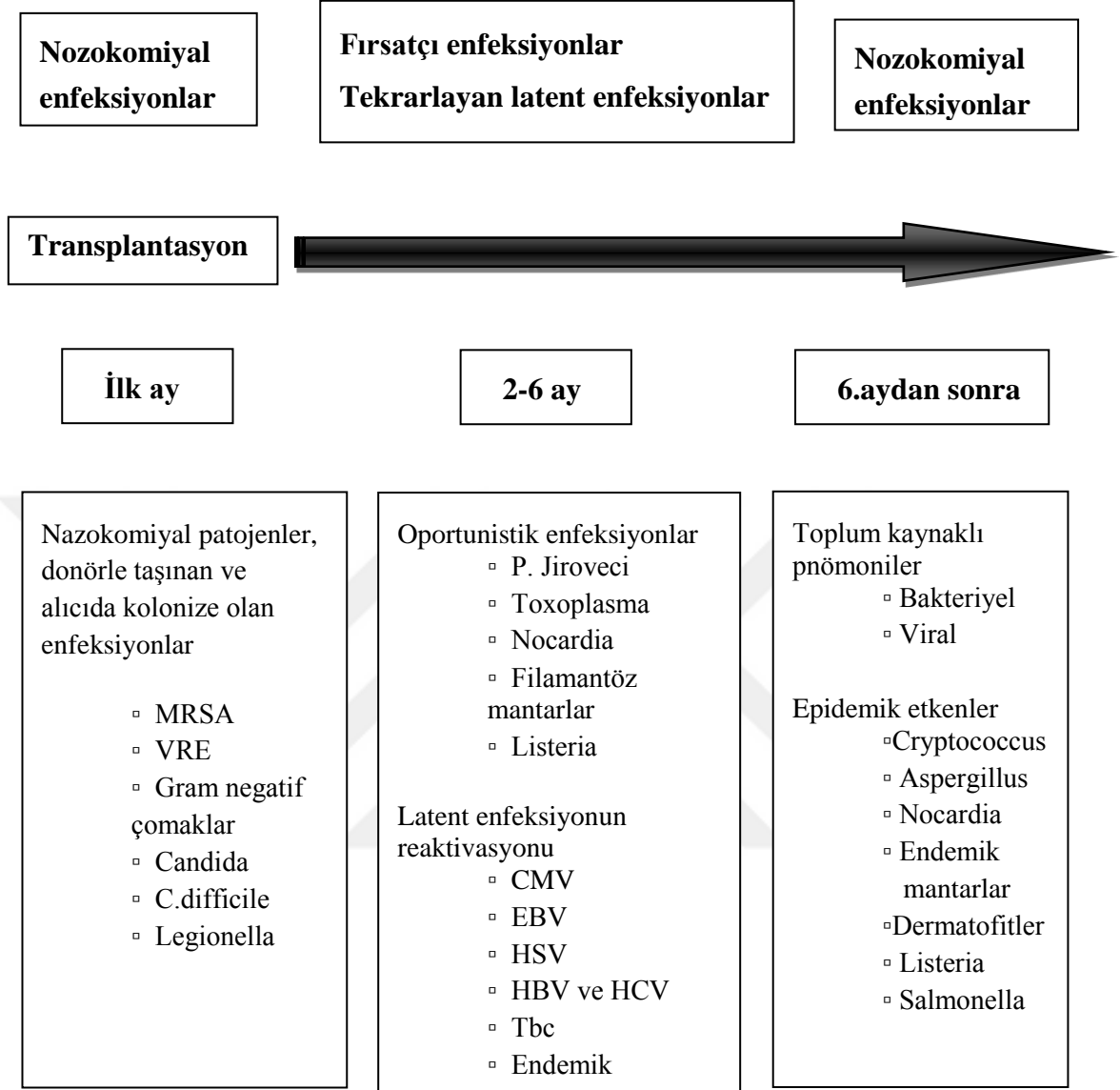
Enfeksiyon etkenleri nakil sonrası geçen süreye bağlı olarak farklılık göstermektedir. Klinik açıdan önemli enfeksiyonların büyük çoğunluğu nakil sonrası ilk 180 gün içinde görülmektedir (85). Bu dönemlerde hastanın enfeksiyona duyarlılığı cerrahi faktörler, immünsüpresyonun düzeyi, çevresel maruziyet ve profilaksinin dozu, süresi ve tipinden kuvvetle etkilenmektedir (91).

Bu dönemlerin bilinmesi; enfeksiyon tablosunda olan hastanın tanısının hızlı konulması ve profilaktik antimikrobiyal stratejinin belirlenmesinde yararlıdır. Bu tabloda enfeksiyonlar; nakil sonrası ilk bir ay (erken dönem), nakil sonrası 1-6 ay (ara dönem) ve altıncı aydan sonraki dönem (geç dönem) olmak üzere üç dönemde incelenmiştir (92) (Şekil 1).

Nakil sonrası ilk 1 aydaki enfeksiyonlar üç farklı nedenle oluşabilir;

- 1- Alıcıda nakil öncesi enfeksiyonun bulunması ve bunun nakil sonrası şiddetlenmesi,
- 2- Enfeksiyonun nakledilen organ ile taşınması,
- 3- İmmünsüprese olmayan diğer hastalara benzer şekilde, enfeksiyonun cerrahi ile ilişkili ya da yoğun bakım ünitesinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkması (93).

Nakilden hemen sonra meydana gelen enfeksiyonlar, cerrahi sonrası immünkompetan konakta görülen enfeksiyonlara benzemektedir (77). Erken dönemde meydana gelen enfeksiyonlar cerrahi operasyon sırasında olan teknik problemler ya da perioperatif fazda yapılan invazif girişimlerle (endotrakeal entübasyon, dren, kateter, damar yolu) ilişkilidir (94). Bakteriyel enfeksiyonlar baskındır ve sıklıkla kalıcı stent, santral vasküler kateter, uzamış endotrakeal entübasyon gibi nozokomiyal bir kaynak mevcuttur (88). Bu dönemde bakteriyemi, özellikle akciğer ve abdomenden kaynaklanabilir (86).



Şekil 2.1. Nakil sonrası enfeksiyon dönemleri

Candida spp. nakil sonrası birinci ayda görülen önemli bir patojendir. Kan dolaşımı, cerrahi yara ve üriner sistem primer enfeksiyonun sık görüldüğü bölgelerdir (95). Candida enfeksiyonları özofajit, oral kavite veya derinin yüzeysel enfeksiyonları (folikül iltihabı gibi) şeklinde de ortaya çıkabilir (96).

Operasyon sonrası enfeksiyonlardan sorumlu olan mikroorganizmalar genellikle, nakil öncesi alıcı ve vericide kolonize olan veya hastanenin lokal florasında bulunan bakteri ve mantarlardır (9).

Fırsatçı enfeksiyonlar, transplantasyon sonrası bir ay içinde immünsüpresyonun etkisi henüz tam olarak görülmediğinden genellikle saptanmaz (87). Viral enfeksiyonlar da nakil sonrası bu dönemde nadiren görülürler. Çocuklarda sık olmamakla birlikte, HSV enfeksiyonu bu dönemde reaktif olarak erken semptomatik hastalığa neden olabilir (97). Clostridium difficile koliti özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde ve uzun süreli yatış gerektiren hastalarda görülebilir. Karaciğer transplantasyonu hastanede C. difficile enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (98).

Nakil sonrası 1-6 aylık süreçte ise tipik olarak reaktif olan virüsler (CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV) ve fırsatçı enfeksiyonlar (Pneumocystis jiroveci, Listeria monocytogenes ve Aspergillus fumigatus vs.) karşımıza çıkmaktadır. Fırsatçı enfeksiyonlar yüksek doz immünsüpresyonun etkisi ve immün sistemi baskılayan viral enfeksiyonlar nedeni ile görülme eğilimindedirler. (9, 77) Nocardia, Listeria, Cryptococcus ve Mycobacterium tuberculosis'e bağlı enfeksiyonlar bu süre içinde görülebilir. CMV bu süreç içinde enfeksiyona neden olan en yaygın patojenlerden biridir. Ancak CMV profilaksisi, CMV hastalığının başlangıcını geç döneme erteleyebilir (99).

Varicella-zoster virus (VZV), EBV, Respiratuar sinsityal virus (RSV), Human herpesvirus 6 (HHV-6), İnfluenza ve Adenovirus de nakilden sonraki 1-6 aylık süreçte görülmektedir. Bunlardan EBV, posttransplant lenfoproliferatif hastalığa (PTLD) yol açma potansiyeli nedeniyle önemlidir (87).

Nakil sonrası altıncı aydan sonra hastalarda enfeksiyon etyolojisi mevcut greftin fonksiyonuna ve hastanın almakta olduğu immünsüpresyon tipine göre değişiklik gösterir. Hastaların büyük bir çoğunluğunun nakil sonrası greft fonksiyonları iyidir ve buna bağlı olarak immünsüpresan ilaç dozu azaltılmıştır. Bu hasta grubunda görülen enfeksiyonlar, genel popülasyonda görülen toplum kökenli patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlarla benzer olmakla birlikte artan bir oranda görülmektedir. Bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülür (9).

Bozulmuş greft fonksiyonu olan veya yüksek doz immünsüpresif ilaç alan hastalar, nakilden sonraki 1-6 aylık dönemde sık karşılaşılan viral ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar (77).

Hasta grubunun küçük bir kısmında ise, kronik viral enfeksiyonlar (HBV ve HCV) karaciğer allogreftinde hasara yol açmakta veya ikincil tümörlere (PTLD, hepatoselüler karsinoma) neden olmaktadır (100).

2.2.3. Nakil sonrası sık karşılaşılan patojenler

2.2.3.1. Bakteriler

Bakteriler, karaciğer nakil hastalarında en sık rastlanan enfeksiyon etkenleridir. Serilerde, tüm enfeksiyonlar arasında yüzde 35 ile 70 arasında bildirilmiştir ve transplantasyon sonrası ilk bir ayda en yüksek insidansa sahiptirler (101). Tüm bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık yarısı nakilden sonraki ilk iki ay içinde görülmekte ve tipik olarak yara yeri enfeksiyonları, abdominal boşluk enfeksiyonları (intrahepatik veya ekstrahepatik apse, kolanjit, peritonit), üriner sistem, respiratuvar sistem ve kan dolaşım enfeksiyonları şeklinde görülmektedir (94, 102). Enterik gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler enfeksiyona neden olan organizmaların büyük bir bölümünü oluşturmakla birlikte, merkezler ve coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermektedir (103, 104). Bazı merkezlerde intraabdominal ve safra yollarından kaynaklanan tüm bakteriyel enfeksiyon türlerinin % 65'ini gram negatiflere bağlı enfeksiyonların oluşturduğu rapor edilmiştir (89). Buna karşılık bazı merkezlerde stafilokoklar ve enterokoklar gibi gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonların daha fazla olduğu rapor edilmiştir (8).

Operasyonun uzun sürmesi, operasyon sırasında çoklu transfüzyon gereksinimi, immünsüpresan kullanımının eklenmesi, tekrar operasyon gerekliliği, duct-to-duct anastamoz yerine Roux-en-Y anastamozunun kullanılması, uzun süreli yoğun bakım gereksinimi, uzun süre kateter kullanımı, akut allograft rejeksiyonu ve CMV enfeksiyonu bakteriyel enfeksiyon gelişiminde risk faktörleridir (104, 105).

Kan dolaşımı enfeksiyonları özellikle nakil sonrası birinci ayda görülmekle birlikte, herhangi bir zaman diliminde de görülebilir. Klinik bulgular genellikle ateş, titreme, lökositoz, organa ve lokalizasyona spesifik semptomlar şeklindedir. Kateter enfeksiyonu ise vasküler kateter etrafında kızarıklık, pnömoni ise öksürük ve nefes darlığı, ürosepsis ise dizüri ve suprapubik hassasiyet ile bulgu verebilir.

Gastrointestinal sistem kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık rastlanan kaynağıdır. Diğer az rastlanan kaynakları idrar yolu (ürosepsis), solunum sistemi (pnömoni) veya kalıcı kateterden kaynaklanan enfeksiyonlardır. Etken olarak enterekoklar, viridans streptokoklar ve stafilokoklar gibi gram pozitif koklar sıklıkla saptanmakla birlikte özellikle kaynak gastrointestinal sistem ise gram negatif bakterilere doğru artan bir eğilim vardır (102, 106). *E. Coli*, kan dolaşımı enfeksiyonuna en sık neden olan gram negatif basildir. Bunu *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa* izlemektedir (86)

Nakil sonrası erken dönemde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biri de cerrahi alan (yara yeri) enfeksiyonlarıdır. Karaciğer nakli sonrası erken dönemde görülme oranı yaklaşık %10'dur (107). Eritem, endürasyon, kızarıklık, hassasiyet ve yara yerinden drenaj şeklinde kendini gösterir. Bazı vakalarda lökositoz ve ateş olabilir. Kan transfüzyonunun çok yapıldığı, cerrahinin uzun sürdüğü ve operasyonun zor olduğu alıcılarda daha sık görülmektedir (108).

Yara yeri enfeksiyonu genellikle *S. aureus* ve enterekok gibi gram pozitif bakterilere bağlı olmasına rağmen, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi bir gram negatif bakteri ya da kandida gibi bir mantara bağlı olarak da gelişebilir (109). Lokalize enfeksiyonların tedavisinde tek başına antimikrobiyal ajanlar yetersiz olup, debritleme, apse drenajı ya da eksplorasyon gibi cerrahi girişimler sıkça gerekebilir (9).

İntraabdominal enfeksiyonlar nakil sonrası görülen bakteriyel enfeksiyonların %27-47 'sini oluşturmaktadır (110, 111). Sıklıkla karaciğer naklinden sonraki ilk haftalar içinde intraabdominal apse, peritonit ve kolanjit; ateş, lökositoz ve karın ağrısı şeklinde klinik bulgu vermektedir. Sadece karaciğer enzim yüksekliği şeklinde kendini gösteren asemptomatik vakalar da vardır. İntraabdominal enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve çoklu ilaç direnci gösteren bakteriler izole edilir. Bazı önemli intraabdominal enfeksiyon etkenleri; VRE dahil enterekoklar, MRSA dahil *S. aureus*, *Candida spp.* ve *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* gibi gram negatif bakterilerdir (110, 112).

Başlıca predispozan faktörler; Roux-en-Y koledokojunostomi, hepatic arter trombozu ve arteriel darlıktır (112). İntra-abdominal enfeksiyonların, artmış mortalite, greft kaybı ve retransplantasyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

Karaciğer nakil hastalarında nadir görülen patojenler ve özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

- *Legionella türleri*: Legionelloz, pnömoninin eşlik ettiği birden çok sistem tutulumu yapabilen bir hastalıktır. *Legionella* spp. pnömonisi solit organ nakli alıcılarında %2-27 oranında rapor edilmiştir (114). *Legionella* spp. pnömonisinde, grip benzeri prodromal dönemi göğüs radyografisinde lobüler veya interstisyel infiltrasyonlarla beraber pnömoni takip edebilir. Bununla beraber yüksek ateş, hipotermi, karın ağrısı ve mental durumda değişiklikler de görülebilir (115). En sık görülen formu pnömoni olmakla beraber bazı hastalarda sadece yüksek ateş görülebilir. Bunun dışında karaciğerde apse, perikardit, selülit, peritonit ve hemodiyaliz fistül enfeksiyonu da tanımlanmıştır (116).
- *Listeria monocytogenes*: Nakil sonrası herhangi bir zamanda görülebilse de en sık 2-6 ayda saptanmaktadır (117). Ko-trimoksazol kullanımı ile insidansı önemli ölçüde azalmıştır (118). Klinik formları, grip benzeri tablodan hayati tehlike yaratabilen sepsis ve meningoensefalite kadar değişiklik göstermektedir (119). Karaciğer nakli alıcılarında akut hepatit şeklinde de ortaya çıkabilir (120).
- *Nocardia türleri*: Toprakta bulunan, genellikle inhalasyonla alınan ve sıklıkla akciğerde enfeksiyon oluşturan bir bakteridir. Genellikle subakut formda görülür ve nadiren yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Akciğer grafisinde genellikle bilateral ve multiple nodüller şeklinde görünüm oluşturur. Genellikle nakil sonrası üç ay ve sonrası dönemde görülmektedir (121). CMV hastalığı, greft rejeksiyonu, hipogamaglobulinemi, yüksek doz steroid ve azatioprin tedavisi ve granülositopeni nokardiyoz için tanımlanmış risk faktörleridir. *Nocardia* spp. enfeksiyonunun sıklığı solit organ nakli alıcılarında % 0,7-3 arasındadır. Santral sinir sistemi yayılımı sık olup, nokardiyoz tanısı bulunduğu zaman beyin apsesi ve menenjit gibi akciğer dışı tutulumlar da araştırılmalıdır (122).

- *Clostridium difficile*: Uzun süreli hospitalizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalarda, nozokomiyal ishallerin en sık sebebi olarak görülür. Mide asit süpresyonu, hipogamaglobülinemi, intraabdominal hemoraji, sistemik enfeksiyonlar ve biliyer komplikasyonlar diğer risk faktörlerini oluşturur (123). Enterik florada %4 oranında bulunan *C. difficile* antibiyotiklerin kullanımıyla çoğalıp, baskın hale gelir. Solit organ nakli alıcılarında % 1-16,6 oranında semptomatik enfeksiyon görülür. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık olarak %15-30'unda asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir. Persistan ishali olan solit organ alıcılarında *C. difficile* koliti akla gelmelidir (124).
- *Mycobacterium tuberculosis*: Enfeksiyon insidansı solit organ nakli yapılan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte, nakil yapılan organa göre değişmektedir. Literatürde tüberküloz prevalansı karaciğer nakli olgularında nakil merkezinin bulunduğu bölgeye bağlı olarak %0,7 ile %2,3 arasında bildirilmiştir (125). Ülkemizde ise genel popülasyona göre solit organ nakil alıcılarında tüberküloz riskinin 8,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (126). Latent hastalığın reaktivasyonu en sık görülen form olmakla beraber; graft ile hastalığın taşınması, nazokomiyal bulaşma ve çevreden hastalığın bulaşması ile de hastalık kazanılabilir. Tipik olarak tüberküloz nakil sonrası birinci aydan sonra görülür. Karaciğer nakil hastalarında, tüberküloz grefti tutabilir ve %30'a varan oranda ölümle sonuçlanabilir (127).

2.2.3.2. Mantarlar

Karaciğer nakil hastalarında invazif mantar enfeksiyonu oranı diğer solit organ nakilli hastalara göre daha fazladır. Bu hastalarda sıklık %5 ile 40 arasında değişir. İnvazif mantar enfeksiyonu sıklığı, alıcının klinik durumu, almakta olduğu immünsüpresyon ve uygulanan cerrahi teknikle ilişkilidir (128). Karaciğer nakli alıcılarında çok çeşitli mantar enfeksiyonları gelişirse de, en sık görülen kandida enfeksiyonlarıdır, ikinci sıklıkla *Aspergillus* spp. enfeksiyonları görülmektedir (104).

Birçok çalışmada çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Collins ve arkadaşlarının 168 karaciğer nakil hastası ile yaptıkları çalışmada, 4 temel risk faktörü tanımlanmıştır: serum kreatinin düzeyinin 3 mg/dl'nin üzerinde olması, ameliyat süresinin 11 saat veya daha uzun olması, retransplantasyon gereksinimi ve erken kolonizasyon (129). Diğer araştırmacıların belirlediği risk faktörleri ise; uzamış cerrahi, retransplantasyon gereksinimi, yoğun bakımda kalış süresinin uzun olması, böbrek yetmezliği (130). antibiyotik tedavisi alması, operasyon sırasında fazla miktarda kan ve kan ürünü kullanımı (131), koledokojejunostomi ve fungal kolonizasyondur (132).

CMV enfeksiyonunun, nakil sonrası invazif mantar enfeksiyonu gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Boston'da dört nakil merkezinin 146 karaciğer nakil hastası ile yaptığı prospektif bir çalışmada, nakil sonrası ilk 1 yıl içinde CMV enfeksiyonu geçiren hastalarda invazif mantar enfeksiyonu sıklığı %36 iken, CMV enfeksiyonu saptanmayan hastalarda bu oran %8 bulunmuştur (133). Karaciğer nakil hastalarında sık görülen mantar türleri ve özellikleri aşağıda sunulmuştur:

- *Kandida türleri:* Karaciğer nakli sonrası en sık karşılaşılan mantar enfeksiyonudur ve tüm invazif mantar enfeksiyonlarının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Yüzeysel ve invazif kandidiyazis karaciğer nakli sonrası 1-3 ay süresince sık görülmektedir (134). Bunlar arasında *Candida albicans* en sık (yaklaşık %65) görülendir. Bunu sırasıyla *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* izler (135) Ancak non-*albicans* *Candida* türlerine doğru kayma söz konusudur ve kan kültürlerinden giderek daha sık rapor edilmektedir (95). En sık klinik prezentasyon mukozal kandidiyazis (örn. oral pamukçuk) olmasına rağmen, morbidite ve mortalite üzerinde etkisi nedeni ile invazif kandidiyazis daha endişe vericidir. Bu nedenle mutlaka agresif olarak tedavi edilmelidir. Cerrahi alan enfeksiyonu, peritonit, karaciğer ve batın apsesi, endoftalmit, özofajit ve idrar yolu enfeksiyonu diğer klinik prezentasyonlardır (134, 136).

- *Aspergillus türleri*: Karaciğer nakil hastalarında ikinci en sık görülen mantar enfeksiyonudur ve invazif mantar enfeksiyonlarının yaklaşık %15 ile %20'sinden sorumludurlar.(137). *Aspergillus spp*, hastane içinde ve dışında tüm ortamlarda havada bulunur ve havadaki sporların inhalasyonu akciğer enfeksiyonu ile sonuçlanır. En sık tuttuğu bölge akciğerler olmakla birlikte, merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere akciğer dışı diğer organlara da yayılabilir (138). Karaciğer nakil hastalarında MSS enfeksiyonunun en sık nedenidir (139).
- *Cryptococcus*: *Cryptococcus neoformans* solit organ nakilli hastalarda menenjitin en sık nedenidir. Doğada başlıca kuş dışkısında bulunur ancak bazı alıcılarda kaynak tespit edilemez (140). Mantar sporlarının inhalasyonu semptomatik pnömoni veya asemptomatik enfeksiyon ile sonuçlanır ve sonrasında en sık MSS olmak üzere diğer vücut bölgelerine yayılır (141).
- *Endemik mantarlar*: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ve *Histoplasma capsulatum* coğrafi olarak bazı bölgelerde görülebilen ve karaciğer nakil hastalarında enfeksiyona neden olabilen mantar türleridir. Bu organizmalarla 3 çeşit hastalık meydana gelmektedir; progresif primer enfeksiyon, latent enfeksiyonun reaktivasyonu ve reenfeksiyon (142) Üç patojen de sistemik yayılıma neden olabilir. Nedeni belli olmayan ateş, antibiyotiklere cevap vermeyen pnömoni ve deri, eklem, kemik, genitoüriner sistemde metastatik enfeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir (143).
- *Pneumocystis jiroveci*: Önceleri protozoon olarak kabul edilen *Pneumocystis jiroveci* daha sonra mantar sınıflamasına alınmıştır. Rutin profilaksisi kullanımından önce *P. jiroveci*, nakil hastalarında 1. ve 6. aylar arasında %5-%10 oranında görülmekteydi. Rutin profilaksi ile birlikte, pnömosistik enfeksiyonlar neredeyse ortadan kalkmıştır (88). Pnömosistis enfeksiyonu olan hastaların çoğunda ateş, nefes darlığı ve öksürük belirgindir. Akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltrasyonlar görülür. Güçlü bir kontrendikasyon olmadıkça hastalar trimethoprim-sulfametoksazol ile tedavi edilmelidir (144).

2.2.3.3. Virüsler

2.2.3.3.1 Sitomegalovirüs

Nakil sonrası en sık karşılaşılan ve en önemli viral patojendir. Bağışıklığı normal olan kişilerde sıklıkla asemptomatik veya nonspesifik bir viral hastalığa neden olurken, bağışıklığı baskılanmış hastalar primer enfeksiyon veya reaktivasyon açısından yüksek risk altındadırlar (103).

CMV primer olarak lenfoid organlarda ve myeloid hücrelerde latent olarak kalmaktadır (145). Hücre içinde latent kalabilme yeteneği sayesinde nakil hastalarında artmış enfeksiyon hızına neden olmaktadır (146). Profilaksi uygulanmadığı takdirde hastaların yaklaşık %50-60'ında CMV reaktivasyonu görülmektedir (88).

Karaciğer nakil sonrası patojen 3 yolla enfeksiyona neden olabilir; primer enfeksiyon (greft veya kan ürünleri transfüzyonu ile), latent enfeksiyonun reaktive olması ve önceden seropozitif olan hastanın farklı bir CMV suşu ile süperenfeksiyonu.

Çok sayıda risk faktörü CMV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bunlar arasında en önemli faktörler verici ve alıcının CMV açısından serolojik durumu ve kullanılan immünsüpresif tedavinin dozudur (147).

CMV enfeksiyonu ile daha önce karşılaşmamış ve CMV pozitif vericiden nakil yapılan hastalar (CMV D+/R-), CMV reaktivasyonu açısından en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (148). En düşük riskli grup ise hem donörün hem de alıcının CMV negatif (CMV D-/R-) olduğu gruptur (149).

Nakil sonrası dönemde kullanılan immünsüpresif tedavinin dozu hastanın bağışıklık durumunu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır (150). Yüksek doz immünsüpresif tedavi (özellikle de antilenfosit antikor tedavisi) verilen hastalarda CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı riski, bu tedaviyi almayanlara kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Antilenfosit antikor tedavisi sonrasında sistemik olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salınmakta ve latent CMV reaktive olmaktadır. Latent durumda olan virüsün aktivasyonunda TNF- α anahtar rol oynar (151). Aynı zamanda greft rejeksiyonu tedavisi sırasında, özellikle profilaksi verilmeyen hastalarda CMV enfeksiyon riski yüksektir. Bazı koenfeksiyonlar da (özellikle HHV-6 ve HHV-7) CMV enfeksiyon riskini artırmaktadır (149).

Bağıışıklık sistemindeki bazı kalıtsal mutasyonlar CMV hastalığı insidansıyla ilişkili bulunmuştur. CMV'yi tanıyan önemli bir reseptör olan Toll like reseptör (TLR)'deki fonksiyonel polimorfizmin CMV enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (152). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TLR-2'de mutasyon saptanan 92 karaciğer nakil hastasında CMV replikasyon düzeyi ve CMV hastalık sıklığı yüksek saptanmıştır (153).

Semptomatik CMV enfeksiyonu tipik olarak nakil sonrası 1. ve 3. aylar arasında görülür. Ancak birçok hastada profilaktik rejimlerin kullanımı CMV enfeksiyonunu önlemek yerine başlangıç zamanını geciktirebilir ve sıklıkla profilaksi kesildikten sonra ortaya çıkar. Klinik olarak basit viral enfeksiyon tablosundan doku invazyonuna kadar geniş bir yelpaze gösterir (154).

CMV enfeksiyonu organ nakli alıcılarında; doğrudan etkilere bağılı olarak akut enfeksiyona (ateş, mononükleozis, invazif organ hastalığı); dolaylı etkilere bağılı olarak da vasküler ve immünmodülatör etkilere yol açabilir (103). Solit organ nakilli hastalarda CMV'nin direkt ve indirekt etkileri Tablo 2.7' de özetlenmiştir.

CMV'nin direk etkileri, CMV sendromu ve invazif doku hasarı şeklinde sınıflandırılabilir. CMV sendromu, ateş, halsizlik, artralji ve myelosüpresyon ile karakterize klinik hastalık için kullanılan bir terimdir (145). CMV hastalığı olguların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ek olarak CMV uç organları invaze ederek invazif organ hastalığına neden olabilir. En sık invaze ettiği sistem gastrointestinal sistemdir. İnvazyon görülen hastaların yaklaşık %70'inde gastrointestinal sistem tutulmuştur. Özefajit, gastrit, enterit ve kolit şeklinde prezente olabilir (155).

Karaciğer nakil hastalarında oldukça yaygın görülen ikinci klinik tablo genellikle kolestatik paternde anormal karaciğer fonksiyon testleri ile kendini gösteren CMV hepatitidir (156). CMV hepatitini bu dönemde yaygın görülen greft rejeksiyonundan ayırmak zordur. Bu durumda bir karaciğer biyopsisi yapılması yararlı olabilir (157). Tartışmalı olmakla birlikte, CMV aynı zamanda duktopenik rejeksiyonla da ilişkili bulunmuştur (158).

CMV'nin indirek etkilerinin çoğunun virüsün immünmodülatör etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (159). CMV, immün yanıtı baskılayıcı etkisi olan IL-10 'nun yapımını artırmakta, bunun sonucu olarak da bakteriyel, fungal ve diğer viral enfeksiyonların (HHV-6, HHV-7, EBV ilişkili (PTLD) görülme sıklığı artmaktadır

(148). Falagas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; CMV enfeksiyonunun nakil sonrası birinci yıldaki ölüm riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır (160). Buna ek olarak CMV enfeksiyonu, hepatit C rekürrensi ve allogreft kaybı ile de ilişkili bulunmuştur (161, 162).

Tablo 2.7. Solit organ nakilli hastalarda CMV'nin etkileri

Doğrudan etkiler	Dolaylı etkiler
CMV sendromu <ul style="list-style-type: none"> ○ Ateş ○ Halsizlik ○ Kemik iliği baskılanması 	Akut rejeksiyon
Doku invazif CMV hastalığı <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastrointestinal tutulum ○ Hepatit ○ Pnömoni ○ Santral sinir sistemi tutulumu ○ Koryoretinit ○ Kardit 	Kronik rejeksiyon
	Allogreft hasarı <ul style="list-style-type: none"> ○ Safra kanallarında azalma/duktopeni ○ Hepatit ve fibrozis
Ölüm	Fırsatçı ve diğer enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> ○ Fungal (Aspergillus, Pneumocystis) ○ Bakteriyel (Nocardia) ○ Viral (HHV-6, HHV-7, EBV) ○ Hepatit C virüs rekürrensi ○ EBV ilişkili PTLD
	Vasküler tromboz
	Ölüm

2.2.3.3.2. Epstein-Barr Virus

Pediyatrik karaciğer nakli sonrası önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (163). Virüs, nakledilen organla alıcıya geçebileceği gibi toplumdan da kazanılabilir. Primer EBV enfeksiyonu seronegatif alıcının seropozitif bir vericiden organ alması sonucu görülür. EBV seronegatif olarak nakil yapılan hastaların yaklaşık %80'inde nakil sonrası bir ay içinde primer EBV enfeksiyonu gelişir ancak klinik hastalık bu hastaların üçte birinden azında görülür (164).

EBV enfeksiyonu, non spesifik viral hastalık, mononükleoz ve PTLD 'yi de içeren geniş bir yelpazede klinik belirtilere sahiptir fakat en ciddi komplikasyonu PTLD'dir ve %40-60 mortaliteye neden olmaktadır (9). EBV primer olarak B hücrelerini enfekte eder ve çoğalmalarına neden olur. Bu enfekte hücrelere karşı immünolojik cevap için T hücreleri gereklidir. Rejeksiyonun önlenmesinde kullanılan immünsüpresif tedaviler T hücre immünitesinde bozukluğa neden olur. Bu durumda enfekte B hücreleri kontrolsüz çoğalmaya devam eder ve PTLD'ye yol açar (165).

Alıcının seronegatif olması, CMV enfeksiyonu, nakil yaşı, ırk, immünsüpresyonun derecesi ve nakil sonrası ilk bir yıl PTLD gelişiminde risk faktörleri olarak yer alır (166). Bunlar arasında en önemli risk faktörü nakil sırasında alıcının seronegatif olmasıdır ve PTLD riskini 4 kat artırmaktadır (167).

PTLD'nin görülme sıklığı çocukluk yaş grubunda en yüksektir. Bunun nedeni ise çocuk hastaların nakil öncesi seronegatif olma ihtimalinin daha yüksek olmasıdır. PTLD erişkinlerde %3 oranında görülürken çocuk nakil hastalarında görülme oranı %15'dir (168,169).

PTLD genellikle nakil sonrası altıncı aydan sonra ortaya çıkar ve tipik olarak nakledilen organa yerleşir. Beyin, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve akciğer diğer sık görülen ektranodal yerleşim yerleridir. Tanı klinik, laboratuvar ve histopatolojik inceleme ile konulur (170). PTLD açısından yüksek risk taşıyan hastalar ateş, lenfadenopati, ishal, greft disfonksiyonu, kilo kaybı ve splenomegali gibi semptom ve bulgular açısından yakın takip edilmelidir (171).

2.2.3.3.3. Human Herpesvirus-6 (HHV-6)

Çocukluk çağında enfeksiyonların sık görülen bir nedenidir. Primer enfeksiyon sıklıkla yaşamın ilk iki yılında görülür Hastaların çoğu asemptomatiktir veya ateşi takiben makülopapüler bir döküntü ile prezente olur (172). Daha çok subklinik enfeksiyona yol açması nedeni ile ilk iki yaş hemen hemen tüm çocuklar seropozitifdir (173). Virüs genellikle viral reaktivasyon, nakledilen organ, kan ürünleri veya daha önce karşılaşmamış çocuk hastalarda doğal bulaş yolu ile enfeksiyona neden olabilmektedir. HHV-6 enfeksiyonu tipik olarak nakil sonrası 2.-6. haftalarda immünsüpresyonun yoğun olduğu dönemde görülür. Primer HHV-6 enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür (172).

Nakil hastalarında ateş, döküntü, kemik iliği baskılanması, pnömonit, ensefalit ve hepatitle prezente olabilir. Ancak, HHV-6'nın bu semptomlara direk doku hasarıyla veya immünmodulator etkileri (artmış CMV reaktivasyonu, diğer viral patojenlerle enfeksiyon ve allogreft disfonksiyonuna neden olur) aracılığıyla neden olup olmadığı halen net değildir (174).

2.2.3.3.4 Herpes Virüsler

Organ nakli alıcılarında en sık görülen fırsatçı viral patojenler Herpes virüs grubudur. HSV reaktivasyonu genel popülasyonda %10-15 oranında görülürken, organ nakli alıcılarında bu oran daha yüksektir (175). Varisella zoster virüs (VZV) solunum yolu ve deri lezyonları ile direkt olarak bulaşan bir virüs olup, seropozitifliği yetişkinlerde %90'ı bulmaktadır (81). Seronegatif organ nakli alıcıları, operasyon sonrası dönemde primer enfeksiyon için risk altındadır. VZV enfeksiyon insidansı, nakledilen organa göre değişmekle birlikte, solit organ nakli yapılan hastalarda yaklaşık %8,6'dır. Karaciğer nakli alıcılarında ise %5-10 olarak bildirilmiştir (176). Primer enfeksiyon ve VZV reaktivasyonundan korunmak amacıyla asiklovir profilaksisi verilebilir. Seronegatif alıcılar için nakil öncesi aşılama da önerilmektedir (177).

2.2.3.3.5 Adenovirüs

Pediyatrik karaciğer nakil hastalarında enfeksiyona neden olan üçüncü en önemli virüstür (178). Enfekte hastaların yaklaşık %60'ında semptomatik hastalık görülür ve sıklıkla nakil sonrası ilk 3 ay içinde karşımıza çıkar. Nakil hastalarında kolit, hepatit, pnömonit, hemorajik sistit ve ensefalite neden olabilir. Adenoviral enfeksiyon benzer klinik ve laboratuvar özellikleri nedeni ile CMV enfeksiyonu ile karışabilir.

Ateş, pnömoni ve hepatite diğer birçok virüs de yol açabileceğinden bu hastalarda adenovirüs enfeksiyonunun ön tanısı zordur. Yüksek ateş, nedeni açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği ve adenovirüs enfeksiyonunu düşündüren semptomlar olması halinde kültür ve PCR gönderilmelidir (178, 179).

2.2.3.4. Parazitler

- *Toxoplasma gondii*: Tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle endemik bölgelerde daha sık görülmektedir. Transplant alıcılarında enfeksiyon kontamine gıda veya suların alınması, enfekte greftin nakledilmesi veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile oluşabilir Hastalık genellikle nakil sonrası ilk 3 ayda görülür. Nakil hastalarında ateş, miyokardit, lenfadenopati, hepatosplenomegali, menenjit, beyin apsesi, pnömoni, hepatit, pansitopeni veya yaygın enfeksiyon şeklinde prezente olabilir. Nakil hastalarında önerilen tedavi en az 6 hafta primetamin/lökovorin ve sülfadiazin tedavisidir (180).

2.2.4. Profilaksi ve aşılama

Karaciğer nakil hastalarında enfeksiyonların önlenmesi nakil öncesi dönemde organ alıcı ve vericisinin enfeksiyon açısından incelenmesi ile başlar. Bu dönemde aktif enfeksiyonlar tanınmalı ve nakle kadar tedavi edilmelidir. Donör ve alıcının enfeksiyon açısından taranmasının yanı sıra enfeksiyonların önlenmesinde 3 genel yaklaşım vardır; Aşılama, spesifik enfeksiyonlar açısından artmış risk taşıyan hastalara profilaktik antibiyotik uygulanması ve önleyici tedavi (9).

2.2.4.1. Nakil hazırlığında enfeksiyon profilaksisi

2.2.4.1.1. Antibakteriyel profilaksi

Karaciğer nakil hastalarında diğer solit organ nakil tipleri ile kıyaslandığında cerrahi alan enfeksiyonları daha sık görülmektedir ve önemli morbiditeye neden olabilmektedirler (181). Antibiyotikler, yara ve intraabdominal enfeksiyon da dahil olmak üzere cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek amacıyla uygulanmaktadır (182).

Sülfonamid alerjisi olmayan hastalarda, nakil sonrası Pneumocystis jiroveci riskini azaltmak amacıyla trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) günde tek doz ya da haftada üç gün, günde 2 doz 3-12 ay boyunca kullanılmaktadır. Aynı zamanda *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma gondii* ve birçok üriner, solunum ve gastrointestinal bakteriyel patojenin önlenmesinde etkilidir (183).

En sık görülen yan etkisi alerjidir. Kemik iliği baskılanması da görülebilir ancak profilaksi dozunda nadirdir. Siklosporin ile birlikte kullanımı kreatininin tübüler sekresyonunu etkileyebilir ve böbrek fonksiyonlarını azaltmadan da serum kreatinin düzeyini artırabilir. Yüksek dozda TMP-SMZ kullanımı ayrıca siklosporin veya takrolimusun nefrotoksisitesini alevlendirebilir (184).

2.2.4.1.2. Antifungal profilaksi

Antifungal profilaksi rejimleri transplantasyon merkezlerine göre çeşitlilik göstermektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) 2004 ve 2009'daki bildirimlerinde antifungal profilaksinin yalnız iki veya daha fazla riski olan hastalarda uygulanması gerektiği önerilmiştir (136). Risk faktörleri; retransplantasyon, koledokojejunostomi anastomozunun kullanılması, operasyon öncesi kreatinin >2 mg/dl olması, operasyon sırasında 40 ünite ve üzerinde kan ve kan ürünü transfüzyonu, operasyon süresinin uzaması (>11 saat) olarak sıralanmıştır (95,185).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2009 'da Candidiazis için yayınladığı kılavuzda yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası antifungal profilaksi olarak flukonazol (3-6mg/kg/gün) veya lipozomal amfoterisin B (1-2 mg/kg/gün intravenöz) kullanımı en az 7-14 gün süre ile önerilmektedir (136). Antifungal profilaksi toksisite riskini, ilaç etkileşimini ve ilaç direncini artırabilmesi nedeni ile düşük riskli hastalarda önerilmemektedir (95, 186).

Pappas ve arkadaşları prospektif olarak izledikleri hastaları, yukarıda bahsedilen kriterlere göre risk durumlarını değerlendirmiş ve 193 hastayı düşük riskli hasta olarak tanımlayıp transplantasyon sonrası 100 gün boyunca izlemiş ve 7 hastada (%4) invazif fungal enfeksiyon geliştiğini rapor etmiştir. Bu hastaların üçünde invazif aspergilloz gelişirken, diğer dört hastada kandidiyaz saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda antifungal profilaksi için mutlaka risk hesaplanması yapılması gerektiği ve düşük riskli hasta grubunda antifungal profilaksi endikasyonu olmadığı vurgulanmıştır (186).

Klinik çalışmalarda flukonazol, itrakonazol, caspofungin veya amfoterisin B profilaksisinin invazif kandidiazis insidansını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. (187, 188). Sharpe ve arkadaşlarının 71 karaciğer nakil hastası ile yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada itrakonazol alan grup (nakil öncesi 5mg/kg, oral ve nakil sonrası 2.5mg/kg, oral günde iki kez) ile plasebo grubu karşılaştırılmış ve itrakonazol alan grupta daha düşük oranda invazif fungal enfeksiyon saptanmıştır (sırasıyla %4 ve %24) (189). Antifungal profilaksinin etkinliğini değerlendirmek için Singhal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yüksek riskli karaciğer nakil hastasına 5mg/kg amfoterisin B lipid formu verilmiş ve bu grupta invazif fungal enfeksiyonu saptanmamıştır (190).

Winston ve arkadaşlarının 212 hastayla yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 10 hafta süreyle hastalara plasebo ve 400 mg/gün flukonazol verilmiş, tedavi alan grupta toplam enfeksiyon sıklığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (10/108 hastaya karşın 45/104 hasta, $p<0.001$). İki grup arasında invazif mantar enfeksiyonu açısından da belirgin fark saptanmıştır (6/108 hastaya karşın 24/104 hasta, $p<0.001$). Ancak genel mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır (191).

Antifungal profilaksi invazif fungal enfeksiyon insidansını azaltmasına rağmen birçok çalışmada genel mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Cruciani ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde antifungal profilaksi yüzeysel ve invazif mantar enfeksiyon sıklığını önemli ölçüde azaltırken, genel mortalite ve ampirik antifungal tedavi ihtiyacı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (192).

Winston ve arkadaşlarının 188 karaciğer nakil hastası ile yaptığı oral itrakonazol ve flukonazol profilaksilerinin karşılaştırıldığı diğer bir randomize çalışmada, invazif mantar enfeksiyon sıklığı benzer şekilde daha az bulunmuş (sırasıyla %7 ve %3) ancak genel mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır (193).

2.2.4.1.3. Antiviral profilaksi

Herhangi bir önleme stratejisi uygulanmadığı durumlarda, CMV enfeksiyonu (36%-100%) ve CMV hastalığı (11%-72%) nakil sonrası ilk 3-4 ay içinde görülebilmektedir (157). CMV hastalığı subklinik veya CMV sendromu, uç organ hasarı gibi bir klinikle ortaya çıkabilmektedir (194).

Nakil sonrası CMV enfeksiyonunun önlenmesinde iki tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Birincisinde CMV enfeksiyonu ve hastalığı açısından yüksek risk altında olan her hastanın antiviral tedavi almasına dayanan profilaktik tedavidir. İkincisi ise, hastanın CMV açısından kısa aralıklarla monitorize edilmesi ve viral replikasyon saptandığında hasta asemptomatik olsa dahi semptomatik enfeksiyonun önlenmesi için tedavi verilmesine dayanan preemtif (önleyici) tedavidir (148). Her iki yaklaşımın da avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ancak birçok nakil merkezi uzun vadedeki sonuçları nedeni ile profilaktik tedavi rejimini tercih etmektedir (195).

CMV profilaksisi için öneriler alıcı ve vericinin serolojik durumuna bağlı olarak değişmektedir. CMV reaktivasyon riski, nakil esnasında serolojisi negatif olup CMV pozitif vericiden nakil yapılan hastalarda yüksek, CMV pozitif olan hastalarda orta, hem alıcı hem de vericinin negatif olduğu durumda en düşüktür (159) Amerika Transplantasyon Birliği'nin CMV enfeksiyonu ile ilgili 2013'te yayınladığı bildiriye yüksek riskli hastalara artmış CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı riski nedeni ile profilaksi verilmesi önerilmektedir (196, 197). İlaç seçimi ve profilaksi süresi nakil merkezleri arasında değişiklik göstermektedir. Fakat birçok merkez antiviral profilaksiyi nakil sonrası 3-6 ay süresince ve immünsüpresif tedavinin yoğun olarak verildiği dönemlerde kullanmaktadır (9).

CMV profilaksisinde en sık valgansiklovir kullanılmaktadır. Alternatif ajanlar ise oral gansiklovir veya intravenöz gansiklovirdir (148). CMV profilaksisi için kullanılan ajanlar ve dozları Tablo 2.8'de belirtilmiştir.

Valgansiklovir, gansiklovirin valil-ester bir ön ilacıdır. Oral gansiklovir ile kıyaslandığında daha üstün biyoyararlanımı vardır (valgansiklovir %50-60, oral gansiklovir %6-9) ve 900mg/gün kullanıldığında, 5mg/kg/gün intravenöz gansiklovir ile benzer serum gansiklovir düzeyi oluşturur (148, 198). Günde tek doz valgansiklovirin gansiklovire göre güvenilirliği ve etkinliği hakkında yapılmış çalışmalar vardır.

Paya ve arkadaşlarının 364 yüksek riskli solit organ nakilli hastada yaptığı çalışmada, KC nakil hastaları ayrı değerlendirildiğinde; valgansiklovir alan karaciğer nakil hastalarında nakil sonrası 6. aydaki CMV hastalığı insidansı gansiklovir grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek saptanmıştır (199).

Shiley ve arkadaşlarının 66 yüksek riskli karaciğer nakil hastasında yaptıkları çalışmada da, gansiklovir alan hastalar (oral ve intravenöz) ile valgansiklovir alan hastalar CMV enfeksiyonu açısından karşılaştırıldıklarında gansiklovir alan grupta CMV enfeksiyonu riskinin yaklaşık dört kat daha az olduğu saptanmıştır (200).

Valgansiklovir alan hastalarda daha yüksek oranda CMV hastalığı görülmesi nedeni ile valgansiklovirin karaciğer nakil hastalarında profilakside kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır. Bu çalışmalar ile gündeme gelen endişelere rağmen, valgansiklovir yüksek biyoyararlanımı ve kullanım kolaylığı nedeni ile halen birçok merkezde karaciğer nakil alıcılarında yaygın olarak kullanılmaktadır (195).

Antiviral profilaksinin başlıca sakıncalarından biri profilaksi tamamlandıktan kısa bir süre sonra görülen geç başlangıçlı CMV hastalığına neden olmasıdır. Geç başlangıçlı CMV hastalığı önemli ölçüde artmış mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkilidir (201). Üç ay antiviral profilaksi verilen karaciğer nakil alıcılarında, geç başlangıçlı CMV hastalığı sıklıkla nakil sonrası 3-6. aylarda görülmektedir (194). Geç başlangıçlı hastalığın insidansı profilaksinin kullanım süresine bağlı olarak %17-37 arasında değişmektedir. Sıklıkla antiviral profilaksi verilen, vericinin pozitif alıcının negatif olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Seropozitif hastalarda nadiren görülmektedir (202).

Bu sorunu çözmek için, yapılan çalışmalarda daha uzun süre profilaksi kullanılması gerektiği önerilmektedir CMV açısından yüksek risk taşıyan böbrek nakil hastalarıyla yapılan bir çalışmada, 6 ay ve 3 ay antiviral profilaksi verilen hastalar karşılaştırılmış ve 6 ay profilaksi alan hastalarda CMV enfeksiyonu sıklığı daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda uzun süreli profilaksi alan hastalarda daha az sayıda fırsatçı enfeksiyon görülmüştür (203, 204). Bu çalışma böbrek nakil hastalarında yapılmasına rağmen birçok merkezde yüksek riskli karaciğer nakil hastalarında daha uzun süreli profilaksi uygulanmaktadır.

CMV profilaksisinin bunun dışında ek faydaları da bulunmaktadır. Gansiklovir ve valgansiklovir diğer herpes virüslere (EBV, VZV, HSV) karşı etkilidir (9). CMV reaktivasyonu sonucu görülen diğer enfeksiyonların ve komplikasyonların görülme riskini azaltır (205). Aynı zamanda biyopsi kanıtlı rejeksiyon riskini de azaltmaktadır (206).

Tablo 2.8. CMV profilaksisinde kullanılan ajanlar

İlaç	Uygulama yolu	Profilaksi dozu	Tedavi dozu	Uyarılar/yan etkiler
Gansiklovir	Oral	1 gr 3 doz/gün	Uygulanamaz	Düşük biyoyararlanım, sık ilaç kullanımı
Gansiklovir	İntravenöz	5mg/kg tek doz/gün	5mg/kg 2 doz/gün	Lökopeni
Valgansiklovir	Oral	15-18 mg/kg tek doz/gün	15-18 mg/kg 2 doz/gün	Kolay kullanım, Lökopeni

CMV hastalığının önlenmesinde ikinci strateji preemtif (önleyici) tedavidir. Preemtif tedavi yakın virolojik izlem ve bunun sonucunda viral yük saptandığında erken antiviral tedavi başlanmasına dayanan bir tedavi şeklidir. Böylelikle enfeksiyon semptomatik hastalığa ilerlemeden önlenmektedir. Preemtif tedavide CMV pp65 antijen tayini veya CMV PCR ile haftalık virolojik izlem, nakil sonrası en az 12 hafta boyunca yapılmaktadır. Virüs saptandığında antiviral tedavi olarak oral valgansiklovir veya intravenöz gansiklovir tedavisi başlanmaktadır. Antiviral tedavi virüs kanda negatifleşinceye kadar devam edilmelidir (148, 194).

Geç başlangıçlı CMV hastalığı profilaksi tedavisinin aksine preemtif tedavi verilen hastalarda daha nadir görülmektedir (196). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda her iki yaklaşımın da CMV enfeksiyonunu benzer oranda azalttığı saptanmıştır. Profilaksi tedavisi mortaliteyi de azaltırken preemtif tedavinin mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (207).

Yüksek riskli hasta grubunda hızlı bir viral replikasyon olması nedeni ile CMV haftalık ölçümlerle bile erken dönemde tespit edilememekte ve etkili antiviral tedavi başlanması güçleşmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda preemtif tedavi önerilmemektedir. Orta riskli hastalarda antiviral profilaksi kullanılabilmeyle birlikte, preemtif tedavi de kabul edilebilir bir alternatiftir (194). Düşük riskli hastalarda ise, profilaksi veya preemtif tedavi etkin bir şekilde kullanılabilir (197).

2.2.4.2. Nakil hazırlığında aşılama

Etkin bir aşılama programı için immün sistemin normal ve sağlıklı olması gerekmektedir. Nakil sonrası verilen immünsüpresif ilaçlar T ve B hücre disfonksiyonuna neden olarak immün kapasiteyi olumsuz etkilemekte ve karaciğer nakil sonrası aşılama ile yeterli ve etkin immünizasyon sağlanamamaktadır (208). Bu nedenle her ne kadar ağır karaciğer hastalığı olanlarda aşırı serokonversiyon yanıtının normal popülasyona oranla daha düşük olduğu bilinse de, nakil öncesi yaşına uygun olarak yapılabilen tüm aşıların özellikle de canlı aşıların hızlandırılarak yapılması gerekmektedir. Bu hastaların nakil sonrası dönemde önlenemez enfeksiyonlardan korunmasında oldukça önemlidir. Bu çocuklara da sağlıklı çocuğa uygulanan genel aşı şeması uygulanmalıdır. Ayrıca organ yetmezliği geliştiğinde aşı immünojenitesi azaldığından nakil adaylarının hastalığın seyrinde mümkün olduğunca en erken sürede aşılama gerekmektedir (209).

Hastaların nakil öncesi aşılama sürecinin bir diğer nedeni de canlı aşılar (kızamık, kabakulak, kızamıkçık gibi) nakil sonrası aktif enfeksiyona yol açabilmeleri nedeni ile kaçınılmasıdır. Canlı virüs aşılarının tüm immünsüprese hastalarda, tartışmalı olmakla birlikte, kontrendike olduğu unutulmamalı ve nakil öncesi uygulanmalıdır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği canlı virüs aşısı ve nakil arasında en az dört hafta beklenmesi gerektiğini önermektedir (210). İnaktive aşıların nakil sonrası rejeksiyonu tetiklemesine dair endişeler olmasına karşın genel olarak güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Birçok çalışmada nakil sonrası inaktive aşıların güvenilirliği gösterilmiştir (211).

2.2.5. Enfeksiyonların tedavisi

2.2.5.1. Antibakteriyel tedavi

Karaciğer nakil hastalarında bakteriyel bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, kültür sonuçlanana kadar ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Ampirik tedavide kullanılan antibiyotikler gram pozitif kok, gram negatif basil ve anaeroblara karşı etkili olmalıdır. Aynı zamanda ilaç seçimi yapılırken ünitenin florası, hastanın klinik durumu ve hastalar eş zamanlı olarak immünsüpresan ilaç kullandıkları için ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır (77).

2.2.5.2. Antifungal tedavi

İnvazif Kandida enfeksiyonunun ampirik tedavisinde geniş spektrumlu antifungal ajanlar kullanılmalıdır. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (ESCMID) çocuk nakil hastaları için son önerilerine göre ekinokandinler (kasporfungin veya mikafungin) başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Diğer bir seçenek ise liposomal amfoterisin B'dir. Kandida dirençli olabileceği ve kalsinörin inhibitörleri ile ilaç etkileşimi bulunduğundan flukonazol ikinci basamak ilaçtır. Kültür ve antifungal duyarlılık testi sonuçlandıktan sonra daha spesifik bir tedavi başlanmalıdır. Tedavinin süresi komplike olmayan candidemilerde 14 gün olarak önerilmektedir. Komplike enfeksiyonlarda ise tedavi süresinin uzatılması düşünülmelidir. Hasta stabil durumda, oral alımı tolere ediyorsa ve flukonazol duyarlı Kandida türü olduğu biliniyorsa intravenöz tedavi 10 güne tamamlandıktan sonra oral flukonazol tedavisine geçilebilir.

Nakil hastalarında invazif aspergillozis tedavisinin temel prensipleri antifungal tedavinin hemen başlanması ve enfeksiyonun tipi ve immünsüpresyon durumuna göre bireyselleştirilmesini içermektedir. Tedavide önemli nokta immünsüpresyonun özellikle de steroid dozunun mümkünse azaltılmasıdır. İnvazif aspergillozis tedavisinde birinci basamak ilaç vorikonazol'dür. Vorikonazol'un kontrendike olduğu durumlarda (2 yaş altı olması, böbrek yetmezliği olması gibi) ise amfoterisin B ikinci basamak ilaç olarak kullanılmaktadır.

Kombine antifungal tedavi (vorikonazol veya amfoterisin B + kasporfungin) ciddi enfeksiyonlarda kullanılabilir. Tedavinin süresi yanıtı bağı olarak değişmekle birlikte klinik ve radyolojik yanıt alınana kadar (en az 6-12 hafta) devam edilmesi önerilmektedir (213).

2.2.5.3. Antiviral tedavi

- **CMV enfeksiyonunun tedavisi:** Karaciğer nakli sonrası gelişen CMV enfeksiyonunun tedavisinde IV gansiklovir (5mg/kg, günde 2 doz) veya oral valgansiklovir (900mg, günde 2 doz) kullanılmaktadır. Antiviral tedaviye ek olarak, özellikle hastalık ağır ise hastanın almakta olduğu immünsüpresan dozu mümkünse azaltılmalıdır (148).

Hem valgansiklovir hem de intravenöz gansiklovirin hafif- orta dereceli CMV hastalığı ve asemptomatik CMV enfeksiyonu tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Üç yüz yirmi bir solit organ nakil hastasıyla (bunların %7'si karaciğer nakil hastası) yapılan çok merkezli bir çalışmada, CMV enfeksiyonu tedavisinde oral valgansiklovir ile IV gansiklovir karşılaştırılmıştır. Hastalar oral valgansiklovir ya da intravenöz gansiklovir ile yirmi bir gün tedavi edilmiş, sonrasında dört hafta boyunca oral valgansiklovir tedavisi verilmiştir. İki grup arasında viral eradikasyon zamanı, klinik düzelme süresi ve yan etki sıklığında farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların çoğunun renal transplantlı olması ve ciddi CMV enfeksiyonu geçirenlerin çalışma dışı bırakılması bu çalışmanın güvenilirliğini sınırlamıştır (214).

Ciddi CMV hastalığı olan veya oral tedavinin başarılı olunamayacağı düşünülen, gastrointestinal problemi olan olgularda ise intravenöz gansiklovir tercih edilmelidir. Oral gansiklovir, asiklovir veya valasiklovir CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmamalıdır (197).

Tedavinin etkinliği, klinik ve virolojik takip (haftalık PCR veya pp65 antijen tayini) ile değerlendirilmelidir (215). Kılavuzlar, en az iki hafta negatif CMV PCR gösterilene kadar tedavinin devamını önermektedir.

Gansiklovire dirençli CMV solit organ nakilli hastalarda nadir olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada daha önce uzun süreli gansiklovir profilaksisi alan yüksek riskli karaciğer nakil hastalarında %1 olarak saptanmıştır. Gansiklovir direncinin gelişmesinde; alıcının CMV negatif vericinin CMV pozitif olması, güçlü immünsüpresif ilaç kullanımı, yüksek viral replikasyon, uzun süreli gansiklovir kullanımı ve gansiklovir düzeyinin optimal dozun altında kalması risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (216). Etkin intravenöz gansiklovir tedavisine rağmen antijen ölçümlerinde beklenen düşme gözlenmemesi ve semptomların yinelemesi durumunda ilaç direncinden şüphelenmek gerekir (217). Direnç gözlenen olgularda foskarnet veya sidofovir kullanılabilir. Toksik etkileri nedeni ile birinci basamak ilaç olarak kullanılmazlar. En sık gözlenen yan etkileri nefrotoksisitedir (197). İlaç direnci gelişen olguların çoğunda UL97 gen mutasyonu saptanmaktadır (218). Daha az sıklıkta UL54 gen mutasyonu da görülebilmektedir (219).

- **EBV enfeksiyonunun tedavisi:** Karaciğer naklinden sonra EBV enfeksiyonunun tedavisi virüs latent kaldığı için önerilmez. PTLD’de ise tedavi tartışmalıdır. Çoğu vakada önerilen ilk müdahale immüsupresyonun azaltılmasıdır ve erken bir PTLD serisinde Starzl ve arkadaşları tarafından etkili olduğu gösterilmiştir (220). Antiviral ajanlar (gansiklovir gibi) sıklıkla PTLD tedavisinde kullanılmaktadır ancak etkileri kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bu ajanlar sadece EBV’nin replikatif fazında etkilidirler. Latent fazda etkileri yoktur ve PTLD’de de EBV transforme B hücreleri içinde replikatif olmayan formda bulunur (170). Tek başına veya antiviral ajanlarla birlikte immüsupresyonun azaltılması, EBV hastalığı ve PTLD’de yaklaşık %67 oranında kür ile sonuçlanmaktadır. Diğer tedaviye dirençli vakalarda ise ek tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (interferon, immunglobulinler, anti-B hücre antikoları, anti-EBV sitotoksik T hücre, kemoterapi, cerrahi ve radyasyon) (221).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Ocak 2011 ve Aralık 2015 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan ve Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastalara ait bilgiler hastanemiz otomasyon sistemindeki epikrizlerden ve laboratuvar sonuçlarından elde edildi. Kayıtlardan elde edilen verilere göre Ocak 2011 ve Aralık 2015 tarihleri arasında 202 pediatrik hastaya karaciğer nakil operasyonu uygulandı. 35 hasta nakil sonrası birinci haftada eksitus olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 167 hastanın dosyalarından demografik özellikleri (nakil yaşı, cinsiyet, primer tanıları, kilo ve boy ölçümleri), nakil öncesi özellikleri (nakil anındaki Child-Pugh skoru, PELD/MELD skorları, asit varlığı, hepatik ensefalopati evresi, nakil öncesi ekokardiyografileri, nakil öncesi hastanede kalış süresi, enfeksiyon öyküsü, CMV ve EBV serolojileri), nakil ve nakil sonrası özellikleri (donör tipi, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde ve serviste yatış süresi, immünsüpresyon protokolü, enfeksiyon öyküsü ve tipi, nakil sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar, retransplantasyon gereksinimi, kolostomi ve bogota varlığı, relaparotomi sayısı, nakil sonrası yaşam süresi) kaydedildi.

Hasta verileri şu şekilde tanımlanıp gruplandırılmıştır:

Child – Pugh ve PELD skoru: Child - Pugh skoru asit, hepatik ensefalopati gibi klinik özellikler ile protrombin zamanı, serum bilirubin ve albumin düzeyi gibi laboratuvar bulguları ile belirlenir ve Child A, B, C olarak ifade edilir. Tablo 2.2’de Child skorunun puanlaması belirtilmiştir. Puan 5-6 Child A, puan 7-9 Child B, puan 10-15 Child C olarak değerlendirildi.

12 yaş altı hastalarda;

PELD skoru = $(0.436 [yaş]) - 0.687 \log [albumin \text{ g/dl}] + 0.480 \log [total \text{ bilirubin } \text{ mg/dl}] + 1.857 \log [INR] + 0.667 [büyüme \text{ geriliği } (< -2 \text{ Std. Deviasyon})]$

12 yaş üstü hastalarda;

MELD skoru = $0.957 X \text{Log}_e (\text{kreatinin } \text{ mg/dl}) + 0.378 X \text{Log}_e (\text{total } \text{ bilirubin } \text{ mg/dl}) + 1.120 X \text{Log}_e (INR) + 0.643$ formülüne göre hesaplandı.

Asit varlığı: Hastalara nakil öncesi bakılan batın ultrasonografi raporuna göre asit olup olmadığı değerlendirildi.

Hepatik ensefalopati: Hastaların nakle alınmadan önceki bilinç durumları değerlendirildi. Bilinç durumunda bozulma olan hastaların hepatik ensefalopati evreleri Tablo 2.3'e göre 1-4 arasında derecelendirildi.

Ekokardiyografileri: Hastaların nakil öncesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından bakılan ekokardiyografileri normal bulgular, HPS ve konjenital kalp hastalığı olarak 3 kategoride değerlendirildi.

Nakil yaşı: Hastanın nakil anındaki yaşı ay cinsinden hesaplandı.

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

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

Enfeksiyon öyküsü: Hastanın hastanede nakil amacıyla ya da sonucu karaciğer nakil operasyonu ile sonlanan yatışı sırasında, kültürlerinde üreme saptanması durumu "kültür kanıtlı enfeksiyon" olarak değerlendirildi.

Virial seroloji: Nakil hazırlık aşamasında CMV IGG ve EBV VCA IGG sonuçları değerlendirildi.

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

İmmünsüpresif tedavi: Hastalara nakil sonrası rejeksiyonu önlemek amacıyla immünsüpresan tedavi başlanmaktadır. Takibimizdeki hastalar da nakil sonrası aldıkları immünsüpresan tedavi modalitelerine göre gruplandırıldılar. Merkezimizde tüm hastalara rutin olarak prednizolon tedavisi uygulanmaktadır. Hastalar prednizolon dışında aldıkları immünsüpresif ajanlara göre ve immünsüpresif ilaç sayısına göre gruplandırıldılar. İmmünsüpresif ajan olarak tacrolimus ve siklosporin alanlar, immünsüpresif ilaç sayısına göre de çoklu ve tekli ilaç alanlar şeklinde 2 grupta değerlendirildiler.

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

Nakil sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar: Hastaların nakil sonrası izlemlerinde saptanan cerrahi komplikasyonlar olarak tanımlandı. Hastalar ‘hepatik arter trombozu’, ‘portal ven trombozu’, ‘intraabdominal kanama’, ‘safra kaçağı’, ‘abdominal kompartman sendromu’ ve ‘intestinal perforasyon’ olmak üzere 6 farklı cerrahi komplikasyon açısından değerlendirildi.

Retransplantasyon: Hastalara ilk nakilden sonra herhangi bir nedenle tekrar nakil yapılıp yapılmadığı değerlendirildi.

Ostomi: Hastalara nakil sonrası izlemlerinde herhangi bir komplikasyon sonucu ostomi açılıp açılmadığı değerlendirildi.

Bogota: Hastalar nakil operasyonu sonrası batının geçici olarak bogota bag ile kapatılıp kapatılmamasına göre değerlendirildi.

Cerrahi operasyon sayısı: Hastaların nakil sonrası izlemlerinde batının açılmasını gerektiren (nakil dışında) operasyon sayısı olarak tanımlandı.

Nakil sonrası enfeksiyon dönemleri ve ajanlar: Hastaların nakil sonrası izlemi, nakil sonrası ilk 30 gün, 1-6. aylar arası ve 6. aydan sonra olarak üç döneme ayrıldı.

Bu dönemlerde hastalarda saptanan enfeksiyonlar ajanlarına göre (bakteriyel, viral, fungal) ve saptanan bölgeye göre (kan, idrar, gaita, dren, kateter, balgam) kategorize edilerek gruplandırıldı. Normalde steril olan vücut bölgelerindeki üremeler veya normalde steril olmayan fakat o bölgenin normal florasında olmayan üremeler pozitif kabul edildi. Kültür kanıtlı enfeksiyonlar değerlendirmeye alındı. Hastalar viral enfeksiyon olarak CMV ve EBV açısından değerlendirildi. EBV PCR veya CMV PCR pozitif saptanan hastalar EBV veya CMV pozitif kabul edildi.

Nakil sonrası yaşam süresi: Nakil sonrası yaşamını kaybeden hastalarda nakil ve eksitus olduğu tarih arasında geçen süre gün cinsinden hesaplandı.

Ağırlık ve boy Z skoru: Hastaların dosya kayıtlarından nakil olmadan önceki ağırlık ve boy ölçüleri kaydedildi. Hastaların ağırlık ve boyları kaydedildikten sonra “(ölçülen 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 (222).

Ağırlık Z skoru -2 SD'nin altında olan çocuklar düşük kilolu, -2 SD ile 2 SD arasında olanlar normal, 2 SD'nin üstünde olanlar fazla kilolu olarak değerlendirildi. Boy Z skoru -2 SD'nin altında olan hastalar kronik malnütrisyonlu, -2 SD ile 2 SD arasında olanlar normal olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS version 17.0 programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için ANOVA testleri, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

3.2. Etik Kurul

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından 07.02.2017 tarihinde onaylandı (Proje no:2017/3-7).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya alınan 167 hastanın 90'ı (%54,0) erkek, 77'si (%46,0) kızdı (p=0,314). Hastaların nakil anındaki yaşları ortalama $85,2 \pm 64,8$ (ortanca; 66, aralık; 5-216) ay olarak saptandı. Hastaların %21,5'i (n=36) 2 yaşın altında, %78,5'i (n=131) 2 yaşın üstündeydi. Kız hastaların yaş ortalaması $86,4 \pm 63,6$ ay, erkek hastaların yaş ortalaması ise $85,2 \pm 66$ aydı. İki cinsiyet arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,789) (Tablo 4.1).

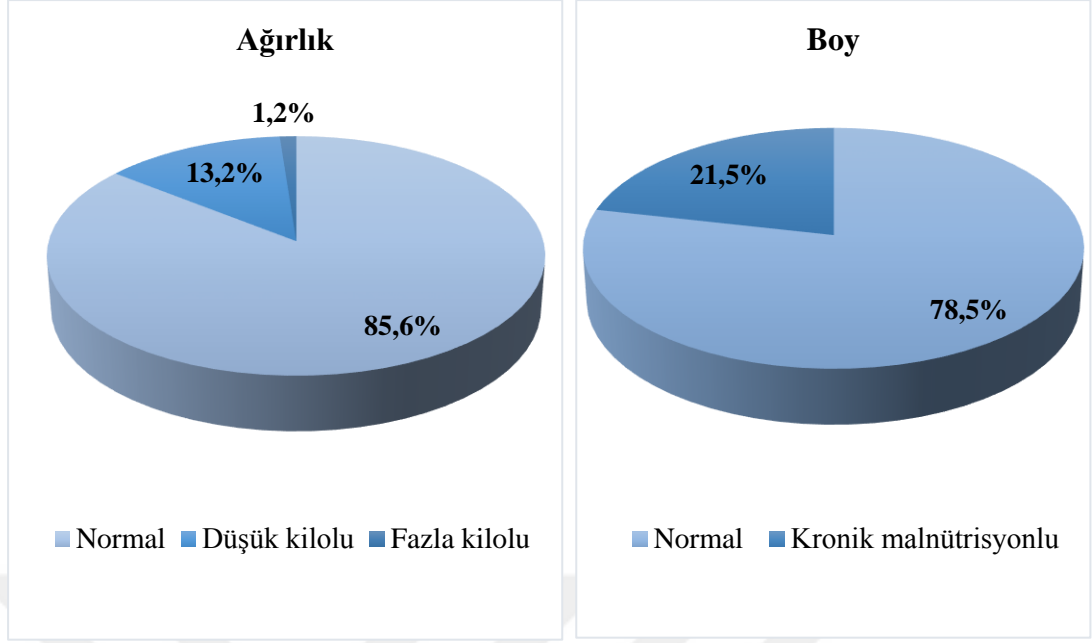
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları

	Kız	Erkek	Toplam	p
Hasta sayısı n (%)	77 (46,0)	90 (54,0)	167 (100)	0,314
Nakil yaşı				
Ortalama (\pm SD), ay	$86,4 \pm 63,6$	$85,2 \pm 66$	$85,2 \pm 64,8$	0,789
Ortanca, ay	72	62,5	66	
Nakil yaş grubu n (%)				
≤ 2 yaş	16 (44,5)	20 (55,6)	36 (21,5)	0,505
>2 yaş	61 (46,5)	70 (53,5)	131(78,5)	0,230

Hastaların nakil öncesi boy ve vücut ağırlığı Z skorlarına bakıldığında; ortalama ağırlık Z skoru $-0,65 \pm 1,1$ (ortanca; -0,60, aralık; -3,5-2,1), boy Z skoru $-0,87 \pm 1,7$ (ortanca; -0,9, aralık; -7,5-4,8) olarak saptandı (Tablo 4.2). Hastalar ağırlık Z skoruna göre üç grupta incelendi; vakaların %85,6'sının (n=143) normal, %13,2'sinin (n=22) düşük ağırlıklı, %1,2'sinin (n=2) fazla ağırlıklı olduğu görüldü. Boy Z skoruna göre ise iki grupta incelendi; %21,5'inin (n=36) kronik malnütrisyonlu, %78,5'inin (n=131) normal olduğu görüldü (Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Hastaların ağırlık ve boy Z skorları

	Minimum	Maksimum	Ort \pm SD	Ortanca
Ağırlık SDS	-3,5	2,1	$-0,6 \pm 1,1$	-0,6
Boy SDS	-7,5	4,8	$-0,8 \pm 1,7$	-0,9



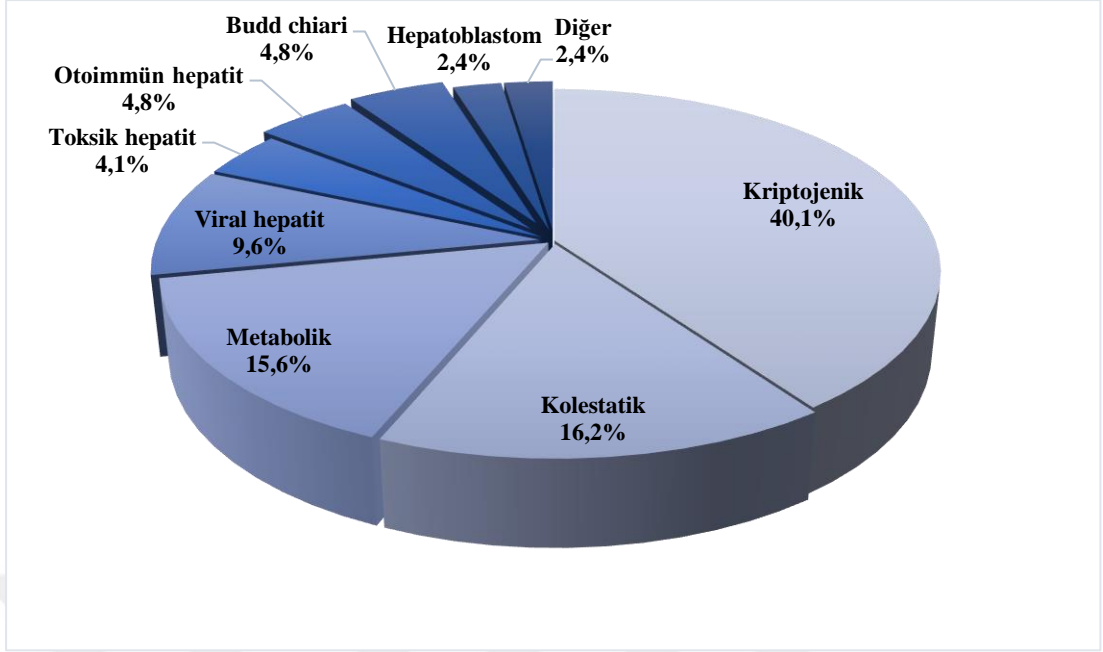
Şekil 4.1. Hastaların ağırlık ve boy Z skorlarına göre değerlendirilmesi

Çalışma vakalarında karaciğer nakil endikasyonunu oluşturan primer hastalığa baktığımızda %40,1 (n=67) olguda spesifik bir tanı konulamadığı saptandı. Hastaların %16,2'sinde (n=27) neden neonatal kolestaz, %15,6'sında (n=26) ise metabolik hastalıktı. Kolestatik karaciğer hastalıkları içinde en sık biliyer atrezi görüldü, diğer tanımlar PFIC, neonatal hepatit, Caroli hastalığı ve Alagille sendromuydu. Wilson hastalığı, tirozinemi, Crigler Najjar tip 1, sitrülünemi ve Gaucher hastalığı metabolik hastalıklar grubunda yer alıyordu, en sık saptanan metabolik hastalığın Wilson hastalığı olduğu görüldü. Hastaların tanılarına göre gruplandırılmaları Tablo 4.3 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Hastalar yaş grubuna ve tanıya göre değerlendirildiğinde; kolestatik karaciğer hastalığı olan hastaların %65,6'sının (n=21) 2 yaşın altında, metabolik karaciğer hastalığı nedeni ile nakil olan hastaların ise %89'unun (n=24) 2 yaşın üstünde olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Nakil hastalarının primer tanıları

Primer Hastalık	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Metabolik Hastalıklar	26	15,6
• Wilson Hastalığı	20	12
• Tirozinemi	3	1,8
• Sitrulinemi	1	0,6
• Crigler Najjar tip 1	1	0,6
• Gaucher Hastalığı	1	0,6
Kolestatik karaciğer hastalıkları	27	16,2
İntrahepatik	9	5,4
• Neonatal hepatit	2	1,2
• PFIC	4	2,4
• Caroli hastalığı	2	1,2
• Alagille sendromu	1	0,6
Ekstrahepatik	18	10,8
• Biliyer atrezi		
Kriptojenik	67	40,1
Viral hepatit	16	9,6
• Hepatit A	15	9
• Hepatit B	1	0,6
Toksik hepatit	7	4,1
• Mantar intoks	2	1,2
• Çat pat	1	0,6
• Pıtrak	1	0,6
• Kemoterapi	1	0,6
• Uyuşturucu madde	1	0,6
• Parasetamol	1	0,6
Otoimmün hepatit	8	4,8
Hepatoblastom	4	2,4
Budd chiari	8	4,8
Konjenital hepatik fibrozis	3	1,8
KİT'e sekonder KC yetmezliği	1	0,6
Toplam	167	100

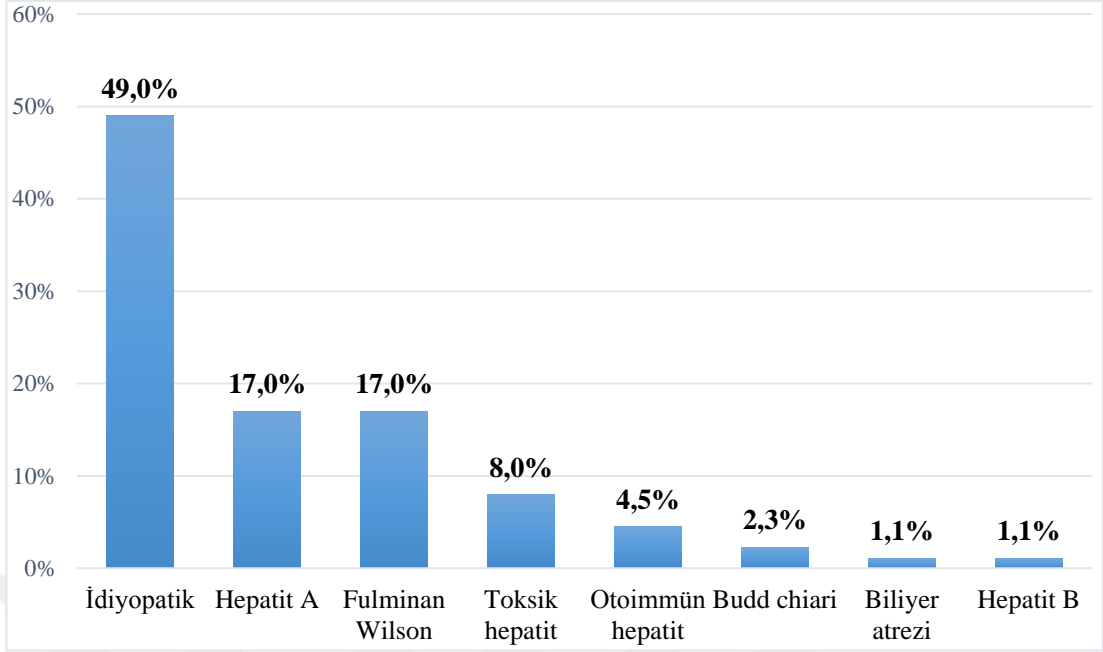


Şekil 4.2. Nakil hastalarının primer tanılarının grafiksel görünümü

Hastaların %46,7'si (n=79) kronik karaciğer hastalığı nedeni ile takipli ve elektif şartlarda karaciğer nakli yapılan hastalardı. Hastaların %53,3'ü (n=88) ise akut KC yetmezliği nedeni ile merkezimize başvurdu. Bu hastalara acil şartlarda karaciğer nakli yapıldı. Akut KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların primer tanılarına bakıldığında %49'unda idiyopatik karaciğer yetmezliği saptandı (Şekil 4.3). İki grup ağırlık ve boy Z skoru yönünden karşılaştırıldığında kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastalarda ağırlık ve boy Z skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kronik karaciğer yetmezliği ve fulminan KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların ağırlık ve boy Z skorlarının karşılaştırılması

Ağırlık Z skoru	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca	p
Kronik KC	-3,5	1,6	-1,1±1,1	-0,1	0,001
Fulminan	-3,1	2,1	-0,2±1,0	-1,1	
Boy Z skoru	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca	P
Kronik KC	-7,5	1,8	-1,4±1,8	-0,3	0,001
Fulminan	-4,8	4,8	-0,3±1,5	-1,2	



Şekil 4.3. Akut KC yetmezliği nedeni ile başvuran hastaların primer tanıları

4.2. Hastaların nakil öncesi özellikleri

Hastalar nakil öncesi kardiyak patoloji açısından bakılan ekokardiyografilerine göre değerlendirildiğinde; hastaların %40,5'inde (n=68) normal bulgular, %4,5'inde (n=7) HPS, %15,5'inde (n=26) konjenital bir kalp hastalığı saptandı. Altmış altı hastaya (%39,5) nakil öncesi EKO yapılmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların nakil öncesi kardiyak patoloji açısından değerlendirilmesi

EKO	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Yapılmayan	66	39,5
Normal	68	40,5
HPS	7	4,5
KKH	26	15,5

Kronik KC yetmezliği ve akut KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların nakil öncesi EKO'larının karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Akut KC yetmezliği nedeni ile başvuran hastaların %62,5'ine (n=55), elektif şartlarda nakil yapılan hastaların ise %14'üne (n=11) nakil öncesi EKO yapılmamıştı (p<0,001).

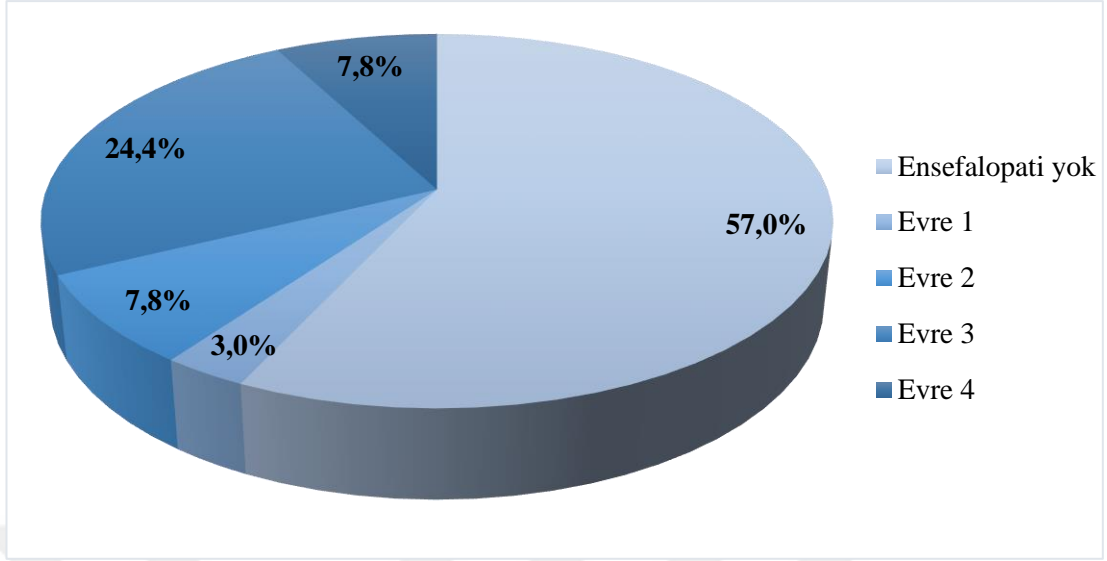
HPS saptanan 7 hasta da (%10,3) kronik karaciğer yetmezliği ile takipli ve elektif şartlarda nakil yapılan hastalardı. Nakil öncesi EKO'su olan hastalardan fulminan KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılanların %91'inin (n=30), elektif şartlarda nakil yapılanların ise %56'sının (n=38) nakil öncesi EKO'su normaldi (p=0,001).

Tablo 4.6. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların nakil öncesi EKO'larının değerlendirilmesi

n (%)	Yapılmayan	Normal	HPS	KKH
Elektif (n=79)	11 (14,0)	38 (56,0)	7 (10,3)	23 (33,8)
Fulminan (n=88)	55 (62,5)	30 (91,0)	0 (0,0)	3 (9,0)
p	<0,001	0,001	0,005	0,008

Hastaların nakil öncesi batında asit olup olmadığı USG ile değerlendirildi. Seksen yedi hastada (%52,0) asit saptanmazken, 80 hastada (%48,0) batında asit saptandı. Akut fulminan KC yetmezliği nedeni ile başvuran hastaların %46,6'sında (n=41), kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların ise %49,4'ünde (n=39) batında asit vardı. İki grup arasında asit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,72).

Hastalar nakle alınmadan önceki bilinç durumuna göre değerlendirildiğinde; hastaların %57'sinde (n=95) hepatik ensefalopati görülmezken, %43'ünde (n=72) evre 1 ile 4 arasında farklı derecelerde ensefalopati saptandı (Şekil 4.4). Acil şartlarda nakil yapılan hastaların %78,5'inde (n=69), elektif şartlarda nakil yapılan hastaların %4'ünde (n=3) nakil öncesi hepatik ensefalopati saptandı. İki grup arasında hepatik ensefalopati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001).



Şekil 4.4. Hastaların nakil öncesi ensefalopati evreleri

Hastalar Child Pugh skor sınıflamasına göre gruplandırıldığında; %11,5'inin (n=19) Class A, %14,5'inin (n=24) Class B ve %74,0'ünün (n=124) Class C olduğu görüldü (Tablo 4.7). Child Pugh skoru Class C olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Hastaların Child Pugh skor ortalaması $10,5 \pm 2,3$ (ortanca; 11, skor aralığı; 5-15), PELD/MELD skoru ortalaması ise $25,0 \pm 13,8$ (ortanca; 27, skor aralığı; -9-51) 'di (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Hastaların nakil öncesi Child Pugh skoruna göre gruplandırılması

Child Pugh skoru	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)	p
Class A	19	11,5	<0,001
Class B	24	14,5	
Class C	124	74	

Tablo 4.8. Hastaların nakil öncesi Child Pugh ve PELD/MELD skorları

	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca
Child Pugh	5	15	$10,5 \pm 2,3$	11
PELD/MELD	-9	51	$25 \pm 13,8$	27

Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastalar Child Pugh skoru ve PELD/MELD skoru açısından karşılaştırıldı. Fulminan KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların Child Pugh ve PELD/MELD skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 4.9).

İki grup Child Pugh skor sınıflamasına göre karşılaştırıldığında; fulminan KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların %95,5'inin ($n=84$), kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların ise %50,6'sının ($n=40$) Class C olduğu görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Akut fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların Child Pugh ve PELD/MELD skorlarının karşılaştırılması

	Fulminan	Kronik KC	p
Child Pugh skoru Ortalama \pm SD Ortanca	11,7 \pm 1,49 12	9,1 \pm 2,4 10	<0,001
PELD/MELD skoru Ortalama \pm SD Ortanca	31,8 \pm 9,6 31	17,5 \pm 13,9 19	<0,001

Tablo 4.10. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların Child Pugh skor sınıflamasına göre değerlendirilmesi

	Class A	Class B	Class C	p
Fulminan n (%)	1 (1,1)	3 (3,4)	84 (95,5)	<0,001
Kronik KC n (%)	18 (22,8)	21 (26,6)	40 (50,6)	

Hastaların nakil öncesi hastanede yatış süresine bakıldığında ortalama $6,8 \pm 11,0$ (ortanca; 3, aralık; 0-103) gün bulundu (Tablo 4.13). Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastalar nakil öncesi hastanede kalış süresi yönünden karşılaştırıldığında; kronik KC yetmezliği olan hastaların nakil öncesi hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,016$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların nakil öncesi hastanede yatış süreleri

	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca	p
Fulminan	0	35	4,0±5,1	2	0,016
Kronik KC	0	103	10,0±14,5	6	

4.3. Hastaların nakil özellikleri

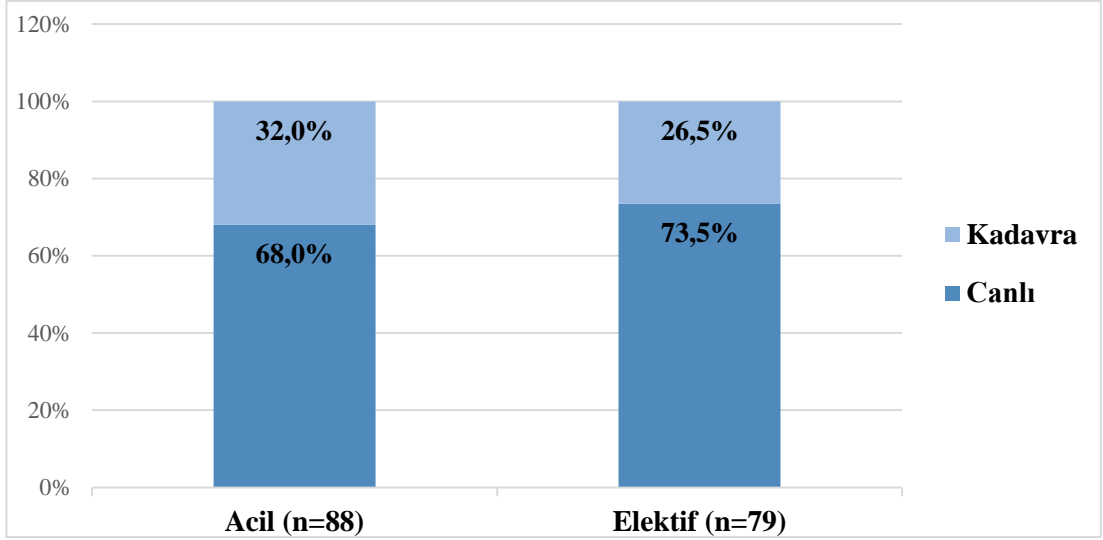
Karaciğer naklindeki donör tipi açısından hastalar değerlendirildiğinde, hastaların %70,7'sine (n = 118) canlı vericiden, %29,3'üne (n = 49) kadavradan karaciğer nakli yapıldığı görüldü. İki grup yaş ortalaması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,07) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların donör tipine göre yaş ortalamaları

	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca	p
Canlı (n=118)	5	211	80,5±64,8	54	0,075
Kadavra (n=49)	5	216	98,4±62,4	102	

Fulminan KC yetmezliği nedeni ile başvuran hastaların %68'ine (n=60), elektif şartlarda nakil yapılan hastaların ise %73,5'ine (n=58) canlı vericili karaciğer nakli yapıldı (Şekil 4.5). İki grup arasında donör tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,458).

Hastaların %40,7'sinde (n=68) nakil sonrası batın geçici olarak bogota bağ ile kapatılırken, %59,3'ünde (n=99) ise bogota bağ kullanılmadı. Nakil sonrası batın bogota bağ ile kapatılan hastaların yaş ortalaması 51,6 ± 48,0 (ortanca; 36, aralık; 4,8-180) ay, bogota bağ ile kapatılmayan hastaların yaş ortalaması ise 108,0 ± 64,8 (ortanca; 104, aralık; 4,8-216) aydı. Batını bogota bağ ile kapatılan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,001).



Şekil 4.5. Elektif ve acil şartlarda nakil yapılan hastaların donör tipleri

4.4. Hastaların nakil sonrası özellikleri

Karaciğer nakil operasyonu sonrasında tüm hastalar yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri $15,1 \pm 23,0$ (ortanca;8 aralık; 2–173) gündü. Hastalar yoğun bakım takiplerinden sonra servise alındılar. Nakil sonrası serviste kalış süreleri ortalama $21,0 \pm 18,2$ (ortanca;16 aralık; 0–81) gün olarak saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların nakil öncesi, nakil sonrası ve toplam hastanede yatış süreleri

	Minimum	Maksimum	Ort±SD	Ortanca
Nakil öncesi	0	103	6,8±11,0	3
Nakil sonrası				
Yoğun bakım	2	173	15,1±23,0	8
Servis	0	81	21,0±18,2	16
Toplam	8	224	43,0±31,7	34

Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının toplam hastanede yatış süresi, nakil sonrası yoğun bakımda ve serviste yatış süresine etkisi değerlendirildi. Kronik malnütrisyonu olan hastaların toplam hastanede yatış süreleri daha uzun saptandı (p=0,005). Nakil anındaki yaş ve ağırlık Z skorunun toplam hastanede yatış süresine etkisi anlamlı bulunmadı (Tablo 4.14).

Nakil yaşı 2 yaş altı, boy ve ağırlık Z skoru -2 SD'nin altında olan hastaların nakil sonrası yoğun bakımda kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının toplam hastanede yatış süresine etkisi

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Nakil yaş grubu				
≤ 2 yaş	46,0±32,4	35,5	9-138	0,517
>2 yaş	42,1±31,7	34,0	8-224	
Boy Z skoru				
Normal	39,4±28,1	33,0	8-188	0,005
Kronik malnütrisyonlu	55,8±40,4	44,0	8-224	
Ağırlık Z skoru				
Normal	41,4±28,9	34,0	8-188	0,227
Düşük ağırlıklı	53,1±46,2	43,0	8-224	

Tablo 4.15. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası yoğun bakımda yatış süresine etkisi

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Nakil yaş grubu				
≤ 2 yaş	20,1±26,3	10	3-128	0,037
>2 yaş	13,7±22,0	8	2-173	
Boy Z skoru				
Normal	12,9±20,0	7	2-173	0,001
Kronik malnütrisyonlu	23,0±30,9	12	3-169	
Ağırlık Z skoru				
Normal	13,8±20,7	8	2-173	0,02
Düşük ağırlıklı	23,2±34,5	12,5	3-169	

Nakil sonrası serviste yatış süresine bakıldığında 2 yaşın üstünde olan hastaların serviste yatış süreleri daha uzun bulundu ($p=0,04$). Boy ve ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası serviste yatış süresine etkisi saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların nakil anındaki yaşı, boy ve ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası serviste yatış süresine etkisi

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Nakil yaş grubu				
≤ 2 yaş	16,1±16,2	12,5	0-78	0,04
>2 yaş	22,3±18,6	18	0-81	
Boy Z skoru				
Normal	19,9±17,9	15	0-81	0,09
Kronik malnütrisyonlu	25,1±19,1	24,5	0-79	
Ağırlık Z skoru				
Normal	20,7±17,6	16	0-80	0,97
Düşük ağırlıklı	22,7±22,3	21	0-81	

Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların toplam hastanede yatış süresi, nakil sonrası yoğun bakımda ve serviste yatış süreleri karşılaştırıldı. Kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların toplam hastanede yatış süreleri daha uzun saptandı ($p=0,001$) (Tablo 4.17). Yoğun bakımda kalış sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,055$) (Tablo 4.18). İki grup arasında serviste yatış süresi açısından fark yoktu ($p=0,6$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.17. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların toplam hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Acil	34,8±20,7	30	8-116	0,001
Elektif	52,1±38,8	43	8-224	

Tablo 4.18. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Acil	10,5±8,9	7,5	2-43	0,055
Elektif	20,2±31,5	9	3-173	

Tablo 4.19. Acil ve elektif şartlarda nakil yapılan hastaların serviste yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Acil	20,2±18,3	16	0-80	0,64
Elektif	21,8±18,3	16	0-81	

Primer tanısı kriptojenik, metabolik ve kolestatik KC yetmezliği olan hastaların toplam hastanede yatış süreleri, nakil sonrası yoğun bakım ve serviste yatış süreleri değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.20, Tablo 4.21, Tablo 4.22).

Tablo 4.20. Primer tanıya göre toplam hastanede yatış süreleri

Primer tanı	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Kriptojenik	43,7±30,9	34	9-188	0,661
Metabolik	53,6±46,8	43,5	8-224	
Kolestatik	49,3±33,7	43	8-138	

Tablo 4.21. Primer tanıya göre nakil sonrası yoğun bakımda yatış süreleri

Primer tanı	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Kriptojenik	14,6±22,2	9	2-173	0,255
Metabolik	16,9±32,4	6,5	2-169	
Kolestatik	24,4±29,3	12	3-128	

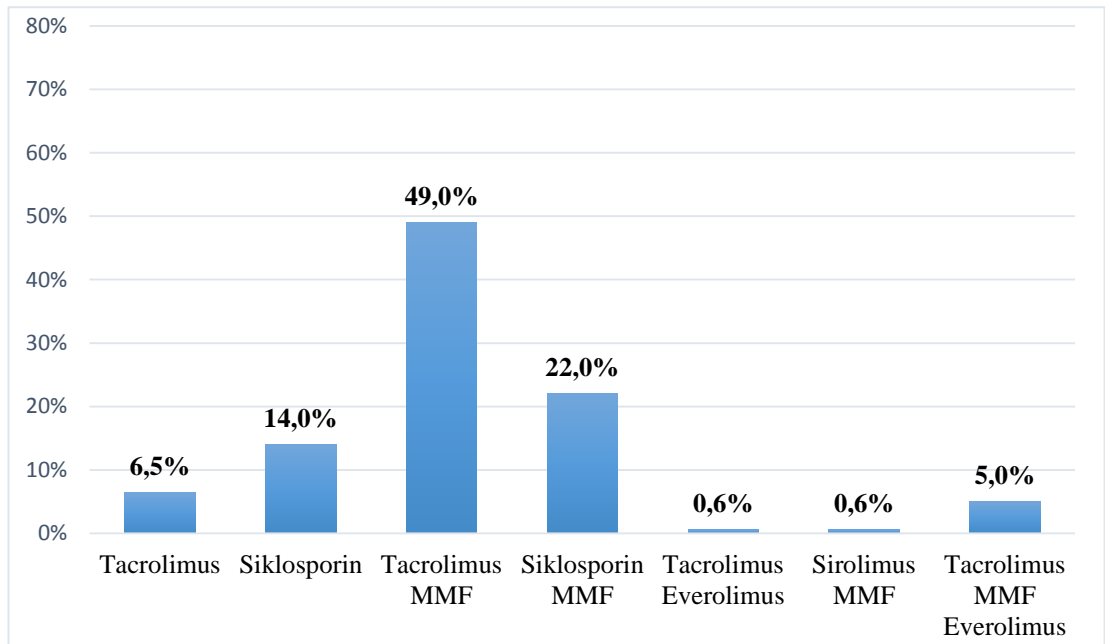
Tablo 4.22. Primer tanıya göre nakil sonrası serviste yatış süreleri

Primer tanı	Ort±SD	Ortanca	Aralık	p
Kriptojenik	23,4±20,9	18	0-81	0,226
Metabolik	24,6±19,3	22,5	0-80	
Kolestatik	18,1±20,1	12	0-78	

Hastalara nakil sonrası immünsüpresif tedavi başlandı. Dört hasta erken dönemde eksitus olması nedeni ile immünsüpresif tedavi almadı. Hastaların %79'una (n = 129) çoklu immünsüpresif tedavi başlanırken, %21'ine (n=34) tekli immünsüpresif tedavi başlandı. Hastaların %62,5'ine (n=102) immünsüpresif ajan olarak takrolimus verilirken, %36,8'ine (n=60) siklosporin verildiği saptandı (Tablo 4.23). Sadece bir hastaya sirolimus ve MMF tedavisi verildi. Hastaların aldığı immünsüpresif tedaviler Şekil 4.6'da belirtilmiştir. Hastaların %29,3'ünün (n=49) almakta olduğu immünsüpresif tedavinin nakil sonrası takiplerinde başka bir immünsüpresif tedavi ile değiştirildiği görüldü.

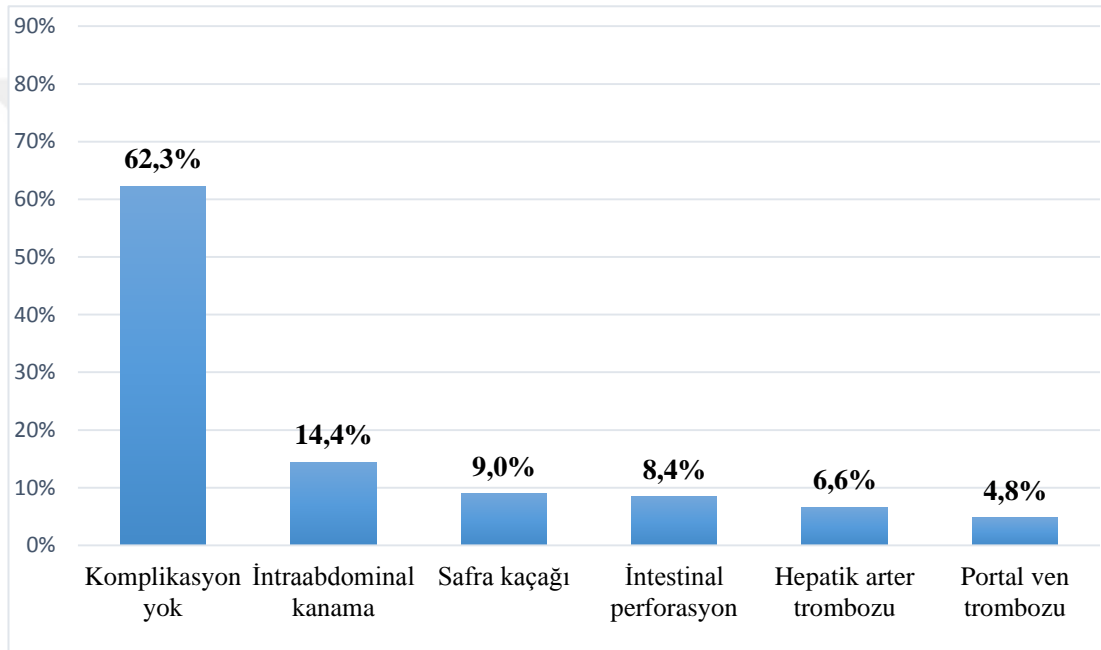
Tablo 4.23. Hastaların aldığı immünsüpresif ilaçlar ve ilaç sayısının dağılımı

İmmünsüpresif ilaç sayısı	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Tekli	34	21,0
Çoklu	129	79,0
İmmünsüpresif tedavi		
Takrolimus	102	62,5
Siklosporin	60	36,8



Şekil 4.6. Hastalara nakil sonrası verilen immünsüpresif tedaviler

Hastalar nakil sonrası takiplerinde görülen cerrahi komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, hastaların %62,3'ünde (n=104) herhangi bir cerrahi komplikasyon görülmezken, %37,7'sinde (n=63) en az bir cerrahi komplikasyon geliştiği saptandı. Nakil sonrası cerrahi komplikasyon gelişen 63 hastanın 10'unda (%6,0) ise birden fazla cerrahi komplikasyon görüldü. En sık görülen cerrahi komplikasyonlar birinci sırada intraabdominal kanama (%14,4) ve ikinci sırada safra kaçağı (%9,0) olarak saptandı. Sadece bir hastada abdominal kompartman sendromu görüldü. Nakil sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Nakil sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyonlar biliyer ve vasküler komplikasyonlar olarak gruplandırıldı. Safra kaçağı biliyer komplikasyon, intraabdominal hemoraji, portal ven trombozu ve hepatic arter trombozu vasküler komplikasyonlar grubunda yer aldı. Hastalar biliyer ve vasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; hastaların %21,5'inde (n=36) vasküler komplikasyon, %6,6'sında (n=11) biliyer komplikasyon geliştiği görüldü. Dört hastada (%2,4) vasküler ve biliyer komplikasyon birlikte görüldü (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Vasküler ve biliyer komplikasyonların görülme oranları

	n	%	Komplikasyon içindeki oran (%)
Vasküler	36	21,5	57,1
Biliyer	11	6,6	17,5
Vasküler + Biliyer	4	2,4	6,3
Toplam	167	100	63 (100)

Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastalar, nakil anındaki yaş, boy ve ağırlık Z skoru grupları vasküler ve biliyer komplikasyon gelişimi açısından değerlendirildi. Nakil anındaki yaş, boy ve ağırlık Z skoru grupları arasında vasküler ve biliyer komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastalarda biliyer komplikasyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,034$). İki grup arasında vasküler komplikasyon görülme oranı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,7$). (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Nakil yaşı, nutrisyonel durum ve nakil aciliyetinin vasküler ve biliyer komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi

		Vasküler n (%)	p	Biliyer n (%)	p
Nakil yaşı	≤ 2 yaş	11 (30,6)	0,295	1 (2,8)	0,196
	>2 yaş	29 (22,1)		14 (10,7)	
Boy Z skoru	Normal	32 (24,4)	0,784	11 (8,4)	0,742
	Kronik malnütrisyonlu	8 (22,2)		4 (11,1)	
Ağırlık Z skoru	Normal	34 (23,4)	0,695	13 (9,0)	0,985
	Düşük ağırlıklı	6 (27,3)		2 (9,1)	
Nakil aciliyeti	Acil	20 (22,7)	0,695	4 (4,5)	0,034
	Elektif	20 (25,3)		11 (14,0)	

Hastaların %46,7'sine (n=78) farklı endikasyonlarla, bir veya birden fazla relaparotomi yapıldığı saptandı. Hastaların relaparotomi sayıları Tablo 4.26'de belirtilmiştir. On üç hastaya (%7,8) ostomi açıldı. Ostomi açılma nedenleri 11 hastada intestinal perforasyon, 1 hastada furnier gangreni ve 1 hastada inkarsere diyafragma hernisiydi.

Tablo 4.26. Hastaların nakil sonrası relaparotomi sayıları

Relaparotomi sayısı	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
0	88	52,7
1	35	21,0
2	29	17,4
>2	15	9,0

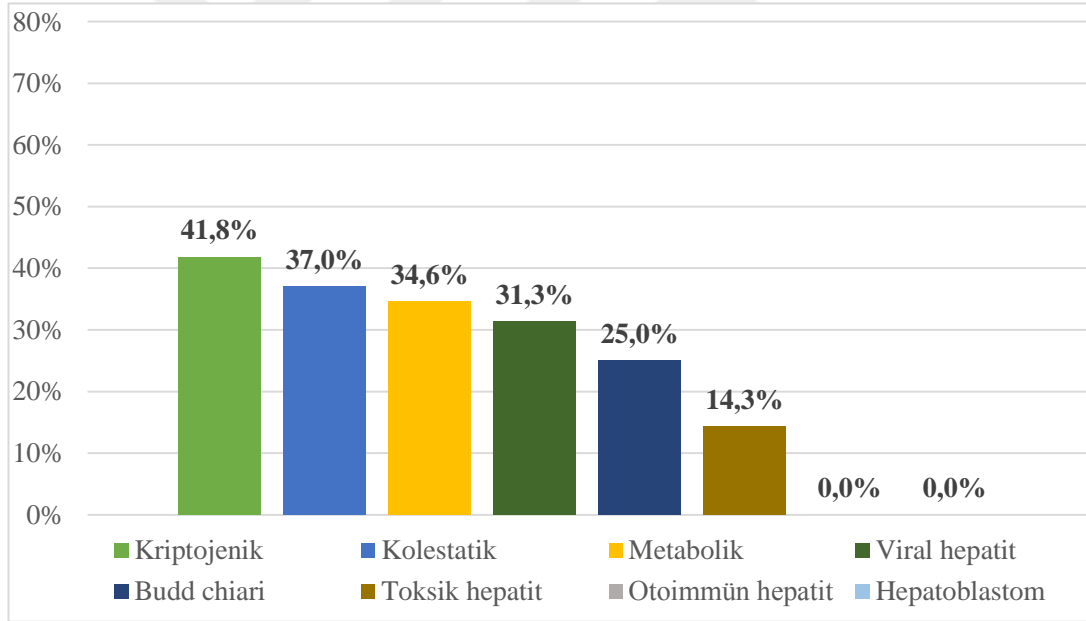
Çalışmaya alınan vakalarda nakil sonrası mortalite oranı %33,5 (n =56) olarak saptandı. On beş hastanın (%9,0) tekrar nakil ihtiyacı oldu. Bu hastaların %66,7'si (n=10) eksitus oldu. Tekrar nakil yapılmayan hastalarda ise mortalite oranı %30,3'tü. Retransplantasyon yapılan hastaların mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,004).

Nakil anındaki yaş, ağırlık ve boy Z skoru gruplarına göre mortalite oranları değerlendirildi. Nakil anındaki yaş ve nutrisyonel durumun mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (p>0,05). Fulminan ve kronik KC yetmezliği nedeni ile nakil yapılan hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında da iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,62) (Tablo 4.27).

Hastaların primer tanılarına göre mortalite oranları Şekil 4.8'de gösterilmiştir. En yüksek mortalite oranının spesifik tanı alamayan hastalarda (%41,8), en düşük mortalite oranının ise toksik hepatit (%14,3) nedeni ile nakil yapılan hastalarda olduğu görüldü. Primer tanısı otoimmün hepatit ve hepatoblastom olan hastalarda mortalite saptanmadı. Primer tanıya göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,059).

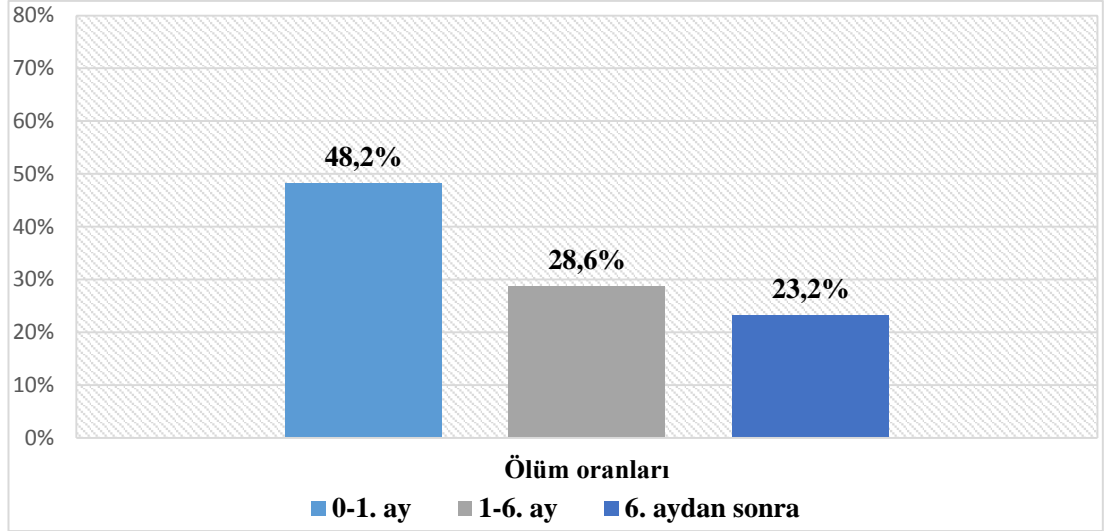
Tablo 4.27. Nakil yaşı, nutrisyonel durum ve nakil aciliyetine göre mortalite oranlarının değerlendirilmesi

		Mortalite		Toplam	p
		(+)	(-)		
Nakil yaşı n (%)	≤ 2 yaş	14 (39,0)	22 (61,0)	36 (100)	0,44
	>2 yaş	42 (32,0)	89 (68,0)	131 (100)	
Boy Z skoru n (%)	Normal	46 (35,0)	85 (65,0)	131 (100)	0,40
	Kronik malnütrisyonlu	10 (27,8)	26 (72,2)	36 (100)	
Ağırlık Z skoru n (%)	Normal	48 (33,0)	97 (67,0)	145 (100)	0,76
	Düşük ağırlıklı	8 (36,5)	14 (63,5)	22 (100)	
Nakil aciliyeti n (%)	Fulminan	31 (35,2)	57 (64,8)	88 (100)	0,62
	Elektif	25 (31,6)	54 (68,4)	79 (100)	



Şekil 4.8. Hastaların primer tanılarına göre mortalite oranları

Yaşamını kaybeden hastaların nakil sonrası yaşam süreleri ortalama $146,1 \pm 233,6$ (ortanca; 44,5 aralık; 7–987) gün olarak saptandı. Yaşam süreleri 0-1 ay, 1-6 ay ve 6 ayın üzerinde şeklinde 3 dönemde değerlendirildi. Ölüm oranlarının erken dönemde (0-1 ay) daha yüksek olduğu ve diğer dönemlerde giderek azaldığı görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,054$). Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımı Şekil 4.9 ve Tablo 4.28’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımının grafiksel görünümü

Primer tanı, nakil anındaki yaş, kilo ve boy Z skoru gruplarının dönemlere göre mortalite oranları Tablo 4.29 ve Tablo 4.30’da gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımı

Ölüm dönemleri	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)	p
0-1 ay	27	48,2	0,054
1-6 ay	16	28,6	
>6 ay	13	23,2	

Tablo 4.29. Primer tanı gruplarının dönemlere göre ölüm oranları

n (%)	1.dönem	2.dönem	3.dönem	p	Toplam
Kriptojenik	14 (50,0)	9 (32,0)	5 (18,0)	0,001	28 (100)
Kolestatik	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	0,018	10 (100)
Metabolik	4 (44,4)	2 (22,2)	3 (33,3)	0,223	9 (100)
Viral hepatit	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,368	5 (100)
Toksik hepatit	1 (100)	-	-	0,368	1 (100)
Budd chiari	-	1 (50,0)	1 (50,0)	0,368	2 (100)

Tablo 4.30. Nakil anındaki yaş, ağırlık ve boy Z skoru gruplarının dönemlere göre ölüm oranları

Vaka sayısı n (%)		1.dönem	2.dönem	3.dönem	p	Toplam
Nakil yaşı	≤ 2 yaş	9 (64,3)	2 (14,3)	3 (21,4)	0,307	14 (100)
	>2 yaş	18 (43,0)	14 (33,2)	10 (23,8)		42 (100)
Boy Z skoru	Normal	21 (45,5)	13 (28,5)	12 (26,0)	0,529	46 (100)
	Kronik malnütrisyonlu	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)		10 (100)
Ağırlık Z skoru	Normal	22 (46,0)	14 (29,0)	12 (25,0)	0,638	48 (100)
	Düşük ağırlıklı	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)		8 (100)

4.5. Hastaların enfeksiyon açısından değerlendirilmesi

4.5.1. Nakil öncesi saptanan enfeksiyonlar

Nakil öncesi olguların viral serolojisi değerlendirildiğinde, 33 hastanın (%19,7) CMV serolojisinin, 75 hastanın (%45,0) ise EBV serolojisinin bakılmadığı görüldü. Nakil öncesi CMV ve EBV seroloji durumları Tablo 4.31’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Hastaların nakil öncesi CMV ve EBV serolojileri

	EBV	CMV
Seropozitif n (%)	76 (82,6)	130 (97)
Seronegatif n (%)	16 (17,4)	4 (3)
Toplam	92 (100)	134 (100)

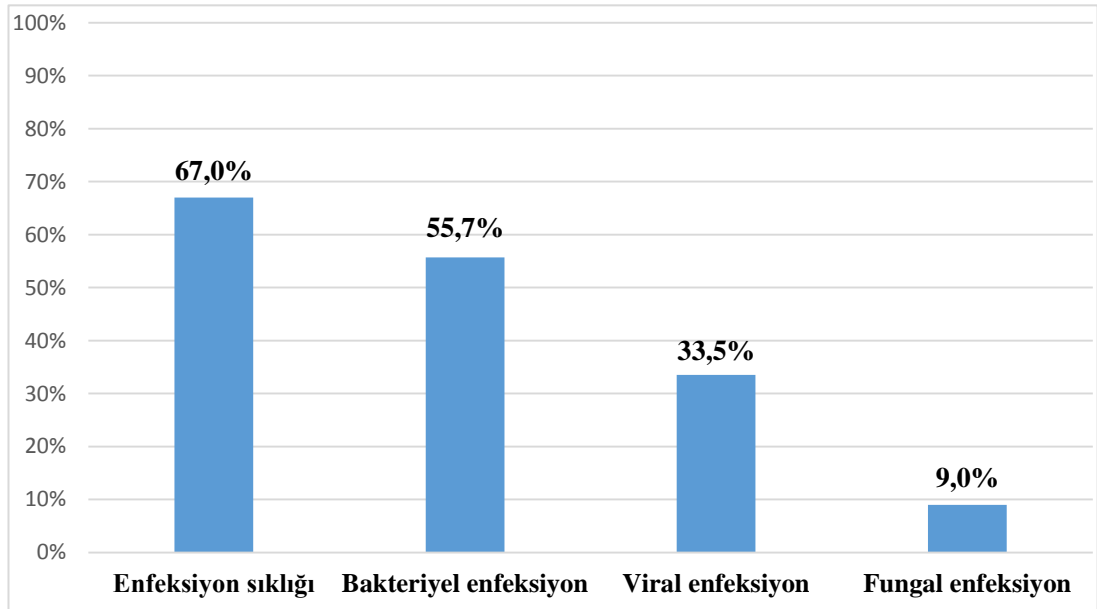
Hastalar nakil öncesi aktif bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirildi. Hastaların %95,8’inde (n=160) kan kültüründe üreme saptanmazken, %4,2’sinin (n=7) kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe üreme saptanan hastaların 2’sinde Eschericia coli, 2’sinde Pseudomonas aeruginosa, 1’inde Streptococcus spp., 1’inde Klebsiella spp. ve 1’inde Burkholderia cepacia saptandı. Hastaların nakil öncesi idrar kültürlerine bakıldığında sadece 3 hastada (%1,8) üreme saptandı. Hastaların 3’ünde de Eschericia coli üredi.

Nakil öncesi kan kültüründe üreme saptanan 7 hastanın 6'sı 2 yaş üstü, 1'i 2 yaşın altındaydı. Tanıya göre bakıldığında 3 hastada kriptojenik, 2 hastada metabolik, 1 hastada budd chiari ve 1 hastada kolestatik KC yetmezliği mevcuttu. Nakil aciliyetine göre değerlendirildiğinde ise hastaların 4'ü acil, 3'ü elektif şartlarda nakil yapılan hastalardı.

4.5.2. Nakil sonrası saptanan enfeksiyonlar

Hastalar nakil sonrası izlemlerinde bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon gelişimi açısından ayrı ayrı değerlendirildiler. Nakil sonrası ilk 30 günde saptanan enfeksiyonlar 1.dönem, 2-6. aylar arasında saptanan enfeksiyonlar 2. dönem, 6. aydan sonra saptanan enfeksiyonlar 3. dönem olarak gruplandırıldı.

Hastalar nakil sonrası saptanan enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde %33'ünde (n=55) üç enfeksiyon döneminde de herhangi bir enfeksiyon görülmezken, %67'sinde (n=112) bakteriyel, viral veya fungal bir enfeksiyon saptandı. Bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı %55,7 (n=93), viral enfeksiyon görülme sıklığı %33,5 (n=56) ve mantar enfeksiyonu görülme sıklığı %9 (n=15) olarak saptandı (Şekil 4.10).

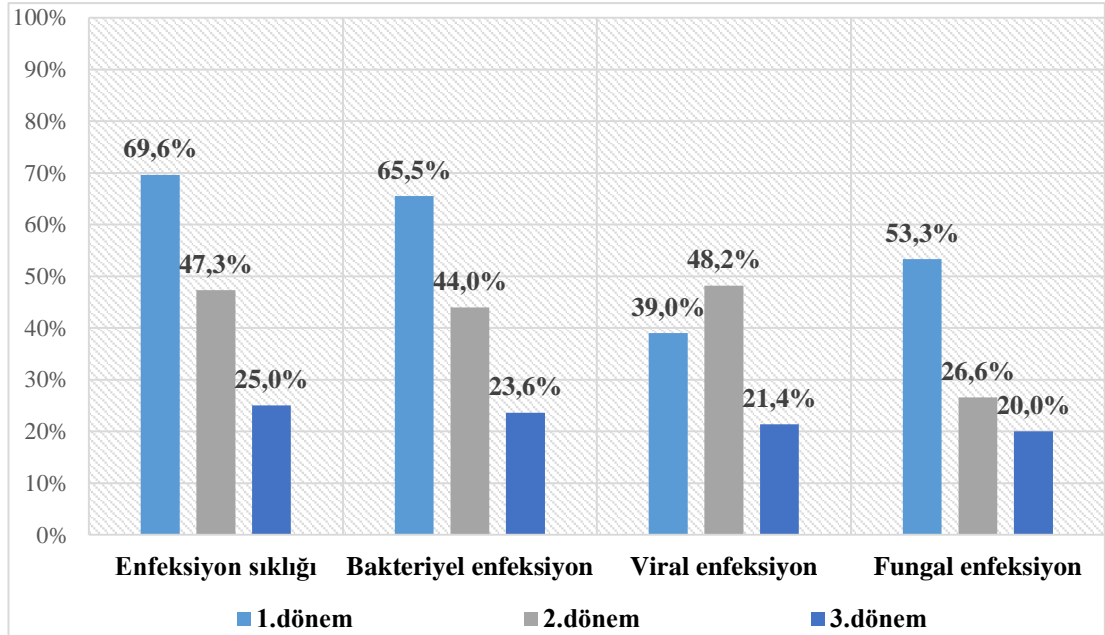


Şekil 4.10. Nakil sonrası enfeksiyon görülme sıklığı

Dönemlere göre enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon görülme oranları Tablo 4.32 ve Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Enfeksiyon sıklığı ve kültür kanıtlı bakteriyel enfeksiyon görülme oranı nakil sonrası izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı derecede giderek azalmaktadır ($p<0,05$). Viral enfeksiyon sıklığı ise en yüksek oranda 2.dönemde görülmektedir. İkinci dönemden sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($p=0,044$).

Tablo 4.32. Nakil sonrası görülen enfeksiyonların dönemlere göre dağılımı

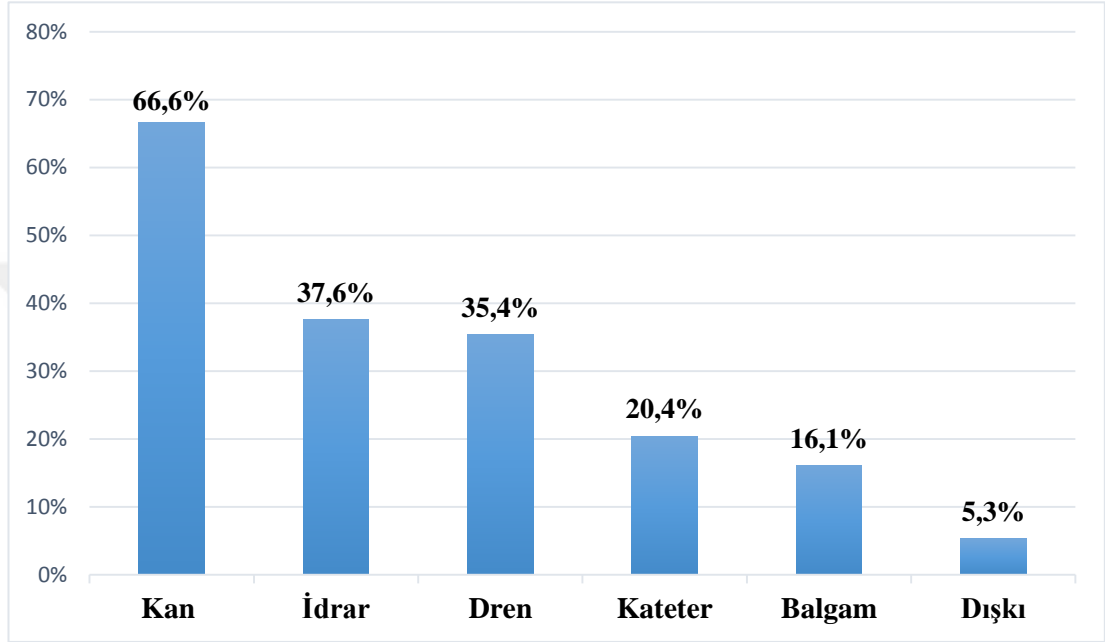
	1.dönem	2.dönem	3.dönem	p	Toplam
Enfeksiyon sıklığı Vaka sayısı n (%)	78 (69,6)	53 (47,3)	28 (25,0)	<0,001	112 (100)
Bakteriyel enfeksiyon Vaka sayısı n (%)	61 (65,5)	41 (44,0)	22 (23,6)	<0,001	93 (100)
Viral enfeksiyon Vaka sayısı n (%)	22 (39,0)	27 (48,2)	12 (21,4)	0,044	56 (100)
Fungal enfeksiyon Vaka sayısı n (%)	8 (53,3)	4 (26,6)	3 (20,0)	0,247	15 (100)



Şekil 4.11. Nakil sonrası dönemlere göre enfeksiyon görülme oranlarının grafiksel görünümü

4.5.2.1. Bakteriyel enfeksiyonların değerlendirilmesi

Bakteriyel enfeksiyonlar vücuttaki üreme bölgesine göre değerlendirildiğinde en sık kan kültüründe (%66,6) bakteri üremesi olduğu görüldü. Bakteriyel etkenlerin üreme saptanan bölgeye göre sıklığı Şekil 4.12 ve Tablo 4.33’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Bakteriyel etkenlerin üreme saptanan bölgeye göre sıklığının grafiksel görünümü

Tablo 4.33. Bakteriyel etkenlerin üreme saptanan bölgeye göre sıklığı

	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Kan kültürü	62	66,6
İdrar kültürü	35	37,6
Dışkı kültürü	5	5,3
Kateter kültürü	19	20,4
Dren kültürü	33	35,4
Balgam kültürü	15	16,1
Toplam bakteriyel enfeksiyon	93	100

Bu vücut bölgelerindeki üremelerin dönemlere göre dağılımı incelendiğinde kan, kateter, dren ve balgam kültüründeki bakteriyel etken görülme sıklığının 1.dönemde, idrar kültüründeki üremelerin ise 2. dönemde daha yüksek olduğu görüldü. Dışkı kültüründe sadece 2. dönemde üreme saptandı. İzlem sürecinde kan, kateter, dren ve balgamdaki bakteriyel enfeksiyon sıklığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Bakteriyel etkenlerin dönemlere göre üreme bölgeleri

n (%)	1.dönem	2.dönem	3.dönem	p	Toplam
Kan kültürü	35 (56,4)	27 (43,5)	17 (27,5)	0,046	62 (100)
İdrar kültürü	14 (40,0)	15 (42,8)	11 (31,4)	0,72	35 (100)
Dışkı kültürü	-	5 (100,0)	-	0,007	5 (100)
Kateter kültürü	12 (63,2)	6 (31,5)	2 (10,5)	0,022	19 (100)
Dren kültürü	22(66,6)	12 (36,3)	5 (15,1)	0,004	33 (100)
Balgam kültürü	10 (66,6)	3 (20,0)	2 (13,3)	0,022	15 (100)

1.dönem’de 61 vakada (%36,5) toplam 109, 2. dönem’de 41 vakada (%24,5) toplam 109, 3. Dönem’de 22 vakada (%13,1) toplam 53 kültür pozitif bakteriyel enfeksiyon saptandı. Her üç dönem için en fazla bakteriyel enfeksiyon üreme sayısının kan kültüründe olduğu görüldü. Kateter, dren ve balgam kültüründe görülen bakteriyel etken üreme sayısının nakil sonrası izlemde giderek azaldığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Üreme saptanan yere göre bakteriyel enfeksiyon üreme sayısı

	Kültürde üreme saptanan yer						TOPLAM
	Kan	İdrar	Dışkı	Kateter	Dren	Balgam	
1.dönem üreme sayısı n(%)	42 %38,5	17 %15,5	0 %0	13 %12	26 %24	11 %10	109 (100)
2. dönem üreme sayısı n(%)	46 %42,2	21 %19,2	5 %4,6	9 %8,3	23 %21,1	5 %4,6	109 (100)
3. dönem üreme sayısı n(%)	25 %47,1	12 %22,6	0 %0	2 %3,7	11 %20,7	3 %5,6	53 (100)

Hastaların tüm izlemleri boyunca saptanan bakteriyel etkenlere bakıldığında en sık *Klebsiella spp.* (%36,5, n=61), ikinci sırada ise *Eschericia coli* (%34,7, n=58) saptandı. Bakteriyel etkenlerin dönemlere göre değerlendirilmesi Tablo 4.36'da gösterilmiştir. Buna göre 1.dönem *Eschericia coli*, 2. ve 3. dönem *Klebsiella spp.* en sık izole edilen etken olarak saptandı.

Tablo 4.36. Nakil sonrası kültürde üreyen etkenlerin dönemlere göre dağılımı

Bakteri Vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
<i>Eschericia coli</i>	31 (53,4)	19 (32,7)	8 (13,7)	0,001	58 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	21 (34,4)	27 (44,2)	13 (21,4)	0,001	61 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	30 (60,0)	17 (34,0)	3 (6,0)	<0,001	50 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (25,0)	10 (50,0)	5 (25,0)	0,287	20 (100)
<i>Enterococcus spp.</i>	7 (54,0)	4 (30,7)	2 (15,3)	0,232	13 (100)
MRCNS	6 (54,5)	2 (18,2)	3 (27,3)	0,307	11 (100)
CNS	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0,779	4 (100)
<i>Staphilococcus aureus</i>	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)	0,223	6 (100)
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (100,0)	-	-	0,223	4 (100)
<i>Enterobacter spp</i>	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	0,607	6 (100)
VRE	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	0,102	7 (100)
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	1 (100,0)	-	0,365	1 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (100,0)	-	-	0,365	1 (100)
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	-	0,365	3 (100)

Bakteriyel etkenlerin dönemlere göre görülme sıklığı her bir kültür için ayrı ayrı değerlendirildi. Kan kültüründen izole edilen etkenler Tablo 4.37’de gösterilmiştir. Buna göre kan kültüründe üreme saptanan 62 hastada en sık görülen etken birinci sırada Klebsiella spp (%40,3, n=25), ikinci sırada Eschericia coli (%32,2, n=20) olarak saptandı. Dönemlere göre bakıldığında; 1. dönem Eschericia coli ve Klebsiella spp, 2. ve 3. dönem Klebsiella spp’nin en sık izole edilen etken olduğu görüldü.

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık Eschericia coli (%57) ve Klebsiella spp (%57) etken olarak saptandı. Dönemlere göre bakıldığında 1.dönem Eschericia coli, 2. ve 3. dönem yine Klebsiella spp en sık etken olarak görüldü (Tablo 4.38).

Tablo 4.37. Kan kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	TOPLAM n (%)
<i>Eschericia coli</i>	11 (55,0)	7(35,0)	2(10,0)	0,047	20 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	11 (44,0)	9 (36,0)	5 (20,0)	0,326	25 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	10 (55,5)	6 (33,3)	2 (11,2)	0,069	18 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)	0,497	10 (100)
<i>Enterococcus spp.</i>	3 (42,8)	2 (28,5)	2 (28,5)	0,867	7 (100)
MRCNS	1 (50,0)	1 (50,0)	-	0,60	2 (100)
CNS	-	1 (50,0)	1 (50,0)	0,60	2 (100)
<i>Staphilococcus aureus</i>	1 (16,6)	1 (16,6)	4 (66,6)	0,22	6 (100)
<i>Enterobacter spp.</i>	-	2 (50,0)	2 (50,0)	0,26	4 (100)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (100,0)	-	-	0,36	1 (100)
VRE	-	1 (100,0)	-	0,36	1 (100)
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	1 (100,0)	-	0,36	1 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (100,0)	-	-	0,36	1 (100)

Tablo 4.38. İdrar kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
<i>Eschericia coli</i>	8 (40,0)	7 (35,0)	5 (25,0)	0,62	20 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	5 (25,0)	9 (45,0)	6 (30,0)	0,60	20 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (100,0)	-	-	0,13	2 (100)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (100,0)	-	-	0,13	2 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1 (100,0)	-	0,36	1 (100)

Dren kültüründe üreme saptanan hastalarda (n=22) en sık etken olarak *Acinetobacter spp.* (%81,5, n=18) saptandı. Dönemlere göre bakıldığında 1. ve 2. dönem *Acinetobacter spp.*, 3. dönem ise *Klebsiella spp.* en sık etken olarak görüldü (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Dren kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri Vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
<i>Eschericia coli</i>	5 (55,5)	3 (33,3)	1 (11,2)	0,26	9 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)	0,32	9 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	12 (66,7)	6 (33,3)	-	0,001	18 (100)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (25,0)	2 (75,0)	-	0,36	3 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1,0	3 (100)
MRCNS	3 (75,0)	-	1 (25,0)	0,17	4 (100)
CNS	1 (100,0)	-	-	0,36	1 (100)
<i>Enterobakter spp.</i>	1 (50,0)	-	1 (50,0)	0,60	2 (100)
VRE	1 (50,0)	-	1 (50,0)	0,60	2 (100)
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	-	0,36	3 (100)

Kateter kültüründe üreme saptanan hastalarda (n=19) en sık *Acinetobacter spp* (%26,3) ve MRCNS (Metisilin dirençli koagülaz negatif Staphilococcus) (%26,3) etken olarak saptandı. 1. dönem en sık *Eschericia coli* ve *Streptococcus spp.*, 2. dönem *Acinetobacter spp*, 3. dönem MRCNS görüldü (Tablo 4.40). Dışkı kültüründe etken olarak 4 olguda VRE (Vankomisin dirençli Enterokok) ve 1 olguda *Klebsiella spp.* saptandı (Tablo 4.41). Balgam kültüründe ise en sık etkenin *Acinetobacter spp.* (%46,5) olduğu görüldü. 1. dönem *Eschericia coli* ve 2. dönem *Acinetobacter spp* en sık saptanan etkenlerdi (Tablo 4.42).

Tablo 4.40. Kateter kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri Vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
<i>Eschericia coli</i>	3 (75,0)	1 (25,0)	-	0,17	4 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	-	2 (100,0)	-	0,13	2 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (40,0)	3 (60,0)	-	0,24	5 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	-	0,36	3 (100)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (100,0)	-	-	0,36	1 (100)
MRCNS	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0,81	5 (100)
CNS	1 (100,0)	-	-	0,36	1 (100)
<i>Streptococcus spp.</i>	3 (100,0)	-	-	0,05	3 (100)

Tablo 4.41 Dışkı kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri Vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
VRE	-	4 (100,0)	-	0,01	4 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	-	1 (100,0)	-	0,36	1 (100)

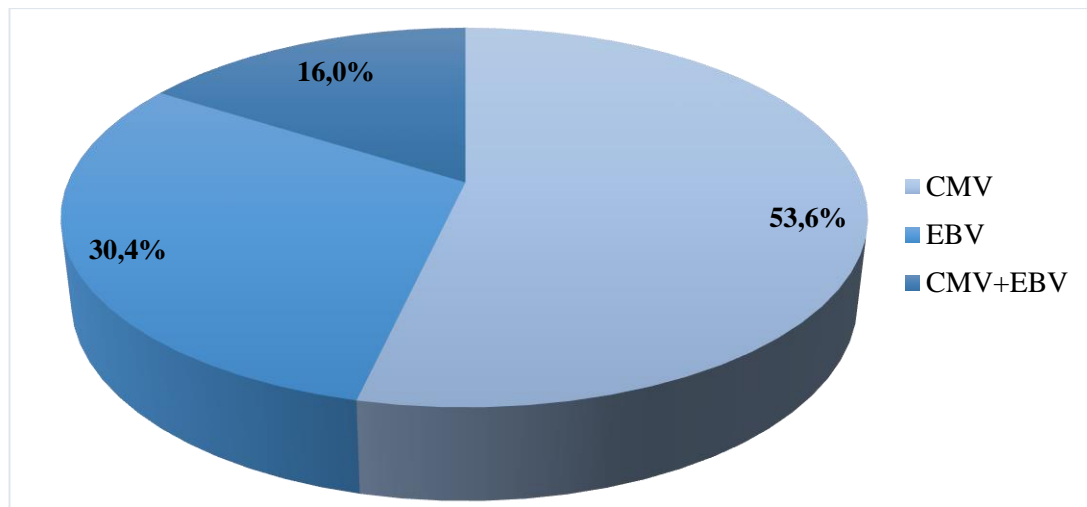
Tablo 4.42. Balgam kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı

Bakteri Vaka sayısı n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam n (%)
<i>Eschericia coli</i>	4 (80,0)	1 (20,0)	-	0,07	5 (100)
<i>Klebsiella spp.</i>	3 (75,0)	1 (25,0)	-	0,17	4 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	0,36	7 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1,0	3 (100)

4.5.2.2. Viral enfeksiyonların değerlendirilmesi

Hastalar nakil sonrası viral etken olarak EBV ve CMV açısından değerlendirildiler. Nakil sonrası izlem sürecinde toplam 56 hastada (%33,5) viral enfeksiyon görüldü. Viral enfeksiyon saptanan hastaların %53,6'sında (n=30) CMV, %30,4'ünde (n=17) EBV, %16'sında (n=9) hem EBV hem de CMV viral etken olarak saptandı (Şekil 4.13).

Nakil sonrası saptanan viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı Tablo 4.43'de gösterilmiştir. Buna göre EBV ve CMV görülme sıklığı en yüksek 2. dönemde görülmektedir. CMV enfeksiyonu 2. dönemden sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır (p=0,001).



Şekil 4.13. Nakil sonrası viral enfeksiyon saptanan hastalarda CMV ve EBV görülme oranları

Tablo 4.43. Nakil sonrası saptanan viral etkenlerin dönemlere göre dağılımı

Viral etken n (%)	1.dönem (0-1. ay)	2.dönem (2-6. ay)	3.dönem (>6. ay)	p	Toplam
CMV	18 (46,1)	20 (51,2)	3 (7,6)	0,001	39 (100)
EBV	5 (19,2)	12 (46,1)	10 (38,4)	0,225	26 (100)

4.5.2.3. Fungal enfeksiyonların değerlendirilmesi

Mantar enfeksiyonu tespit edilen 15 hastanın (%9,0) tümünde Candida spp. izole edildi. Birinci dönemde 8 vakada (%53,3) toplam 10, 2. dönemde 4 vakada (%26,6) toplam 5 ve 3. dönemde 3 vakada (%20) toplam 6 mantar enfeksiyonu saptandı. Mantar enfeksiyonu en sık kan dolaşımından izole edildi (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Mantar enfeksiyonunun üreme saptanan bölgeye göre dağılımı

Üreme saptanan yer	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Kan dolaşımı	8	53,3
Kateter	2	13,3
Dren	4	26,6
İdrar	5	33,3
Toplam	15	100

4.6. Nakil Sonrası Enfeksiyon Gelişimini Etkileyen Durumların Değerlendirilmesi

4.6.1. Hastaların nakil öncesi özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkileri

Hastaların nakil öncesi özelliklerinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine olan etkisi her bir patojen türüne göre ayrı ayrı değerlendirildi. Tablo 4.45’de nakil yapılan hastaların cinsiyetinin enfeksiyon sıklığına ve bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon gelişimine olan etkisi gösterildi. Bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı kız hastalarda daha yüksek saptandı (p=0,02). İki cinsiyet arasında enfeksiyon sıklığı, viral ve fungal enfeksiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05).

Tablo 4.45. Cinsiyetin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

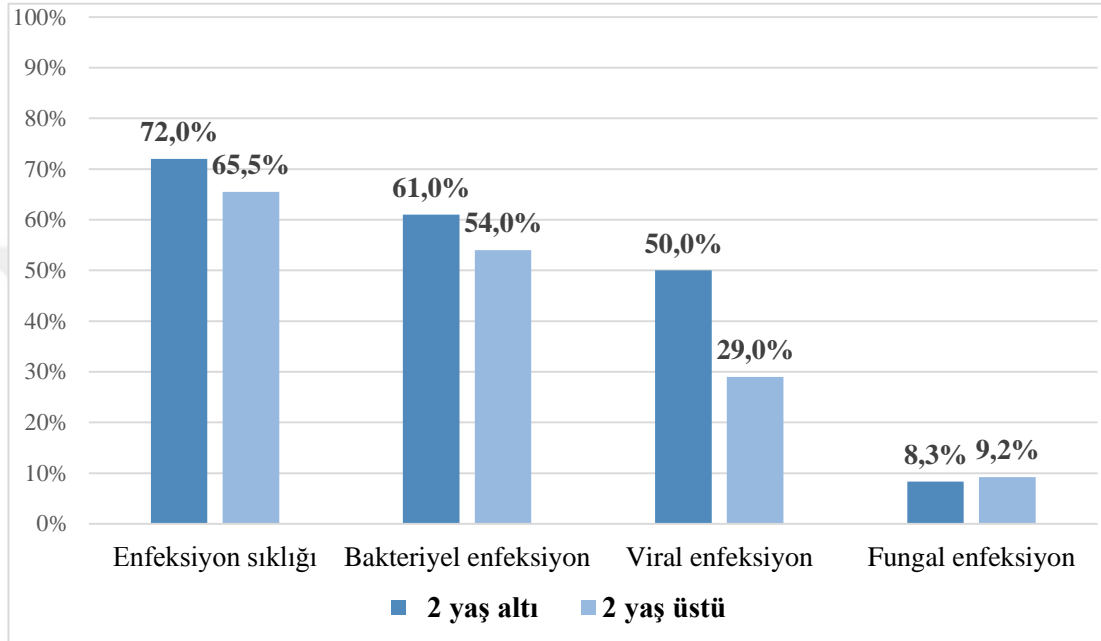
	Kız	Erkek	p
Enfeksiyon sıklığı n (%)	54 (70,0)	58 (64,5)	0,436
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	50 (65,0)	43 (48,0)	0,026
Viral enfeksiyon n (%)	23 (30,0)	33 (36,5)	0,354
Fungal enfeksiyon n (%)	8 (10,5)	7 (7,8)	0,556

Karaciğer nakil hastalarının nakil sırasındaki yaşlarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi (Tablo 4.46). Viral enfeksiyon saptanan hastaların nakil anındaki yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,001$). Nakil anındaki yaşın enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.46. Nakil yaşının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

		Nakil yaşı (ay)			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	81,6	$\pm 64,8$	4,8-216	0,211
	(-)	93,6	$\pm 66,0$	9,0-216	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	84,0	$\pm 66,0$	4,8-216	0,546
	(-)	86,4	$\pm 63,6$	4,8-216	
Viral enfeksiyon	(+)	62,4	$\pm 58,8$	4,8-216	0,001
	(-)	97,2	$\pm 64,8$	6,0-216	
Fungal enfeksiyon	(+)	62,4	$\pm 56,4$	6,0-180	0,166
	(-)	87,6	$\pm 66,0$	4,8-216	

Hastaların nakil anındaki yaşı 2 yaş altı ve 2 yaş üstü şeklinde gruplandırıldı. İki yaşın altında olan hastalarda viral enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,01$). İki yaş grubu arasında enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve fungal enfeksiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Nakil yaşının enfeksiyon gelişimine etkisi

Hastaların nakil öncesi boy ve ağırlıklarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkileri değerlendirildi. Tablo 4.47 ve Tablo 4.48’de hastaların ağırlık ve boy Z skorlarının, nakil sonrası enfeksiyon gelişimine olan etkileri gösterilmiştir. Hastaların ağırlık Z skorlarına bakıldığında enfeksiyon sıklığı ve üç grup etkenin gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Boy Z skorlarına bakıldığında ise bakteriyel enfeksiyon görülen hastaların boy Z skoru ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0,03$). Boy Z skorunun bunun dışındaki verilere istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 4.47. Ağrlık Z skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

		Ağrlık Z skoru			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	-0,6	±1,2	-3,5-2,1	0,732
	(-)	-0,7	±1,1	-2,9-1,7	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	-0,7	±1,2	-3,5-2,1	0,371
	(-)	-0,5	±1,0	-2,9-1,7	
Viral enfeksiyon	(+)	-0,6	±1,2	-3,4-2,1	0,845
	(-)	-0,6	±1,1	-3,5-2,1	
Fungal enfeksiyon	(+)	-0,9	±1,2	-3,1-1,3	0,414
	(-)	-0,6	±1,1	-3,1-1,3	

Tablo 4.48. Boy Z skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

		Boy Z skoru			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	-0,9	±1,8	-7,5-4,8	0,639
	(-)	-0,7	±1,6	-4,8-2,3	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	-1,1	±1,8	-7,5-4,8	0,039
	(-)	-0,5	±1,5	-4,8-2,3	
Viral enfeksiyon	(+)	-0,8	±1,7	-6,7-2,4	0,897
	(-)	-0,8	±1,7	-7,5-4,8	
Fungal enfeksiyon	(+)	-1,2	±1,5	-3,6-1,5	0,353
	(-)	-0,8	±1,7	-7,5-4,8	

Boy ve ağırlık Z skorları düşük ve normal olan hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.49 ve Tablo 4.50).

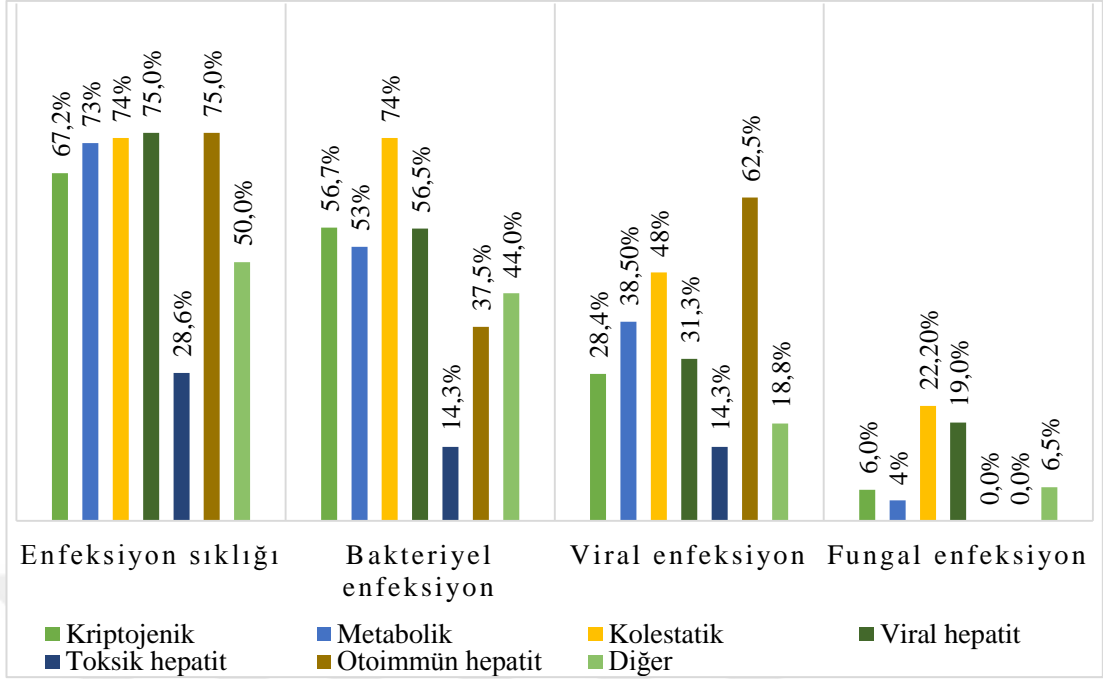
Karaciğer nakil hastalarının primer tanılarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.15). En düşük enfeksiyon oranlarının toksik hepatit nedeni ile nakil yapılan hastalarda olduğu görüldü.

Tablo 4.49. Hastaların ağırlık Z skoru gruplarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Enfeksiyon sıklığı	Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon
Düşük ağırlıklı	15 (68,0)	15 (68,2)	9 (41,0)	3 (13,6)
Normal	95 (66,5)	76 (53,8)	46 (32,0)	12 (8,5)
Fazla ağırlıklı	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
p	0,905	0,206	0,432	0,422

Tablo 4.50. Hastaların boy Z skoru gruplarının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Enfeksiyon sıklığı	Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon
Kronik malnütrisyonlu	26 (72,0)	25 (70,0)	14 (40,0)	5 (14,0)
Normal	86 (65,6)	68 (52,0)	42 (32,0)	10 (7,6)
P	0,45	0,06	0,44	0,32



Şekil 4.15. Nakil hastalarının primer tanılarının enfeksiyon gelişimine etkisi

Karaciğer nakil hastalarının primer tanıları kolestatik, non kolestatik ve metabolik, non metabolik olarak gruplandırıldı. Bu grupların nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkileri değerlendirildi. Kolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapılan hastalarda viral enfeksiyon ve fungal enfeksiyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). Tablo 4.51’de bu grupların enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon gelişimi üzerine etkileri gösterildi.

Tablo 4.51. Kolestatik ve metabolik hastalıkların nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Kolestatik	Non-kolestatik	p	Metabolik	Non-metabolik	p
Enfeksiyon sıklığı	24 (75,0)	88 (65,0)	0,288	19 (70,0)	93 (66,4)	0,690
Bakteriyele enfeksiyon	22 (69,0)	71 (52,5)	0,098	15 (55,5)	78 (55,5)	0,988
Viral enfeksiyon	16 (50,0)	40 (30,0)	0,028	10 (37,0)	46 (33,0)	0,674
Fungal enfeksiyon	7 (21,9)	8 (5,9)	0,010	1 (3,7)	14 (10,0)	0,470

Karaciğer nakil hastaları donör tipine göre canlı ve kadavra olarak gruplandırıldı. Kadavradan nakil yapılan hastalarda fungal enfeksiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,041$). Bu hastalarda enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme sıklığı açısından fark yoktu. Canlıdan nakil yapılmasının enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.52).

Kronik karaciğer yetmezliği olup elektif şartlarda veya akut fulminan hepatit nedeni ile başvurup acil şartlarda nakle alınmasına göre hastalar acil ve elektif olarak 2 grupta incelendi. Acil veya elektif şartlarda nakil yapılmasının enfeksiyon gelişimine etkisi saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.53)

Tablo 4.52. Donör tipinin enfeksiyon gelişimine etkisi

	Canlı	Kadavra	p
Enfeksiyon sıklığı n (%)	81 (68,5)	31 (63,5)	0,501
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	66 (56)	27 (55)	0,922
Viral enfeksiyon n (%)	43 (36,5)	13 (26,5)	0,217
Fungal enfeksiyon n (%)	7 (6,0)	8 (16,5)	0,041

Tablo 4.53. Nakil aciliyetinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Enfeksiyon sıklığı	Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon
Acil	58 (66,0)	44 (50,0)	30 (34,0)	6 (7,0)
Elektif	54 (68,0)	49 (62,0)	26 (33,0)	9 (11,5)
p	0,737	0,118	0,872	0,302

Hastaların nakle alınmadan önceki bilinç durumu ve asit varlığının enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Nakil öncesi asit varlığının enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında viral ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Bilinç durumuna bakıldığında nakil öncesi ensefalopati saptanmasının enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Nakil öncesi bilinç durumu ve asit varlığının enfeksiyon gelişimine etkisi Tablo 4.54’de gösterilmiştir.

Tablo 4.54. Asit ve bilinç durumunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

	Nakil öncesi asit		p	Nakil öncesi ensefalopati		p
	(+)	(-)		(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı n (%)	61 (76,0)	51 (58,5)	0,01	52 (72,0)	60 (63,0)	0,21
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	52 (65,0)	41 (47,0)	0,02	40 (56,0)	53 (56,0)	0,97
Viral enfeksiyon n (%)	28 (35,0)	28 (32,0)	0,70	26 (36,0)	30 (31,5)	0,53
Fungal enfeksiyon n (%)	8 (10,0)	7 (8,0)	0,65	6 (8,3)	9 (9,5)	0,79

Nakle alınmadan önce bilinç durumu bozulan hastaların ensefalopati evreleri 1-4 arasında derecelendirilerek her bir evrenin enfeksiyon gelişimine etkisi araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.55).

Tablo 4.55. Ensefalopati evrelerinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p
Enfeksiyon sıklığı n (%)	4 (80,0)	10 (77,0)	30 (73,2)	8 (61,5)	0,357
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	4 (80,0)	8 (61,5)	23 (56,1)	5 (38,5)	0,103
Viral enfeksiyon n (%)	2 (40,0)	6 (46,0)	15 (36,0)	3 (23,0)	0,294
Fungal enfeksiyon n (%)	0 (0,0)	3 (23,0)	2 (5,0)	1 (7,7)	0,530

Hastalar kardiyak patoloji açısından nakil öncesi EKO ile değerlendirildi. Kardiyak patoloji varlığının enfeksiyon gelişimine etkisi araştırıldı. Kardiyak patoloji saptanan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü ($p=0,013$) (Tablo 4.56).

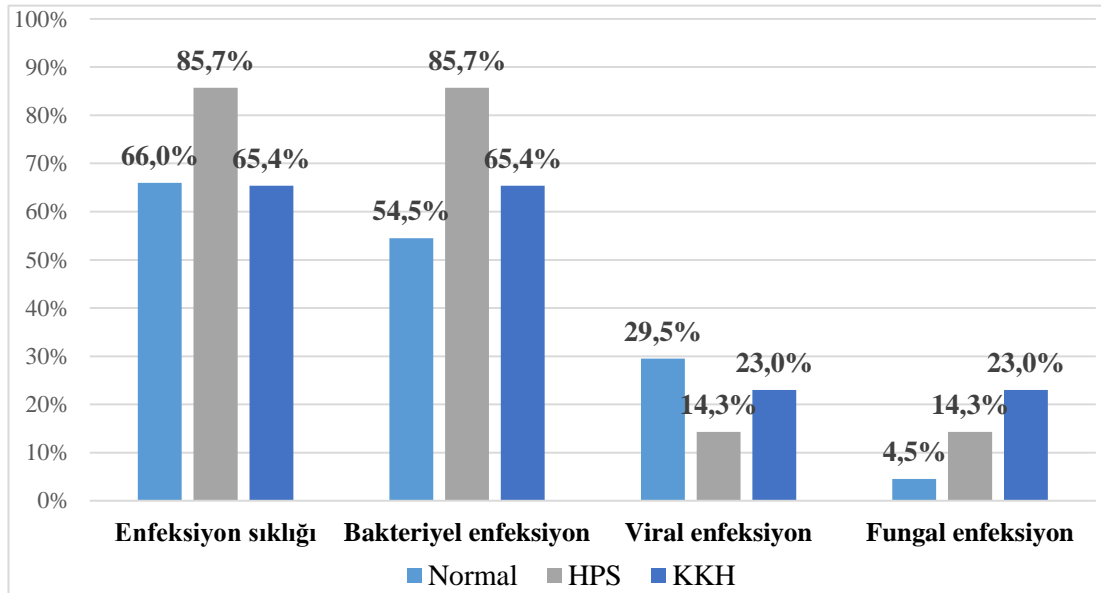
Tablo 4.56. Kardiyak patoloji varlığının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

	Nakil öncesi EKO		p
	Normal	Kardiyak patoloji (+)	
Enfeksiyon sıklığı n (%)	45 (66,2)	23 (69,7)	0,723
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	37 (54,5)	23 (69,5)	0,142
Viral enfeksiyon n (%)	20 (29,5)	13 (39,5)	0,316
Fungal enfeksiyon n (%)	3 (4,5)	7 (21,2)	0,013

Kardiyak patoloji olarak HPS'nin enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Kardiyak patoloji olarak konjenital kalp hastalığı saptanan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü ($p=0,017$) (Tablo 4.57 ve Şekil 4.16)

Tablo 4.57. Kardiyak patolojilerin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

	HPS		P	KKH		P
	(+)	(-)		(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı n (%)	6 (85,7)	106 (66,3)	0,419	17 (65,5)	51 (68,0)	0,806
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	6 (85,7)	87 (54,5)	0,235	17 (65,5)	43 (57,5)	0,471
Viral enfeksiyon n (%)	1 (14,3)	55 (34,5)	0,423	12 (46,0)	21 (28,0)	0,08
Fungal enfeksiyon n (%)	1 (14,3)	14 (8,8)	0,526	6 (23,0)	4 (5,3)	0,017



Şekil 4.16. Nakil öncesi kardiyak patolojilerin enfeksiyon gelişimine etkisi

Tüm hastaların nakil sırasındaki Child-Pugh ve PELD/MELD skorunun enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Child Pugh ve PELD/MELD skoru yüksek olan hastalarda enfeksiyon görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.58). Viral enfeksiyon saptanan hastaların PELD/MELD skoru daha yüksek saptandı ($p=0,04$) (Tablo 4.59).

Tablo 4.58. Child-Pugh skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

		Child Pugh skoru			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	10,8	±2,2	5-15	0,006
	(-)	9,8	±2,4	5-15	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	10,8	±2,1	5-15	0,114
	(-)	10,0	±2,6	5-14	
Viral enfeksiyon	(+)	11,0	±2,1	5-15	0,07
	(-)	10,0	±2,4	5-15	
Fungal enfeksiyon	(+)	10,6	±2,2	6-14	0,858
	(-)	10,5	±2,0	5-15	

Tablo 4.59. PELD/MELD skorunun nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

		PELD/MELD skoru			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	26,7	±13,1	-8-48	0,02
	(-)	21,6	±14,7	-9-51	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	26,7	±13,0	-7-51	0,06
	(-)	22,8	±14,5	-9-48	
Viral enfeksiyon	(+)	28,0	±12,5	-9-49	0,04
	(-)	23,4	±14,0	-8-51	
Fungal enfeksiyon	(+)	24,8	±15,4	-6-49	0,978
	(-)	25,0	±13,7	-9-51	

Child Pugh skorunun enfeksiyon gelişimine etkisi Child Class A, B ve C şeklinde sınıflandırılarak Tablo 4.60’da değerlendirildi. Child Class derecesi yükseldikçe enfeksiyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (p=0,038).

Tablo 4.60. Child Pugh sınıflamasının enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Enfeksiyon sıklığı	Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon
Class A	9 (47,4)	7 (37,0)	3 (16,0)	1 (5,3)
Class B	15 (62,5)	13 (54,0)	8 (33,0)	2 (8,3)
Class C	88 (71,0)	73 (59,0)	45 (36,0)	12 (9,7)
p	0,038	0,085	0,102	0,533

Hastaların nakil öncesi hastanede yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.61)

Tablo 4.61. Nakil öncesi hastanede yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi

		Nakil öncesi hastanede yatış süresi (gün)			P
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	6,9	±11,8	0-103	0,90
	(-)	6,7	±9,1	0-41	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	7,0	±12,4	0-103	0,85
	(-)	6,7	±9,0	0-41	
Viral enfeksiyon	(+)	8,1	±15,0	0-103	0,28
	(-)	6,2	±8,3	0-41	
Fungal enfeksiyon	(+)	5,7	±8,4	0-34	0,67
	(-)	7,0	±11,2	0-103	

Çalışmamızda hastaların nakil öncesi EBV ve CMV açısından serolojik değerlendirmelerinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi EBV ve CMV için ayrı ayrı incelendi. Tablo 4.62’ de bu ilişki belirtilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.62. Nakil öncesi EBV ve CMV serolojisinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi

Nakil öncesi seroloji	Nakil sonrası CMV enfeksiyonu		p
	(+)	(-)	
CMV seronegatif n (%)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,868
CMV seropozitif n (%)	28 (21,5)	102 (78,5)	
	Nakil sonrası EBV enfeksiyonu		p
	(+)	(-)	
EBV seronegatif n (%)	1 (6,0)	15 (94,0)	0,684
EBV seropozitif n (%)	11 (14,5)	65 (85,5)	

Nakil öncesi kan kültüründeki üremelerin enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 4.63’da nakil öncesi kan kültüründeki üremelerin enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi gösterildi.

Tablo 4.63. Nakil öncesi kan kültüründeki üremelerin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

Nakil öncesi kan kültürü	Enfeksiyon sıklığı n (%)	Bakteriyel enfeksiyon n (%)	Viral enfeksiyon n (%)	Fungal enfeksiyon n (%)
Üreme (+) (n=7)	3 (43,0)	3 (43,0)	1 (14,5)	1 (14,3)
Üreme (-) (n=160)	109 (68,0)	90 (56,5)	55 (34,5)	14 (8,8)
p	0,220	0,701	0,426	0,489

4.6.2. Hastaların nakil sonrası özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkisi

Hastaların nakil sonrası özelliklerinin enfeksiyon gelişimi üzerine olan etkileri her bir patojen türüne göre ayrı ayrı değerlendirildi. Nakil operasyonu sonrası batının bogota bag ile geçici kapatılmasının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi (Tablo 4.64). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.64. Bogota bagın nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Enfeksiyon sıklığı	Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon
Bogota bag (+)	48 (70,5)	37 (54,4)	25 (36,8)	7 (10,3)
Bogota bag (-)	64 (64,5)	56 (56,6)	31 (31,3)	8 (8,1)
p	0,422	0,783	0,463	0,623

Nakil sonrası tüm hastalar yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde kalma sürelerinin enfeksiyon gelişimine olan etkileri değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi uzadıkça enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.65).

Yoğun bakım ünitesindeki takibin ardından hastalar servise alındılar. Hastalar klinik durumlarına göre değişen sürelerde serviste izlendiler. Çalışmamızda servis takip süresinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi araştırıldı. Serviste yatış süresinin uzamasının enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görüldü ($p<0,05$). Mantar enfeksiyonu görülme sıklığına nakil sonrası serviste yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (Tablo 4.66).

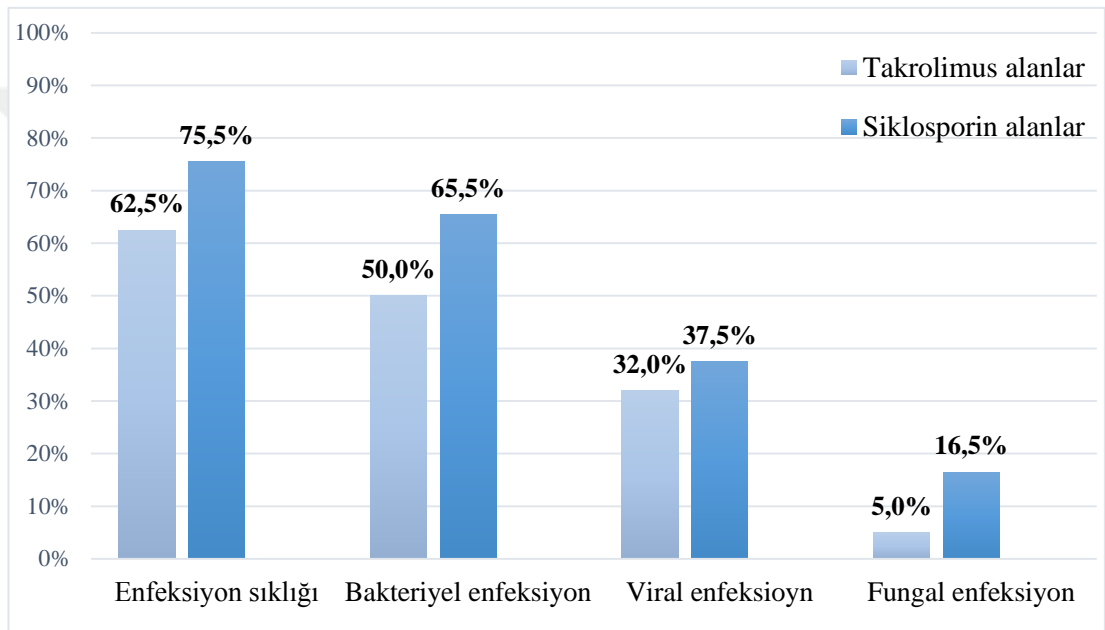
Tablo 4.65. Nakil sonrası YBÜ 'de yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi

		YBÜ yatış süresi (gün)			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	18,5	± 27,0	2-173	<0,001
	(-)	8,0	± 6,0	2-35	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	20,0	± 29,0	3-173	<0,001
	(-)	9,0	± 7,0	2-36	
Viral enfeksiyon	(+)	20,8	±30,2	2-169	0,03
	(-)	12,2	±18,0	2-173	
Fungal enfeksiyon	(+)	26,5	±30,0	5-128	0,001
	(-)	14,0	± 22,0	2-173	

Tablo 4.66. Nakil sonrası serviste yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi

		Serviste yatış süresi (gün)			p
		Ortalama	Standard sapma	Aralık	
Tüm enfeksiyonlar	(+)	24,3	±20,0	0-81	0,02
	(-)	14,2	±11,0	0-52	
Bakteriyel enfeksiyon	(+)	25,0	± 20,6	0-81	0,005
	(-)	16,1	±13,3	0-62	
Viral enfeksiyon	(+)	25,8	± 20,0	0-80	0,02
	(-)	18,6	± 16,8	0-81	
Fungal enfeksiyon	(+)	28,0	± 22,4	0-80	0,16
	(-)	28,0	± 22,4	0-81	

Nakil sonrası tüm hastalara immünsüpresan tedavi başlandı. Hastalar aldıkları immünsüpresif ajanın sayısına göre çoklu ve tekli immünsüpresif tedavi alanlar, aldıkları immünsüpresif ajana göre takrolimus ve siklosporin alanlar şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar arasında enfeksiyon gelişimi açısından fark olup olmadığı incelendi. Siklosporin alan grupta fungal enfeksiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,01$). Enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme oranlarının siklosporin alan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.17)



Şekil 4.17. İmmünsüpresif tedavinin enfeksiyon gelişimine etkisi

Hastaların aldığı immünsüpresif ilaç sayısının enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Bazı hastaların almakta olduğu immünsüpresif tedavi nakil sonrası izlem sürecinde değiştirildi. İmmünsüpresif tedavide yapılan değişikliğin enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. İmmünsüpresif tedavide değişiklik yapılan hastalarda enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$). İmmünsüpresif ilaç sayısı ve tedavide değişikliğin enfeksiyon gelişimine etkisi Tablo 4.67'de gösterilmiştir.

Tablo 4.67. İmmünesüpresif ilaç sayısı ve tedavide değişikliğin enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	İmmünesüpresif ilaç		P	Tedavide değişiklik		P
	Tekli	Çoklu		(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı	23 (67,6)	87 (67,4)	0,982	43 (87,8)	69 (58,5)	<0,001
Bakteriyel enfeksiyon	19 (56,0)	72 (56,0)	0,994	36 (74,0)	57 (48,0)	0,003
Viral enfeksiyon	10 (29,5)	46 (35,7)	0,495	25 (51,0)	31 (26,0)	0,002
Fungal enfeksiyon	3 (8,8)	12 (9,3)	0,932	8 (16,0)	7 (6,0)	0,03

Nakil sonrası izlem sürecinde cerrahi komplikasyon gelişiminin, cerrahi komplikasyon sayısının ve bu komplikasyonların her birinin enfeksiyon gelişimine etkisi olup olmadığı değerlendirildi. Cerrahi komplikasyon gelişen hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.68).

Cerrahi komplikasyon sayısının enfeksiyon gelişimine etkisine bakıldığında komplikasyon sayısı arttıkça enfeksiyon sıklığı ve üç grup etkenin görülme oranlarının arttığı görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.69).

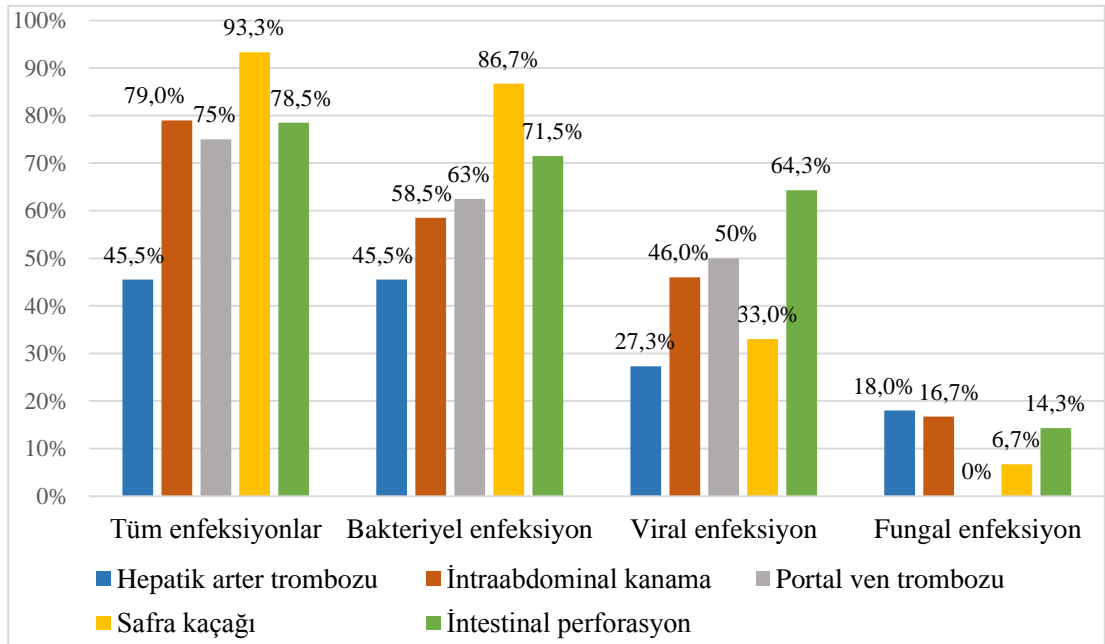
Tablo 4.68. Cerrahi komplikasyon gelişiminin enfeksiyon gelişimine etkisi

Cerrahi komplikasyon	Enfeksiyon sıklığı n (%)	Bakteriyel enfeksiyon n (%)	Viral enfeksiyon n (%)	Fungal enfeksiyon n (%)
Saptanan (n=63)	47 (74,5)	39 (62,0)	26 (41,0)	8 (12,7)
Saptanmayan (n=104)	65 (62,5)	54 (52,0)	30 (29,0)	7 (6,7)
p	0,10	0,20	0,09	0,19

Tablo 4.69. Cerrahi komplikasyon sayısının enfeksiyon gelişimine etkisi

	Cerrahi komplikasyon sayısı			
	0	1	2	p
Enfeksiyon sıklığı n (%)	65 (62,5)	39 (73,5)	8 (80,0)	0,09
Bakteriyel enfeksiyon n (%)	54 (52,0)	31 (58,5)	8 (80,0)	0,12
Viral enfeksiyon n (%)	30 (29,0)	20 (37,5)	6 (60,0)	0,06
Fungal enfeksiyon n (%)	7 (6,7)	7 (13,0)	1 (10,0)	0,22

Her bir cerrahi komplikasyonun enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Safra kaçağı görülen hastalarda enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı, intestinal perforasyon görülen hastalarda ise viral enfeksiyon görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$). Abdominal kompartman sendromu görülen bir hastada herhangi bir enfeksiyon görülmedi. Diğer cerrahi komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.18 ve Tablo 4.70).



Şekil 4.18. Cerrahi komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi

Tablo 4.70. Cerrahi komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi

Cerrahi komplikasyon	Enfeksiyon sıklığı n (%)	p	Bakteriyel enfeksiyon n (%)	p	Viral enfeksiyon n (%)	p	Fungal enfeksiyon n (%)	p
Hepatik arter trombozu	5 (45,5)	0,18	5 (45,5)	0,54	3 (27,3)	0,75	2 (18,0)	0,25
İntraabdominal kanama	19 (79,0)	0,17	14 (18,5)	0,77	11 (46,0)	0,16	4 (16,7)	0,23
Portal ven trombozu	6 (75,0)	0,90	5 (62,5)	0,90	4 (50,0)	0,44	0 (0,0)	1,0
Safra kaçağı	14 (93,3)	0,02	13 (86,7)	0,01	5 (33,0)	0,98	1 (6,7)	1,0
İntestinal Perforasyon	11 (78,5)	0,39	10 (71,5)	0,21	9 (64,3)	0,017	2 (14,3)	0,36

Cerrahi komplikasyonlar vasküler ve biliyer komplikasyonlar şeklinde iki grupta incelendi. Bu grupların enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Biliyer komplikasyonların enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığını artırdığı ($p<0,05$) saptandı. Viral ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$). Vasküler komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.71).

Tablo 4.71. Vasküler ve biliyer komplikasyonların enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Vasküler		p	Biliyer		p
	(+)	(-)		(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı	27 (67,5)	85 (67,0)	0,94	14 (93,3)	98 (64,5)	0,02
Bakteriyel enfeksiyon	21 (52,5)	72 (56,7)	0,64	13 (86,7)	80 (52,6)	0,01
Viral enfeksiyon	16 (40,0)	40 (31,5)	0,32	5 (33,3)	51 (33,6)	0,98
Fungal enfeksiyon	5 (12,5)	10 (7,9)	0,35	1(6,7)	14 (9,2)	1,0

Nakil sonrası takip sürecinde herhangi bir nedenle batının tekrar açılmasını gerektiren cerrahi operasyon geçiren hastalarda bu durumun enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Relaparotomi yapılan hastalarda enfeksiyon sıklığı ve viral enfeksiyon görülme sıklığının arttığı görüldü ($p<0,05$).

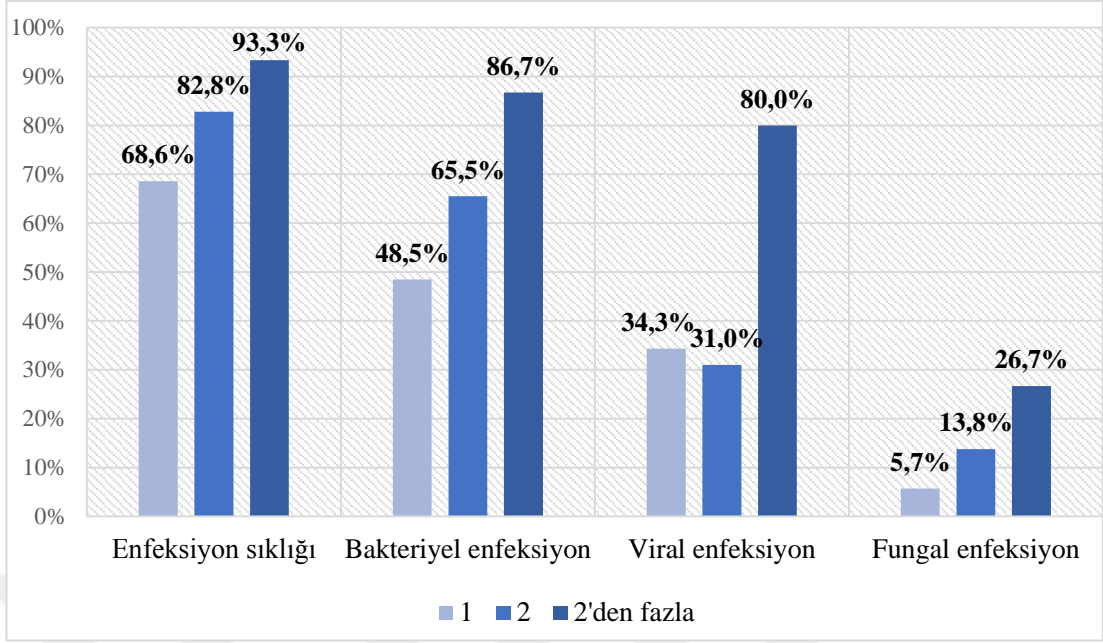
İntestinal perforasyon gelişen hastaların bir kısmına ostomi açıldı. Ostominin enfeksiyon gelişimine etkisi incelendi. Ostomisi olan hastalarda viral enfeksiyon görülme sıklığının arttığı görüldü ($p=0,01$). Bunun dışında diğer enfeksiyonlarla ilişkisi anlamlı bulunmadı (Tablo 4.72)

Tablo 4.72. Relaparotomi ve ostomi açılmasının enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Ostomi		p	Relaparotomi		p
	(+)	(-)		(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı	11 (84,6)	101 (65,6)	0,22	62 (78,5)	50 (56,8)	0,003
Bakteriyel enfeksiyon	10 (77,0)	84 (54,0)	0,10	49 (62,0)	44 (50,0)	0,11
Viral enfeksiyon	9 (69,0)	47 (30,5)	0,01	33 (41,8)	23 (26,1)	0,03
Fungal enfeksiyon	3 (23,1)	12 (7,8)	0,09	10 (12,7)	5 (5,7)	0,11

Hastaların geçirdiği cerrahi operasyon sayısının enfeksiyon gelişimine etkisi değerlendirildi. Cerrahi operasyon sayısındaki artışın enfeksiyon sıklığı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon görülme oranlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4.19).

Nakil sonrası izlem sürecinde bazı hastaların tekrar nakil ihtiyacı oldu. Retransplantasyonun enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi incelendi (Tablo 4.73). Tekrar nakil yapılan hastalarda bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,047$).



Şekil 4.19. Relaparotomi sayısının enfeksiyon gelişimine etkisi

Tablo 4.73. Retransplantasyonun enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Retransplantasyon		p
	(+)	(-)	
Enfeksiyon sıklığı	12 (80,0)	100 (66,0)	0,390
Bakteriye enfeksiyon	12 (80,0)	81 (53,3)	0,047
Viral enfeksiyon	7 (46,5)	49 (32,0)	0,259
Fungal enfeksiyon	3 (20,0)	12 (8,0)	0,138

Nakil sonrası izlem sürecinde CMV enfeksiyonu görülmesinin bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi incelendi (Tablo 4.74). Seroloji kanıtlı CMV enfeksiyonu saptanan hastaların %20,5'inde (n=8), CMV enfeksiyonu saptanmayan hastaların %5,5'inde (n=7) fungal enfeksiyon görüldü. CMV enfeksiyonu fungal enfeksiyon görülme sıklığını artırırken (p=0,004), bakteriyel enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,16).

Tablo 4.74. CMV enfeksiyonunun bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi

n (%)	Bakteriyel enfeksiyon		P	Fungal enfeksiyon		P
	(+)	(-)		(+)	(-)	
CMV PCR (+)	26 (66,7)	13 (33,3)	0,115	8 (20,5)	31 (79,5)	0,008
CMV PCR (-)	67 (52,3)	61 (47,7)		7 (5,5)	121 (94,5)	

4.6.3. Nakil öncesi ve nakil sonrası enfeksiyon riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi

Nakil öncesi faktörlerden asit varlığı, PELD/MELD skoru ve Child skorunun, nakil sonrası faktörlerden ise safra kaçağı, relaparotomi sayısı, immünsüpresif tedavide değişiklik, nakil sonrası serviste ve yoğun bakımda kalış süresinin enfeksiyon sıklığını artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p<0,05$). Bu faktörlerden immünsüpresif tedavide değişikliğin enfeksiyon sıklığını 5,3 kat artırdığı saptandı (OR=5,351, $p=0,001$) (Tablo 4.75).

Bakteriyel enfeksiyon riskini artıran nakil öncesi faktörler; boy Z skoru, asit varlığı ve kız cinsiyet, nakil sonrası faktörler; retransplantasyon, safra kaçağı, relaparotomi sayısı, immünsüpresif tedavide değişiklik, nakil sonrası serviste ve yoğun bakımda kalış süresi olarak bulunmuştu ($p<0,05$). Bakteriyel enfeksiyon riskinin retransplantasyon yapılan hastalarda 4,2 kat ($p=0,040$), immünsüpresif tedavide değişiklik yapılan hastalarda ise 2,5 kat ($p=0,021$) arttığı saptandı (Tablo 4.75).

Nakil öncesi faktörlerden nakil yaşı, PELD/MELD skoru ve kolestatik KC hastalığının, nakil sonrası faktörlerden ise intestinal perforasyon gelişimi, relaparotomi sayısı, nakil sonrası serviste ve yoğun bakımda kalış süresinin viral enfeksiyon riskini artırdığı bulunmuştu ($p<0,05$). Viral enfeksiyon sıklığının relaparotomi sayısı 2'den fazla olan hastalarda 10 kat ($p=0,002$), immünsüpresif tedavide değişiklik yapılan hastalarda ise 2,5 kat ($p=0,019$) arttığı saptandı (Tablo 4.75).

Fungal enfeksiyon riskini artıran nakil öncesi ve nakil sonrası faktörler; konjenital kalp hastalığı olması, kolestatik KC yetmezliği, kadaverik KC nakli yapılması, nakil sonrası CMV enfeksiyonu saptanması, relaparotomi sayısı, immünsüpresif tedavi olarak siklosporin kullanımı ve nakil sonrası yoğun bakımda kalış süresinin uzaması olarak saptanmıştı ($p<0,05$). Nakil sonrası CMV enfeksiyonu saptanan hastalarda fungal enfeksiyon riskinin 5,6 kat arttığı görüldü ($OR=5,6$, $p=0,035$) (Tablo 4.75).

Tablo 4.75. Enfeksiyon gelişimine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	OR	95% Güven aralığı	p
Enfeksiyon sıklığı			
İmmünsüpresif tedavide değişiklik	5,351	1,942-14,748	0,001
Bakteriyel enfeksiyon			
İmmünsüpresif tedavide değişiklik	2,561	1,150-5,703	0,021
Retransplantasyon	4,298	1,071-17,257	0,040
Viral enfeksiyon			
İmmünsüpresif tedavide değişiklik	2,539	1,167-5,521	0,019
Relaparotomi sayısı >2	10,125	2,361-43,420	0,002
Fungal enfeksiyon			
Post op CMV enfeksiyonu	5,618	1,133-27,867	0,035

5. TARTIŞMA

Solit organ nakli cerrahi teknikteki gelişmeler, yeni immünsüpresan tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi ve yeni antimikrobiyal ilaçların bulunmasıyla son çeyrek yüzyılda büyük aşamalar kaydetmiş ve daha sık uygulanır hale gelmiştir. Nakil sonrası sağ kalımın % 80-90'lara ulaşmasıyla beraber karaciğer nakli, 1983'te FDA tarafından klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (5). Karaciğer naklinde amaç hastada birincil hastalığına bağlı mortaliteyi azaltmakla beraber nakil sonrası yaşam kalitesini en iyiye çıkarmaktır. Cerrahi teknik, nakil sonrası bakım, immünsüpresif tedavi ve enfeksiyonların önlenmesi gibi konularda kaydedilen ilerlemelere rağmen, karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (6).

En sık görülen ve en önemli sorunlardan biri olan enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi, tanı ve tedavisi karaciğer nakli sonrası yaşam kalitesi ve süresinin artırılması açısından önemlidir. Nakil endikasyonunu oluşturan primer hastalıklar da enfeksiyon riski ile ilişkili olabilirler. Palyatif cerrahi gerektiren ve karaciğer naklinin tekniğini zorlaştıran hastalıklar, nakil sonrası görülen enfeksiyonların riskini artırabilmektedir (82).

Çalışmamızdaki hastalarda nakil endikasyonlarına baktığımızda %40,1 (n=67) olguda spesifik bir tanı konulamadığı görüldü. Hastaların %16,2'sinde (n=27) neden kolestatik karaciğer hastalığı, %15,6'sında (n=26) ise metabolik hastalıktı. Kolestatik karaciğer hastalıkları grubu içerisinde ise en sık biliyer atrezi (%10,8), metabolik karaciğer hastalıkları grubu içerisinde ise en sık Wilson hastalığı (%12) görüldü.

Mc Diarmid ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmasında ekstrahepatik biliyer atrezi (%55) en sık rastlanan endikasyon olarak bildirilmiştir (223). Venick ve arkadaşlarının 2010 yılında 186 infant karaciğer nakilli hastada yaptıkları çalışmada da kolestatik karaciğer hastalıkları (%60) en sık rastlanan primer karaciğer hastalığı olarak saptanmıştır (224). Ülkemizde ise Ege Üniversitesi Organ Nakil Merkezi'nde çocuk karaciğer nakillerinin % 40'nı kolestatik karaciğer hastalıkları (11), Başkent Üniversitesi'nde ise % 25'ini biliyer atrezili hastalar oluşturmaktaydı (225).

Bizim çalışmamızda da spesifik tanı alan hastalar değerlendirildiğinde diğer çalışmalara benzer şekilde kolestatik karaciğer hastalıkları (%27) en sık neden olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan olguların %54'ü erkek, %46'sı kız hastaydı. Hastalarımızın nakil yaşı $85,2 \pm 64,8$ (medyan 66, aralık 5-216) ay olarak saptandı. PELD/MELD skor ortalaması $25,0 \pm 13,8$ 'di. Hastalar Child Pugh skor sınıflamasına göre gruplandırıldığında; %11,5'inin (n=19) Class A, %14,5'inin (n=24) Class B ve %74,0'ünün (n=124) Class C olduğu görüldü. Haseli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların %58,4'ü erkek, %41,6'sı kız hastaydı. Yaş ortalamaları $102 \pm 68,4$, PELD/MELD skor ortalamaları ise $20,3 \pm 8,9$ olarak saptanmıştır. Child Pugh skor sınıflamasına göre %22,6'sının Class A, %48,4'ünün Class B ve %29'unun Class C olduğu görülmüştür (226). Bu çalışmada PELD/MELD skor ortalaması daha düşük bulunmuş aynı zamanda bizim çalışmamızdan farklı olarak Child Pugh skor sınıflamasına göre hastaların büyük bir kısmı Class B olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların nakil öncesi %13,2'sinin (n=22) düşük ağırlıklı (ağırlık Z skoru <-2 SD), %21,5'inin (n=36) ise kronik malnütrisyonlu (boy Z skoru <-2 SD) olduğu görüldü. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda ise nakil öncesi vakaların yaklaşık üçte birinde malnütrisyon olduğu gösterilmiştir (227, 228).

2009 yılında Ege Üniversitesi'nde 80 pediatrik olgu ile yapılan tez çalışmasında olguların %33,7'sinde ağırlık Z skoru -2'nin altında, %43,7'sinde boy Z skoru -2'nin altında bulundu (229). Malnütre hasta oranının diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmasının nedeni bu çalışmalarda kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile nakle alınan hasta oranının daha yüksek olması, serimizde ise kronik karaciğer yetmezliği ve akut fulminan hepatit nedeni ile nakle alınan hasta sayısının neredeyse eşit olması (sırasıyla %46,7, %53,3) gösterilebilir.

Karaciğer naklindeki donör tipine bakarsak, çalışmamızdaki hastaların %70,7'sinde (n=118) canlı donör kullanılırken, %29,3'ünde (n=49) kadaverik nakil uygulanmıştır. Venick ve arkadaşlarının 186 infantla yaptığı çalışmaya baktığımızda ise hastaların sadece %12'sinde canlı donör kullanılmıştır (224). Kuzey Amerika'da 461 pediatrik hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada da canlı donör kullanım oranı %20 (n=91) olarak bulunmuştur (230).

Ege Üniversitesi'nde yapılan bir tez çalışmasında 80 olgunun 54'üne (%67,5) canlıdan, 36'sına (%32,5) kadavradan karaciğer nakli uygulanmıştır (229).

Yine 2014 yılında İstanbul Şişli Memorial Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada olguların %88,4'üne canlı vericiden karaciğer nakli yapılmıştır (231). Batı ülkelerinde daha çok kadaverik donörler kullanılırken, Japonya gibi ülkelerde ise sadece canlı donörler kullanılmaktadır. Ülkemiz bu iki grubun arasında kalmakta, hem canlı hem de kadaverik donörler kullanılmaktadır. Daha çok canlı vericili karaciğer nakli yapılmasının nedeni organ bağışının ülkemizde beklenen seviyede olmaması ile açıklanabilir.

Cerrahi teknikteki problemlere bağlı olarak nakil sonrası bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlardan vasküler komplikasyonlar içerisinde hepatik arter trombozu çocuk karaciğer nakli sonrası greft kaybının önemli bir nedenidir ve sıklığı serilerde %1-18 arasında verilmektedir (68, 232). Diğer bir vasküler komplikasyon olan PVT serilerde %5-10 sıklıkta görülmektedir (68). Biliyer komplikasyonlar pediatrik karaciğer nakillerinde en sık karşılaşılan cerrahi komplikasyondur. Kullanılan karaciğer greft türüne göre değişkenlik göstermekle beraber pediatrik karaciğer transplantasyonlarının %10-30'unda görülür (69, 233). Kanmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatik arter trombozu sıklığını %3,9, portal ven trombozu sıklığını %6,8 ve safra kaçağı sıklığını %6,8 olarak saptamıştır (231). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HAT sıklığı %6,6, PVT sıklığı %4,8 ve safra kaçağı sıklığı %9 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizde en sık görülen cerrahi komplikasyonun intraabdominal kanama (%14,4) olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda nakil sonrası mortalite oranı %33,5 (n = 56) olarak saptandı. Hastaların %66,5'i (n=111) halen polikliniğimizde izlenmektedir. Tannuci ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yıllık sürvi %90,3, 3 yıllık sürvi %75,8 saptanmıştır (234). Kanmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıllık sürvi %89,8, 3 yıllık sürvi %89,8 ve 5 yıllık sürvi %83,8 olarak bulunmuştur (231). Nakil sonrası mortalite oranları merkezden merkeze değişmektedir.

Nakil sonrası vakalarımızın %9'unda (n=15) tekrar nakil gereksinimi oldu. Bu vakaların 10'u (%66,6) nakil sonrası izlemde kaybedildi. Tekrar nakil yapılmayan hastalarda ise mortalite oranı %30,3'tü.

Çalışmalarda pediatrik karaciğer nakli sonrası retransplantasyon oranı %10 ile 30 arasında verilmiştir. Bu vakalarda mortalite riski ilk nakle göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (235, 236). Bizim çalışmamızda da retransplantasyon yapılan hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,004).

Dönemlere göre ölüm oranlarına bakıldığında yaşamını kaybeden hastaların %48,2'si (n=27) nakil sonrası 1. ay, %28,6'sı (n=16) 1-6.ay ve %23,2'si (n=13) 6. aydan sonra kaybedildiği görüldü. Karaciğer nakilleri sonrasında ölümlerin çoğunun genellikle 1-6 ay arasında meydana geldiği bildirilmektedir (104). Buna karşın 2012 yılında pediatrik karaciğer nakil hastaları ile yapılan bir çalışmada ise mortalite oranı %30,1 olarak saptanmış, bunların %46,3'ü nakil sonrası 1. ay yaşamını kaybetmiştir (226). Bizim çalışmamızda da ölüm oranı bu çalışmaya benzer bulunmuş ve nakil sonrası ilk bir ay daha yüksek saptanmıştır.

İmmünespresif tedavi ve cerrahi teknikteki yeniliklere rağmen nakil alıcılarının yaklaşık %80'i, organ nakli sonrası ilk bir yıl içinde en azından bir kez önemli bir enfeksiyon atağına maruz kalmaktadır (6, 103). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %70'inde en az bir enfeksiyon görülmüştür (104). Yapılan diğer bir çalışmada enfeksiyon sıklığı %66 olarak saptanmıştır (237). Çalışmamızda ise hastaların %67'sinde (n=112) takip sürecinde en az bir enfeksiyon atağı görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların takibi nakil sonrası 1. ay, 1-6. aylar arası ve 6. aydan sonra olmak üzere üç döneme ayrıldı. Enfeksiyonların %69,6'sı 1. dönemde, %47,3'ü 2. dönemde, %25'i 3. dönemde görüldü. Yapılan çalışmalarda, nakil sonrası enfeksiyon sıklıklarının merkezden merkeze değiştiği dikkat çekmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonlar ilk bir aylık dönemde daha sık görülmekte olup 6 aydan sonraki dönemde azalmaktadır (85, 91). Piselli ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada karaciğer nakli yapılan hastalarda enfeksiyon insidansının özellikle nakil sonrası erken dönemde yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada hastaların %37,9'unda nakil sonrası ilk 30 gün içerisinde en az bir enfeksiyon atağı, %56,3'unda ise nakilden sonraki ilk bir yıl içinde en az bir enfeksiyon atağı saptandığı bildirilmiştir (238). Vera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise enfeksiyon sıklığı %55,3 olarak saptanmış ve nakil sonrası erken dönemde enfeksiyon sıklığı %37 olarak bildirilmiştir (239).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde enfeksiyon sıklığı erken dönemde daha yüksek saptanmıştır.

Karaciğer nakil hastalarında bakteriyel enfeksiyonlar tüm enfeksiyonların yaklaşık %35 ile 70'ini oluşturur (85). Nafagy-Hega ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel enfeksiyon sıklığı %45,8 olarak bulunmuştur (240). Çalışmamızda ise nakil sonrası kültür kanıtli bakteriyel enfeksiyon sıklığı %55,7 olarak saptandı.

İlk 1 ayda kültür kanıtli bakteriyel enfeksiyon sıklığı %36,5 iken, nakil sonrası 2 - 6. aylar arasında bu oran %24,5'e, nakil sonrası 6. aydan sonra %13,1'e düşmüştür. Zaman içinde gözlenen bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Fishman ve Rubin tarafından geliştirilen nakil sonrası enfeksiyon dönemleri tablosunda da nakil sonrası 1. ayda nozokomiyal bakteriyel patojenlerin baskın olarak saptandığı belirtilmiştir (87). Bu konudaki diğer çalışmalarda da, nakil sonrası bakteriyel enfeksiyonların %21 ile 33 arasında saptanarak en sık ilk 1 aylık periyotta görüldüğü belirtilmektedir (89). Vera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel enfeksiyon sıklığı %72 olarak saptanmış ve bakteriyel enfeksiyonların %40'ı ilk bir ayda meydana gelmiştir (239). Bizim verilerimiz de literatüre uygun bulunmuştur.

Bakteriyel enfeksiyonların tespit edildiği bölgelere baktığımızda hasta grubumuzda üç dönemde de en sık kan dolaşımında (%37) üreme olduğu görüldü. Bunu sırasıyla üriner sistem (%21) ve dren (%19,5) enfeksiyonları izledi.

Kan dolaşımı enfeksiyonları karaciğer nakli alıcılarında sık görülmekte ve önemli bir mortalite sebebi olmaktadır. Serilerde bakteriyemi insidansı %21-33 arasında değişmektedir (85, 89). Bert ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 704 karaciğer nakli alıcısı kan dolaşımı enfeksiyonları yönünden bir yıl boyunca takip edilmiş olup %29,1 alıcıda kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmiştir (102). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında en sık bakteri izole edilen bölgeler sırasıyla kateter, safra ve batın içi olarak saptanmıştır (104). Buna karşın Nafagy-Hega ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi alan enfeksiyonları %52'lik oranla ilk sırada yer almaktadır (240). Vera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer nakli sonrası en sık kan dolaşımı enfeksiyonu (%25,3) saptandığı bildirilmiştir. İkinci sırada %15,7 oranı ile üriner sistem enfeksiyonları görülmüş ve %14,5 karaciğer ve safra yolu enfeksiyonları, %10,8 intraabdominal, %7,2 cerrahi alan ve %9,6 akciğer enfeksiyonları saptanmıştır (239).

Çalışmalarda da görüldüğü üzere enfeksiyonların izole edildiği bölgelerin sıklığı merkezler arasında farklılık göstermektedir. Nakil sonrası hastaların bakımındaki değişik yaklaşımlar bu farklılığın nedeni olabilir.

Karaciğer nakli sonrası sık görülen bakteriyel enfeksiyonlara neden olan etkenler de ülkeler ve merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonları, izole edilen etkenler yönünden değerlendirildiğinde en sık gram negatif basillerden kaynaklandığı görülmüştür.

En sık izole edilen patojenler Enterobacteriaceae spp. (% 41) olup bunu *Staphylococcus aureus* (% 19,8), *Enterococcus* spp. (% 13,1), *P. aeruginosa* (% 8,8) ve maya (% 7,1) izlemiştir (102). Çalışmamızda kan dolaşımı enfeksiyonlarından en sık izole edilen etkenler *Klebsiella* spp (%40,3), *Eschericia coli* (%32,2) ve *Acinetobacter* spp (%29) olarak saptanmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında *Eschericia coli* en sık izole edilen patojen olup, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp., KNS'ler, *Enterobacter* spp de üriner sistem enfeksiyonuna yol açan diğer patojenlerdir. Fungal etkenler arasında en sık *Candida* spp.'ye rastlanmaktadır (241). Kawecki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nakil sonrası bir ay süresinde takip edilen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların %15,6'sının üriner sistem kaynaklı olduğunu saptamışlardır. Üriner sistemden izole edilen patojenlerin %63'ünü gram negatif bakteriler, %34'ünü gram pozitif bakteriler oluşturmuştur (8). Çalışmamız üriner sistem enfeksiyon etkenleri yönünden değerlendirildiğinde *Eschericia coli* (%57,1) ve *Klebsiella* spp (%57,1) en sık izole edilen etkenler olarak saptanmıştır. Bunu *Acinetobacter* spp. ve *Enterococcus* spp. izlemiştir.

Çalışmamız izole edilen tüm etkenler açısından değerlendirildiğinde birinci sırada *Klebsiella* spp (%65,5) izole edilmiştir. Bunu *Eschericia coli* (%62,3) ve *Acinetobacter* spp (%53,7) izlemektedir. Nafagy- Hega ve arkadaşlarının çalışmasına baktığımızda, nakil sonrası ilk 3 aylık izlemde en sık izole edilen bakteriler *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* ve MRSA'dır (240). Kim ve arkadaşlarının 144 erişkin, canlı vericili karaciğer nakil hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada ise nakil sonrası ilk 1 ayda en sık gram pozitif bakteriler (%57,5) izole edilmiştir. Bunlar arasında da en sık MRKNS ve VRE saptanmıştır (104). Chen ve arkadaşları, karaciğer nakli sonrası %34 oranı ile *E.coli*'yi en sık izole

edilen etken olarak bildirmişlerdir. Bunu, *Pseudomonas aeruginosa* (%26) ve *Staphilococcus aureus* (%8) takip etmiştir (242).

Nakil sonrası izole edilen patojen cinsleri merkezler arası farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta, donörün özellikleri, hastanenin florası, kullanılan antibakteriyel profilaksi, bakteriyel epidemiyoloji ve hastanın nakil sonrası bakımı rol oynar.

Vakalarımızın nakil öncesi özelliklerinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisine bakıldığında enfeksiyon saptanan hastalarda PELD/MELD skoru ve Child Pugh skorunun daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). 2015 yılında 201 erişkin karaciğer nakil hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların MELD skorları 3 gruba ayrılarak enfeksiyon sıklığına etkisi araştırılmıştır. Üç grup arasında enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (243).

Avkan-Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil öncesi ensefalopati varlığının enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi olmadığı saptandı (244). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da nakil öncesi ensefalopatinin enfeksiyon sıklığını artırmadığı görülmüştür ($p=0,2$).

Yapılan çalışmalarda relaparatominin enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (85). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada relaparotomi ve biliyer komplikasyonların enfeksiyon sıklığını artırdığı saptanmıştır (245). Çalışmamızda da relaparotomi yapılan hastalarda ve safra kaçağı görülen hastalarda enfeksiyon sıklığının arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Nakil sonrası bakteriyel enfeksiyon gelişimi üzerine etkili olan nakil öncesi faktörlere bakıldığında; primer hastalık, Child Pugh skoru, nakil yaşı ve nakil öncesi hastanede yatış süresinin bakteriyel enfeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kim ve arkadaşlarının 144 canlı donör kullanılan karaciğer nakil hastası ile yaptıkları çalışmada da hastalar nakil sonrası bakteriyel enfeksiyon geçirenler, bakteri dışı enfeksiyon geçirenler ve enfeksiyon geçirmeyenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu üç grubun nakil öncesi özellikleri incelendiğinde çalışmamızdakine benzer olarak yaş, altta yatan hastalık ve Child-Pugh skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (104).

2012 yılında erişkin karaciğer nakil hastaları ile yapılan bir çalışmada Child Pugh skoru A ve B olan hastalarla C olan hastalar karşılaştırılmıştır. Child Pugh skoru C olan hastalarda bakteriyemi riskinin arttığı saptanmıştır (246).

Çalışmamızda Child Pugh skoru A,B ve C olan hastalar karşılaştırılmış ve bakteriyel enfeksiyon gelişimi açısından sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,085$). Ancak Child Class derecesi yükseldikçe enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü ($p=0,038$).

Child Pugh skoru A ve B olan hastalar birlikte gruplandırılıp değerlendirildiğinde, Child Pugh skoru C olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığının %71, Class A/B olan hastalarda %56 olduğu görülmüştür. Sonuçlar yine de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,06$).

Nafagy-Hega ve arkadaşlarının çalışmasında ise nakil öncesi hastanede kalış süresi ile nakil sonrası ilk 3 ayda bakteriyel enfeksiyon gelişme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Nakil öncesi asit varlığının bakteriyel enfeksiyon sıklığına etkisi saptanmamıştır (240). Bizim serimizde nakil öncesi batında asit olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,02$).

Fulminan hepatik yetmezliği olanlar hariç, karaciğer transplantasyonu için aday olan hastaların çoğu klinik olarak malnütrisyon belirtileri gösterebilmektedir. Bu hastalarda malnütrisyon cerrahi operasyon sonrası komplikasyonlar ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür (247). Moukarzel ve arkadaşları 102 pediatrik karaciğer nakil hastası ile yaptıkları çalışmada nutrisyonel durumu değerlendirmek için boy Z skorunu kullanmış, boy Z skoru < -1 olan hastalarda nakil sonrası bakteriyel sepsis, invazif fungal enfeksiyon, cerrahi komplikasyon ve retransplantasyon ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır (248).

Çalışmamızda da hastaların beslenme durumunu değerlendirmek için nakil öncesi ağırlık ve boy Z skorları hesaplandı. Nakil öncesi ağırlık ve boy Z skorunun enfeksiyon gelişimine etkisi incelendi. Bakteriyel enfeksiyon saptanan hastaların boy Z skoru ortalaması daha düşük saptandı ($p=0,039$). Boy Z skorunun fungal enfeksiyon gelişimine etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,353$). Aynı zamanda boy Z skoru -2 SD' nin altında olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığı daha yüksek saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$).

Hastaların nakil sonrası özelliklerinin bakteriyel enfeksiyon gelişmesine etkilerine baktığımızda, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzamasının bakteriyel enfeksiyon sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı ($p<0.001$).

Uzun süre yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar klinik olarak daha ağır hastalardır ve daha uzun süre invazif girişim ihtiyacı duyarlar. Bu da hastalarda kültür kanıtlı bakteriyel enfeksiyon sıklığının yüksek olmasının nedeni olarak gösterilebilir.

Kim ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel enfeksiyon saptanan hastaların istatistiksel anlamlı olarak nakil sonrası daha uzun süre yoğun bakım ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (104). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise nakil sonrası yoğun bakımda kalış süresinin ve relaparotominin bakteriyel enfeksiyon sıklığını artırdığı saptanmıştır. (244). Bizim çalışmamızda da relaparotomi sayısı arttıkça bakteriyel enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü ($p=0,01$).

Nafagy-Hega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada safra kaçağı ve intestinal perforasyon bakteriyel enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak saptandı (240). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da safra kaçağı görülen hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı görüldü (249). Çalışmamızda safra kaçağı bakteriyel enfeksiyon için risk faktörü olarak saptandı ($p=0,01$). İntestinal perforasyonun ise bakteriyel enfeksiyon sıklığını artırdığı görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,21$).

Nakil sonrası serviste yatış süresine baktığımızda bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu görüldü ($p=0,005$). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da bu bulgu desteklenmektedir (104).

CMV enfeksiyonu immün sistemi baskılayıcı etkileri nedeni ile bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların görülme riskini artırabilmektedir (148). Paya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV enfeksiyonu bakteriyel enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda ise CMV enfeksiyonu saptanan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,115$).

Çalışmamızda viral enfeksiyon sıklığı %33,5 olarak saptandı. Hastaların nakil sonrası 1. aydaki izleminde 22 (%13), 1-6. ay arası izleminde 27 (%19,5) ve 6. ay sonrası izleminde 12 (%10) hastada serolojik olarak kanıtlı viral enfeksiyon görüldü. Reaktif olan virüsler yüksek doz immünsüpresyonun etkisi ile tipik olarak nakil sonrası 1-6 aylık süreçte karşımıza çıkmaktadır (77). Benzer şekilde çalışmamızda da nakil sonrası 1-6 aylarda viral enfeksiyon sıklığı artarken, altıncı aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($p=0,044$).

Vakalarımızda nakil sonrası en sık karşılaştığımız viral patojen CMV'idi (%23,5 n=39). Çalışmalar da nakil sonrası en sık karşılaşılan viral enfeksiyonun CMV enfeksiyonu olduğu lehinedir. Çalışmamızdaki orana benzer şekilde tüm karaciğer nakil hastalarında %18-29 arasında CMV enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (199, 250).

Nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörlerine baktığımızda; nakil yaşı, PELD/MELD skoru, kolestatik karaciğer hastalığı, intestinal perforasyon, nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde ve serviste kalış süresinin nakil sonrası viral enfeksiyon görülme sıklığını artırdığı görüldü ($p<0,05$). Hadley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da nakil sonrası yoğun bakımda kalış süresinin viral enfeksiyon sıklığını artırdığı saptanmıştır (251).

Nakil öncesi bir diğer önemli risk faktörü olan yaş, belirli patojenlere karşı duyarlılığın, enfeksiyon şiddetinin ve bağışıklığın olgunlaşmasının önemli bir belirleyicisidir (82). Çalışmamızda 2 yaşın altındaki hastalarda viral enfeksiyon görülme sıklığı daha yüksek saptandı ($p=0,01$).

Ayrıca kolestatik karaciğer hastalığı olan ve intestinal perforasyon gelişen hastalarda da viral enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu durum kolestatik karaciğer hastalığı olan hastaların daha çok 2 yaş altında olması ve intestinal perforasyon gelişen hastaların yoğun bakımda kalış sürelerinin daha uzun olması ile açıklanabilir.

CMV enfeksiyonu gelişimi için en önemli klinik belirleyici alıcı ve vericinin nakil öncesi serolojik durumudur. CMV enfeksiyonu ile daha önce karşılaşmamış ve CMV pozitif vericiden nakil yapılan hastalar (CMV D+/R-), CMV reaktivasyonu açısından en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (148). Çalışmamızda da hastaların nakil öncesi EBV ve CMV açısından serolojik değerlendirmelerinin nakil sonrası viral enfeksiyon gelişimine etkisi EBV ve CMV için ayrı ayrı incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sonuçların anlamlı bulunmaması, hastaların bir kısmına nakil öncesi EBV ve CMV serolojisi bakılmamış olması ve vericilerin serolojilerinin bilinmemesi ile açıklanabilir.

Karaciğer nakil hastalarında invazif mantar enfeksiyonu oranı diğer solit organ nakil hastalarına göre daha fazladır. Bu hastalarda sıklık %5 ile 40 arasında değişir (128).

Çalışmamızda da nakil sonrası mantar enfeksiyonu görülme sıklığı %9 (n=15) olarak bulunmuştur. Karaciğer nakli sonrası en sık izole edilen mantar *Candida spp*'dir. *Candida* enfeksiyonları tüm mantar enfeksiyonlarının %77 ile 83 kadarını oluşturur (185). Çalışmamızda saptanan tüm mantar enfeksiyonlarında *Candida spp* izole edilmiştir.

Nakil sonrası mantar enfeksiyonu gelişimi için iyi tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. CMV enfeksiyonu nakil sonrası invazif mantar enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Boston'daki dört nakil merkezinin 146 karaciğer nakil hastası ile yaptığı prospektif çalışmada, nakil sonrası ilk 1 yıl içinde CMV enfeksiyonu geçiren hastalarda invazif mantar enfeksiyonu sıklığı %36 iken, CMV enfeksiyonu saptanmayan hastalarda bu oran %8 bulunmuştur (133). Çalışmamızda serolojik olarak CMV enfeksiyonu tanımlanan 39 hastanın %20,5'inde (n=8), CMV enfeksiyonu saptanmayan hastaların ise %5,5'inde (n=7) mantar enfeksiyonu saptandı (p=0,008). Bizim olgularımızda da CMV enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve fungal enfeksiyon riskini 5,6 kat artırdığı saptanmıştır (OR=5,618, p=0,035).

Çalışmamızda kadavradan nakil yapılan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı (%16,5) canlıdan nakil yapılan hastalara göre (%6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,03). 2008 yılında erişkin nakil hastaları ile yapılan bir çalışmada ise canlı ve kadavradan nakil yapılan hastalar arasında fungal enfeksiyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (252).

Karchmer ve arkadaşlarının çalışmasında nakil sonrası yoğun bakım ihtiyacının 3 günden fazla olmasının nakil sonrası mantar enfeksiyonu oranını 4.5 kat artırdığı gösterilmiştir (132). Çalışmamızda da nakil sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzayan hastalarda mantar enfeksiyonu görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (p=0,04).

Collins ve arkadaşlarının 168 karaciğer nakil hastası ile yaptıkları çalışmada, retransplantasyon invazif mantar enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (129). Çalışmamızda tekrar nakil yapılan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı %20, yapılmayan hastalarda %8 olarak saptandı. Fungal enfeksiyon sıklığı tekrar nakil yapılan hastalarda daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,138).

Fortun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrar cerrahi girişimin invazif mantar enfeksiyonu riskini artırdığı görülmüştür (253). Çalışmamızda da relaparotomi sayısındaki artışın fungal enfeksiyon sıklığını arttırdığı saptandı ($p=0,04$).

Briegel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrası başlanan immünsüpresif tedavi ile sistemik fungal enfeksiyon sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır (254). Hadley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada immünsüpresif tedavi olarak siklosporin ve tacrolimus alan 2 grup fungal, viral ve intraabdominal bakteriyel enfeksiyon açısından karşılaştırılmıştır. Her üç enfeksiyon etkeni de siklosporin alan grupta daha yüksek saptanmış ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (251).

Çalışmamızda ise immünsüpresif ajan olarak siklosporin tedavisi alan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,01$). Enfeksiyon sıklığı, bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme oranlarının siklosporin alan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

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

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 167 hastanın 90'sı (%54,0) erkek, 77'si (%46,0) kızdı ($p=0,314$). Hastaların nakil anındaki yaşları ortalama $85,2 \pm 64,8$ (ortanca; 66, aralık; 5-216) ay olarak saptandı. Kız hastaların yaş ortalaması $86,4 \pm 63,6$ ay, erkek hastaların yaş ortalaması ise $85,2 \pm 66$ aydı. İki cinsiyet arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,789$).
2. Hastalar ağırlık Z skoruna göre incelendiğinde; vakaların %85,6'sının ($n=143$) normal, %13,2'sinin ($n=22$) düşük ağırlıklı, %1,2'sinin ($n=2$) fazla ağırlıklı olduğu görüldü. Boy Z skoruna göre incelendiğinde; %21,5'inin ($n=36$) kronik malnütrisyonlu, %78,5'inin ($n=131$) normal olduğu görüldü.
3. Karaciğer nakil endikasyonunu oluşturan en sık primer hastalık neonatal kolestaz (%16,2) ve metabolik hastalık (%15,6) olarak saptandı. Hastaların %40,1'ne spesifik tanı konulamadı.
4. Hastaların %46,7'sine ($n=79$) kronik karaciğer hastalığı, %53,3'üne ($n=88$) ise akut KC yetmezliği nedeni ile KC nakli yapıldı.
5. Hastaların %70,7'sine ($n = 118$) canlı vericiden, %29,3'üne ($n = 49$) kadavradan karaciğer nakli yapıldı. İki grup yaş ortalaması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,07$).
6. Hastaların %62,3'ünde ($n=104$) herhangi bir cerrahi komplikasyon görülmezken, %37,7'sinde ($n=63$) en az bir cerrahi komplikasyon geliştiği saptandı. En sık görülen cerrahi komplikasyonlar birinci sırada intraabdominal kanama (%14,4) ve ikinci sırada safra kaçağı (%9,0) olarak saptandı.
7. Nakil sonrası mortalite oranı %33,5 ($n =56$) olarak saptandı. Ölüm oranlarının erken dönemde (0-1 ay) daha yüksek olduğu ve diğer dönemlerde giderek azaldığı görüldü. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,054$).

8. On beş hastanın (%9,0) tekrar nakil ihtiyacı oldu. Retransplantasyon yapılan hastaların mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$).
9. Nakil sonrası hastaların %67'sinde ($n=112$) bakteriyel, viral veya fungal bir enfeksiyon görüldü. Bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı %55,7 ($n=93$), viral enfeksiyon görülme sıklığı %33,5 ($n=56$) ve mantar enfeksiyonu görülme sıklığı %9 ($n=15$) olarak saptandı.
10. Enfeksiyon sıklığı ve kültür kanıtlı bakteriyel enfeksiyon görülme oranı nakil sonrası izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı derecede giderek azalmaktaydı ($p<0,05$). Viral enfeksiyon sıklığı en yüksek oranda 2.dönemde görülmekteydi. İkinci dönemden sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktaydı ($p=0,044$).
11. Bakteriyel enfeksiyonlar en sık kandan (%37) izole edilmekle birlikte bunu sırasıyla idrar (%37,6) ve dren kültüründeki (%35,4) üremeler izlemiştir. Hastaların tüm izlemleri boyunca saptanan bakteriyel etkenlere bakıldığında en sık *Klebsiella* spp. (%36,5, $n=61$), ikinci sırada ise *Eschericia coli* (%34,7, $n=58$) saptanmıştır.
12. Viral enfeksiyon saptanan hastaların %53,6'sında ($n=30$) CMV, %30,4'ünde ($n=17$) EBV, %16'sında ($n=9$) hem EBV hem de CMV viral etken olarak saptandı.
13. Mantar enfeksiyonu tespit edilen 15 hastanın (%9,0) tümünde *Candida* spp. saptandı. Mantar enfeksiyonu en sık kan dolaşımından izole edildi.
14. Hastaların nakil öncesi ağırlık Z skoru, primer tanı, nakil aciliyeti, ensefalopati evresi, hastanede yatış süresi, nakil öncesi kan kültüründe üreme olması, EBV ve CMV serolojisinin nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görüldü.

15. Bakteriyel enfeksiyon görülen hastaların boy Z skoru ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0,03$). Boy Z skorunun bunun dışındaki verilere istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı.
16. Kadavradan nakil yapılan hastalarda fungal enfeksiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,041$). Canlıdan nakil yapılmasının enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0,05$).
17. Nakil öncesi asit varlığının enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında viral ve fungal enfeksiyon gelişimine etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$).
18. Kardiyak patoloji olarak HPS'nin enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü ($p=0,017$).
19. Child Pugh ve PELD/MELD skoru yüksek olan hastalarda enfeksiyon görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0,05$). Viral enfeksiyon saptanan hastaların PELD/MELD skoru daha yüksek saptandı ($p=0,04$).
20. Hastaların nakil sonrası aldığı immünsüpresif ilaç sayısı, batının bogota bağ ile kapatılması ve cerrahi komplikasyon sayısının nakil sonrası enfeksiyon gelişimine etkisi anlamlı saptanmadı.
21. Nakil sonrası yoğun bakım ve serviste yatış süresinin enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).
22. İmmünsüpresif ajan olarak siklosporin alan hastalarda fungal enfeksiyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,01$).

23. Cerrahi komplikasyon olarak safra kaçağı görülen hastalarda enfeksiyon sıklığı ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı, intestinal perforasyon görülen hastalarda ise viral enfeksiyon görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$).
24. Relaparotomi sayısı ikiden fazla olan hastalarda viral enfeksiyon riskinin 10 kat, tekrar nakil yapılan hastalarda bakteriyel enfeksiyon riskinin 4,2 kat arttığı saptandı.
25. Nakil sonrası CMV enfeksiyonu saptanan hastalarda fungal enfeksiyon riskinin 5,6 kat arttığı görüldü (OR=5,6, $p=0,035$). CMV enfeksiyonunun bakteriyel enfeksiyon gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,115$).

7. KAYNAKLAR

1. Sola AF, Bittencourt AR, Guerra CM, Godoy HL, Medeiros EA. Health care related infections in solid organ transplants. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 567-570.
2. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg* 1976; 184: 565-73.
3. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997; 112: 288-291.
4. Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, Slater K, Bak TE, Kam I. Pediatric liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 309-313.
5. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, Belzer FO. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988;19: 617-619.
6. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality postliver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420-27.
7. Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998; 11: 37.
8. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiaak D, Czerwinski J, Malkowski P, Sawicka- Grzelak A, Kot K, Wroblewska M, Rowinski W, Durluk M, Paczek L, Luczak M. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Med Sci Monit* 2009; 15: 628-637.
9. Fishman JA. Infection in the solid organ transplant recipient. UptoDate. Available at: <http://www.uptodate.com>.
10. Haberal M. Transplantasyonun Dünü, Bugünü, Yarını. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9: 239-42.
11. Aydogdu S, Arikan 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: 723-728.
12. Gruttadauria S. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterology* 2009; 15: 648-674.

13. Alonso EM, Besedovsky A, Emerick K, Whittington PF. General criteria for pediatric transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 287-302.
14. Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Liver transplantation in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds), *Liver Disease in Children*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 949-973.
15. Diem HV, Evrard V, Vinh HT, Sokal E.M, Janssen, M, Otte, JR, Reding, R. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients. *Transplantation* 2002;75:1692-1697.
16. Kaufman SS, Wood RP, Shaw BW Jr, Markin RS, Gridelli B, Vanderhoof JA. Hepatocarcinoma in a child with the Alagille syndrome. *Am J Dis Child* 1987; 141: 698-700.
17. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, Maraschio MA, Arenas JD, Campell DA, Merion RM. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 334-339.
18. ELTR report, 2004. (www.eurotransplant.org).
19. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/ UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 2004; 315-329.
20. 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.
21. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FC, Burroughs A. 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.
22. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 557-565.

23. Shirai Y, Yoshiji H, Ko S et al. Salvage living donor liver transplantation after percutaneous transluminal angioplasty for recurrent Budd-Chiari syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 29: 124.
24. 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 singlecenter experience. *Transplant Proc* 2008; 40: 2494-6.
25. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad A. Development of a pediatric end stage liver disease score to predict poor outcome awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74(2):81-173.
26. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edward E, Merion R, Wolfe R, Turcotte C, Teperman L. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851-858.
27. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'Mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. The Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Model as a Predictor of Survival Benefit and Posttransplant Survival in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 2006; 12: 475-480.
28. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl* 2004; 10: 23-30.
29. Bourdeaux C, Tri TT, Gras J, Sokal E, Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1273-1276.
30. 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.
31. Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, et al. Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1852-1857
32. Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1817-24.
33. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-189.

34. Goldberg E. , Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. UptoDate. Available at: <http://www.uptodate.com>.
35. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458-461.
36. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819-1827.
37. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461.
38. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 414.
39. Tunggor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, Kilic M, Aydogdu S. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008;12: 353-357.
40. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-2387.
41. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS, Vogelbach P, Busse-Henry SM, Zucker AR, Broelsch CE. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg* 1990; 212: 14-22.
42. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-130.
43. De Goyet JV, Rogiers X, Otte JB. Split liver transplantation for the Pediatric and Adult recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 609-627.
44. Tanaka K, Inomata Y. Living related liver transplantation in pediatric recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds), *Transplantation of The Liver*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 629-646.

45. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505-1507.
46. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol* 2007; 46: 340-348.
47. Vilca-Melendez H, Heaton ND. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J* 2004; 80: 571-576.
48. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981; 305: 266-269.
49. Starzl TE, Todo S, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000-1004.
50. Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR, Gillingham K, Najarian JS, Matas AJ. Steroid-related complications in the cyclosporine era. *Clin Transplant* 1994; 8: 224-229.
51. 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: 1664-1670.
52. Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Totsuka E, Nara M, Ono H, Ishizawa Y, Sasaki M. Primary immunosuppression regimen of rapid steroid withdrawal after living related liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 2279-2281.
53. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilincyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-815.
54. Staats CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 506-512.
55. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 93-99.

56. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM, Berquist WE, Samuel KS, Esquivel CO. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1995;59: 524-529.
57. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttil RW, Ament ME. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000; 70: 94-99.
58. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1307-1314.
59. Millis JM, Cronin DC, Newell KA, Bruce DS, Woodle ES, Grewal HP, Loss GE, Lissoos T, Conjeevaram H, Schiano T, O'Laughlin R, Charette J, McNaughton M, Baker AL, Thistlethwaite JR Jr. Successful use of tacrolimus for initial rejection episodes after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1407-1408.
60. Chardot C, Nicoluzzi JE, Janssen M, Sokal E, Lerut J, Otte JB, Reding R. Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 224-229.
61. Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 180-187.
62. Napoli KL, Taylor PJ. From beach to bedside: history of the development of sirolimus. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 559-586.
63. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355: 376-377.
64. Sindhi R, Ganjoo J, McGhee W, Mazariegos G, Reyes J. Preliminary immunosuppression withdrawal strategies with sirolimus in children with liver transplants. *Transplant Proc* 2002; 34: 1972-1973.

65. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Berney T, Bejarano PA, Joshi A, Icardi M, Nery J, Seigo N, Levi D, Wepler D, Pappas P, Ruiz J, Schiff ER, Tzakis AG. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl* 2003; 9: 477-483.
66. Watson CJ, Friend PJ, Jamieson NV, Frick TW, Alexander G, Gimson AE, Calne R. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 505-509.
67. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Tom Bak, Campsen J, Skibba A, Kam I. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 633-638.
68. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(6): 648-674.
69. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003;238: 496-505.
70. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Li SJ, Shaw BW. Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization. *Transplantation* 1991; 51: 86-90.
71. Corno V, Torri E, Bertani A, Guizzetti M, Lucianetti A, Maldini G, Pinelli D, Zambelli M, Aluffi A, Alberti D, Spada M, Gridelli B, Torre G, Colledan M. Early portal vein thrombosis after pediatric split liver transplantation with left lateral segment graft. *Transplant Proc* 2005; 37: 1141-1142.
72. Ueda M, Egawa H, Ogawa K, Uryuhara K, Fujimoto Y, Kasahara M, Ogura Y, Kozaki K, Takada Y, Tanaka K. Portal vein complications in the long-term course after pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1138-1140.
73. Heffron TG, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR Jr, Stevens L, Piper J, Whittington S, Broelsch CE. Biliary complications in pediatric liver transplantation. A comparison of reduced-size and whole grafts. *Transplantation* 1992; 53: 391-395.

74. Demetris AJ. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22: 648-654.
75. Ryckman FC, Schroeder TJ, Pedersen SH, Fisher RA, Farrell MK, Heubi JE, Ziegler MM, Balistreri WF. The use of monoclonal antibody immunosuppressive therapy in pediatric renal and liver transplantation. *Clin Transplant* 1991; 5: 186-190.
76. Spada M, Corno V, Colledan M, Segalin A, Lucianetti A, Torre G, Riva S, Sonzogni A, Petz W, Gridelli B. Rejection and tacrolimus conversion therapy in pediatric liver transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: 341-344.
77. Clark NM, Cotler SJ. Infectious complications in liver transplantation. UptoDate. Available at: <http://www.uptodate.com>.
78. Bowman JS, Green M, Scantlebury VP, Todo S, Tzakis AG, Iwatsuki S, Douglas L, Starzl TE. OKT3 and viral disease in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant* 1991;5: 294-300.
79. Cen H, Breinig MC, Atchison RW, Ho M, McKnight JL. Epstein-Barr virus transmission via the donor-organ in solid-organ transplantation: polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analogue of IR2, IR3, IR4. *J Virol* 1991;65: 976-980.
80. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta, C, Riley MMS, Busuttil RW, Pegues DA. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1737-1743.
81. Avery RK, Snyderman DR. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clinical infectious diseases* 2002; 35: 1513-1519.
82. Halasa N, Green M. Immunizations and infectious diseases in pediatric liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2008; 14(10): 1389-1399.
83. Ukah FO, Merhave H, Kramer D. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993;25: 1113-1115.
84. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RF, Rettke S, Smith TF. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol* 1993; 18: 185-195.

85. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, Tzakis AG, Starzl TE, Ho M. Infection after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67: 132-143.
86. Rollins NK, Andrews WS, Currarino G, Miller RH, Smith TH, Redman HC. Infected bile lakes following pediatric liver transplantation: non-surgical management. *Radiology* 1998;166: 169-171.
87. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-1751.
88. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1077-1089.
89. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington, PF, Broelsch, CE. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991;13: 387-396.
90. van Duin D, van Delden C. AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13(4): 31-41.
91. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transplant infectious disease* 1999;1: 21-28.
92. Allen U, Humar A, Limaye A, Michaels M, Miller R. Discipline of Transplant Infectious Diseases (ID). Foreword. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(4): 1-2.
93. Antunes M, Teixeira A, Fortuna P, Moya B, Martins A, Bagulho L, Pereira JP, Bento L, Perdigoto R, Barroso E. Infections after liver transplantation: a retrospective, single-center study. *Transplant Proceedings* 2015; 47(4): 1019-1024.
94. del Pozo JL. Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. *World Journal Gastroenterology* 2008; 14: 4977-4983.
95. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75: 2023-2029.

96. Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, Quinones BW, Ramming KP, Busuttil RW. Infectious complications in liver transplantation. *Archives of Surgery* 1988; 123: 360-364.
97. Iwamoto M, Jenigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, Pham SM, Zaki S, Lanciotti RS, Lance PS. Transmission of West Nile Virus from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2196-2203.
98. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clinical Infectious Disease* 1994; 18: 181-187.
99. Campbell AL, Herold BC. Strategies for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in pediatric liver transplantation recipients. *Pediatric Transplantation* 2004; 8: 619-627.
100. Singh N, Dummer JS, Kusne S, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis* 1988; 158: 124.
101. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20: 239-247.
102. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, Valla DC, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 2010; 16: 393-401.
103. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011; 3: 83-92.
104. Kim S, Kim YJ, Jun YH. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. *Yonsei Med J* 2009; 50: 112–121.
105. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 405-412.

106. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 835-843.
107. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, Montejo M, de la Torre-Cisneros J, Miguel Cisneros J, Fortún J, López-Medrano F, Gurguí M, Muñoz P, Ramos A, Carratalá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007; 7: 2579-2586.
108. Sanchez-Bueno F, Cuende N, Matesanz R, Parrilla P. Emergency organ transplantation in Spain: Liver emergency and outcomes. *Transplant Proc* 2005; 37: 3878-3880.
109. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, SánchezTurrión V, Blanes M, Cervera C, Gavaldá J, Aguado JM, Torre-Cisneros J. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl* 2008; 14: 799-805.
110. Safdar N, Said A, Lucey MR, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: Clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 517-525.
111. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, Yoon SK, Moon IS, Kim DG, Lee MD, Kang MW. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 316-324.
112. Reid GE, Grim SA, Sankary H, Benedetti E, Oberholzer J, Clark NM. Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1706-1711.
113. Said A, Safdar N, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, Pirsch J, Kalayoglu M, Maki DG. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Am J Transplant* 2004; 4: 574-582.
114. Singh N, Muder RR, Yu VL, et al. Legionella infection in liver transplant recipients: Implications for management. *Transplantation* 1993; 56: 1549–1551.

115. Horbach I, Fehrenbach FJ. Legionellosis in heart transplant recipients. *Infection* 1990; 18: 361–363.
116. La Scola B, Michel G, Raoult D. Isolation of *Legionella pneumophila* by centrifugation of shell vial cell cultures from multiple liver and lung abscesses. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 785–787.
117. Ascher NL, Simmons RL, Marker S, et al. *Listeria* infection in transplant patients. Five cases and a review of the literature. *Arch Surg* 1978; 113: 90–94.
118. Muñoz P, Muñoz RM, Palomo J, et al. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 415–422.
119. Limaye AP, Perkins JD, Kowdley KV. *Listeria* infection after liver transplantation: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1942–1944.
120. Vargas V, Aleman C, de Torres I, et al. *Listeria monocytogenes*-associated acute hepatitis in a liver transplant recipient. *Liver* 1998; 18: 213–215.
121. Wiesmayr S, Stelzmueller I, Tabarelli W, et al. Nocardiosis following solid organ transplantation: a single-centre experience. *Transpl Int* 2005; 18: 1048–1053.
122. Hlava N, Niemann CU, Gropper MA, Melcher ML. Postoperative infectious complications of abdominal solid organ transplantation. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 3-17.
123. Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 592-600.
124. Green M, Avery RK. *Clostridium difficile*. *Am J Transplant* 2004; 4(10): 28-30.
125. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1276-1284.

126. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 257-261.
127. Nishizaki T, Yanaga K, Soejima Y, et al. Tuberculosis following liver transplantation: report of a case and review of the literature. *Transpl Int* 1996; 9(6): 589-592.
128. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 113-134.
129. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-652.
130. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Doyle H, Marino IR. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 179-184.
131. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 926-934.
132. Karchmer AW, Samore MH, Hadley S, Collins LA, Jenkins RL, Lewis WD. Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995; 106: 38-47.
133. George MD, Snyderman MD, Werner P, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997; 103(2): 106-113.
134. Pappas PG, Silveira FP. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(4): 173-179.
135. Rabkin JM, Oroloff SL, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR, et al. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. *Am J Surg* 2000; 179: 426-430.

- 136.**Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-535.
- 137.**Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677.
- 138.**Kusne S, Blair JE. Viral and fungal infections after liver transplantation-part II. *Liver Transpl* 2006; 12: 2–11.
- 139.**Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. *Transplantation* 1998; 66: 1596.
- 140.**Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2002; 2: 575–580.
- 141.**Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;7: 375–381.
- 142.**Botterel F, Romand S, Saliba F, Reynes M, Bismuth H, Samuel D, et al. A case of disseminated histoplasmosis likely due to infection from a liver allograft. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 662–664.
- 143.**Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 109–115.
- 144.**Rodriguez M, Sifri CD, Fishman JA. Failure of low-dose atovaquone prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 76-78.
- 145.**Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 144-157.
- 146.**Boin ID, Boteon YL, Stucchi RS, Pereira MI, Portugal TC, Udo EY. Serological profile of pretransplantation liver patients. *Transplant Proc* 2010; 42: 491-549.

- 147.**Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1143-1151.
- 148.**Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(4): 78-86.
- 149.**Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(4): 93-106.
- 150.**Atabani SF, Smith C, Atkinson C, Aldridge RW, Rodriguez-Perálvarez M, Rolando N, Harber M, Jones G, O’Riordan A, Burroughs AK, Thorburn D, O’Beirne J, Milne RS, Emery VC, Griffiths PD. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transplant* 2012; 12: 2457-2464.
- 151.**Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 772-786.
- 152.**Brown RA, Gralewski JH, Razonable RR. The R753Q polymorphism abrogates toll-like receptor 2 signaling in response to human cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 96-99.
- 153.**Lee S, Razonable R. Current Concepts in cytomegalovirus infections after liver transplantation. *World J Hepatol* 2010 September 27; 2(9): 325-336.
- 154.**Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1703.
- 155.**Croen KD. Latency of the human herpesviruses. *Annu Rev Med* 1991; 42: 61-67.
- 156.**Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am* 2008; 92: 861-888.
- 157.**Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 633-641.

- 158.**O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988; 2: 302.
- 159.**Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 45.
- 160.**Falagas ME, Snydman DR, Griffith J, et al. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 126: 275.
- 161.**Humar A, Washburn K, Freeman R, et al. An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpesvirus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance. *Liver Transpl* 2007; 13: 1422.
- 162.**Razonable RR, Burak KW, van Crujisen H, et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 974.
- 163.**Ho M, Jaffe R, Miller G, Breinig MK, Dummer JS, Makowka L, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988;45: 719-727.
- 164.**Smets F, Bodeus M, Goubau P, Reding R, Otte JB, Buts JP, Sokal EM. Characteristics of Epstein-Barr virus primary infection in pediatric liver transplant recipients. *J Hepatol* 2000; 32: 100-104.
- 165.**Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting: Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999; 68: 1517-1525.
- 166.**Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Posttransplant Lymphoproliferative Disease after Pediatric Solid Organ Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 1-14.

167. Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI et al. "A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients," *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 3061–3068.
168. Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011; 16(3): 274-280.
169. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56: 155–167.
170. Green M, Michaels MG, Webber SA, Rowe D, Reyes J. The management of Epstein-Barr virus associated posttransplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 271-281.
171. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(4): 107-120.
172. Abdel Massih RC, Razonable RR. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(21): 2561-2569.
173. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 651-653.
174. Razonable RR, Paya CV. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 651.
175. Stitt NL. Infection in the Transplant Recipient. *Organ Transplant (Medscape Online)*. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/451788>.
176. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS et al. Herpes-zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004; 4: 108-115.
177. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: What clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008; 8: 9-14.
178. Michaels M, Green M, Wald ER, Starzl TE. Adenovirus infection in pediatric orthotopic liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165: 170-174.

- 179.**Koneru B, Jaffe R, Esquivel CO, Kunz R, Todo S, Iwatsuki S, et al. Adenoviral infections in pediatric liver transplant recipients. *JAMA* 1987; 258: 489-492.
- 180.**Schwartz BS, Mawhorter SD; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(4): 280-303.
- 181.**San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007; 7: 964.
- 182.**García Prado ME, Matia EC, Ciuro FP, et al. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation* 2008; 85: 1849.
- 183.**Fishman JA. Pneumocystis carinii and parasitic infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1005.
- 184.**Lake KD. Management of drug interactions with cyclosporine. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 110.
- 185.**Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002; 73: 63-67.
- 186.**Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, Kauffman CA, Huckabee C, Cloud GA, Dismukes WE, Karchmer AW. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2006; 6: 386-391.
- 187.**Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, Moreno E, Noriega AR, Paya CV. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174: 583-588.
- 188.**Fortún J, Martín-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, Aragón C, Blanes M, San Juan R, Gavaldá J, Llinares P. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87: 424-435.

- 189.**Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003; 76: 977-983.
- 190.**Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JG, et al. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 588-595.
- 191.**Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131: 729-737.
- 192.**Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006; 12: 850-858.
- 193.**Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous / oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 688-695.
- 194.**Lautenschlager I, Loginov R, Mäkisalo H, Höckerstedt K. Prospective study on CMV-reactivations under preemptive strategy in CMV-seropositive adult liver transplant recipients. *J Clin Virol* 2013; 57: 50-53.
- 195.**Levitsky J, Singh N, Wagener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison MG. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 158-161.
- 196.**Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(4): 93.
- 197.**Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333.
- 198.**Park JM, Lake KD, Arenas JD, Fontana RJ. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 112-116.

- 199.** Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group: efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
- 200.** Shiley K, Gasink L, Barton T, et al. Increased incidence of cytomegalovirus infection in high risk liver transplant recipients receiving valganciclovir prophylaxis versus ganciclovir prophylaxis. *Liver Transplant*. 2009;15: 963-967
- 201.** Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, Razonable RR. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 840-846.
- 202.** Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant* 2008; 8: 2111-2118.
- 203.** Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228-1237.
- 204.** Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, Abramowicz D, Ives JA, Farhan M, Peeters P. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90: 1427-1431.
- 205.** Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 870.
- 206.** Slifkin M, Ruthazer R, Freeman R, et al. Impact of cytomegalovirus prophylaxis on rejection following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1597.

- 207.**Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010; 70: 965-981.
- 208.**Lopez MJ, Thomas S. Immunization of children after solid organ transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 1435-1449.
- 209.**Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4: 311.
- 210.**Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 44.
- 211.**Burbach G, Bienzle U, Stark K, et al. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 753.
- 212.**Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, et al. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1192.
- 213.**Gavalda J, Meije Y, Fortun J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 7: 27–48.
- 214.**Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, Sgarabotto D, Tuncer M, Noronha IL, Hartmann A. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106-2113.
- 215.**Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, Bignamini A, Töz H, Dittmer I, Montejo M, Hartmann A. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1205-1213.
- 216.**Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356: 645-649.
- 217.**Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 689-712.

- 218.**Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients.
- 219.**Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: Updates on clinical management. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31): 10658-10667.
- 220.**Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984; 1(8377): 583-587.
- 221.**Green M, Michaels MG. Infections in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Journal of the Pediatric* 2012; 2; 144-151.
- 222.**Neyzi O, Binyildiz P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. *İstanbul Tıp Fak Mecm* 1978; 41: 3-22.
- 223.**McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing and immunospressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 284-294.
- 224.**Venick R, Farmer D, Mc Diarmid S. Predictors of Survival Following Liver Transplantation in Infants: A Single Center Analysis of over 200 Cases. *Transplantation* 2010; 89(5): 600-605.
- 225.**Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, et al. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 7-13.
- 226.**Haseli N, Hassanzadeh J, Dehghani SM, Bahador, A, Hosseini, SAM. Long-term survival and its related factors in pediatric liver transplant recipients of shiraz transplant center, shiraz, İnan in 2012. *Hepatitis monthly* 2013; 13(7): 10257.
- 227.**Evans IV, Belle SH, Wei Y, Penovich C, Ruppert K, Detre KM, et al. Posttransplantation growth among pediatric recipients of liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 480-485.
- 228.**Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, et al. Posttransplantation growth in pediatric liver recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 1040-1055.

- 229.**Çakır M. Çocuklarda Karaciğer Naklinden Sonra Büyümenin Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 2009.
- 230.**Lee V, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-Year Survivors of Pediatric Liver Transplantation: Report on 461 Children From a North American Multicenter Registry. *Pediatrics* 2008; 122: 1128-1135.
- 231.**Kanmaz T, Yankol Y, Mecit N, Durmaz Ö, Acarli K, Kalayoğlu M. Pediatric liver transplantation: A single center Study of 100 Consecutive Patients. *Experimental and Clinical Transplantation* 2014; 12: 41-45.
- 232.**Tiao G M, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery* 2006; 15: 218.
- 233.**Sunku B, Salvalaggio PR, Donaldson JS, Rigsby CK, Neighbors K, Superina RA, Alonso EM. Outcomes and risk factors for failure of radiologic treatment of biliary strictures in pediatric liver transplantation recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 821-826.
- 234.**Tannuci AC, Gibelli NE, Ricardi LR. Living related donor liver transplantation in children. *Transplant Proc.* 2011; 43(1): 161-164.
- 235.**Mc Diarmid SV. Liver Transplantation: The Pediatric Challenge. *Clinic in Liver Disease* 2000; 4: 879-927.
- 236.**Newell KA, Milis JM, Bruce DS, et al. An analysis of hepatic retransplantation in children. *Transplantation* 1998; 65: 1172.
- 237.**Eckhoff DE, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, Ploeg RJ, Judd RH, Belzer FO, Kalayoglu M. 100 Consecutive liver transplants in infants and children: An 8-year experience *J Pediatr Surg.* 1994; 29(8): 1135-1139.
- 238.**Piselli P, Zanfi C, Corazza V. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 1950–1952.
- 239.**Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: Single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 608-615.
- 240.**Nafagy-Hega H, Elgendy H, Moghazy WE, et al. Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: An 11 year single-center experience. *Liver Transpl.* 2011; 17(8): 976-984.

- 241.** Rice JC, Safdar N; AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9(4): 267-272.
- 242.** Chen TC, Lin PC, Chi CY, et al. Infection in liver transplant recipients--analysis of 68 cases at teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 3039.
- 243.** Juntermanns B, Manka P, Hoyer DP, Kaiser GM, Radunz S, Pracht W. Et al Infectious complications in the era of MELD. *Annals of transplantation,* 2015; 20: 297-302.
- 244.** Avkan-Oguz V, Özkardesler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, Kose H, Astarcioglu I, Karademir S. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(7): 2858.
- 245.** Kim SI, Kim YJ, Choi JY, Yoon SK, Choi HJ, Na GH, You YK, Kim DG, Kang MW. Strategies to reduce infectious complication using epidemiologic data analysis. *Transplant Proc.* 2013; 45(8): 3061-3064.
- 246.** Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, Uemoto S. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition.* 2012; 28(11-12): 1104-1108.
- 247.** Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition.* 2002; 18(11-12): 978-986.
- 248.** Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc.* 1990; 22(4): 1560-1563.
- 249.** Li C, Wen TF, Mi K, Wang C, Yan LN, Li B. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2012; 18(16): 1975-1980.
- 250.** Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, Robinson CA. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1729-1733.

- 251.** Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995; 59: 851-859.
- 252.** Saner FH, Olde Damink SW, Pavlakovic G, van den Broek MA, Rath PM, Sotiropoulos GC, Radtke A, Canbay A, Paul A, Nadalin S, Malagó M, Broelsch CE. Pulmonary and Blood Stream Infections in Adult Living Donor and Cadaveric Liver Transplant Patients. *Transplantation* 2008; 85(11): 1564-1568.
- 253.** Fortun J, Martin-davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;52: 813-819.
- 254.** Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14(5): 375-382.

9. EKLER

EK-1: Hasta bilgileri kayıt formu örneği

Pediyatrik karaciğer nakil hastasının değerlendirilmesi			
Adı-Soyadı:	Cinsiyeti:	Başvuru Tarihi :	
Doğum Tarihi:		Nakil Tarihi :	
Tanı:		Nakil yaşı :.....ay	
<u>Nakil öncesi</u>			
Kilo:.....kg	Boy:.....cm	Kilo Z skoru:.....SD	Boy Z skoru:.....SD
Child Pugh skoru:	Child skor evresi:	PELD/MELD skor:	
Ensefalopati: var / yok	Var ise evresi:	Batında asit: var / yok	
Ekokardiyografi: var / yok		Varsa sonuç: Normal / HPS / KKH	
Nakil aciliyeti: acil / elektif		Donör tipi: Canlı / Kadavra	
Hastanede yatış süresi:.....gün			
EBV Serolojisi: Negatif / Pozitif		CMV Serolojisi: Negatif / Pozitif	
Kültürde üreme: var / yok	varsa üreme bölgesi:	varsa etkeni:	
<u>Nakil sonrası</u>			
Yoğun bakımda yatış süresi:.....gün		Serviste yatış süresi:.....gün	
İmmünsüpresif tedavi: takrolimus / siklosporin		ilaç sayısı: tekli / çoklu	
Aldığı immünsüpresif ilaçlar:		immünsüpresif tedavi değişikliği: var / yok	
Cerrahi komplikasyon: var / yok		varsa türü: vasküler / biliyer	
Bogota: var / yok	ostomi: var / yok	Relaparotomi: var / yok	varsa sayısı:
Retransplantasyon: var / yok		Son durum: ex / yaşayan	
Yaşam süresi:.....gün		Ölüm dönemi: 1.dönem / 2.dönem / 3.dönem	
<u>Nakil sonrası 1. Ay</u>			
Bakteriyel enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Viral enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Mantar enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
<u>Nakil sonrası 1-6. Ay</u>			
Bakteriyel enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Viral enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Mantar enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
<u>Nakil sonrası 6.ay <</u>			
Bakteriyel enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Viral enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı:
Mantar enfeksiyonu: Var / Yok	Varsa; üreme bölgesi:	etken:	sayı: